

Baggrundsnotat for medicinsk parenteral behandling af anæmi hos nyreinsufficiente patienter

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for Medicinsk behandling af anæmi under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	19. januar 2015	Version: 1.0 Dok.nr: 183949 Offentliggjort: januar 2015

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 Resumé	2
3 Baggrund	3
4 Lægemidler	5
5 Metode	5
6 Vurdering af lægemidlerne	7
7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	16
8 Kriterier for igangsætning af behandling	17
9 Monitorering af effekten	18
10 Kriterier for skift af behandling	19
11 Kriterier for seponering af behandling	19
12 Algoritme	20
13 Monitorering af lægemiddelforbruget	21
14 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	22
15 Bilag	22
16 Referencer	22

1 Formål

Formålet med det aktuelle baggrundsnotat er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for medicinsk parenteral behandling af anæmi hos nyreinsufficiente patienter.

RADS har ikke medtaget peroral jernbehandling ligesom RADS ikke har forholdt sig til behandling af renal anæmi hos børn. Baggrundsnotatet vil danne basis for lægemiddel-rekommandationen ved en beskrivelse af, hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

2 Resumé

Formål: At fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for brug af Erythropoiesis stimulerende lægemidler (ESA) og parenterale jernpræparater hos voksne nyreinsufficiente patienter.

Metode: Anbefalingerne er baseret på KDIGO guideline samt de nye data fra publicerede studier, som er vurderet i henhold til GRADE.

Konklusion:

RADS anbefaler

- Til ambulante patienter (CKD-ND, PD og HHD) anbefales høj-dosis frem for lav-dosis jernpræparater
- Til patienter i center-HD kan anvendes enten lav-dosis eller høj-dosis jernpræparater
- Til patienter, der ikke er i HD (prædialysepatienter, patienter i PD eller HHD) anbefales langtidsvirkende ESA og at lægemidlet gives subkutant.
- Til patienter i HD kan alle ESA-præparaterne bruges ligeværdigt

2.1 Forkortelser

CERA	Continuerlig erythropoietin receptor aktivator
CKD	Chronic Kidney Disease/Kronisk nyresygdom
CKD-D	Chronic Kidney Disease-Dialyse
CKD-ND	Chronic Kidney Disease-Non-Dialysis
CRP	C-reaktivt protein
CV	Kardiovaskulær
DA	Darbepoietin
DNS	Dansk nefrologisk Selskab
EMA	European Medicines Agency
EPO	Epoetin
ESA	Erythropoiesis stimulerende agents
ESRD	End Stage Renal Disease/terminalt nyresvigt
GFR	Glomerulær Filtrations Rate
Hb	Hæmoglobin
HD	Hæmodialyse
HHD	Hjemmehæmodialyse
HR	Hazard ratio
IV	Intravenøst
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
LVMi	Left ventricular myocardial infarction
PD	Peritonealdialyse
QoL	Livskvalitet
TSAT	Transferrin Saturation
TCI	Transcerebralt insult
S.c	Subcutant

3 Baggrund

3.1 Introduktion

Patienter med kronisk nyrefunktionsnedsættelse/insufficiens udvikler i stort omfang anæmi i takt med, at nyrefunktionen aftager. Hyppigst ses anæmi, når den glomerulære filtrationsrate (GFR) er under 30 ml/min (CKD stadie 4). Visse patientkategorier, så som diabetikere kan udvikle anæmi tidligere og i sværere grad, allerede ved en GFR på 45 ml/min. Årsager til anæmien kan være mange: Jern-mangel, folinsyre- eller B12-vitamin-mangel, hæmolyse, blødning, hyperparathyroidisme, inflammation, infektion, malign sygdom, malnutrition, utilstrækkelig dialyse, anden medicin og endelig, men ikke mindst mangel på erythropoietin. Erythropoietin er et hormon, der stimulerer erythropoiesen (dannelsen af erythrocytterne) i knoglemarven. Hormonet dannes hovedsageligt i nyrerne (90 %). Produktionen stimuleres af nedsat iltindhold i nyrevævet. Med faldende nyrefunktion falder produktionen af erythropoietin og dermed opstår der utilstrækkelig stimulation af erythropoiesen i knoglemarven, med anæmi til følge.

Den del af anæmien, der er forårsaget af erythropoietinmangel, kan behandles med erythropoiese stimulerende agents (ESA), der i Danmark indbefatter, epoetin Beta, epoetin zeta og epoetin alfa, darbepoietin alfa og C.E.R.A, methoxypolyethylenglycol-epoetin beta. Samtlige ESA-præparater kan gives enten s.c eller i.v, men med forskellige intervaller og doseringer.

For at sikre optimal effekt af ESA-behandlingen er det nødvendigt at sikre, at patienten har sufficente jerndepoter. Jern indgår som en nødvendig co-faktor i hæmoglobinsyntesen og i hæmoglobinmolekylets fysiologiske funktion. Den enkelte patients jernstatus bedømmes ved måling af s-jern, s-transferrin (til beregning af jernmætningen) og s-ferritin (depotjern). Patienter med nyreinsufficiens synes at profitere af relativ høj jernmætning og høje ferritin-niveauer i forhold til nyre-raske, da dette alene kan øge hæmoglobinkoncentrationen ved renal anæmi (1). Ofte vælges intravenøs jernbehandling, da absorptionen af peroralt jern kan være nedsat hos patienter med nyreinsufficiens, ikke mindst på grund af lægemiddelinteraktion med andre ofte anvendte præparater til nyrepatienter (eks. fosfatbindere og antacida). Hos jerndepleterede nyrepatienter gives i.v-jern typisk i doser op til 1000 mg for at opnå sufficent jernmætning, men hos enkelte patienter kan lavere eller højere dosering være indiceret. Patienter i kronisk hæmodialyse (HD) vil ofte have brug for jernbehandling givet med faste intervaller for at forhindre udvikling af jernmangel, og for at undgå at jernparametre (jernmætning og ferritin) falder til under et specifikt niveau. Jernmangel hos HD -patienter skyldes blandt andet blodtab ved dialysen og hyppige blodprøver.

3.2 Patientgrundlag

I Danmark var der ved udgangen af 2013 registreret 2515 patienter i dialyse-behandling, fordelt på de forskellige dialyse-modaliteter (center-hæmodialyse(HD), hjemme-HD(HHD), peritonealdialyse (PD)), og der var registreret 2420 nyretransplanterede patienter. Incidensen har været faldende fra 716 per år mellem 2005 og 2009 til 634 i 2013 (2). Der findes ikke nogen præcis registrering, men det skønnes, at op til 90 % af dialysepatienterne behandles med enten ESA, jernpræparater eller begge dele. Det betyder, at skønsmæssigt vil ca. 2300 dialysepatienter være i behandling med ESA-præparater og samme antal vil være i behandling med jern-præparater. De fleste vil være i behandling med begge lægemiddeltyper.

RADS kender ikke til data for antallet af patienter i Danmark med varierende grader af CKD, som ikke er i dialysebehandling, da der ikke findes landsdækkende opgørelser af denne patientgruppe. Derfor findes der ikke præcise data over forbruget af ESA og jern-præparater til disse patienter. Ud fra lokale forbrug af ESA- og intravenøse jernpræparater til ambulante patienter er et forsigtigt skøn fra fagudvalget, at cirka 1,5-1,75 gange så mange ambulante patienter med CKD-ND (ikke-dialyse) behandles med ESA- og/eller intravenøse jernpræparater, det vil sige cirka 3500-4000 patienter på landsplan, heriblandt nyretransplanterede patienter med reduceret graftfunktion. Herudover er et ukendt antal patienter med forskellige grader af CKD-ND i behandling med perorale jern-præparater, men et estimat af dette antal er ikke muligt. Ligeledes er RADS ikke bekendt med data vedrørende incidensen af CKD-ND. Ud fra lokale erfaringer synes incidensen stigende, hvilket er i overensstemmelse med landsdækkende demografiske data, der viser, at den danske population bliver ældre, og antallet af patienter med kroniske sygdomme er stigende.

3.3 Internationale guidelines

RADS har forholdt sig til følgende internationale guideline, som er publiceret:

- KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2012. Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 279–335 (**1**)

Denne guideline er baseret på en systematisk litteraturgennemgang frem til oktober 2010, og suppleret med yderligere foreliggende evidens frem til marts 2012.

KDIGOs anbefalinger vedrørende jernbehandling hos CKD patienter med behandlingskrævende renal anæmi er:

- ved ordination af jern-behandling anbefales opvejning af potentielle fordele ved reduktion af blodtransfusion, ESA-behandling og anæmi-relaterede symptomer overfor mulige risici (anafylaksi/mulige langtidsbivirkninger) (*ikke graded*)
- jernbehandling iværksættes, ved jernmætning ≤ 30 % og ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$ (*kan anvendes, lav evidens*)
- peroral (po) jernbehandling kan forsøges 1-3 mdr. hos CKD patienter, der ikke er i dialyse(*kan anvendes, lav evidens*) IV-jernbehandling anbefales til dialyse-patienter og til CKD patienter, der ikke er i dialyse, hvor responset på peroralt jern er insufficient, eller hvor bivirkningerne er uacceptable. (*kan anvendes, lav evidens*).

KDIGOs anbefalinger vedr. ESA-behandling hos CKD patienter er:

- Opstart af ESA-behandling er sjældent indiceret til patienter med hæmoglobin ≥ 6.2 mmol/l,
- Generelt foreslås ESA behandling ikke til opretholdelse af Hb over 7,1 mmol/l (*kan anvendes, lav evidens*)
- ESA anbefales ikke til *intenderet* hæmoglobin-stigning $>8,1$ mmol/l (*anbefales, høj evidens*)
- Individuel vurdering af behandlingsindikation er væsentlig, idet nogle patienter kan have bedre livskvalitet ved højere hæmoglobin-niveauer og ESA-behandling kan blive aktuel ved hæmoglobin > 6.2 mmol/l. (*ikke graded*)

- ESA bør kun gives med stor forsigtighed (hvis overhovedet) til patienter med aktiv, malign sygdom (*anbefales, moderat evidens*), tidligere malign sygdom (*kan overvejes, lav evidens*) eller tidligere cerebrovaskulært insult (*kan anbefales, moderat evidens*).
- ESA kan gives enten intravenøst eller subcutant til patienter i hæmodialyse (*kan anvendes, lav evidens*)
- ESA foreslås givet subcutant til øvrige CKD patienter (PD eller ikke-dialyse) (*kan anvendes, lav evidens*)
- Valg af ESA-præparat anbefales baseret på farmakokinetik, sikkerhedsprofil, klinisk effekt, pris og tilgængelighed (*kan anbefales, meget lav evidens*).

KDIGOs anbefalinger vedr. blodtransfusioner til CKD- patienter er:

- Blodtransfusioner bør undgås som behandling af kronisk renal anæmi, hvis det er muligt (*kan anbefales, moderat evidens*).
- Transplantationskandidater bør i høj grad undgå blodtransfusioner for at minimere risikoen for immunisering (*anbefales, lav evidens*)
- Blodtransfusioner kan gives, hvor ESA bør undgås (maligne sygdomme, cerebrovaskulært insult) (*kan anvendes, lav evidens*)
- Blodtransfusion bør bero på kliniske symptomer mere end på en hæmoglobin koncentration (*kan anvendes, lav evidens*).

Praksis i Danmark har hidtil stort set været i overensstemmelse med KDIGO-guidelines.

4 Lægemidler

B03XA01: erythropoietin alfa

B03XA01: erythropoietin beta

B03XA01: erythropoietin zeta

B03XA02: darbepoetin alfa

B03XA03: methoxypolyethylenglycol-epoetin beta

B03AC: ferricarboxymaltose

B03AC: ferumoxytol

B03AC: jern (III) hydroid-dextran

B03AC: jern (III)-isomaltosid 1000

B03AC: jern-saccharose

5 Metode

RADS Fagudvalg arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

5.1 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

RADS definerer de kliniske spørgsmål, som styrer litteratursøgningen ud fra PICO:

P(atienter): Hvilke patienter er der tale om?

I(nterventioner): Hvilke lægemidler er der tale om?

C(omparatorer): Hvilken behandling sammenlignes der med?

O(utcomes): Hvordan vurderes lægemidlets effekt og bivirkninger?

RADS har, med udgangspunkt i kommissoriet, defineret følgende kliniske spørgsmål:

Foreligger der evidens for forskelle i klinisk effekt, alvorlige bivirkninger og administrationsmåde mellem de tilgængelige ESA-præparater?

Hvilke doser af de tilgængelige ESA-præparater er ekvipotente med hensyn til effekt og bivirkninger?

Foreligger der evidens for forskelle i klinisk effekt, bivirkninger og administrationsmåde mellem de tilgængelige intravenøse jern-præparater?

Øvrige spørgsmål, der ønskes belyst:

Hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens (GFR <45 ml/min): hvornår er anæmien behandlingskrævende? Hvornår skal den iværksatte behandling pauseres?

Patienter:

Patienter med kronisk nyresygdom (CKD $\geq$ 3)

P1: Patienter med CKD 3-4= CKD-ND= ambulante patienter inkl. prædialysepatienter

P2: Patienter med CKD5D= PD (peritonealdialyse) og HHD (hjemme hæmodialyse)

P3: Patienter med CKD5= center HD (centerdialyse)

Interventioner:

ESA:

I1: Erythropoietin alfa

I2: Erythropoietin beta

I3: Erythropoietin zeta

I4: Darbepoetin alfa

I5: Methoxypolyethylenglycol-epoetin beta

Parenteral jern:

I6: Jern-saccharose

I7: Jern(III)hydroxid dextran

I8: Ferricarboxymaltose

I9: Jern(III)-isomaltosid 1000

I10: Ferumoxytol

Comparatorer:

Sammenligning med en anden af ovenstående interventioner inden for ESA gruppen henholdsvis parenteral jerngruppen eller placebo. Studier, hvor interventionen er sammenlignet med andet ekskluderes (fx ikke-anvendte lægemidler i DK)

Relevante effektmål:

IV-jern

O1: Kliniske markører (Ferritin, TSAT og Hb, reticulocyt-hæmoglobin)

O2: Reticulocytal

O3: Bivirkninger (kort- og langsigtede)

ESA:

O1: Hb

O2: CV outcome (hypertension og/eller arterielle tromboser)

O3: Mortalitet

O4: Livskvalitet (Quality of Life=QoL)

O5: Progression til CKD5D

O6: Transfusionsbehov

O7: Bivirkninger

5.2 Litteratursøgning og – udvælgelse

RADS har taget udgangspunkt i KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2012. Denne retningslinje er blevet vurderet egnet til kildesøgning og evidens. Litteratursøgningen gælder derfor fra de sidst medtagne referencer i KDIGO 2012.

Med udgangspunkt i den valgte retningslinje og på baggrund af de PICO opstillede søgeord blev der 18 og 19. juni 2014 foretaget litteratursøgning i PubMed og Embase.

Søgestreng og resultat af søgning

Detaljeret beskrivelse af de systematiske litteratursøgninger, herunder søgestreng, søgeresultater, inklusion og eksklusion af referencer fremgår af bilag 1 ”litteratursøgning og udvælgelse”.

6 Vurdering af lægemidlerne

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, Fagudvalgets værdier og præferencer, patient-compliance, fordele og ulemper samt aspekter vedr. lægemiddelhåndtering.

6.1 Effekt og bivirkninger

Perorale jernpræparater

Perorale jernpræparater kan anvendes for at undgå anlæggelse af en i.v.-adgang og dermed infusion i potentielle dialyseadgange. Desuden elimineres tidsforbruget til observation, hvilket er påkrævet ved administration af i.v. -jern (pga. risici for anafylaktoide reaktioner).

Perorale jernpræparater er billige og kan bruges til patienter med CKD (ikke dialyse), hvor der konstateres anæmi og relativt lave jern-depoter (ferritin <300-500 µg/l og TSAT <30 %).

Præparaterne indtages oftest 2 gange dagligt eller som 2 tabletter til natten, hvilket fremmer compliance og minimerer interaktion med andre lægemidler. De hyppigste bivirkninger er gastrointestinale gener, primært obstipation. Når per-oral jern-behandling enten ikke tåles eller ikke er tilstrækkeligt, anbefales i.v.-jern til patienter med CKD (ikke-dialyse).

RADS er ikke bekendt med væsentlige forskelle i bivirkninger af forskellige orale jern-præparater. Effekten af de jernpræparater, der er tilført ascorbinsyre, kan muligvis være bedre grundet øget absorptionen fra mave-tarm kanalen, men RADS har ikke vurderet evidensen af dette. Det vurderes, at compliance er god ved fravær af bivirkninger.

Parenterale jernpræparater

De identificerede studier tilfører ikke ny evidens, der ændrer på den foreliggende guideline. Intravenøs jern-behandling (jerncarboxymaltose) er fundet at være mere effektiv end peroral jern målt på hæmoglobin, ferritin og TSAT samt epo-forbrug hos patienter med kronisk nyreinsufficiens, men uden dialyse (3, 4). *Men studierne vurderes af lav evidens.* Et randomiseret studie (FIND_CKD) har vist, at jerncarboxymaltose er lige så effektivt som jernsucrose uden forskelle i bivirkninger (5), *moderat/lav evidens*, ligesom et andet randomiseret studie fandt ferumoxytol og jernsucrose sammenlignelige både i effekt på hæmoglobinstigning og bivirkningsrate over en 5 ugers studieperiode (6) (moderat til lav evidens)

Kun få studier ud over de ovenfor nævnte studier sammenligner præparaterne med hinanden, idet de fleste studier sammenligner med peroral jern, men jvf. KDIGO, er der ikke evidens for forskelle i effekt mellem præparaterne.

På baggrund af gennemgået evidens konkluderer RADS at

- O1 kliniske markører (Ferritin, TSAT og Hb, reticulocyt-hæmoglobin): Alle 5 parenterale jernpræparater, som er tilgængelige, er effektive til behandling af jernmangel hos nyreinsufficente patienter. Der ses en stigning i ferritin, jernmætning og hæmoglobin, også hos patienter, der ikke får ESA-behandling. Ligeledes medfører alle jernpræparaterne en reduktion af ESA-forbruget.
- O2 reticulocytstal: I den gennemgængede litteratur var der ingen studier, der adresserede dette.
- O3 bivirkninger: Alle præparater synes ligeværdige med hensyn til bivirkninger og for alle præparaterne gælder, at der er risiko for udvikling af anafylaksi, og der anbefales en observationsperiode på 30 minutter efter administration for alle præparaterne. For alle præparater frarådes administration til patienter med pågående infektion

Erythropoitin stimulerende lægemidler (ESA)

RADS har identificeret adskillige studier, som understøtter eksisterende guidelines (KDIGO) samt studier, der skønnes at give ny information, som supplerer disse guidelines.

Doseringsintervallet for korttidsvirkende ESA, administreret s.c., er 1-3 x ugentligt, men dette kan udstrækkes til hver anden uge med samme effekt, hvorved antal injektioner reduceres. Det kræver blot 35 % mere Epoetin (7) (*lav evidens*)

Intravenøs administration af ESA foretrækkes til HD patienter, som allerede har en i.v. adgang. To studier understøtter, at dette er yderligere fordelagtigt, idet der blev fundet mindre Hb variabilitet ved i.v. administreret epoetin sammenlignet med s.c administration hos HD patienter (8) (*meget lav evidens.*), og at der ikke kræves ændret/større dosis for at opnå samme effekt af i.v. som s.c. epoetin, når dette gives 2 x ugentligt, og patienterne er optimalt jernbehandlede (9) (*lav evidens*).

Epoetin zeta er et biosimilar af epoetin alfa, og fundet ligeværdigt med dette (10) (*lav evidens*), og (11) (*meget lav evidens*), idet studierne viser, at epoetin alfa kan skiftes til epoetin zeta såvel i.v. som s.c. uden dosisændring og med samme Hb-effekt og sikkerhed i HD patienter.

Epoetin zeta har for ganske nyligt også fået godkendelse til anvendelse hos CKD-ND patienter, og kan ligesom de andre korttidsvirkende ESA'er administreres s.c 1 gang ugentlig eller hver anden uge i vedligeholdelsesfasen. Dette kan dog kræve dosisøgning.

De korttidsvirkende epoetin alfa og beta kan erstattes med det langtidsvirkende darbepoetin alfa uden at effekten kompromitteres. Darbepoetin kan imidlertid gives sjældnere og samtidig i lavere dosering uanset om det administreres s.c. eller i.v. Der er fortsat diskussion vedrørende omregningsfaktoren, når der skiftes fra et epoetin til darbepoetin og visa versa. I den fundne litteratur findes omregningsfaktorer fra 200 til 335. (12; 13;14), (*Evidensen vurderes meget lav for alle 3 studier*), men de understøtter tidligere studier (15), hvor man på trods af den påståede eqvimolare 1:200 omregningsfaktor fandt, at specielt for patienter, som blev konverteret fra >5000 IE epoetin per uge, var omregningsfaktoren fra 250 til 350.

Den kliniske erfaring i Danmark tyder også på, at en omregningsfaktor er væsentligt større end 200 ved skift fra darbepoetin til enten epoetin alfa, -beta eller- zeta, hvor en omregningsfaktor synes nærmere 250-300 for at holde samme hæmoglobin niveau.

Det længst virkende ESA methoxy-polyethylen glycol epoetin beta (CERA) er lige så effektiv som epoetin og darbepoetin, uanset om det gives s.c. eller i.v., og uanset om det er til patienter i dialyse eller ikke dialyse. Der er også samme bivirknings profil, men CERA kan gives sjældnere, nemlig hver 4. uge (16, 17, 18). (*Alle lav evidens*).

Skift fra epoetin eller darbepoetin til CERA hver 2. eller hver 4. uge i.v. eller s.c. ændrer intet på effekten, og kræver færre dosisjusteringer (19,) (*Lav evidens*). Det samme gør sig gældende ved sammenligning mellem CERA og darbepoetin (20). *Dette studie vurderes med moderat evidens*.

CERA opretholder Hb niveauet bedre end darbepoetin ved dosering 1 gang månedlig, trods øget darbepoetin dosis (16) (*lav evidens*).

Tidligere studier (21,22) har fundet øget risiko for CV komplikationer ved middel høj Hb 7,1 – 8,1 mmol/l eller Hæmatocrit (Hct) 34,5-39 %, og der er rejst mistanke om, at høje ESA doser har betydning for denne risiko (23,24). Senere meta- og post-hoc analyser har genfundet, at stigende ESA doser er forbundet med øget all cause mortalitet og CV komplikationer (ingen association til GFR –ændringer) (25)(*lav evidens*), men også at epoetin-doser over 10.000 IE/uge er forbundet med større risiko for CV komplikationer uanset Hb-niveau.

Det konkluderes, at patienter med et lille ESA behov uden risiko kan behandles til Hb over 7,4 mmol/l. (26) (*Lav evidens*). Andre studier (27; 28) finder imidlertid, at store epoetin-alfa doser ≥ 30.000 IE/ uge ikke øger risikoen for død, og middel Hct 34,5–39 % (Hb 7,1- 8,1 mmol/l) ændrer ikke på mortalitet og CV komplikationer, men samme Hb niveau giver heller ikke øget overlevelse eller reduceret risiko for CV komplikationer i ældre HD-patienter med diabetes og CV sygdom (*Begge studier vurderes med meget lav evidens*).

I 5 studier med CKD-ND patienter (29;30;31;32;33) har man imidlertid fundet bedring i hjertefunktion ved højere Hb. Hos patienter med 20-24 % diabetikere og CV sygdom fandt man, at Hb-koncentration 6,8 - 8,1 mmol/l gav bedre bevarelse af hjertefunktionen (29; 30). Hos patienter med *uden* betydende CV sygdom (16-26 %) var en Hb-koncentration omkring 7,4 mmol/l også fordelagtig med hensyn til hjertefunktionen (31). I stort set samme population fandt man, at en Hb-koncentration $\geq 6,8$ mmol/l reducerede risikoen for CV sygdom(32). I samtlige studier var der ingen forskel i bivirkningsprofilen, og i flere af studierne fandt man samtidig, at livskvalitet bedredes (29; 30,31). Hos CKD -ND patienter med CV sygdom (22 % diabetikere) fandtes bedre bevaret nyrefunktion ved Hb 6,8 - 8,1 mmol/l og igen uden ændret bivirkningsprofil (33). Disse resultater kunne tale for, at ESA behandling hos CKD-ND patienter bør iværksættes ved en Hb-koncentration $<6,8$ mmol/l og at koncentrationen holdes over dette niveau.

(*Alle omtalte studier vurderes dog med lav evidens*).

I TREAT studiet (22;34) fandt man en øget risiko for apopleksi blandt CKD-ND patienter med diabetes ved median Hb 7,8 mmol/l. I posthoc analyser af resultaterne fra dette studie har

man søgt forklaring på disse apopleksi tilfælde. Man fandt følgende prædiktorer: darbopoetin-behandling, tidligere apopleksi eller TCI, mere udtalt proteinuri og kendt CV-sygdom (34). I en meta-analyse, hvori TREAT indgår (35) som det største studie, fandtes fortsat øget risiko for apopleksi foruden dialyse -shunt trombose ved højere Hb niveauer. Mortaliteten og risikoen for ESRD var uændret (35) (*De omtalte studier vurderes som lav til moderat*).

I en anden post-hoc analyse af CKD-ND patienter med type 2-diabetes (fra TREAT) fandt man, at disse patienter kan klare sig med minimal eller ingen darbepoetin behandling, hvis de har en Hb-koncentration > 5,6 mmol/l, højere eGFR og mindre proteinuri (36), hvilket indikerer at jo bedre udgangspunkt en patient har jo mindre behov for behandling. (*Studiet vurderes med lav evidens*).

Træthed og nedsat livskvalitet er velkendt hos kronisk nyresyge. Hos ikke hjertesygge HD-patienter fandt man i et studie, at en normalisering af Hb niveau under epoetin-behandling kan have fordelagtig effekt på træthed, og forbedringer i livskvalitet kan være forbundet med et højere body mass index og lavere epoetin-behov (37) (*lav evidens*). I post hoc analyse af TREAT studiet fandt man ligeledes en forbedring i træthed og generel livskvalitet ved korrektion af anæmien med darbepoetin (38) (*Studiet vurderes med moderat evidens*).

På baggrund af gennemgået litteratur konkluderer RADS

- O1 Hb: Alle 5 ESA'er er effektive til at behandle nefrogen anæmi. Der ses stigende hæmoglobin (Hb) efter behandling er påbegyndt (initieringsfasen), og de er alle i stand til at vedligeholde et ønsket hæmoglobinniveau (målniveauet). RADS vurderer, at lægemidlerne er ligeværdige.
- Omregningsfaktoren fra epoetin til darbepoetin og fra darbepoetin til epoetin er ikke entydig. RADS konkluderer, at den snarere ligger på 1 µg darbepoetin:300 IE epoetin end 1 µg:200 IE.
- O2 og O3 CV outcome og mortalitet: Der er stærkest evidens for CV-komplikationer og total mortalitet ved stigende og høje ESA doser, om end der er studier, der peger i modsat retning.
- CKD-ND patienter med og uden hjertesygdomme findes hjertemæssigt at profitere af en Hb-koncentration > 6,8 mmol/l, uden andre CV komplikationer. Yderligere studier til bekræftelse af dette, er påkrævet.
- Øget risiko for apopleksi ved højere Hb-niveauer (>7,1 mmol/l), hvis patienten behandles med ESA (darbepoetin), tidligere har haft apopleksi eller TCI, har mere proteinuri og har kendt CV-sygdom.
- O4 livskvalitet: Hb-niveau mellem 6,8 mmol/l og 8,1 mmol/l er befordrende for bedring af træthed og livskvalitet.
- O5 progression i nyreinsufficiens, inklusiv til CKD5/CKD5D: Der blev hverken fundet association til store ESA doser eller høje Hb niveauer (> 8,1 mmol/l) under ESA behandling.
- O6 blodtransfusion: Behovet for blodtransfusion er klart størst ved lave Hb-niveauer (5,9 – 7,1 mmol/l), bl.a. i initieringsfasen, og aftagende forbrug fandtes ved stigende ESA doser.
- O7 bivirkninger: Bivirkningsprofilen for alle 5 ESA'er er ens. Gennemgående fandtes ingen forskelle i total mortalitet eller CV komplikationer fraset apopleksi, ved sammenligning mellem et lavt Hb-niveau (<6,8 mmol/l) og et moderat Hb-niveau (> 6,8 mmol/l). Enkelte studier fandt overvægt af hypertension og dialyse -shunt trombose blandt registrerede bivirkninger, men uden konsekvent relation til Hb-niveauet.

For gennemgang af studier på IV jernpræparater og erythropoitin stimulerende lægemidler (ESA) henvises til bilag 3 Litteraturgennemgang.

6.2 Værdier og præferencer

- Bivirkninger, risici og patientsikkerhed er meget afgørende for valg af de enkelte lægemidler, både hvad angår jern- og ESA-præparater
- For patienter, der ikke er i HD, tilstræbes færrest mulige doseringstilfælde
- Det anbefales at minimere anlæggelse af i.v.-adgange, hvorfor høj-dosis jernbehandling er at foretrække til ambulante patienter og patienter som ikke er i HD

6.3 Compliance/convenience

IV-jern præparater

For alle i.v.-jern præparater gælder det, at patienterne skal observeres af plejepersonale under og efter administrationen.

For patienter i center-HD er compliance god for alle iv-jern præparater, da de administreres i løbet af raldialysen og observation foregår sideløbende med dialysebehandlingen. For lav-dosis jernpræparater gælder det, at plejepersonalet skal administrere og dokumentere langt flere doser, men fagudvalget vurderer ikke, at dette er afgørende for denne patientpopulation. RADS vurderer således ikke, at der er forskelle med hensyn til compliance eller fordele og ulemper mellem de enkelte præparater, når det gælder denne gruppe af patienter.

For ambulante patienter og patienter i HHD og PD anbefales det, at administrationsintervallet forlænges mest muligt af hensyn til antallet af ambulante besøg og for at minimere anlæggelsen af midlertidige i.v. adgange.

To af de tilgængelige højdosis præparater, jern(III)-isomaltosid 1000 (10%) og ferriccarboxymaltose synes ligeværdige mht. compliance, mens det tredje præparat, ferumoxytol anbefales givet i 2 doseringer med 2-8 dages mellemrum ifald dosis skal op over 500 mg, hvilket kan være en ulempe for ambulante patienter (anlæggelse af i.v.-adgang, tidsforbrug til transport og efterfølgende observation).

Administrationsvarighed for de enkelte i.v.-jern præparater synes ikke at afvige væsentligt fra hinanden. Jern(III)-isomaltosid 1000 og ferriccarboxymaltose kan dog gives som injektioner, mens de øvrige præparater skal gives som infusioner over 15-45 min. Ferriccarboxymaltose givet som injektion kan dog kun gives i doser op til 200 mg som hurtig bolus eller op til 500 mg givet med maximal 100 mg/min, mens højere doser anbefales givet som infusion, og for jern(III)-isomaltosid (10%) anbefales det at give maksimal 50 mg/min ved injektion. Det må påpeges, at jern (III) isomaltosid findes i en lav-dosis formulering (5%), hvor der maksimalt må gives 200 mg ad gangen og højst 1000 mg ugentligt.

Ligeledes gælder det for alle i.v.-jern præparater, at patienten skal observeres mindst 30 min efter afsluttet administration.

Delkonklusion:

- RADS vurderer ikke, at der er forskelle med hensyn til compliance eller fordele og ulemper mellem de enkelte jern præparater når disse anvendes til center-HD, hvorfor lægemidlerne sidestilles
- RADS vurderer at højdosis præparater er at anbefale til ambulante patienter
- RADS vurderer ikke, at de enkelte højdosis præparater er væsentligt forskellige med hensyn til fordele og ulemper samt hvad angår administration og observation.

ESA-præparater

For alle ESA præparaterne gælder det, at de kan gives både s.c og i.v til både ambulante prædialyse patienter samt til patienter i dialysebehandling. Doseringsintervallet og muligheden for s.c administration er af betydning for ambulante prædialysepatienter og PD-patienter, idet s.c injektion 1 gang ugentligt eller sjældnere er at foretrække. Der tilstræbes så få injektioner som muligt afpasset efter den enkelte patients kontrolinterval.

Epoetin alfa-, beta- og zeta er relativt korttidsvirkende og skal gives mere end 1 gang ugentligt, mens det for darbepoetin alfa gælder, at dette præparat kan gives 1 gang ugentlig eller nogle gange hver 2.-4. uge. For methoxy polyethylene glycol epoetin beta gælder det, at dette præparat kan i initieringsfasen gives enten hver 2. uge eller 4. uge, men i vedligeholdelsesfasen hver 4. uge eller 1 gang om måneden.

Ambulante patienter får sprøjterne med EPO udleveret ved de ambulante kontroller, der kan forekomme med varierende interval. Derfor kan antallet af sprøjter, som skal opbevares på køl, være afgørende for valget af præparat.

For patienter i HD er compliance god for alle ESA-præparater, da hyppigere dosering givet i.v ikke har den store betydning for patienten, da medicinen administreres via dialysemaskinen af plejepersonalet.

For darbepoetin alfa gælder det, at der kan være svien ved s.c-injektioner i et sådan omfang, at det kan give compliance problemer. Problemet synes at kunne reduceres betydeligt, ved at præparatet tages ud af køleskabet og opvarmes ved stuetemperatur cirka en halv time før injektionen.

For alle præparater gælder det uden forskel, at patienterne, som skal tage deres injektioner selv hjemme, skal være oplært i injektionsteknik og bekendt med sprøjterne.

Delkonklusion:

- RADS vurderer ikke, at der er forskelle med hensyn til compliance eller fordele og ulemper mellem de enkelte ESA præparater når disse anvendes til center-HD, hvorfor lægemidlerne sidestilles
- RADS vurderer at til ambulante patienter er langtidsvirkende præparater at anbefale
- RADS vurderer ikke, at de langtidsvirkende præparater er væsentligt forskellige med hensyn til fordele og ulemper

6.4 Håndtering af lægemidlerne

I.v jernpræparater:

Der er foretaget en struktureret gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter, som knytter sig til lægemidlerne. De forskellige i.v jernpræparater afviger primært fra hinanden med hensyn til, om de kan gives som bolusinjektion, eller om de skal gives som infusion, og om de kan gives som høj-dosis behandling med lange intervaller (mdr) eller som lav-dosis behandling med hyppige intervaller (dage/uger) for at opnå et sufficient resultat.

Administrationsvarigheden af de enkelte i.v-jern præparater afviger ikke væsentligt fra hinanden. Jern(III)-isomaltosid 1000 og ferriccarboxymaltose kan dog gives som bolusinjektioner, men kun op til en totaldosis pr,500 mg. Injektionshastigheden må ikke overstige henholdsvis 50 mg/min og 100 mg/min. Højere doser skal gives over længere tid (mindst 30 minutter) ligesom de øvrige præparater, der skal gives som infusioner i løbet af 15-45 min.

Ligeledes gælder det for alle i.v.-jern præparaterne, at patienten skal observeres af uddannet personale mindst 30 min efter afsluttet administration. Af denne grund må i.v.-jernpræparater ikke udleveres til administration af patienten selv i hjemmet.

De parenterale jernpræparater er under skærpet overvågning af det Europæiske Lægemiddelagentur – EMA jf. EMA Commission decision of referral of Intravenous iron-containing medicinal products 13.9.2013 (Article 31 of Directive 2001/83/EC) (41)

Delkonklusion:

RADS konkluderer, at lægemidlerne kan ligestilles.

ESA præparater:

Der er foretaget en struktureret gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter, som knytter sig til lægemidlerne.

Præparaterne er på en række punkter forskellige, bl.a. med hensyn administrationsmåde og opbevaring.

Præparaterne er markedsført som injektionsvæsker i forskellige styrker og dispenseringsformer (f.eks. forfyldte sprøjter og penne). Styrkeangivelsen er forskellig, idet nogle præparaters styrke er angivet i IU og andre i mikrogram. Styrkeangivelsen kan endvidere være opgivet i faktisk indhold i pen/sprøjte eller i en koncentration pr. ml efterfulgt af antal ml i pen/sprøjte.

RADS vurderer, at devicet (sprøjte/pen) ikke er afgørende overordnet set. Det kan være relevant for patienterne f.eks. ved selvadministration af lægemidlet subkutant, at der er adgang til flere forskellige præparat styrker.

Den kliniske betydning af en eventuel over- eller underdosering kan være ganske betydende. De enkelte præparater forefindes alle i mange forskellige doser i forfyldte sprøjter eller penne, og emballeret i forskellige farver svarende hertil, hvilket reducerer forvekslingsrisici.

Administrationsmåden er for alle præparaterne injektion enten intravenøst eller subkutant.

Produktet gives ufortyndet, hvorfor der ikke er behov for i.v.-vejledninger med hensyn til opblanding.

Samtlige præparater skal opbevares i køleskab ved 2-8°C. Holdbarheden er forskellig for præparaterne og varierer fra 24 måneder til 36 måneder. Der er også forskel på holdbarheden, når præparaterne er taget ud af køleskab dvs. når præparatet udsættes for temperaturer over 8°C. Sidstnævnte er især relevant i relation til patienter, der behandles i eget hjem, da lægemidlet skal transporteres hjem fra sygehuset.

Delkonklusion:

RADS konkluderer, at lægemidlerne kan ligestilles

6.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

RADS konkluderer vedrørende **jernpræparater**:

- At peroral jern kan anvendes til ambulante ikke-dialyse patienter efter individuel vurdering. Ved bivirkninger eller manglende effekt skiftes til et i.v.-jernpræparat
- Til patienter i dialysebehandling (alle former) anbefales i.v.-jernbehandling
- At der ikke er forskelle i effektiviteten mellem de enkelte i.v.-jernpræparater, hvorfor lægemidlerne er ligestillet
- At der ikke er holdepunkt for væsentlige forskelle i bivirkninger og risici mellem de tilgængelige jernpræparater, hvorfor lægemidlerne er ligestillet
- Frekvensen af injektion/infusion relateret til personalets tidsforbrug og om præparaterne kan gives som injektion eller infusion, vurderes mindre afgørende

RADS anbefaler vedrørende i.v. jernpræparater

- Til ambulante patienter (CKD-ND, PD og HHD) anbefales høj-dosis frem for lav-dosis jernpræparater, idet disse præparater kan gives som enkeltstående bolus administrationer med månedlange intervaller. Derved minimeres antallet af midlertidige i.v adgange og tidsforbrug for fremmøde for denne gruppe af patienter, hvilket RADS finder af væsentlig betydning.
- Til patienter i center-HD kan anvendes enten lav-dosis eller høj-dosis jernpræparater.

RADS konkluderer vedrørende **ESA præparater**:

- At de foreliggende ESA-præparater er ligeværdige med hensyn til effekt og bivirkninger, hvorfor lægemidlerne ligestilles
- At patient compliance og patient ulemper er afgørende for valget af præparat afhængig af om patienten er i ambulant regi, hjemme dialyse eller center dialyse

RADS anbefaler vedrørende ESA præparater

- Til patienter, der *ikke* er i HD (prædialysepatienter, patienter i PD eller HHD) anbefales langtidsvirkende ESA (darbepoetin alfa eller methoxypolyethyleneglycol epoetin beta) og at lægemidlet gives subkutant. Disse præparater kan gives med længere intervaller og giver mulighed for administration i forbindelse med patienternes ambulante kontroller hver 4 eller 8. uge
- Til patienter i HD kan alle ESA-præparaterne bruges ligeværdigt. Præparater med kortere halveringstid (erythropoetin alfa, beta og zeta) skal administreres oftere, men det vurderes som mindre afgørende for præparatvalget for patienter i HD

I.v jernbehandling

	CKD-ND, HHD og PD	HD
Anbefales	Ferricarbonylmaltose (C) eller Jern(III)-isomaltosid 1000 (10 %) (D)	Jern-saccharose (A) eller Jern (III)hydroxid dextran (B) eller Ferricarbonylmaltose (C) eller Jern(III)-isomaltosid 1000 (10 %) (D) eller Jern(III)-isomaltosid 1000 (5 %) (E) eller Ferumoxytol (F)
Kan overvejes	Ferumoxytol (F)	
Kan ikke anbefales rutinemæssigt	Jern-saccharose (A) Jern (III)hydroxid dextran (B)	
Kan ikke anbefales	Jern (III)-isomaltosid 1000(5 %) (E)	

ESA behandling

	CKD-ND, HHD og PD	HD
Anbefales	Darbepoetin alfa (D) eller Methoxypolyethylen (E) glycol-epoetin beta	Erythropoietin alfa (A) eller Erythropoietin beta (B) eller Erythropoietin zeta (C) eller Darbepoetin alfa (D) eller Methoxypolyethylen (E) glycol-epoetin beta
Kan overvejes		
Kan ikke anbefales rutinemæssigt	Erythropoietin alfa, beta og zeta (A og B og C)	
Kan ikke anbefales		

7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Lægemiddel	Dosis	Behandlingsvarighed	Sammenligningsvolumen
Jern-saccharose	100 mg	livslang	100 mg
Jern(III)hydroxid dextran	100 mg	livslang	100 mg
Ferriccarboxymaltose	100 mg	livslang	100 mg
Ferumoxytol	100 mg	livslang	100 mg
Jern (III)-isomaltosid 1000	100 mg	livslang	100 mg

Lægemiddel	Dosis	Behandlingsvarighed	Sammenligningsvolumen (måned)
Darbepoetin alfa	40 µg/uge	livslang	160 mcg
Erythropoietin alfa, beta, zeta	12000 IE/uge	livslang	48000 IE
Methoxypolyethylen glycol-epoetin beta (CERA)	200µg/måned	livslang	200mcg

RADS har, på basis af litteraturgennemgangen og den klinisk praksis, anvendt en omregningsfaktor 300, hvilket betyder 1µg darbepoetin:300 IE epoetin.

RADS har valgt 40 µg darbepoetin/uge svarende til 200 µg methoxypolyethylenglycol-epoetin beta/måned, svarende til 12000 IE epoetin/uge.

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når Fagudvalgets konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper:

Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind efter.

8 Kriterier for igangsætning af behandling

Målgruppe: Voksne patienter med CKD 3- 5 samt CKD5D.

Diagnosen nefrogen anæmi sikres inden jern og ESA behandling påbegyndes og følgende blodprøver bør foreligge: Hæmoglobin, jernmætning (TSAT %), jern, ferritin, transferrin, reticulocytter MCV, MCHC, folat, cobalamin, evt. methylmalonat

I.v jern

- I.v-jernbehandling igangsættes, når der ønskes en stigning i hæmoglobin og hvor peroral jern har haft manglende effekt, bivirkninger eller vurderes utilstrækkeligt, og S-ferritin ≤ 500 mg/l og TSAT (jernmætning) ≤ 30 % (*lav evidens*)

Effekten af jerntilførsel vurderes inden ESA behandling initieres.

ESA:

- ESA behandling igangsættes generelt ved Hb $< 6,2$ mmol/l efter sikring af optimale jerndepoter. Individualisering er imidlertid vigtig, da ESA behandlingsstart ved Hb $> 6,2$ mmol/L kan være afgørende for nogle patienters livskvalitet, men også for reduktion/eliminering af eventuelle symptomer, som angina, klaudicatio og åndenød,
- Før beslutningen om Hb niveau for ESA start, overvejes fordele og ulemper

Kriterier for blodtransfusion

Fagudvalget anbefaler generelt at patienter med kronisk nyresygdom transfunderes iht. "National Klinisk Retningslinje om Indikation for Transfusion med Blodkomponenter",

Sundhedsstyrelsen 2014. Dog anbefales altid individuel vurdering, da kronisk nyresygdom oftest er karakteriseret ved øget forekomst af kardiovaskulære sygdomme, hvorfor blodtransfusion ved højere hæmoglobin-niveauer end angivet i den Nationale Kliniske Retningslinje kan have væsentlig betydning for livskvalitet hos den enkelte patient.

9 Monitorering af effekten

I.v jern og ESAs:

Behandlingseffekten kontrolleres ved måling af B-hæmoglobin, P-jern, P-transferrin, P-ferritin og B-retikulocytal. Der bør gå en uge eller længere mellem sidste intravenøse jern dosis og måling af ferritin.

Der tilstræbes generelt et hæmoglobin niveau mellem 6,2 og 7,1 mmol/l under pågående ESA behandling men med skærpet opmærksomhed på den individuelle patients behov, herunder livskvalitet og komorbiditet.

Behandlingsmål ved iv-jern: Der tilstræbes et ferritin-niveau mellem 300 og 500 ng/ml og/eller en jernmætning mellem 30 % og 50 %. Dette ferritin-niveau kan kun sjældent opnås ved peroral behandling (3). Ofte er i.v jernbehandling alene, tilstrækkelig til at øge Hb-niveauet med 0,6 mmol/l.

Hyppighed af biokemisk kontrol vurderes individuelt, men ved justering i ESA dosis måles Hb ferritin og TSAT oftest 1 gang månedligt. Ligeledes tilstræbes det, at dosis af i.v jern eller ESA ikke justeres oftere end 1 gang pr. måned.

De biokemiske kontroller foregår oftest med længere intervaller ved patienter i PD eller HDD eller i CKD-ND.

HD:

Patienter i behandling med i.v jern eller ESA:

Mindst hver måned: Hæmoglobin, CRP.

Mindst hver 3. måned: TSAT, ferritin.

Hver 6. måned: Cobalamin, folat.

Manglende behandlingsrespons: Justering af ESA-dosis bør ikke foretages oftere end hver 4. uge. Ved mistanke om behandlings refraktær anæmi (ESA resistens) skal patienten klinisk vurderes og relevante undersøgelser foretages, ligesom risikoen for den sjældne tilstand Pure Red Cell Aplasi (PRCA) må have i mente.

Patienter med aktuel infektion (defineret som en tilstand hvor antibiotika er påkrævet) bør holde pause med i.v jern behandling indtil infektionen er i ro, da jern synes at være betydende for vækst af bakterier, vira og parasitter, hvorfor administration af jern kan forværre en infektion.

10 Kriterier for skift af behandling

I.v jern: Ved mistanke om bivirkninger til i.v jernbehandling vælges primært dosisreduktion. En patient som har reageret med verificeret anafylaksi over for et i.v jern præparat kan med forsigtighed og under nøje observation forsøges skiftet til et i.v jernpræparat med en anden biokemisk sammensætning. Det er også muligt at forsøge om en peroral behandling er tilstrækkelig inden skift til alternativt i.v jernpræparat.

Patienter som ændrer dialysemodalitet: Skift fra PD eller HDD til HD kan betyde skift fra høj-dosis til lav-dosis i.v-jern præparat.

Skift fra HD til HDD eller PD kan betyde skift til fra lav til høj-dosis i.v jern præparat for at reducere antallet af infusioner.

ESA: Ved mistanke om bivirkning til ESA præparat pauseres behandlingen. Såfremt bivirkningerne forsvinder, er det sandsynliggjort at bivirkningerne er udløst af det primære ESA præparat. Herefter kan det udløsende ESA præparat skiftes ud med et andet ESA præparat efter eget valg.

Skift fra center-HD til HHD ændrer ikke nødvendigvis ESA præparat, men kan betyde skift fra kortidsvirkende til langtidsvirkende ESA-præparat. Skift til PD vil oftest med fordel medføre skift til langtidsvirkende ESA.

11 Kriterier for seponering af behandling

I.v jern: Behandlingen reduceres/pauseres når s-ferritin > 500 ng/ml eller TSAT > 50 % eller hvis hæmoglobin på i.v jern alene stiger til >8 mmol/l.

Fortolkning af ferritin niveauer vanskeliggøres hos patienter med underliggende inflammatoriske tilstande, da ferritin som fase-reaktant ikke altid afspejler jern-depotet alene eller responset på jern-behandling. Ved fravær af klinisk oplagt infektion kan måling af CRP være brugbar i differentialdiagnostisk øjemed.

ESA: I klinisk praksis svinger HB let over og under et ønsket niveau ved gentagne målinger, og ESA dosisjustering bør derfor foretages med dette in mente. Dosisjustering bør være afhængig af Hb stigningen, stabiliteten af Hb-niveauet og frekvensen af Hb kontrollen. Det mindste interval mellem ESA dosisjusteringer er generelt 2 uger, fordi effekten af de fleste dosisændringer ikke ses inden for en kortere periode. ESA dosis bør reduceres snarere end pauseres/seponeres ved behov for nedjustering. Pausering af ESA dosis, specielt for en længere periode kan medføre et forsinket fald i Hb under ønsket målområde (som 6,2-7,1 mmol/l). Dette kan starte en periodisk udsving af Hb over og under dette Hb-målområde, hvilket er ugunstigt, da Hb variabilitet har vist sig at være en uafhængig prediktor for mortalitet (39). Der anbefales derfor:

- Ved stigende Hb > 1,2 mmol/l per måned eller ved vedvarende Hb over ønsket mål-Hb, reduceres ESA dosis med ca. 25 % med henblik på at opretholde stabilt ønsket Hb niveau.
- Ved stigende Hb > 0,6 mmol/l per måned, men < 1,2 mmol/l per måned gentages Hb bestemmelsen, inden ændret ESA dosis.
- Hvis pausering af ESA behandling: Hb kontrolleres ugentligt eller hver 2. uge, og ESA behandlingen genoptages så snart Hb niveauet igen begynder at falde. Dette dog i reduceret dosis, ca. 25 % af den tidligere dosis.

12 Algoritme

Nedenstående algoritme er baseret på 2013 tal fra Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister(2).

Der er ikke et præcist tal for hvor mange ikke-dialyse patienter der findes i regionerne, hvorfor disse ikke er medtaget.

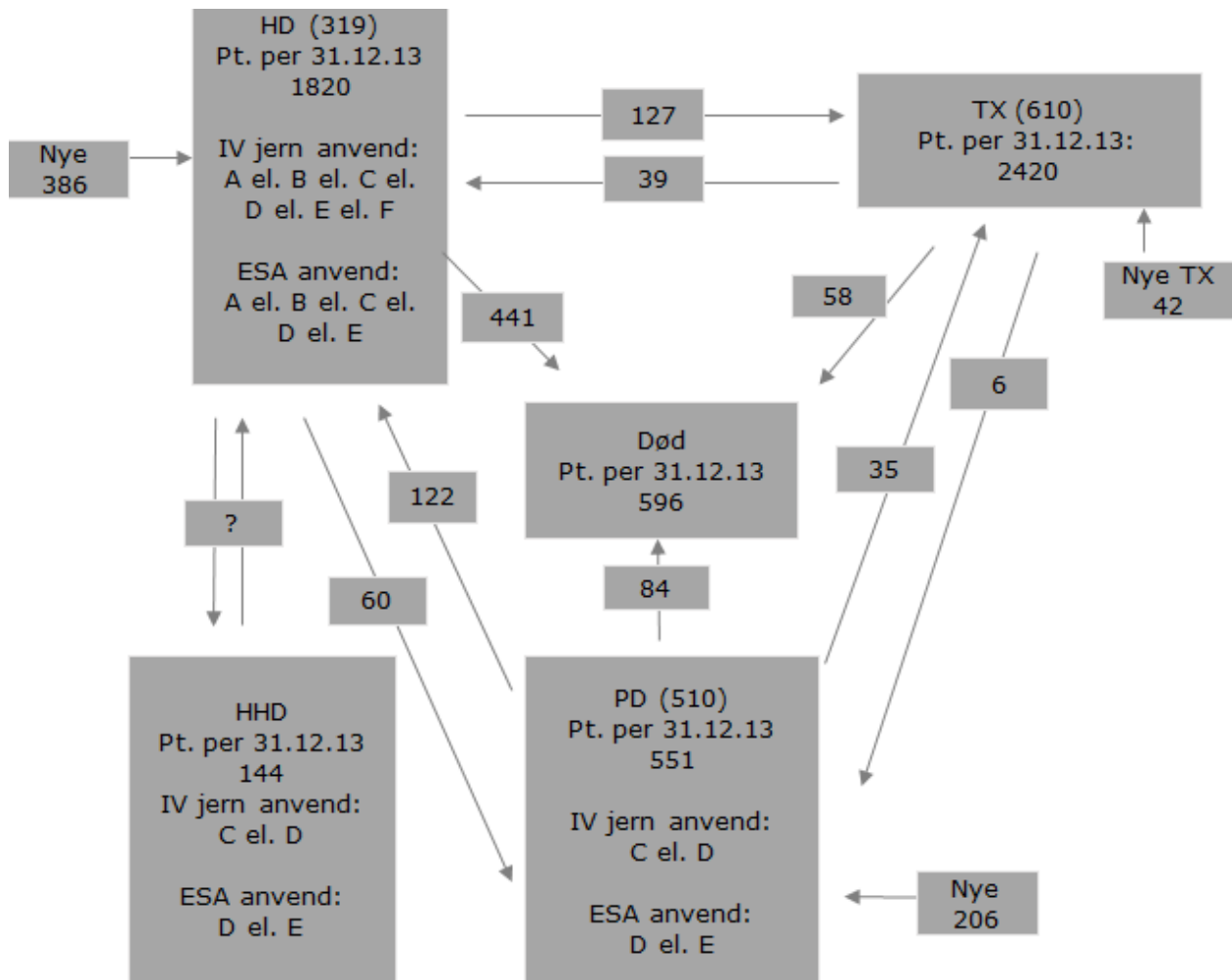
Der foreligger ikke tal for hvor mange HHD patienter der går til henholdsvis HD og PD .

Prævalensen (CKD5D) = 2515 patienter og incidens (CKD5D) = 634 patienter.
Patienterne fordeler sig på:

P1: CKD-ND i alt 3500-4000 patienter
P2: PD patienter 551 og HHD patienter 144
P3: Center-HD patienter 1820

Forløbsskift i løbet af 2013 (2)

Diagnose kode i (parentes)
Pt.: Patienter



13 Monitorering af lægemiddelforbruget

I.v jernpræparater

Vejledningen vil for de parenterale jernpræparater omfatte alle patienter, dvs. såvel nydiagnosticerede patienter som de igangværende patienter skal behandling kan behandles med det anbefalede i.v. jernpræparat.

Fagudvalget vurderer at 80 % af alle patienter som er i behandling med parenteral jernpræparat kan behandles med de anbefalede præparater afhængig af hvilken gruppe (CKD-ND, PD, HHD eller center-HD) patienter tilhører.

Der kan ske skift af præparat ved forløbsskift.

Monitoreringen kan finde sted på basis af forbrugstal baseret på en gennemsnitsdosis for de respektive patientgrupper.

ESA præparater

Vejledningen vil for ESA præparaterne omfatte alle nye patienter, og ikke patienter i igangværende ESA behandling, idet en omstilling vil kræve fornyet blodprøver for justering til rette dosis grundet en ikke entydig dosisomregning og for nogle patienter et eventuel skift af device. Derfor anbefaler RADS som udgangspunkt kun nye patienter omfattes af denne vejledning.

Fagudvalget vurderer at 80 % af de patienter som skal behandles med et ESA præparat kan behandles med de anbefalede præparater afhængig af hvilken gruppe (CKD-ND, PD, HHD eller center-HD) patienter tilhører.

Der kan ske skift af præparat ved forløbsskift.

Såfremt ændringer i præparat valg ønskes monitoreret vil dette kræve en særlig registrering på CPR nr. niveau.

14 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS forventer at revidere baggrundsnotatet efter 3 år. Eventuelle nye lægemidler eller nye indikationer kan blive inkluderet tidligere jf. Notat.

15 Bilag

Bilag 1:Litteratursøgning og udvælgelse

Bilag 2:Oversigt over lægemidlerne

Bilag 3:Litteraturgennemgang

16 Referencer

1. KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcome) Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2012. Kidney inter,Suppl. 2012; 2: 279–335.
2. Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (DNSL). Årsrapport 2013.
3. Qunibi WY, Martinez C, Smith M, Benjamin J, Mangione A, Roger SD. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26(5):1599-607.
4. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29(11):2075-84.
5. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Buerkert J, Hamerski D, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29(4):833-42.
6. MacDougall I, Strauss WE, McLaughlin J, Zhu L, Dellenna F, Hertel J. A randomized Comparison of Ferumoxytol and Iron Sucrose for Treating Iron Deficiency Anemia in Patients with CKD. Clin. J Am Soc Nephrol 2014; 9: 705-712
7. Pergola PE, Gartenberg G, Fu M, Wolfson M, Rao S, Bowers P. A randomized controlled study of weekly and biweekly dosing of epoetin alfa in CKD patients with anemia.Clin J AM Soc Nephrol 2009;4:1731-1740
8. Patel T, Hirter A, Kaufman J, Keithi-Reddy SR, Reda D, Singh A. Route of epoetin administration influences hemoglobin variability in hemodialysis patients. Am J Nephrol. 2009; 29(6):532-7.

9. Steffensen GK, Stergaard O. Administration of the same dose of epoetin-beta intravenously and subcutaneously to patients with renal anaemia. *Scand J Urol Nephrol*. 2011; 45(6):461-9.
10. Krivoshiev S, Wizemann V, Czekalski S, Schiller A, Pljesa S, Wolf-Pflugmann M, et al. Therapeutic equivalence of epoetin zeta and alfa, administered subcutaneously, for maintenance treatment of renal anemia. *Adv Ther*. 2010; 27(2):105-17.
11. Wiecek A, Ahmed I, Scigalla P, Koytchev R. Switching epoetin alfa and epoetin zeta in patients with renal anemia on dialysis: Posthoc analysis. *Adv Ther*. 2010;27(12):941-52.
12. Carrao G, Giorgi LD, Scaparrotta G, Terrassan M, Tineo M, Calo L, et al. Epoetin- α /darbepoetin- α switch in haemodialysis patients: single centre trial to evaluate the treatment efficacy in achieving haemoglobin target levels and optimisation of cost/efficacy ratio. *European Journal of Hospital Pharmacy Science*. 2011;17(3):89-94.
13. Chazot C, Terrat JC, Dumoulin A, Ang KS, Gassia JP, Chedid K, et al. Randomized equivalence study evaluating the possibility of switching hemodialysis patients receiving subcutaneous human erythropoietin directly to intravenous darbepoetin alfa. *Ann Pharmacother*. 2009; 43(2):228-34.
14. Fang YW, Chang CH. Subcutaneous administration of darbepoetin alfa effectively maintains hemoglobin concentrations at extended dose intervals in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2009; 29(2):199-203.
15. Bock HA, Hirt-Minkowski P, Brünisholz M et al For the Swiss EFIXNES Trial Investigators. Darbepoetin alpha in lower-than equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:301-308
16. Carrera F, Lok CE, De Francisco A, Locatelli F, Mann JFE, Canaud B, et al. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: A randomized comparative trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010; 25(12):4009-17.
17. Kessler M, Martinez-Castelao A, Siamopoulos KC, Villa G, Spinowitz B, Dougherty FC, et al. C.E.R.A. once every 4 weeks in patients with chronic kidney disease not on dialysis: The ARCTOS extension study. *Hemodial Int*. 2010; 14(2):233-9.
18. Locatelli F, Mann JF, Aldigier JC, Sanz Guajardo D, Schmidt R, Van Vlem B, et al. C.E.R.A. safety profile: a pooled analysis in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2010; 73(2):94-103.
19. Mann JFE, de Francisco A, Nassar G, Canaud B. Fewer dose changes with once-monthly C.E.R.A. in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2011; 76(1):9-15
20. Roger SD, Locatelli F, Woitas RP, Laville M, Tobe SW, Provenzano R, et al. C.E.R.A. once every 4 weeks corrects anaemia and maintains haemoglobin in patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(12):3980-6.
21. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98
22. Pfeffer, M. A., E. A. Burdmann, C. Y. Chen, M. E. Cooper, D. de Zeeuw, K. U. Eckardt, J. et al, 2009a, A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease: *N Engl J Med*, v. 361, p. 2019-32.
23. Szczech L, Barnhart H, Inrig D, Sapp S, Califf R, Patel D et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin - α dose and achieved hemoglobin outcomes. *2008 Kidney Int* 2008;74(6): 791-798
24. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363(12):1146-55.

25. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(1):44-56.
26. McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan D, Sapp S, Patel UD, et al. Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2013; 37(6):549-58.
27. Zhang Y, Thamer M, Cotter D, Kaufman J, Hernan MA. Estimated effect of epoetin dosage on survival among elderly hemodialysis patients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(3):638-44.
28. Zhang Y, Thamer M, Kaufman J, Cotter D, Hernan MA. Comparative effectiveness of two anemia management strategies for complex elderly dialysis patients. *Med Care.* 2014;52 Suppl 3:S132-9.
29. Akaishi, M., M. Hiroe, Y. Hada, M. Suzuki, Y. Tsubakihara, and T. Akizawa, 2013, Effect of anemia correction to the modestly high hemoglobin level in patients with chronic kidney disease on left ventricular hypertrophy: *Journal of Cardiology*, v. 62, p. 249-256.
30. Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, et al. Positive outcomes of high hemoglobin target in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a randomized controlled study. *Ther Apher Dial.* 2011; 15(5):431-40.
31. Hirakata H, Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, et al. Maintaining high hemoglobin levels improved the left ventricular mass index and quality of life scores in pre-dialysis Japanese chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol.* 2010; 14(1):28-35.
32. Suzuki M, Hada Y, Akaishi M, Hiroe M, Aonuma K, Tsubakihara Y, et al. Effects of anemia correction by erythropoiesis-stimulating agents on cardiovascular function in non-dialysis patients with chronic kidney disease. *Int Heart J.* 2012; 53(4):238-43.
33. Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, et al. High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial.* 2012; 16(6):529-40.
34. Skali H, Parving HH, Parfrey PS, Burdmann EA, Lewis EF, Ivanovich P, et al. Stroke in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia treated with Darbepoetin Alfa: the trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) experience. *Circulation.* 2011; 124(25):2903-8.
35. Vinhas J, Barreto C, Assuncao J, Parreira L, Vaz A. Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase cardiovascular risk: a meta-analysis. *Nephron Clin Pract.* 2012;121(3-4):c95-101.
36. Skali H, Lin J, Pfeffer MA, Chen CY, Cooper ME, McMurray JJ, et al. Hemoglobin stability in patients with anemia, CKD, and type 2 diabetes: an analysis of the TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy) placebo arm. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61(2):238-46.
37. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(4):726-33.
38. Lewis EF, Pfeffer MA, Feng A, Uno H, McMurray JJV, Toto R, et al. Darbepoetin Alfa impact on health status in diabetes patients with kidney disease: A randomized trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2011; 6(4):845-55.
39. Yang W, Israni RK, Brunelli SM et al. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:3164-3170
40. Godkendte og opdaterede produktresuméer fra henholdsvis www.produktresume.dk eller [http:// www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
41. EMA Commission decision of referral of Intravenous iron-containing medicinal products 13.9.2013 (Article 31 of Directive 2001/83/EC) www.ema.europa.eu/

Fagudvalgets sammensætning	Formand Birgitte Bang Pedersen, overlæge, PhD, Region Nordjylland Udpeget af Dansk Nefrologisk Selskab Overlæge PhD Ida Nørager Tietze, Region Midtjylland Specialeansvarlig overlæge Gudrun Kjær Steffensen, Region Syddanmark Specialeansvarlig overlæge Niels Løkkegaard, Region Sjælland (udtrådt af fagudvalget 15/1 2015) Specialeansvarlig overlæge, Dr.med, MHM, Lisbet Brandi, Region Hovedstaden Overlæge, PhD, Thomas Elung Jensen, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Ledende overlæge Svend Erik Stentebjerg, Region Nordjylland Overlæge, PhD, Jørn Starklint, Region Midtjylland Specialeansvarlig overlæge, PhD Hanne Vestergaard, Region Syddanmark Overlæge Klas Raaschou-Jensen, Region Sjælland Overlæge, dr. med Ove Juul Nielsen, Region Hovedstaden Farmaceut Allan Mikael Schrøder, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Faglig ansvarlig arbejdsgruppe	Formand Birgitte Bang Pedersen, overlæge, PhD, Region Nordjylland Udpeget af Dansk Nefrologisk Selskab Overlæge PhD Ida Nørager Tietze, Region Midtjylland Specialeansvarlig overlæge Gudrun Kjær Steffensen, Region Syddanmark Specialeansvarlig overlæge Niels Løkkegaard, Region Sjælland (udtrådt af fagudvalget 15/1 2015) Specialansvarlig overlæge Dr.med, MHM, Lisbet Brandi, Region Hovedstaden Overlæge PhD, Thomas Elung Jensen, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Farmaceut Allan Mikael Schrøder, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	19. januar 2015	

Litteratursøgning - og resultat P1 og P2 – Bilag 1

Søgestreng P1

Search (((("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh])) AND (((((((("erythropoietin alfa" OR "erythropoietin alpha")))) OR "epoetin alfa" [Supplementary Concept]) OR "retacrit")) OR (((("epoetin beta" [Supplementary Concept]) OR "erythropoietin beta")) OR "neorecormon")) OR (((("darbepoetin alfa" OR "darbepoetin alpha")) OR "aranesp")) OR (("methoxy polyethylene glycol epoetin beta") OR Micera[Title/Abstract]))

Filter: Publication date from 2009/01/01 to 2014/12/31

Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh]NOT humans[mh]))

RCT 61 refs

Observationelle studie:

Search (((("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh])) AND (((((((("erythropoietin alfa" OR "erythropoietin alpha")))) OR "epoetin alfa" [Supplementary Concept]) OR "retacrit")) OR (((("epoetin beta" [Supplementary Concept]) OR "erythropoietin beta")) OR "neorecormon")) OR (((("darbepoetin alfa" OR "darbepoetin alpha")) OR "aranesp")) OR (("methoxy polyethylene glycol epoetin beta") OR Micera[Title/Abstract]))

Filter: Observational Study;

Filter: Publication date from 2009/01/01 to 2014/12/31

2 refs

Incl. CERA (continuous erythropoietin receptor activator)

Search (((((((("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh])) AND (((((((("erythropoietin alfa" OR "erythropoietin alpha")))) OR "epoetin alfa" [Supplementary Concept]) OR "retacrit")) OR (((("epoetin beta" [Supplementary Concept]) OR "erythropoietin beta")) OR "neorecormon")) OR (((("darbepoetin alfa" OR "darbepoetin alpha")) OR "aranesp")) OR (((("methoxy polyethylene glycol epoetin beta") OR Micera[Title/Abstract])) OR "continuous erythropoietin receptor activator" [Supplementary Concept])))) NOT (((("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh])) AND (((((((("erythropoietin alfa" OR "erythropoietin alpha")))) OR "epoetin alfa" [Supplementary Concept]) OR "retacrit")) OR (((("epoetin beta" [Supplementary Concept]) OR "erythropoietin beta")) OR "neorecormon")) OR (((("darbepoetin alfa" OR "darbepoetin alpha")) OR "aranesp")) OR (("methoxy polyethylene glycol epoetin beta") OR Micera[Title/Abstract]))))

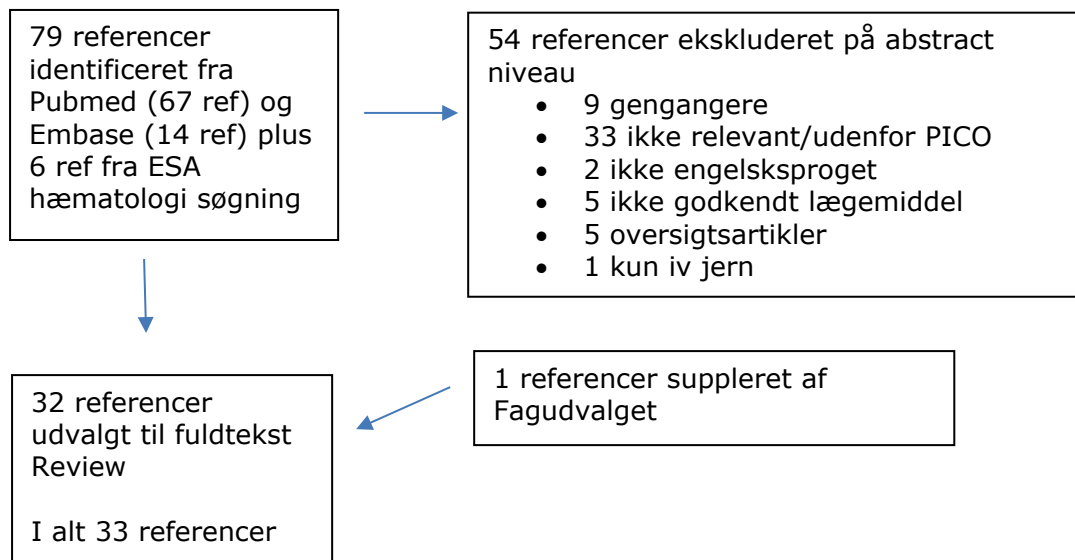
Filters: Publication date from 2009/01/01 to 2014/12/31

Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh]NOT humans[mh]))

Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh]NOT humans[mh]))

RCT 4 refs

Ingen Observational Study på +CERA



Søgestreng P2

Search (((("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh])) AND (((((((((((("iron sucrose" OR "iron sucrose 100 mg" OR "iron sucrose 200 mg")))) OR "ferric oxide, saccharated" [Supplementary Concept])) OR "venofer")) OR ((iron iii hydroxide dextran) OR cosmofer)) OR ((("ferric carboxymaltose"[Supplementary Concept]) OR "ferinject")) OR (((("iron isomaltoside 1 000" OR "iron isomaltoside 1,000" OR "iron isomaltoside 1000")))) OR "monofer")) OR (((("ferumoxytol") OR "Ferrosoferric Oxide"[Mesh])) OR "rienso"[Title/Abstract]))

Filters: Publication date from 2009/01/01 to 2014/12/31

Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh]NOT humans[mh]))

RCT 19 refs

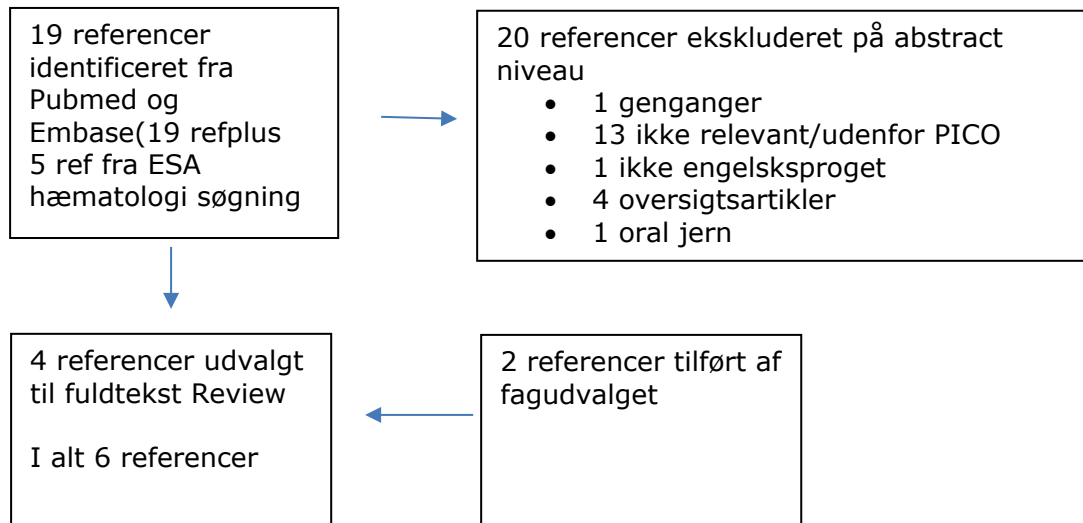
Observationelle studier

Search (((("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh])) AND (((((((((((("iron sucrose" OR "iron sucrose 100 mg" OR "iron sucrose 200 mg")))) OR "ferric oxide, saccharated" [Supplementary Concept])) OR "venofer")) OR ((iron iii hydroxide dextran) OR cosmofer)) OR ((("ferric carboxymaltose"[Supplementary Concept]) OR "ferinject")) OR (((("iron isomaltoside 1 000" OR "iron isomaltoside 1,000" OR "iron isomaltoside 1000")))) OR "monofer")) OR (((("ferumoxytol") OR "Ferrosoferric Oxide"[Mesh])) OR "rienso"[Title/Abstract]))

Filter: Observational Study;

Filter: Publication date from 2009/01/01 to 2014/12/31

0 refs



BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI – BILAG 2

Lægemidlerne

Der er to lægemiddelgrupper:

- Erythropoietiske vækstfaktorer (ATC-kode B03X)
- Parenterale jernpræparater (ATC-kode B03AC)

Erythropoietiske vækstfaktorer (ATC-kode B03X):

Gruppen omfatter følgende lægemidler markedsført i Danmark:

- Aranesp
- Eprex
- NeoRecormon
- Mircera
- Retacrit

Præparaterne er markedsført som injektionsvæsker i forskellige styrker og dispenseringsformer (f.eks. forfyldte sprøjter og penne). Styrkeangivelsen er forskellig, idet nogle præparater er styrke angivet i IU og andre i mikrogram. Styrkeangivelsen kan endvidere været opgivet i faktisk indhold i pen/sprøjte eller i en koncentration pr. ml efterfulgt af antal ml i pen/sprøjte.

Fagudvalget vurderer, at device (sprøjte/pen) overordnet ikke er afgørende. Det kan være relevant til nogle patienter f.eks. ved selvadministration af lægemidlet, at der er adgang til flere forskellige device.

Den kliniske betydning af en eventuel over- eller underdosering kan være ganske betydende. De enkelte præparater forefindes alle i mange forskellige doser i forfyldte sprøjter eller penne, og emballeret i forskellige farver svarende hertil, hvilket reducerer forvekslingsrisici.

Administrationsmåden er for alle præparaterne injektion enten intravenøst eller subkutan. Der er derfor ikke behov for iv-vejledninger med hensyn til opblanding.

Doseringsintervallet vurderes at have afgørende betydning for om patienten er ambulant (hæmatologiske eller nefrologiske patienter), PD eller HD og HHD patient.

BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI – BILAG 2

Holdbarhed og opbevaring:

Alle præparaterne skal opbevares i køleskab ved 2-8°C. Holdbarheden er forskellig for præparaterne og varierer fra 24 måneder til 36 måneder. Der er også forskel på holdbarheden, når præparaterne er taget ud af køleskab dvs. når præparatet udsættes for temperaturer over 8°C. Sidstnævnte er især relevant i relation til patienter, de behandles i eget hjem og for hvem det gælder, at lægemidlet udleveres vederlagsfrit til særlige ikke-indlagte patienter, der er i fortsat sygehusbehandling (2).

Den relativt ringe holdbarhed ved temperaturer over 8°C gør det nødvendigt, at patienten transporterer lægemidlerne efter udleveringen på sygehusafdelingen på køl. Det betyder, at sygehusafdelingen skal udlevere lægemidler i en køletaske.

Præparat	Indholdsstof	Farmakodynamisk virkning	Indikation	Dispenseringsform	Holdbarhed ved temperaturer over 8°C opbevaring, lægemiddelhåndtering og administration
Aranesp B03XA02	darbepoetin alfa	Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO	Symptomatisk behandling af anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn fra 11 år Symptomatisk anæmi hos voksne kræftpatienter, som er i kemoterapi mod ikke-myeloid malignitet.	<i>Injektionsvæske, opløsning</i> i fyldte injektionssprøjter. 1 injektionssprøjte indeholder 10 mikrogram, 20 mikrogram, 30 mikrogram, 40 mikrogram, 50 mikrogram, 60 mikrogram, 80 mikrogram, 100 mikrogram, 130 mikrogram, 150 mikrogram, 300 mikrogram eller 500 mikrogram darbepoetin alfa <i>injektionsvæske, opløsning</i> i fyldte penne (SureClick). 1	Ved ambulant brug tillades det, at Aranesp fjernes én gang fra opbevaring i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionssprøjten/injektionspenne tages ud af køleskabet og har opnået stuetemperatur (op til 25°C), skal det anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes. Holdbarhed 2 år (2-8°C) Beskyttet mod lys Kan administreres subkutan og intravenøst 1x uge, 1x hver anden uge For pt. ej i dialyse: 1x månedligt

BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI – BILAG 2

				fyldt pen indeholder 150 mikrogram, 300 mikrogram eller 500 mikrogram darbepoetin alfa.	
Eprex B03XA01	Epoetin alfa	Rekombinant humant EPO (epoetin alfa), har en sekvens på 165 aminosyrer, der er identisk med sekvensen for EPO i human urin. blev observeret ligheder mellem retikulocytdannelsen i de to regimer.	Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt: hos voksne og børn i alderen 1-18 år i hæmodialyse og voksne patienter i peritonealdialyse. Voksne, der får kemoterapi for solide tumorer, malignt lymfom eller multiple myelomer samt ved risiko for transfusion	<i>Injektionsvæske, opløsning.</i> 1 ml indeholder 4.000 IE (svarende til 33,6 mikrogram) eller 10.000 IE (svarende til 84,0 mikrogram) epoetin alfa <i>injektionsvæske, opløsning i injektionssprøjte.</i> 1 injektionssprøjte indeholder 40.000 IE (svarende til 336 mikrogram) epoetin alfa.	Ved ambulant behandling kan patienten tage Eprex ud af køleskabet, og opbevare det under 25°C i en enkelt periode af op til 3 dage Holdbarhed 3 år (2-8°C) Beskyttet mod lys Må ikke nedfryses eller omrystet
NeoRecormon B03AX01	Epoetin beta	Epoetin beta er identisk i dets aminosyre- og kulhydratsammensætning med erythropoietin, som er isoleret fra urinen hos patienter med blodmangel.	Behandling af symptomatisk anæmi i forbindelse med kronisk nyresvigt (CRF) hos voksne og pædiatriske patienter. Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne patienter med non-myeloide maligne sygdomme, der behandles med kemoterapi.	<i>Injektionsvæske, opløsning i injektionssprøjte.</i> 1 injektionssprøjte indeholder 2.000 IE, 3.000 IE, 4.000 IE, 5.000 IE, 6.000 IE, 10.000 IE eller 30.000 IE (svarende til henholdsvis 16,6 mikrogram, 24,9 mikrogram, 33,2 mikrogram, 41,5 mikrogram, 49,8 mikrogram, 83 mikrogram og 250 mikrogram) epoetin beta.	Med henblik på ambulant anvendelse kan patienten tage det ikke rekonstituerede lægemiddel ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på højst 5 dage. Opbevaring af den rekonstituerede opløsning uden for køleskabet bør begrænses til den tid, der er nødvendig for at forberede injektionen (Flerdosis). Med henblik på ambulant anvendelse kan patienten tage præparatet ud af køleskabet og opbevare det

BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI – BILAG 2

					ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på op til 3 dage (Fylدت injektionssprøjte) Holdbarhed 3 år opbevaret beskyttet mod lys Kan administreres subkutant og intravenøst
Micera B03XA03	(CERA) methoxypolyethylenglycol-epoetin beta	MIRCERA stimulerer erythropoiese ved interaktion med erythropoietinreceptoren på progenitorceller i knoglemarven. Methoxypolyethylenglycol-epoetin beta, det aktive stof i MIRCERA, er en kontinuerlig erythropoetin receptoraktivator, der udviser en anderledes aktivitet på receptorniveau, og som har følgende karakteristika: En langsommere binding til og hurtigere adskillelse fra receptoren, en reduceret, specifik <i>in vitro</i> aktivitet med en forøget aktivitet <i>in vivo</i>, og desuden en forlænget halveringstid i modsætning til erythropoetin.	Behandling af symptomatisk anæmi forårsaget af kronisk nyreinsufficiens hos voksne patienter	<i>Injektionsvæske, opløsning i injektionssprøjte.</i> 1 injektionssprøjte indeholder 30 mikrogram, 50 mikrogram, 75 mikrogram, 100 mikrogram, 120 mikrogram, 150 mikrogram, 200 mikrogram, 250 mikrogram eller 360 mikrogram methoxypolyethylenglycol-epoetin beta.	Den sidste bruger må tage lægemidlet ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur i én måned, dog ikke ved temperaturer over 30 °C. Når lægemidlet er taget ud af køleskabet, skal det anvendes inden for denne periode Holdbarhed 3 år opbevaret beskyttet mod lys. Må ikke fryses. Kan administreres subkutant og intravenøst
Retacrit B03AX01	Epoetin zeta	Erythropoietin er et glykoprotein, der som mitosestimulerende faktor og differentierende hormon stimulerer dannelsen af erythrocytter ved at stimulere forstadier	Behandling af symptomatisk anæmi forbundet med kronisk nyreinsufficiens hos voksne og pædiatriske patienter	<i>Injektionsvæske, opløsning i injektionssprøjte.</i> 1 ml indeholder 3.333 IE, 10.000 IE eller 40.000 IE epoetin zeta	Med henblik på ambulant anvendelse kan patienten tage præparatet ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (op til 25°C) i en enkelt periode på op til 3 dage.

BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI – BILAG 2

		i knoglemarven. Epoetin zeta er med hensyn til aminosyresekvens og kulhydratsammensætning identisk med endogent humant erythropoietin, som er isoleret fra urin fra anæmipatienter.	Behandling af anæmi associeret med kronisk nyresvigt hos voksne og pædiatriske patienter i hæmodialyse og voksne patienter i peritonealdialyse Behandling af alvorlig anæmi af renal oprindelse ledsaget af kliniske symptomer hos voksne patienter med renal insufficiens, som endnu ikke er i dialyse Behandling af anæmi og reduktion af transfusionsbehov hos voksne patienter i kemoterapi for massive tumorer, malignt lymfom eller multipelt myelom og med risiko ved transfusion vurderet ud fra patientens	svarende til 4.000 IE (6 eng.sp. a 0,4 ml), 5.000 IE (6 eng.sp. a 0,5 ml), 6.000 IE (6 eng.sp. a 0,6 ml), 8.000 IE (6 eng.sp. a 0,8 ml), 1.000 IE (6 eng. sp. a 0,3 ml), 2.000 IE (6 eng.sp. a 0,6 ml), 3.000 IE (6 eng.sp. a 0,9 ml), 20.000 IE (1 eng.sp. a 0,5ml), 30.000 IE (1 eng.sp. a 0,75ml), 40.000 IE (1 eng.sp. a 1 ml) og 10.000 IE (6 eng.sp. a 1 ml)	Holdbarhed 30 mdr opbevares beskyttet mod lys. Må ikke fryses. Kan administreres subkutan og intravenøst Hos voksne patienter der IKKE er i dialyse og som får subkutan administration kan det gives en gang om ugen eller en gang hver 2. uge.
--	--	--	--	---	--

BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI – BILAG 2

Parenterale jernpræparater (ATC-kode B03AC):

Gruppen omfatter følgende lægemidler markedsført i Danmark:

- Cosmofer
- Ferinject
- Monofer
- Rienso
- Venofer
- Diafer

Præparaterne er markedsført som injektionsvæsker eller koncenter til infusionsvæsker. Styrkeangivelsen er anført som mg jern pr. ml.

****De parenterale jernpræparater er i øjeblikket under skærpet overvågning af det Europæiske Lægemiddelagentur - EMA. Det har medført, at det ikke længere anbefales at give en testdosis, da det ikke har kunnet påvises, at testdosis mindskede risikoen for anafylaktiske reaktioner.**

Rienso har i august 2014 ændret administrationsmåde, og en opdatering af produktresuméet har endnu ikke fundet sted. Rienso må ikke længere administreres som en injektion, men skal administreres som en infusion over mindst 15 minutter

BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI – BILAG 2

Præparat	Indholdsstof	Farmakodynamisk virkning	Indikation	Maksimaldosis	Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering og administration
Cosmofer B03AC	Jern(III)-hydroxid-dextran-kiompleks ~ 50 mg Fe/ml	Cosmofer injektionsvæske indeholder jern som et stabilt jern(III)-hydroxid dextran kompleks analogt med ferritin (jernhydroxidfosfatproteinkompleks), som er den fysiologiske form af jern. Jernet er tilgængeligt i en ikke ionisk, vandopløselig form. Det har en lav toksicitet og kan gives i store doser.	Indiceret til behandling af jernmangel, når orale jernpræparater er ineffektive eller ikke kan anvendes Hvor klinisk behov for hurtig tilførsel af jern til jerndepoterne. Godkendt til voksne og børn på 14 år eller derover	Op til 20 mg/kg legemsvægt	Ingen særlige forhold for holdbarhed. Må ikke fryses. Holdbarhed: 30 måneder (amp á 2 ml) 24 måneder (amp á 5ml og 10ml) Intravenøs infusion Cosmofer må udelukkende fortyndes i 0,9% natriumkloridopløsning (fysiologisk saltvand) eller i 5% glucoseopløsning. Cosmofer i doser 100-200 mg jern (2-4 ml), fortyndes i 100 ml. Ved hver administration indgives de første 25 mg jern over 15 minutter. ** Hvis der ikke ses bivirkninger i dette tidsrum, gives den resterende opløsning med en infusionshastighed på højst 100 ml over 30 minutter. Intravenøs injektion Cosmofer kan gives i en dosis på 100 – 200 mg jern (2-4 ml) ved langsom intravenøs injektion (0,2 ml/min.) og helst opløst i 10 – 20 ml 0,9% natriumklorid- eller 5% glucoseopløsning. Ved

BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI – BILAG 2

					hver administration injiceres de første 25 mg jern langsomt over en periode på 1-2 minutter**. Hvis der ikke ses bivirkninger inden for 15 minutter, kan den resterende del af injektionen gives. <i>Total dose infusion</i> Kan gives som total dose infusion. Samlede mængde op til 20mg/kg over 4-6 timer. Fortyndes i 0,9% natriumklorid-eller 5% glucoseopløsning Cosmofer kan ligeledes indgives ufortyndet intramuskulært <i>Injektion i dialyseapparat</i> Kan gives i forbindelse med hæmodialyse direkte i blodslangen på venesiden
Ferinject B03AC	Ferricarmoxymaltose ~ 50 mg FE/ml	Ferinject, injektions- og infusionsvæske, opløsning er en kolloid opløsning af jernkomplekset ferricarmoxymaltose. Komplekset er konstrueret til på en kontrolleret måde at levere jern, som kan udnyttes til jerntransporten og depotproteinerne i kroppen (henholdsvis transferrin og ferritin).	Indiceret til behandling af jernmangel, når orale jernpræparater er ineffektive eller ikke kan anvendes Godkendt til voksne og børn på 14 år eller derover	Max. 20 mg Fe/kg –infusion eller max. 15 mg Fe/kg -injektion	Må ikke opbevaret over 30° C og må ikke fryses. Holdbarhed 3 år. <i>Intravenøs injektion</i> Ferinject kan indgives som intravenøs injektion med ufortyndet opløsning op til 1.000 mg jern (op til maksimalt 15 mg/kg legemsvægt). For doser op til 200 mg jern er der ingen fast

BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI – BILAG 2

					administrationstid. For doser større end 200 mg og op til 500 mg jern bør Ferinject administreres ved en hastighed på 100 mg/minut. For doser over 500 mg og op til 1.000 mg jern bør Ferinject administreres i løbet af mindst 15 minutter. <i>Intravenøs infusion</i> Ferinject kan indgives som intravenøs infusion op til en maksimal enkeltdosis på 1.000 mg jern (op til maksimalt 20 mg/kg legemsvægt). Ved infusion må Ferinject kun fortyndes med steril 0,9% NaCl opløsning <i>Injektion i dialyseapparat</i> Ferinject må kun indgives intravenøst: som bolusinjektion eller under hæmodialyse ufortyndet direkte på den venøse side af dialyseapparatet eller som infusion.
Monofer B03AC	Jern (III)-isomaltosid 1000 ~100 mg Fe/ml	Monofer injektionsopløsning er en kolloidopløsning med stærkt bundet jern i sfæriske jern-kulhydratpartikler. Hver partikel består af en jern(III)-kerne og en kulhydratskal af isomaltosid, som omslutter og stabiliserer kernen. Bindingen mellem kulhydratskallen og jern(III) svarer til strukturen i ferritin, hvilket menes at beskytte mod toksiciteten af frit	Indiceret til behandling af jernmangelanæmi når orale jernpræparater er ineffektive eller ikke kan anvendes. Hvor klinisk behov for hurtig	Op til 20 mg/kg legemsvægt Max. 500 mg Fe højst 3 gange om ugen –iv-bolus Max 1.000 mg Fe en gang om	Ingen særlige opbevaringsforhold Holdbarhed 3 år. <i>Intravenøs bolusinjektion:</i> Monofer kan gives som en intravenøs bolusinjektion i doser op til 500 mg op til tre gange ugentlig med en injektionshastighed på op

BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI – BILAG 2

		uorganisk jern(III).	tilførsel af jern Voksne og ikke under 18 år	ugen iv-infusion	til 50 mg jern/minut. Monofer kan administreres uopløst eller opløst i maksimalt 20 ml steril 0,9 % natriumklorid. <i>Intravenøs dråbe infusion:</i> Den kumulative jerndosis kan administreres i en enkelt infusion med Monofer op til 20 mg jern/kg legemsvægt eller som ugentlige infusioner, indtil den kumulative jerndosis er givet. Hvis den kumulative jerndosis overstiger 20 mg jern/kg legemsvægt, skal dosis deles i 2 og indgives med mindst 1 uges interval. <i>Total dose infusion</i> Doser op til 1000 mg skal infunderes over en periode på 30 minutter. Doser over 1000 mg skal infunderes over en periode på 60 minutter. Monofer bør opløses i maksimalt 500 ml steril 0,9 % natriumkloridopløsning. <i>Injektion i dialyseapparat:</i> Monofer kan indgives under hæmodialyse som direkte injektion i blodslangen på venesiden af dialyseapparatet, idet
--	--	----------------------	--	------------------	---

BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI – BILAG 2

					der anvendes de samme procedurer, som beskrevet under intravenøs bolusinjektion.
Rienso R03AC	Ferumoxytol ~30 mg Fe/ml	Rienso er et kolloidt jern-kulhydratkompleks. Det indeholder jernoxid-partikler med en jernoxidkerne omgivet af en skal af polyglucose-sorbitol-carboxymethylether. Skallen isolerer det bioaktive jern fra plasma komponenterne, indtil jern-kulhydratkomplekset indtræder i det reticuloendoteliale systems makrofager i lever, milt og knoglemarv. Jernet frigives derefter intracellulært fra jernkulhydratkomplekset i makrofagernes vesikler. Derefter indtræder jernet enten ind i det intracellulære jern depot (fx ferritin) eller det overføres til plasmatransferrin med henblik på transport til erytroide precursor celler, så de kan indkorporeres i hæmoglobin	Indiceret til intravenøs behandling af jernmangelanæmi hos voksne patienter med kronisk nyreinsufficiens (CKD) Godkendt til voksne over 18 år	Max. 510 mg To infusioner med 2-8 dages interval	Må ikke fryses Holdbarhed 48 måneder (4år) <i>Administration af Rienso</i> Rienso må kun administreres, når der er personale trænet til at evaluere og håndtere tilfælde af anafylaktiske reaktioner. Rienso skal administreres som en intravenøs infusion på et nyt eller eksisterende venøst adgangssted. Administrationen skal foretages som følger: <u>Hæmodialysepatienter:</u> Doseringen skal påbegyndes, når blodtrykket er stabilt, og patienten har gennemgået mindst en times hæmodialyse. Alle patienter: Indgiv Rienso som en infusion efter følgende vejledning: 510 mg (ét hætteglas) fortyndet i 50-250 ml af steril 0,9 % natriumchlorid eller steril 5 % glucose administreret over mindst

BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI – BILAG 2

					15 minutter (svarer til en koncentration på 2 - 8 mg jern pr. ml). Patienter skal overvåges nøje for tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner herunder overvågning af blodtryk og puls, under og i mindst 30 minutter efter hver infusion af Rienso. Derudover bør patienter placeres i liggende eller halvt liggende stilling under infusionen og i mindst 30 minutter efter afsluttet infusion. Indgiv et enkelt hætteglas som en infusion. Der kan om nødvendigt indgives endnu et hætteglas som en infusion to til otte dage senere hvis det er indiceret ifølge produktresuméet. <i>Injektion i dialyseapparat</i> Det fremgår ikke af SPC om præparatet kan gives direkte i dialyseapparatet.
Venofer B03AC	Jern (III)hydroxid-saccharosekompleks	En milliliter opløsning indeholder 20 mg jern som jern(III)-hydroxid-saccharosekompleks)	Indiceret til behandling af jernmangel, når orale jernpræparater er ineffektive eller ikke kan anvendes Hvor klinisk behov for hurtig tilførsel af jern	Enkelt dosis max. 200 mg Fe højst 3 gange om ugen	Må ikke opbevares over 25°C og må ikke fryses Holdbarhed 3 år. Intravenøs infusion: Venofer må kun fortyndes med steril 0,9% m/V natriumchloridopløsning: • 2,5 ml Venofer (50 mg jern) i maks. 50 ml steril

BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI – BILAG 2

			Aktiv inflammatorisk tarmsygdom hos patienter hvor perorale jernpræparater er ineffektive Godkendt til voksne	0.9% m/V natriumchloridopløsning, • 5 ml Venofer (100 mg jern) i maks. 100 ml steril 0.9% m/V natriumchloridopløsning, • 10 ml Venofer (200 mg jern) i maks. 200 ml steril 0.9% m/V natriumchloridopløsning. Af stabilitetsgrunde er fortyndinger til lavere koncentrationer ikke tilladelige. Fortynding skal finde sted umiddelbart før infusion og opløsningen skal indgives på følgende måde: • 100 mg jern (5 ml Venofer) i løbet af mindst 15 minutter • 200 mg jern (10 ml Venofer) i løbet af mindst 30 minutter Intravenøs injektion: Venofer kan gives som langsom intravenøs injektion med en hastighed på 1 ml ufortyndet opløsning pr. minut og højst 10 ml Venofer (200 mg jern) pr. injektion. <i>Injektion i dialyseapparat:</i> Kan indgives under hæmodialyse direkte på
--	--	--	---	---

BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI – BILAG 2

					venesiden af dialyseapparatet
Diafer B03AC	Jern (III)-isomaltosid 1000 ~50 mg Fe/ml	Diafer-opløsning til injektion er et kolloid med stærkt bundet jern i sfæriske jern-kulhydratpartikler. Kulhydratdelen af komplekset udgør isomaltosid 1000, der består af 3-5 glukoseenheder med en gennemsnitlig molekylmasse på ca. 1000 kDa. Komplekset danner en stabil matrixstruktur, hvor der går ca. 10 jern(III)-atomer til ét molekyle af isomaltosidpentamere. Isomaltosid 1000 indeholder ikke nogen rester af reducerende sukker, hvilket kan forekomme i komplekse redoxreaktioner.	Indiceret til behandling af jernmangel hos voksne patienter med kronisk nyresygdom, der behandles med dialyse når orale jernpræparater er ineffektive eller ikke kan anvendes Godkendt til voksne	Enkeltdosis op til 200 mg med en maksimal ugentlig indgivelse på 1000mg	Holdbarhed 30 måneder. Må ikke fryses. Kemisk og fysisk stabilitet ved opbevaring er påvist i 48timer ved 30°C i opløsninger med op til 20 ml sterilt 0,9% natriumchlorid. 1 ampul med 2 ml indeholder 100mg jern Diafer må kun blandes med sterilt 0,9% natriumchlorid. Der må ikke anvendes andre intravenøse fortyndingsopløsninger. Én ml ufortyndes Diafer indeholder op til 4,6 mg (0,2mmol) natrium. Dette skal tages i betragtning i forhold til patienter der er på en natriumfattig diæt. Kan administreres som enten en intravenøs bolusinjektion eller direkte ind i dialyseapparates venedel under en hæmodialyse

BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI – BILAG 2

1. Pro.medicin.dk
2. Vederlagsfri udlevering af medicin til særlige ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling, listen har virkning fra den 14. juli 2014
3. EMA produktresume: Aranesp injektionsvæske, opløsning senest opdateret 31-7-2014
4. Sundhedsstyrelsens produktresumé: Eprex, injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte 2. okt. 2012
5. EMA produktresume: NeoRecormon, senest opdateret 28-3-2014
6. EMA produktresume: Mircera injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte senest opdateret 2-7-2014
7. EMA produktresume: Retacrit, injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte senest opdateret 12-9-2013
8. Sundhedsstyrelsens produktresume: Cosmofer, injektions- og infusionsvæske, opløsning. 6. marts 2014
9. Sundhedsstyrelsens produktresume: Ferinject
10. Sundhedsstyrelsens produktresume: Monofer, injektions- og infusionsvæske, opløsning 30. april 2014
11. EMA produktresume: Rienso 30 mg/ml, injektionsvæske, opløsning senest opdateret 05-05-2014
12. Sundhedsstyrelsens produktresume: Venofer, injektionsvæske, opløsning og koncentrat til infusionsvæske, opløsning. 15. april 2014
13. Brev fra Takeda v/medicinsk direktør Bent Winding, "Rienso (ferumoxytol) – Nu vigtig rådgivning for at nedsætte risikoen for alvorlige overfølsomhedsreaktioner" dateret 11. aug. 2014
14. Udkast til nyt EMA produktresumé for Rienso v/Takeda
15. EMA Commission decision of referral of Intravenous iron-containing medicinal products 13.9.2013 (Article 31 of Directive 2001/83/EC) www.ema.europa.eu/

BAGGRUNDSNOTAT FOR TERAPIOMRÅDET ANÆMI – BILAG 2

Litteraturgennemgang – bilag 3

IV jernpræparater

Qunibi et al 2011 (3)

Studiet er et open-label randomiseret studie (N=255), hvor patienter med GFR<45 ml/min (ikke-dialyse) randomiseres til enten 1000 mg ferricarmaltose (FCM) (1 bolusinfusion) eller peroral jernsulfat 325 mg x 3 daglig i 56 dage. Ved TSAT <30 % og ferritin <500 ng/mL blev givet yderligere 2 doser iv FCM på max 500 mg svarende til dag 17 og dag 31. 84 % i FCM-gruppen fik kun én dosis FCM. I FCM gruppen sås en stigning i hæmoglobin ≥ 1 g/dL hos 60.4 % mod 34.7 % i den perorale gruppe ($p<0.001$), middel-stigning i ferritin var 432 ± 189 ng/mL vs 18 ± 45 ng/mL ($p<0.001$) og middel-stigning i TSAT var $13.6 \pm 11.9\%$ vs $6.1 \pm 8.1\%$ ($p<0.001$). FCM gav signifikant færre bivirkninger, 2.7 % vs. 26.2 % ($p<0.0001$), dette alene på flere gastro-intestinale bivirkninger på peroral jern, mens der var ikke signifikant flere hypotensive episoder med FCM; 3 vs. 0 ($p=0.08$). Middel kumulativ jern dosis var henholdsvis 1218 ± 333 mg FCM og 9322 ± 2638 mg peroralt jern. Studiet er en relativt kort og med få patienter med forskellige grader af nyreinsufficiens, studiet vurderes af *lav evidens*.

Onken et al 2014 (5). Studiet er et open-label randomiseret studie (N=2561). Patienter med kronisk nyreinsufficiens (ikke-dialyse) randomiseres 1:1 til enten 2 bolus-infusioner ferricarmaltose (FCM) på hver 750 mg givet over 1 uge eller 5 infusioner af jernsucrose givet som 5 infusioner á 200 mg over 14 dage. Observationsperioden er 56 dage. Det primære endepunkt var ændring i hæmoglobin fra baseline, sekundære endepunkter var stigning i hæmoglobin ≥ 1 g/dL, og største stigning i ferritin og TSAT over studieperioden. Middelstigning i hæmoglobin var 1.13 in FCM gruppen og 0.92 i jernsucrose gruppen (95 % CI, 0.13-0.28). Stigning i ferritin og TSAT var betydelig større i FCM gruppen end i jernsucrose gruppen (signifikans niveau ej angivet), ligesom flere i FCM gruppen fik en stigning i hæmoglobin på ≥ 1 g/dL (48.6 vs 41 %; 95 % CI, 3.6 vs 11.6 %). Middeldosis over studieperioden var henholdsvis 1464 mg FCM (± 158 SD) vs. 963 mg jernsucrose (± 138 SD). Der blev ikke fundet signifikant forskel i safety-endpoints, dog sås forbigående hypofosfatæmi i FCM-gruppen. Studiet var designet og powered som inferiority-study, og konklusivt fandtes FCM ligeså effektivt og sikkert som jernsucrose. Dog bemærkes, at FCM gruppen fik en større jern-dosis, hvilket kan forklare nogle af observationerne, ligesom studiet var af kort follow-up (56 dage) (vurderes med *lav/moderat evidens*).

MacDougall et al (4). Studiet er et open-label prospektivt, randomiseret multicenter studie (N=626) som sammenlignede ferricarmaltose (FCM) titreret til høj ferritin (400-600 µg/l) med FCM titreret til lav ferritin (100-200 µg/l) overfor peroral jern (jernsulfat 100 mg BID) hos kronisk nyreinsufficiente (ikke-dialyse patienter). Patienter var randomiseret 1:1:2. Studieperioden var 56 uger. Det primære endepunkt var tid til opstart af anden anæmi-behandling (ESA, anden jernbehandling eller blodtransfusion) eller to på hinanden følgende hæmoglobin-niveauer på <10 g/dl (6,17 mmol/l) i uge 8-56. Primære endepunkt opstod hos 36 patienter (23.5 %), 49 patienter (32.2 %) og 98 patienter (31.8 %) i henholdsvis høj-ferritin FCM, lav-ferritin FCM og peroral jern-gruppe. Hazard ratio HR: 0.65; 95 % CI: 0.44-0.95; $P=0.026$ for høj-ferritin vs oral jern. Stigning i hæmoglobin var større med høj-ferritin FCM vs. oral jern ($P=0.014$) og et større antal patienter opnåede en stigning i hæmoglobin ≥ 0.1 g/dl med høj-ferritin FCM end med oral jern (HR: 2.04; 95 % CI: 1.52-2.72; $P<0.001$). Forekomsten af bivirkninger og alvorlige bivirkninger var ens i alle grupperne (*evidens vurderes lav*)

Macdougall et al (6). Studiet er et ublindat, randomiseret multicenter studie, hvor 162 patienter med forskellige grader af nyreinsufficiens randomiseres 1:1 til enten 2 x 510 mg

ferumoxytol eller jernsucrose (100 mg x 10 (dialyse-pt) eller jernsucrose 200 mg x 5 (ikke-dialyse patienter)). Studieperioden var 5 uger. Primære safety-endpoints var bivirkninger og primære effekt-endpoint var ændring i hæmoglobin fra baseline. Studiet var designet som et inferiority-studie med defineret inferiority ved nedre grænse af 95 % CI ≥ -0.5 g/dl. Ændring i hæmoglobin var 0.8 ± 0.1 g/dl i ferumoxytol-gruppen og 0.7 ± 0.1 g/dl i jernsucrose-gruppen. Forskellen mellem grupperne var 0.1 g/dl (95 % CI, -0.21 til 0.41) og ferumoxytol var således non-inferior til jernsucrose, omend behandling med ferumoxytol gav en hurtigere stigning i hæmoglobin, der var signifikant ($+0.3$ g/dl; $p < 0.05$) fra starten af uge 2 til og med uge 3. I studiet fandtes ingen forskellige i bivirkninger overordnet set, men studiet påpeger numerisk færre bivirkninger med ferumoxytol (48 %) ift jernsucrose (65 %), som meget vel kan relateres til hyppigere infusioner med jernsucrose (5 eller 10 mod 2 med ferumoxytol) (vurderes lav/moderat evidens).

ESA præparater

Studie som understøtter at længere doseringsinterval ved korttidsvirkende epoetin betyder øget dosis

Pergola et al (7) undersøger om epoetin alfa s.c 1 gang ugentligt eller 1 gang hver anden uge er lige så effektiv som 3 gange ugentlig i stadium 3-4 CKD patienter. Studiet er med i KDIGO. Studiet er et åbent randomiseret kontrolleret multicenter studie. 375 patienter blev randomiseret 1:1:1 i 3 grupper og fulgt i 48 uger. 125 fik epoetin 50 IE/kg 3 gange ugentlig i 22 uger, herefter 10.000 IE 1 gang ugentlig i de næste 22 uger, 125 patienter fik 10.000 IE 1 gang ugentlig og 125 patienter fik 20.000 IE hver anden uge. Hb-mål 11,0 – 11,9 g/dl (6,8-7,4 mmol/l). Det primære endepunkt var Hb ændringer fra baseline til mean Hb over de sidste 8 uger i forhold til uge 22. **Resultat:** Forskellen i grupperne 1 gang ugentlig og hver anden uge blev hhv -0,17 (0,106 (SE)) (95 % CI -0,380 til 0,037) og -0,43 (0,107 (SE)) (CI 95 % -0,641 til -0,221). 1 gang ugentlig dosering var non-inferiør i forhold til 3 gange ugentlig, hvis nederste CI var > -1 g/dl (0,62 mmol/l), og dosering hver 2. uge var non-inferiør i forhold til 3 gange ugentligt, hvis CI var > -1 g/dl (0,62 mmol/l). Begge doseringer opfyldte disse krav og således alternative doseringer til epoetin 3 gange ugentlig s.c. Dog var epoetin forbruget 35 % højere i hver 2. uge doseringsgruppen. – Der blev givet blodtransfusion til 24 (6,5 %) patienter (hhv 2,5, 6,5 og 10,5 % i grupperne x3/x1, x1, x hver 2. uge). 3 patienter fik blod i starten af studiet i gruppen med dosering hver 2. uge. CV events velbeskrevet og ens i de tre grupper.

Evidensen vurderes lavt.

Studier som understøtter intravenøs administration til HD patienter

Patel et al (8) undersøgte betydningen af epoetins administrationsvej på Hb's variabilitet i en post hoc analyse af data fra åben randomiseret multicenter studie hvor man sammenlignende i.v. og s.c. administration over en 24 ugers periode hos HD-patienter. 208 patienter blev randomiseret efter 3 måneders behandling med epoetin-alfa, og Hb i intervallet 10-11 g/dl (6,2-6,8 mmol/l), til enten s.c. (n=79) eller i.v. (n=78) epoetin alfa 3 gange ugentlig. Mindste dosis der kunne opretholde Hb på mindst 10 g/dl (6,2 mmol/l) blev fundet. Herefter vedligeholdelsesfase på 24 uger. Dosis blev justeret efter algoritme.

Effektmål: Hb-variabilitet **Resultat:** Patienter i s.c. gruppen var flere uger ($13,92 \pm 4,71$ vs $12,45 \pm 4,99$) uden for målintervallet (10-11g/dl) (6,2-6,8 mmol/l) ($p=0,04$), og større Hb SD ($0,84 \pm 0,35$ vs $0,74 \pm 0,27$) ($p=0,01$) sammenlignet med i,v-gruppen. Dosernes størrelse

var ikke angivet. Der blev foretaget lige mange dosisjusteringer i de 2 grupper ($p=0,23$). Bivirkninger inklusiv. CV komplikationer er ikke beskrevet.

Evidensen vurderes meget lav.

Steffensen et al (9) I dette studie sammenlignes effekten af samme dosis epoetin beta i.v. som s.c i et åben randomiseret multicenter overkrydsningsstudium under forudsætning af optimal jernstatus, dvs. ferritin skulle være 300-800 µg/l og TSAT ≥ 20 %. 145 HD patienter med samme epoetin dosis s.c og stabil Hb (max deviation på 1 mmol/l) gennem 3 måneder. Der randomiseres herefter til 4 måneders i.v. behandling 2-3 gange ugentlig efterfulgt af 4 måneders s.c behandling 1-3 gange ugentlig (gruppe A) ($n=74$) eller 4 måneders s.c behandling efterfulgt af 4 måneders i.v. behandling (gruppe B) ($n=71$). Epoetin dosis er uændret. Hb-fald >1 mmol/l medførte eksklusion. **Effektmål:** Antallet af patienter, der ikke kunne opretholde stabil Hb ved skift fra s.c til i.v. og omvendt. **Resultat:** 3 patienter (0,04; 95 % CI 0,01-0,11) i gruppe A og 7 patienter (0,10; 95 % CI 0,05-0,19) i gruppe B ($p=0,29$) kunne ikke opretholde Hb i første periode. Efter overkrydsning kunne henholdsvis 8 og 4 patienter ikke opretholde Hb niveau. Epoetin dosis og Hb niveauet forblev uændret i de 2 grupper og ligeså jernparametrene. Det konkluderes, at med optimal jernbehandling kan epoetin gives såvel s.c. som i.v., uden dosisændring. Der blev givet 1 blodtransfusion (pt. udgik). 3 døde. Ingen CV tilfælde beskrevet.

Evidensen vurderes lavt.

Studier der understøtter at epoetin alfa og epoetin zeta er ligeværdige

Krivoshiev et al (10) Man sammenlignede epoetin zeta med epoetin alfa i et randomiseret, fase 3 studie. 462 HD patienter blev randomiseret til enten epoetin zeta s.c eller -epoetin alfa s.c, efter en titreringsfase på 12-16 uger på epoetin zeta, stabil Hb 10,0-12,0 g/dl (6,2-7,4 mmol/l) og på konstant epoetin dosis. Patienterne blev fulgt 28 uger. **Effektmål** var den gennemsnitlige Hb og gennemsnitlige epoetin dosis de sidste 4 uger af behandlingen.

Resultatet var, at man fandt mean Hb på $10,94 \pm 0,84$ g/dl ($6,78 \pm 0,52$ mmol/l) (zeta) og $11,02 \pm 0,94$ g/dl ($6,83 \pm 0,58$ mmol/l) (alfa). 95 % CI -0,28 g/dl til 0,12 g/dl var inden for den prædefinerede ækvivalens område ($\pm 0,5$ g/dl). Mean epoetin dosis var $97,0 \pm 94,3$ IU/kg/uge (zeta) og $86,0 \pm 78,0$ IE/kg/uge (alfa). 95 % CI -8,06 til 29,96 IE/kg/uge, hvilket også var inden for prædefinerede ækvivalens område på ± 45 IE/kg/uge. Konklusionen var, at epoetin zeta s.c blev fundet lige så effektiv som epoetin alfa s.c.

Der blev givet 3 enkelte blodtransfusion; 2 i zeta-gruppen og 1 i alfa-gruppen.

Bivirkninger: vurderet som ens for epoetin zeta og alfa. CV-komplikationer:

(hypertension/hypertensiv krise, trombovaskulære events, hæmorrhagisk/iskæmisk stroke og myocardsdie infarkt) 14,3 % i Zeta gruppen og 15,7 % i alfa gruppen. – 34 patienter døde. 23 under randomiseringsfasen, 16 i Zeta-gruppen og 7 i Alfa-gruppen. Dødsårsager bl.a. hjerteproblemer, hypertensiv krise (zeta-patient) og cerebral katastrofe (alfa-patient). – Ingen antistofudvikling

Evidensen vurderes til lavt

Więcek et al (11) Man evaluerede virkningen af skift af epoetin alfa i.v. til epoetin zeta i.v. og vice versa på Hb, epoetindosis og patientsikkerhed hos 481 HD-patienter. Referencen er en post hoc analyse af 3 tidligere publicerede studie: To 24 ugers randomiserede dobbeltblindede studier og ét op til 56 uges åben opfølgings studie på samme patienter. 4 patientgrupper blev undersøgt 8 uger efter skift fra epoetin alfa til -zeta og omvendt.

Effektmål: Hb niveau: **Resultatet** var, at alle grupper kunne opretholde niveauet 10,5-12,5 g/dl (6,5-7,8 mmol/l) uden overskridelse af prædefinerede acceptable afvigelse på $\pm 1,0$ g/dl (0,62 mmol/l) (95 % CI -0,77 til 0,17 g/dl). Epoetin dosis kunne ligeledes

opretholdes inden for prædefinerede acceptable spænd for terapeutisk ækvivalens på ± 45 IE/kg/uge (95 % CI

-10,91 til 17,83 IE/kg/uge). Begge behandlinger tålte uden dannelse af antistoffer.

Bivirkninger blev vurderet som ens i de 2 præparater. Ingen CV events beskrevet.

Evidensen vurderes meget lav

Studier som synliggør at omregningsfaktor ved skift mellem ESA's er diskutabel og ikke éntydig

Carraro et al (12) Sammenligner epoetin-alfa med darbepoetin-alfa i et enkeltcenter prospektiv, åben, ikke komparativ studie. 78 HD-patienter deltager. De får epoetin-alfa i.v. i 6 måneder, hvorefter de skiftes til darbepoetin-alfa i.v. i næste 6 måneder.

Der måles Hb ved basis (T1) ved skiftet (T2), en måned efter skift (T3) og 6 måneder efter skift (T4). **Effektmål:** Hb stigninger. **Resultat:** Hb stiger, og er til de pågældende måltider henholdsvis $11,05 \pm 1,49$ g/dl ($6,85 \pm 0,92$ mmol/l), $11,19 \pm 1,36$ g/dl ($6,94 \pm 0,84$ mmol/l), $11,44 \pm 1,39$ g/dl ($7,09 \pm 0,86$ mmol/l) ($p < 0,01$) og $11,35 \pm 1,28$ g/dl ($7,04 \pm 0,79$ mmol/l). Gennemsnitlig epoetin-alfa dosis ved skiftet var $13717,95 \pm 8434,46$ IE/uge. Med omregningsfaktor 254:1 (epoetin-alfa: darbepoetin-alfa) gav det en darbepoetin-alfa dosis på $53,91 \pm 41,49$ µg/uge. Denne dosis kunne reduceres ved (T3) til $50,26 \pm 40,17$ (p<0,05) og $44,36 \pm 41,32$ µg/uge (NS) ved T4. Omregningsfaktor da 335, 37:1.

Med begge præparater kunne der således opretholdes ønsket Hb-niveau, denne endda stigende efter skift til darbepoetin alfa, og samtidig kunne den ugentlige darbepoetin alfa dosis reduceres. Ingen bivirkninger anført. Omregningsfaktor ændres fra 254:1 til 335:1. Hvis der regnes efter af os er $13717/44,36 = 309$

Evidensen vurderes meget lavt

Chazot et al (13) Sammenlignede rHuEPO (hvilket præparat er ikke beskrevet) og darbepoetin-alfa i et åben, randomiseret, prospektiv studie. 154 HD-patienter med stabil Hb (< 10 % variation) blev randomiseret efter 3 måneders behandling med s.c. rHuEPO 1-3 gange ugentlig til 6 måneder med i.v. darbepoetin-alfa 1 gang ugentlig eller hver anden uge ($n=77$)(gruppe 1), eller 2 måneder med s.c. darbepoetin, og derefter 4 måneder med i.v. darbepoetin ($n=77$)(gruppe 2). Kontrolgruppe ($n=70$) med konsekutive patienter i i.v. rHuEPO-behandling, der skiftes til i.v. darbepoetin-alfa, for at afsløre en eventuel Hb påvirkning ved skift fra et ESA til et andet. Omregningsfaktor 200:1 (rHuEPO:Dar).

Effektmål: andel patienter med stabil Hb i begge grupper. **Resultat:** Ved måned 3 var gruppe 1 og gruppe 2 repektivt 86,0 % vs. 91,3 % og måned 6: 82,1 % vs. 81,6 %; differens -0,5 [90 % CI-12,8 til 11,8]. Mean Hb mellem baseline og måned 6 forblev stabil i begge grupper, og uden variation i gennemsnitlig darbepoetin alfa dosis. Hb kan således holdes stabil uafhængig af administrationsmåde og uden dosisændringer. Der registreredes kardiovaskulære (CV) komplikationer i alle grupper, 1 angivet relateret til behandlingen (en fisteltrombose i kontrolgruppen).

Evidensen vurderes meget lav

Fang et al (14) sammenlignede epoetin beta (EPO) og darbepoetin alfa (DA) i et enkeltcenter, enkelt-armet prospektivt studium. 82 PD-patienter med stabil epoetin-beta s.c. x 1-3 ugentlig og Hb mellem 9,0 og 12,0 g/dl ($5,6-7,4$ mmol/l) blev skiftet til darbepoetin-alfa 1 gang ugentlig eller hver anden uge og herefter fulgt i 24 uger. 73 fuldførte. Omregningsfaktor 200:1 (EPO:DA). **Effektmål:** Hb stabilitet (d.v.s Hb må max variere ± 1 g/dl ($0,62$ mmol/l) fra baseline).

Resultat: Man fandt at Hb ved baseline var $9,56 \pm 1,11$ g/dl ($5,93 \pm 0,69$ mmol/l) vs $9,73 \pm 1,41$ g/dl ($6,03 \pm 0,87$ mmol/l) ved slut ($p=0,248$). DA dosis var ved skift 0,46 µg/kg/uge, men dosis var 0,34 µg/kg/uge ved slut ($p=0,038$). Det konkluderes at en lavere dosis DA med lavere doseringsfrekvens var lige så effektiv til at opretholde Hb niveau.

Omregningsfaktoren var i studiet > 200:1. Bivirkninger: hypertension (13 %), injektionssmerter (3 %). Ingen CV komplikationer observeret.

Evidensen vurderes meget lav

Studier som sammenligner methoxypolyethylenglycol epoetin beta (CERA) med epoetin og darbepoetin med hensyn til effekt og bivirkninger

Kessler et al (17) I dette studie sammenlignede man CERA med darbepoetin alfa (DA) i en 24 ugers forlængelse af ARCTOS studiet. Studiet var et åbent multicenter fase 3 studie med CKD dialysepatienter og en varighed på 28 uger. Respondenterne fra ARCTOS studiet fortsatte således, at CERA-patienterne (n=145) blev randomiseret enten til at fortsætte med CERA hver anden uge s.c (n=73) eller hver fjerde uge s.c (n=72) (CERA dosis blev fordoblet). DA-patienterne (n=151) fortsatte med DA s.c hver uge eller hver anden uge (DA dosis blev fordoblet). Dosis blev tilpasset et Hb niveau på 11-13 g/dl (6,8-8,1 mmol/l).

Effektmål: Stabil Hb niveau. **Resultatet** var at mean Hb i grupperne var $11,92 \pm 0,90$ g/dl ($7,39 \pm 0,58$ mmol/l) (CERA hver anden uge), $11,70 \pm 0,86$ g/dl ($7,25 \pm 0,53$ mmol/l) (CERA hver fjerde uge) og $11,89 \pm 0,98$ g/dl ($7,37 \pm 0,61$ mmol/l) (DA hver eller hver anden uge). Både CERA og DA doserne forblev stabile. Eksakte værdier er dog ikke angivet. Mindst 1 blodtransfusion blev givet til 2 patienter (2,7 %) i CERA hver anden uge, ingen i CERA hver fjerde uge og 4 (2,6 %) i DA- hver eller hver anden uge. Incidensen af bivirkninger ens i grupperne. Ingen CV-events beskrevet. 9 døde, men dødsfaldene er beskrevet uden relation til ESA-behandlingen.

Evidensen vurderes lavt

Locatelli et al (18) I dette studie vurderede man CERA's sikkerhedsprofilen over for de andre ESA'er i CKD patienter med eller uden dialyse. Studiet var en retrospektiv opgørelse af randomiserede fase 2 og fase 3 studier (fase 2/3 periode) med efterfølgende opfølgingsperiode af de patienter, der ønskede at deltage. I alt over en periode på 66 måneder. I fase 2 studierne blev der kun givet CERA. I Fase 3 studierne blev CERA sammenlignet med epoetin alfa, beta eller darbepoetin alfa. Der var både tale om i.v og s.c administration, korrektion og vedligeholdelsesbehandling. I alt 2737 patienter hvoraf 1789 fik CERA og 948 fik de andre ESA'er. Af disse fortsatte 796 henholdsvis 506 i opfølgingsperioden. Grupperne var sammenlignelige. **Resultat:** Der blev fundet flere bivirkninger i ESA-gruppen end i CERA-gruppen i fase 2/3-perioden (CERA vs. ESA, 89,5 % vs 91,8, $p=0,067$) og i opfølgingsperioden (respektivt 93,0 vs 95,8 %, $p=0,003$). Alvorlige bivirkninger henholdsvis 37,8 % vs 42,4 % ($P=0,021$) og 53,3 % vs 59,7 % ($p=0,001$) i de to perioder. Forskel mellem grupperne blev identificeret med enten 2 % 's forskel eller $p \leq 0,05$. De hyppigste bivirkninger var hypertension, vasculær acces trombose, arrytmier og hjertesvigt, men der var også myokardieinfarkt, cerebrovaskulært insult, hjertestop og lungeemboli/DVT. Der var ingen forskel mellem CERA- og ESA-grupperne i hverken fase 2/3 perioden eller i follow-up-perioden, bortset fra hjertesvigt i opfølgingsperioden, hvor der lige netop var > 2 % forskel (CERA vs ESA 8,22 % vs 10,23 %). Der var ingen forskel i tromboemboliske komplikationer, når disse blev fordelt på arterielle og venøse tromber. 1 % venøse i fase 2/3 perioden og 2,5 % i follow Up-perioden i både CERA og ESA-gruppen. Der var ingen forskel i dødeligheden i de 2 gruppen over 66 måneder (fase 2/3 perioden + opfølgingsperioden). Det konkluderes, at CERA har samme sikkerheds profil som øvrige ESA'er

Evidensen vurderes lavt.

Mann et al (19) I denne reference sammenlignes CERA med epoetin og darbepoetin-alfa. Referencen er en retrospektiv analyse af data fra åbne randomiserede multicentre, parallel-gruppe, fase 3 studier: 1) MAXIMA studiet, som sammenligner i.v. CERA hver anden eller hver fjerde uge med epoetin i.v 1-3 gange ugentligt, 2) PROTOS studiet, som sammenligner

s.c CERA hver anden og hver fjerde uge med epoetin s.c 1-3 gange ugentligt, 3) STRIATA studiet, som i.v hver eller hver anden uge sammenligner i.v. CERA hver anden uge med darbepoetin-alfa. Patienterne i enten HD eller PD var primært randomiseret til enten CERA eller ESA i den dosis, administrationsmåde (i.v eller s.c) og dosishyppighed, som de tidligere havde fået. Patienterne gennemgik først 28 ugers titreringsfase, så 8 ugers evalueringsfase og til sidst 16 ugers opfølgning. CERA dosis beregnedes ud fra den forudgående ESA-dosis. Såvel CERA som ESA dosis tilpassedes den enkelte patients Hb-niveau, så denne forblev ± 1 g/dl fra baseline og mellem 10,0 og 13,5 g/dl (6,8-8,1 mmol/l) i titrerings og evalueringsfasen, men mellem 11 og 13 g/dl i opfølgningsfasen. 564 patienter fik CERA hver anden uge, 410 patienter fik CERA hver fjerde uge og 572 fik ESA som tidligere. Hb forblev stabil i alle arme. **Effektmål:** Frekvensen af dosisændringer ved CERA behandling sammenlignet med ESA-behandling **Resultat:** Man fandt, at signifikant færre dosisændringer var nødvendige hos patienter, der fik CERA hver anden uge ($p < 0,05$) eller CERA hver fjerde uge ($p < 0,001$) end hos patienter i ESA behandling – Bivirkninger: Vaskulære acces tromboser var afbalanceret mellem grupperne.

Evidensen vurderes til lavt

Roger et al (20) Der sammenlignes methoxypolyethylenglycol epoetin beta (CERA) med darbepoetin alfa (DA) i åbent randomiseret multicenter studie. 307 CKD ND patienter blev randomiseret 1:1 til CERA 1,2 µg/kg hver fjerde uge eller DA hver eller hver anden uge i en 20 ugers periode efterfulgt af 8 ugers evalueringsperiode. Hb mål 10-12 g/dl (6,2-7,4 mmol/l). **Effektmål:** Patientandel med Hb respons og ændring i Hb fra baseline. **Resultat:** 94,1 % responderede i CERA-gruppen, signifikant højere end den protokol specificerede 60 % respons. 95 % CI: 89,1 – 97,3 ($p < 0,0001$), og sammenlignelig med DA (93,5 %; 95 % CI: 88,4 – 96,8, $p < 0,0001$). Ens Hb ændringer fra baseline 1,62 g/dl (1,00 mmol/l) og 1,66 g/dl (1,03 mmol/l) for henholdsvis CERA og DA gruppen. Færre patienter i CERA-gruppen (25,8 %) var over målet = 12 g/dl (7,4 mmol/l) i de 8 første uger af behandlingen, end patienterne i DA-gruppen, hvor antallet var (47,7 %) ($p < 0,0001$). Man fandt en mere styrbar stigning med CERA. Antal dosisændringer pr. patient i de 2 grupper (for at holde stabil Hb niveau) var meget ens, 1,12 for CERA og 1,10 for DA. Patienter med behov for ≥ 5 dosisændringer var 10,7 % (CERA) vs 21,3 % (DA). Median dosis ændringerne fra baseline til slut var meget mindre i CERA-gruppen end DA-gruppen (6,6 % vs 25,6 %). – 10 patienter (6,5 %) i DA-gruppen fik blodtransfusion, 5 patienter (3,3 %) i CERA gruppen (NS). Konklusionen var at CERA hver fjerde uge ikke er inferior i forhold til DA. Bivirkninger: Den hyppigste bivirkning var hypertension: CERA 16,0 % og DA 23,9 %. Ingen CV komplikationer var omtalt. 11 dødsfald i alt 4 i CERA-gruppen og 7 i DA-gruppen Ingen af disse menes relateret til behandlingen.

Evidensen vurderes moderat

Carrera et al (16) I dette studie sammenlignes methoxypolyethylenglycol epoetin beta (CERA) og darbepoetin alfa (DA) under vedligeholdelsesbehandling. En multinational, åbent, randomiseret, prospektiv parrallel-gruppe fase III studium over 52 uger. 490 HD-patienter med stabil darbepoetin alfa dosis i.v 1 gang ugentlig blev randomiseret (1:1) til CERA 1 gang månedlig eller DA hver anden uge i 26 uger med individuel dosisjustering med henblik på Hb 11-13 g/dl (6,8-8,1 mmol/l) og maksimalt Hb-fald fra baseline på 1 g/dl (0,62 mmol/l). Herefter yderligere en 26 uges periode, hvor begge ESA blev givet 1 gang månedligt. **Effektmål, primært:** Den del af patienterne der opretholdt gennemsnitlig Hb $\geq 10,5$ g/dl (6,5 mmol/l) med et fald fra baseline ≤ 1 g/dl (0,62 mmol/l) i ugerne 50-53. **Sekundært:** dosisændring over tid. Henholdsvis 64,1 % og 40,4 % (CERA vs DA) responderede (opfyldte kravene). **Resultat:** Den absolutte forskel var 23,7 % (95 % CI 14,9-32,5) ($p < 0,0001$). Den relative risiko for CERA respons var 1,59 sammenlignet med DA (95 % CI 1,33-1,90). Dosis blev øget med 6,8 % i CERA gruppen og 58,8 % i DA-

gruppen. Mortaliteten var ens i grupperne (6 %). Bivirkningerne var ens i de 2 grupper. CV komplikationer (arterielle fisteltromboser) ligeledes. 39 patienter (15,9 % fik mindst 1 blodtransfusion i CERA gruppen, 32 (13,1 %) i DA gruppen. Konklusionen var at CERA opretholder Hb'en bedre end DA ved dosering en gang månedligt, trods øget DA dosis.

Evidensen vurderes lav

Studier der understøtter kardiovaskulær sikkerhed (ingen øget mortalitet og CV komplikationer) ved høje ESA doser

Zhang et al (27) Dette var et observationsstudie af epoetin alfa's dosiseffekt på overlevelsen blandt ældre (≥ 65 år) HD patienter (heraf 47 % med diabetes og 63 % med kardiovaskulær komorbiditet). Patienterne havde været i dialyse i mindst 3 måneder. Data fra 18.454 patienter indgik i studiet. **Effektmål:** Overlevelsen de følgende 9 måneder sammenholdt med den kumulative gennemsnitlige epo dosis. **Resultat:** Overlevelsen var den samme i 3 valgte hypotetiske behandlingsregimer: Patienter med lav epoetin-dosis 15.000 IE/uge, middel dosis 30.000 IE/uge og høj dosis 45.000 IE/uge. Med den kumulative gennemsnitlige dosis på 20.000–30.000 IE/uge som reference, fandtes ens overlevelsen ved de øvrige doser. Den estimerede HR og 95 % CI var 0,90 (0,52–1,54) for <10.000 IE/uge, 0,84 (0,67–1,05) for 10000– <20000 IE/uge, 0,96 (0,76–1,21) for 30000– <40.000 IE/uge og 0,91 (0,67–1,22) for ≥ 40000 IE/uge. Dette blev beregnet med vægtet regressions model. Ved standard (uvægtet model) fandtes en association mellem høj kumulativ gennemsnitlig epoetin dosis og stigende mortalitet. Det konkluderes, at gennemsnitlige epoetin doser over 30.000 EI/uge ikke medfører yderligere risiko eller fordel for ældre HD patienter.

Ingen CV udfald omtalt. 4105 (22 %) døde under studiet. Andre 4906 (27 %) faldt fra inden studiets afslutning. Årsagerne var ikke mulige at udtrække fra den database man anvendte (USRDS) (US Renal Data System).

Evidensen vurderes meget lav

Zhang et al (28): Dette er et observationsstudie af 22.474 epoetin-alfa behandlede HD patienter ≥ 65 år med både diabetes og kardiovaskulær sygdom gennem 6 måneder. Data er trukket fra US Renal Data System. Patienterne blev delt i 2 grupper, - dem med lav hæmatocrit (Hct) 30,0 %-34,5 % og dem med middel Hct 34,5 %-39,0 %. **Effektmål:** CV events Hazard ratios (HRs) og overlevelsessandsynligheder for all-cause mortalitet og et sammensat CV og mortalitet endepunkt. **Resultatet** var, at intention-to-treat HR (95 % CI) for middel versus lav Hct var 1,05 (0,99–1,11) for all-cause mortalitet og 1,03 (0,98–1,08) for sammensat endepunkt. Per-protokol HR (95 % CI) for middel Hct versus lav Hct var 0,98 (0,78–1,24) for all-cause mortalitet and 1,00 (0,81–1,24) for den sammensatte endepunkt. Konklusionen er, at der ikke blev fundet forskel i 6 måneders overlevelse eller CV risiko mellem patienter med lav og middel Hct.

Evidensen er meget lav

Studier der underbygger, at stigende/høje ESA doser er forbundet med øget risiko for kardiovaskulære komplikationer uanset Hb niveau

Koulouridis et al (25) er en meta-regressions analyse af sammenhængen mellem ESA-doser og all-cause mortalitet, kardiovaskulær mortalitet, CV komplikationer, progression i nyresygdom og transfusionsbehov uden hensyn til Hb-mål eller opnået mål.

I analysen indgår 12.956 CKD patienter uanset dialyseafhængighed fra 31 randomiserede kontrollerede studier. Alle er af minimum 12 ugers varighed og nogle op til 145 uger.

Resultatet var, at all-cause mortalitet sås associeret med højere (per. 10.000 IE epoetin/uge stigning) gennemsnitlig ESA dosis over de første 3 måneder (incidence rate ratio [IRR], 1,42; 95 % CI, 1,10–1,83) ($p=0,007$) og højere gennemsnitlig ESA dosis over

hele studieperioden (IRR, 1,09; 95 % CI, 1,02-1,18) ($p=0,02$). ESA dosis, de første 3 måneder, forblev signifikant efter justering for den gennemsnitlige Hb i de første 3 måneder (IRR, 1,48; 95 % CI, 1,02-2,14) ($p=0,04$). Det samme gjaldt den totale studie-gennemsnitlige ESA dosis justeret for mål Hb (IRR, 1,41; 95 % CI, 1,08-1,82) ($p=0,01$). Man fandt samme tendens både med hensyn til størrelse og retning ved sammenholdelse af ESA doser og kardiovaskulær mortalitet, men man fandt ikke statistisk signifikans. Højere gennemsnitligt ESA dosis for den total studieperiode var associeret med stigende rate af hypertention, apopleksi, trombotiske events, incl. dialyse acces relaterede trombotiske events. Forbruget af blodtransfusion fandtes mindre ved stigende/større ESA, doser. Konklusionen er, at hos CKD-patienter kan højere ESA-doser være associeret med all-cause mortalitet og CV komplikationer uafhængig af Hb niveau.

Evidensen vurderes lavt

McCullough et al (26) Studiet undersøger den kardiotoxiske effekt af epoetin-alfa i CKD ND patienter. Dette er en post hoc analyse af et tidligere studie CHOIR-studiet I alt 1.224 patienter indgik i analysen. Patienterne havde ingen CV komplikationer 4 måneder forud for studiet. Gennemsnitlig epoetin ugedosis op til første event eller frafald blev anvendt.

Effekt: Primære endepunkt var samlet død, hjertesvigt med hospitalisering, apopleksi, og myokardieinfarkt. **Resultatet** var, at epoetin dosis ved første event var fra 133 til 19.106 IE/uge. Patienter med Hb mellem 11,5 -12,7 g/dl (7,1-7,9 mmol/l) og den laveste epoetin-alfa dosis (<5164 IE/uge) havde laveste risiko. Uanset opnået Hb-niveau var den relative risiko højest ved epoetin-dosis>10.095 IE/uge. Hazard ratio blev øget fra 2.536 til 3.572 ($p<0,05$) sammenlignet med gruppen af middel Hb (11,5 - 12,7 g/dl (7,1-7,9 mmol/l)) og lavere epoetin doser.

Primære endepunkt forekommer i 154 patienter (12,6 %). – Det blev konkluderet, at EPO doser > 10.095 IE/uge er forbundet med øget risiko for CV events uanset Hb. Patienter med lille EPO behov kan behandles uden risiko til Hb ≥ 12 g/dl (7,4 mmol/l).

Evidensen vurderes lavt.

Studier, der viser, at højere Hb giver gevinst på livskvalitet og reduktion i venstre ventrikel mass index(LVMI) og venstre ventrikel hypertrofi.

I to studier omfattende CKD ND patienter med 20-24 % diabetikere og CV sygdom fandt man ved Hb 11-13 g/dl (6,8-8,1 mmol/l) bedre bevarelse af hjertefunktionen, idet der fandtes reduceret LVMI og venstre ventrikel hypertrofi (**Akaishi et al., 2013; Akizawa et al., 2011**), og ligeledes fandtes bedre livskvalitet (**Akaishi et al., 2013; Akizawa et al., 2011**). Dette uden ændret bivirkningsprofil (Akizawa et al., 2011). I stort set samme population fandtes bedre bevaret nyrefunktion ved Hb 11-13 g/dl (6,8-8,1 mmol/l) og ligeledes uden ændret bivirkningsprofil (**Tsubakihara et al., 2012**).

I CKD ND patienter med 16-26 % diabetiker uden betydende CV sygdom fandtes Hb omkring 12 g/dl (7,4 mmol/l) også at være fordelagtig mht reduktion i LVMI og livskvalitet. Dette igen uden risiko for CV komplikationer (Hirakata et al., 2010). I stort set samme population fandtes, at Hb ≥ 11 g/dl (6,8 mmol/l) reducerer risikoen for CV sygdom, idet VV hypertrofi og myokardiestress reduceredes, uden ændret bivirkningsprofil (**Suzuki et al., 2012**).

Akizawa et al (30) I studiet undersøgtes sikkerheden ved høj Hb i forhold til lav Hb samt den kliniske effekt af høj Hb på livskvalitet og LVMI. Studiet er et åben RCT studie hvor 321 CKD-ND, blev randomiseret til enten høj Hb-gruppe (11,0 $\leq$ Hb $\leq$ 13,0 g/dl) (6,8-8,1 mmol/l) ($n=161$). (denne gruppe fik darbepoetin s.c hver anden eller hver fjerde uge efter opnået Hb-mål) eller lav Hb-gruppe (9,0 $\leq$ Hb $\leq$ 11,0 g/dl) (5,6-6,8 mmol/l) ($n=160$) (lav

Hb gruppen fik rHuEPO s.c hver eller hver anden uge efter opnået Hb-mål). Begge grupper blev fulgt i 48 uger. Alder gennemsnitlig 64-65 år. 21-23 % var diabetikere. Grupperne var ens med hensyn til CV sygdom, indbefattende by pass-operation, atrieflimmer, hjertesvigt, myokardieinfarkt, perifer karsygdom og cerebral infarkt. Ændring i nyrefunktion var ens i de 2 grupper under studiet. Hb målene blev opnået, men der var signifikant forskel på Hb i grupperne allerede efter 12 uger ($11,75 \pm 1,28$ g/dl ($7,29 \pm 0,60$ mmol/l) og $10,44 \pm 0,99$ g/dl ($6,47 \pm 0,61$ mmol/l), respektivt; $p < 0,001$). I uge 32 fandt man Hb $11,98 \pm 1,17$ g/dl ($7,43 \pm 0,73$ mmol/l) og $10,12 \pm 0,97$ g/dl ($6,27 \pm 0,60$ mmol/l), respektivt, $p < 0,001$.

Resultat: Antal bivirkninger i de 2 grupper var ens (henholdsvis 95,7 % (95% CI 91,2-98,2) og 95,6 % (91,2-98,2) i høj og lav gruppe). Alle bivirkninger var kendte for de 2 ESA'er. CV komplikationer forekom i 42 patienter (26,1 %, 95 % CI: 19,5-33,6 %) i høj gruppe og 51 patienter i lav gruppe (31,9 %, CI: 25,3-40,3 %)(Nonsignifikant). De fleste bivirkninger var hypertension. En fik apopleksi i den høje gruppe og 3 i den lave gruppe. Beregnet apopleksirate blandt diabetikerne var 1 patient i begge grupper. **Livskvalitet:** Livskvaliteten blev målt ved hjælp af spørgeskemaerne SF-36 og FACIT. I den høje gruppe forbedredes scoren i alle 8 domæner i SF-36 og FACIT træthedsscore. Forbedringen var specielt signifikant i vitalitets score ($p = 0,025$), hvor den gennemsnitlige ændring mellem de 2 grupper var 4,8 (95 % CI: 0,6-8,9). **LVMI** forblev stabil i den lave Hb gruppe (ændring fra baseline $-0,1$ g/m² (95% CI: $-4,0$ til $+3,8$ g/m²), men faldt signifikant i den høje gruppe ($-7,8$ g/m²; CI $-12,1$ til $-3,6$ g/m²) ($p < 0,001$). Forskellen i mean LVMI ændringer mellem de 2 grupper var $-7,70$ g/m² (95 % CI: $-13,5$ til $-1,9$ g/m²) ($p = 0,009$) – Konklusionen var, at man ingen sikkerhedsproblemer fandt i forbindelse med Hb i det høje niveau gennem 48 uger. Patienter med en højere Hb har sammenligneligvis bedre resultater på livskvalitet og LVMI.

Evidensen vurderes lavt

Akaishi et al (29) I denne analyse undersøgte man effekten af anæmikorrektion til moderat til høj Hb niveau hos patienter med CKD og venstre ventrikel hypertrofi. Sub-analysen er af et åben RCT studie (Akizawa et al, 2011). 206 CKD ND patienter, blev randomiseret til enten høj Hb-gruppe ($11,0 \leq \text{Hb} \leq 13,0$ g/dl) ($6,8$ - $8,1$ mmol/l) ($n = 111$), som fik darbepoetin s.c hver anden eller hver fjerde uge efter opnået Hb-mål, eller til lav Hb-gruppe ($9,0 \leq \text{Hb} \leq 11,0$ g/dl) ($5,6$ - $6,8$ mmol/l) ($n = 95$), som fik rHuEPO s.c hver eller hver anden uge efter opnået Hb-mål. Patienterne blev fulgt i 48 uger. Alderen var i gennemsnitlig 61-63 år. 20-24 % var diabetikere. Grupperne var ens med hensyn til tidligere eller nuværende CV sygdom, indbefattende angina, atrieflimmer, hjertesvigt, myokardieinfarkt, hypertension og cerebral infarkt. Blodtryk og ændring i nyrefunktion var ens i de 2 grupper under studiet. Hb målene blev opnået ($12,1 \pm 1,0$ g/dl) ($7,4 \pm 0,60$ mmol/l) i den høje gruppe, signifikant højere end den lave gruppe ($p < 0,001$). **Resultatet:** Man fandt at venstre ventrikels diastoliske dimension blev signifikant nedsat i gruppe med høje doser ($p < 0,001$), og ligeledes venstre ventrikels mass index ($p < 0,001$), der også korrelerede tæt, men signifikant med det opnåede Hb-mål ($r = 0,147$, $p = 0,032$). LVMI blev reduceret mest hos patienter, der havde højest LVMI ved baseline ($p < 0,001$). Konklusionen var, at Hb korrektion til moderat høj niveau $11,0$ - $13,0$ g/dl ($6,8$ - $8,1$ mmol/l) bevarer hjertefunktionen bedre hos prædialyse patienter. CV komplikationer var ikke omtalt i studiet.

Evidensen vurderes til lav

Tsubakihara et al (33) I dette studie undersøgte man høj Hb niveaus effekt på nyrefunktionen i CKD ND. Studiet er et RCT studie over 144 uger. Ukontrollerede hypertensikere og hjertesvigt NYHA IV blev ekskluderet. Patienterne blev randomiseret til enten høj Hb-gruppe ($11,0$ - $13,0$ g/dl) ($6,8$ - $8,1$ mmol/l) som fik darbepoetin alfa ($n = 161$), eller lav Hb-gruppe ($9,0$ - $11,0$ g/dl) ($5,6$ - $6,8$ mmol/l), som fik epoetin alfa ($n = 160$). Den øvrige medicin var uændret under studiet og sammenlignelig i de 2 grupper, fraset antitrombotisk behandling, som var mere udbredt blandt DA-patienterne. Mean Hb i høj Hb-

gruppen var $11,4 \pm 1,4$ g/dl ($7,1 \pm 0,9$ mmol/l), som blev opnået efter 10 uger. Baseline Hb i lav gruppen var $9,18 \pm 0,86$ g/dl ($5,7 \pm 0,5$ mmol/l) og denne forblev inden for målområdet studiet ud. BT forblev stabilt og uændret i begge grupper. **Effekt:** Primær endepunkt var tid til en af følgende: fordobling af s-kreatinin, dialysestart, transplantation eller død. **Resultatet:** Der blev fundet kumulativ nyreoverlevelseshastighed ved studiets slutning 39,9 % (95 % CI, 30,7-49,1 %) og 32,4 % (24,0-40,8 %) i henholdsvis høj og lav gruppe (log rank test; $p=0.111$). Med justering for alder køn og randomiseringsfaktorer, fandtes hazard ratio med 95 % CI for den høje gruppe versus lave gruppe på 0,71 (0,52,0,98). Man konkluderede, at risikoen for at udvikle én af de primære endepunkter var lavere (29 %) i den høje Hb gruppe end i den lave Hb gruppe ($p=0,035$). Incidensen af alvorlige CV events, inklusiv apopleksi, adskilte sig ikke mellem de 2 grupper, 3,1 % i høj gruppe og 4,4 % i lav gruppe. Konklusionen var, at et højere Hb bevarer nyrefunktionen bedre hos disse patienter, **Evidencen vurderes lavt.**

Hirakata et al (31) I studiet blev undersøgt om en vedvarende høj Hb forbedrer LVMI og livskvalitet (QoL) hos CKD ND patienter. Et multicenter, randomiseret åbent parallel-gruppe studie med 171 patienter med s-kreatinin $\geq 177 \mu\text{mol/l}$, uden EPO behandling og uden betydende hjerte-karsygdomme indgik i et dosis-respons studie gennem 16 uger. De patienter, der fuldførte, kunne efterfølgende blive indrullet i et opfølgingsstudie over 32 uger. I dosis-respons studiet blev patienterne randomiseret til 3 darbepoetin (DA) arme med doserne hhv 30, 60 og 90 μg s.c. hver anden uge og en epoetin alfa (EPO) arm med dosis 6000 IE s.c hver uge. Dosis blev ikke ændret før Hb 12 g/dl ($7,4$ mmol/l) var nået. I opfølgingsperioden ($n=116$) blev dosis justeret så DA-patienterne opretholdt en Hb på 12-13 g/dl ($7,4-8,1$ mmol/l), mens EPO patienterne opretholdt en Hb på 10-12 g/dl ($6,2-7,4$ mmol/l). DA blev nu givet hver anden eller hver fjerde uge og EPO blev givet hver eller hver anden uge. Der var ingen forskel i CV anamnese mellem grupperne. Mellem grupperne fandt man ingen signifikant forskel i Hb ved baseline og uge 16, men signifikant forskel blev fundet ved uge 34 ($12,34 \pm 0,96$ g/dl ($7,65 \pm 0,60$ mmol/l) for DA og $10,43 \pm 0,90$ g/dl ($6,47 \pm 0,56$ mmol/l) for EPO. Hb forblev omkring 12 g/dl ($7,4$ mmol/l) hos DA-patienterne resten af studiet. EPO-patienterne opretholdt en Hb på omkring 10 g/dl ($6,2$ mmol/l). Begge ESA-doserne var uden signifikante ændringer. **Resultat:** I begge grupper faldt LVMI ens i de første 16 uger, men faldet i EPO-gruppen var herefter langsommere, og en signifikant forskel i LVMI sås kun i DA-gruppen ved uge 34 (fra $110,9 \pm 24,3$ til $100,7 \pm 16,6$ g/m²) ($p<0,05$). I DA-gruppen var faldet i LVMI ligeledes signifikant fra baseline til uge 34 ($118,1 \pm 23,5$ til $100,7 \pm 16,6$ g/m²) ($P<0,05$). Fald i LVMI var mest udtalt hos de patienter, der havde Hb ≥ 12 g/dl ($7,4$ mmol/l). QoL score var på tværs af grupperne. Ved uge 8 var alle domæner forbedrede, 4 signifikante, og 2 signifikante ved 16 uger ($p<0,05$). Vitaliteten steg med stigende Hb niveau. Korrektion af anæmi til Hb ≥ 11 g/dl ($6,8$ mmol/l) førte til forbedrede livskvalitets score. Der var ingen forskel mellem ESA behandlingerne. Der var ingen dødsfald og ingen CV komplikationer. – Konklusionen var, at Hb omkring 12 g/dl ($7,4$ mmol/l) er fordelagtig med hensyn til reduktion i LVMI og livskvalitet. Ingen CV events beskrevet.

Evidensen vurderes lav.

Suzuki et al (32) I studiet undersøgte man effekten af anæmi behandling på hjertefunktioner hos CKD ND dialysepatienter ($n=171$) uden CV risikofaktorer udover kronisk nyreinsufficiens og Hb $<10,0$ g/dl. Studiet var et multicenter åben randomiseret parallel-gruppe studie over 16 uger. Post hoc analyse af (Hirakata et al., 2010). Patienterne blev randomiseret til enten darbepoetin (DA) s.c. i doserne 30, 60 og 90 μg hver anden uge eller rhuEPO 6000 IU x 1 ugentlig s.c. Hb steg signifikant hos alle patienter som fuldførte studiet ($N=143$) fra Hb $8,91 \pm 0,87$ g/dl ($5,52 \pm 0,54$ mmol/l) til $11,27 \pm 1,31$ g/dl ($6,99 \pm 0,81$ mmol/l); $p<0,001$) og blandt dem, hvis ekkokardiografi var tilgængelig for

evaluering (n=77) steg Hb fra $8,92 \pm 0,94$ g/dl ($5,53 \pm 0,58$ mmol/l) til $11,24 \pm 1,13$ g/dl ($6,97 \pm 0,64$ mmol/l); $p < 0,001$). **Resultat:** Mean LVMI faldt hos alle patienter fra $121,3 \pm 25,8$ til $114,7 \pm 25,1$ g/m²; $p = 0,012$. LVMI faldt signifikant i patienter med Hb ≥ 11 g/dl ($6,8$ mmol/l) ($p = 0,001$), og der var signifikant korrelation mellem ændringerne i LVMI og Hb ($p = 0,011$). Hos patienter med Hb < 11 g/dl ($6,8$ mmol/l) ved studiets afslutning fandtes signifikant højere niveau af B-type natriuretisk peptid og human atrial natriuretisk peptid og kardio-thoracal ratio. Ændringerne i disse parametre var signifikant korreleret til Hb niveau (Hb < 11 g/dl ($6,8$ mmol/l) og Hb ≥ 11 g/dl ($6,8$ mmol/l)) ($p = 0,033$, $p = 0,011$ og $p < 0,001$ respektivt). – Konklusionen var, at korrektion af Hb ≥ 11 g/dl ($6,8$ mmol/l) reducerer venstre ventrikel hypertrofi og myokardie stress, det vil sige reducerer risikoen for CV sygdom. 20 patienter (11,7 %) fik stigende BT. Ingen døde. 1 patient fik cerebral infarkt og 1 patient fik TCI. Ingen angivelse af hvilken ESA de fik.

Evidensen vurderes lavt

Studie med stor indflydelse på KDIGO grundet fund af øget risiko for apopleksi ved højere Hb.

Pfeffer et al (22) I studiet undersøgte man darbepoetin-alfa's effekt på outcome i anæmiske prædialyse type 2 diabetikere. TREAT studiet, som var et dobbelt blindet randomiseret placebo-kontrolleret multicenter studie med 4.038 patienter. I studiet fik 2.012 patienter darbepoetin s.c med henblik på at opnå Hb 13 g/dl ($8,1$ mmol/l) og 2.026 patienter fik placebo med darbepoetin s.c, hvis Hb faldt < 9 g/dl ($5,6$ mmol/l). Varighed var 48 måneder. **Effekt parameter:** Primært endepunkt var samlet udkomme af død eller en CV komplikation (nonfatal myokardieinfarkt, hjertesvigt, apopleksi eller hospitalisering pga myokardie iskæmi), død eller terminal nyresvigt. Opnået median Hb var $12,5$ g/dl ($7,8$ mmol/l) (interkvartile grænser $12,0$ - $12,8$ g/dl ($7,4$ - $7,9$ mmol/l)) i DA-gruppen og $10,6$ g/dl ($6,6$ mmol/l) (interkvartile grænser $9,9$ - $11,3$ g/dl ($6,0$ - $7,0$ mmol/l)) ($p < 0,001$) i placebogruppen. Median månedlige DA-doser var 176 µg (104 - 305 µg). **Resultat:** Ingen forskel i død eller CV komplikation, hazard ratio for DA vs. Placebo $1,05$; 95 % CI, $0,94$ - $1,17$; $p = 0,41$. Ingen forskel i død eller terminal uræmi, hazard ratio, $1,06$; 95 % CI, $0,95$ - $1,19$; $p = 0,29$. Fatal eller nonfatal stroke forekom i 101 patienter i DA-gruppen og 53 patienter i placebo-gruppen, hazard ratio, $1,92$; 95 % CI $1,38$ - $2,68$; $p < 0,001$. Man fandt signifikant forskel i antal patienter, der fik blodtransfusioner, 297 (14,8 %) i DA-gruppen og 496 (24,5 %) i placebo-gruppen, $P < 0,001$. Moderat forbedring i træthed i DA-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen: 54,7 % i DA-gruppen og 49,5 % i placebogruppen ($p = 0,002$). Øvrige livskvalitetsmålinger var uden signifikant forskel mellem grupperne. Konklusionen var, at risikoen for død og CV komplikationer reduceres ikke ved moderat høj Hb-niveau i prædialyse type 2 diabetikere, men risikoen for apopleksi øges.

Evidensen vurderes moderat til højt.

Studier, der undersøger hvad apopleksi skyldes

Skali et al (34) Denne reference er en post hoc analyse af den gruppe af type 2-diabetikere, der fik apopleksi i TREAT studiet (**Pfeffer et al., 2009b**). Patienterne blev fulgt i median 29,1 måned. **Effektmål** var at identificere de baseline karakteristika og postrandomisering faktorer, der kunne forklare associationen at 5 % fik apopleksi i DA-gruppen, 2,6 % i placebogruppen (hazard ratio $1,92$, 95 % CI $1,38$ - $2,68$). Uafhængige prediktorer ved baseline var: DA-behandling (odds ratio $2,1$; 95 % CI, $1,5$ - $2,9$) ($p < 0,001$), tidligere apopleksi eller TCI (odds ratio $2,0$; 95 % CI, $1,4$ - $2,9$) ($p < 0,001$), mere proteinuri og kendt CV-sygdom. Efter randomiseringen var der ingen forskel i systolisk og diastolisk blodtryk, Hb niveau, trombocytal, og DA-dosis mellem dem der fik apopleksi og dem der ikke gjorde. Disse faktorer, der ellers regnes for impliceret i ESA-relaterede CV risici, kan

ikke bruges til at reducere risikoen for DA-relateret apopleksi. Hyppigheden af apopleksi var heller ikke højere i patienter med dårlig initial Hb-respons på DA.

Evidensen vurderes til lavt

Vinhas et al (35) I arbejdet reevalueres fordele og ulemper ved ESA behandling af anæmi. Dette er en metaanalyse af randomiserede, kontrollerede studier af mindst 1 års varighed og hvert studie inkluderende mere end 500 voksne CKD-patienter, der var allokeret til forskellige ESA doser. Fem studier med totalt 7.902 deltager indgik i analysen. Antallet af patienter i de fem studier var fra 596 til 4.038, og opfølgningstiden var fra 14 til 36 måneder. **Effektmål** var effekten på vaskulær acces trombose, apopleksi, risiko for ESRD og all-cause mortalitet.

Resultatet var, at et højere Hb niveau (13-15 g/dl) (8,1-9,3 mmol/l) sammenlignet med lavere niveau (9,5-11,5 g/dl) (5,6-7,1 mmol/l) var forbundet med øget risiko for vaskulær acces trombose (RR 1343; 95 % CI 1162-1554; $p=0,0005$) og apopleksi (RR 1735; 95 % CI 1323-2275; $p=0,0005$) men ingen effekt på risikoen for ESRD (RR 1089; 95 % CI 0,986-1203; $p=0,094$) eller all-cause mortalitet (RR 1148; 95 % CI 0,977-1,350; $p=0,093$). Ved sub-gruppe analyse af henholdsvis HD- og CKD-ND-patienter, var der heller ingen forskel i mortalitetsrisikoen. Der var stor variabilitet i blodtransfusionsforbruget i både den lave og høje Hb-gruppe, men overordnet størst stigning i den lave gruppe (fra 23,3 % til 253 %). Konklusionen er at højere Hb niveauer sænker ikke mortaliteten, eller reducerer risikoen for ESRD, men kan øge den CV risiko med hensyn til vaskulær acces trombose og apopleksi.

Evidensen vurderes moderat.

Studier, der understøtter at udgangspunktet er afgørende for resultatet

Skali et al (36) Arbejdet er en post hoc analyse af type2-diabetiker med CKD ND, der blev randomiseret til placebo-armen i TREAT studiet (**Pfeffer et al., 2009a**). I alt 2.019 patienter fulgtes i 2,3 år. Ved Hb <9 g/dl (5,6 mmol/l) fik de darbepoetin 0,45 µg/kg med kontrol Hb efter en måned. Hvis Hb var ≥9 g/dl (5,6 mmol/l), blev der ikke givet yderligere. Patienterne blev delt i 4 kategorier efter DA behov: intet, 1 dosis, 2-4 doser og ≥5 doser. 1.106 (55 %) patienter opretholdt Hb ≥ 9 g/dl (5,6 mmol/l) uden DA. De andre patienter modtog 1 (16 %), 2-4 (16 %) eller ≥5 (13 %) doser DA. De patienter, der ikke fik DA havde højere baseline Hb, højere eGFR, mindre proteinuri og lavere ferritin og transferrinmætning. **Effektmål** var at beskrive Hb niveau trend over tid uden eller med minimal dosis ESA. **Resultat:** I gennemsnittet var Hb stabil eller stigende i alle grupper. De patienter, der fik ≥ 5 doser, fik sammenlignet med dem uden DA mere i.v. jern og flere blodtransfusioner (46% mod henholdsvis 15,7 %) ($p<0,001$) og progredierede til dialysebehov (33,2 % vs 8,2 %) ($p<0,001$). Der var ikke højere mortalitet blandt patienter med ≥ 5 doser DA (19,4 %) end alle andre (19,5 %) ($p=0,5$). Overordnet var det mindre sandsynligt, at patienter uden DA fik kliniske endepunkter under studiet, 25,5 % mod hhv 34,3%, 38,9 %, 30,6 % ($p<0,001$). Den stærkeste prædiktør for behov for ≥ 5 DA doser var lav baseline Hb, lavere eGFR og mere proteinuri. **Konklusionen** var at Hb var stabil uden eller med minimal DA behov gennem 2,3 års opfølgning

Evidensen vurderes lavt

Studier, der understøtter at livskvalitet bedres ved højere Hb niveauer og ESA behandling

Foley et al (37) I studiet undersøgte man Hb niveauets betydning for livskvalitet hos 596 HD patienter uden kardielle symptomer, i behandling med epoetin alfa s.c eller i.v. Dobbeltblindet randomiseret kontrolleret studie, post hoc analyse af tidligere publiceret studie. Patienterne blev randomiseret til en lav Hb-gruppe, Hb 9,5-11,5 g/dl (5,9-7,1 mmol/l) og en høj Hb-gruppe, Hb 13,4-14,5 g/dl (8,4-9,0 mmol/l) og fulgt i 96 uger med

gentagne spørgeskema undersøgelser af typen (KDQoL) med fokus på energi/træthed og kvalitet af social interaktion.

Resultatet var at energi/træthedsscore ændrede sig signifikant i den høje Hb-gruppe fra 3,2 til 7,9 over tid ($p=0,007$) i forhold til den lave gruppe. Der var ingen forskel i de andre domæner i skemaet, inklusiv kvalitet af social interaktion. Body mass index $>25,5$ og lavere epoetin dosis <6000 IE ved baseline var uafhængige prædiktorer for forbedring i flere domæner i KDQoL. *Konklusionen er at hos relative friske HD-patienter kan normal Hb niveau have fordelagtig effekt på træthed, - forbedringer i flere af spørgeskemaets domæner i livskvalitet var yderligere forbundet med højere body mass index og lavere epoetinbehov. - CV komplikationer er ikke omtalt, der var lav mortalitet 4,7 pr. 100 patientår (95 % CI 3,0-7,3) i den lave Hb-gruppe, og 3,1 (1,8-5,4) i den høje Hb-gruppe ($p=0,25$).*

Evidensen vurderes lavt.

Lewis et al (38) I arbejdet undersøges darbepoetins virkning på livskvalitet (træthed, energi og fysisk formåen). Arbejdet er post hoc analyse af TREAT-studiet (**Pfeffer et al., 2009b**). Patienterne blev randomiseret til darbepoetin alfa eller placebo. Selvadministrerede spørgeskemaer (FACT-Fatigue ($n=3531$), EQ-5D ($n=3539$) og SF-36($n=2295$)) anvendtes over 97 uger. **Resultat:** Man fandt at træthed var signifikant forbedret i DA-gruppen fra uge 13 i forhold til placebo, (mean ændringer i score: $4,7\pm10$, vs $3,3\pm10$; $p<0,001$), og dette gjorde sig gældende perioden ud til de 97 uger ($3,4\pm11$ vs $1,9\pm11$; $p<0,001$). Energien og fysisk formåen (første registreret fra uge 25) var uden forskel indtil uge 97, hvor DA patienterne havde signifikant bedre score henholdsvis $5,0\pm21$ vs $3,5\pm20$ ($p<0,001$) (energi) og $1,4\pm24$ vs $-1,5\pm24$; ($p<0,05$) (fysisk formåen). Generel livskvalitet målt med EQ-5D var forbedret signifikant fra uge 13 i DA gruppen $5,4\pm17$ sammenlignet med placebo $3,5\pm17$; ($p<0,05$) og dette gjorde sig ligeledes gældende perioden ud til 97 uger ($4,6\pm20$ vs $3,0\pm20$ ($p<0,05$)). Prædiktorer for, at ændringer i scoringerne blev dårligere var lav aktivitets niveau, højere alder, lungesygdom og varighed af diabetes. Komplikationer med hospitalisering og Hb <9 d/dl ($5,6$ mmol/l) var signifikant associeret til dårligere score i alle 3 HRQOL domæner i EQ-5D. Apopleksi havde en negativ effekt på træthed og fysisk formåen (hhv $-5,0\pm1,3$ SE og $-10\pm3,5$ SE). -Konklusionen var at patienter med korrigeret anæmi ved hjælp af darbepoetin har forbedring i træthed og generel livskvalitet fra 13. uge og 2 år frem.

Evidensen vurderes moderat.