

· 临床研究 ·

持续性红细胞生成素受体激活剂静脉给药在慢性肾脏病透析患者中纠正贫血的疗效、安全性和耐受性

钱家麒 陈楠 梅长林 刘文虎 侯凡凡 史伟 陈江华 陈香美 李文歌
顾勇 刘必成 丁小强 王莉 Philip KT LI 于凌博 田劲

【摘要】 目的 评估持续性红细胞生成素受体激活剂(CERA)每2周1次静脉给药与红细胞生成素 β (EPO- β)相比在慢性肾脏病(CKD)透析患者中纠正贫血的疗效和安全性。方法 采用开放、随机、平行、阳性对照、多中心临床试验方法。正在接受血液透析或腹膜透析且8周内未接受红细胞生成刺激剂(ESA)治疗的CKD贫血成年患者,随机(1:1)接受CERA每2周1次静脉注射(CERA组, $n=132$ 例)或EPO- β 每周3次静脉注射(EPO组, $n=133$ 例)持续治疗24周(包括16周纠正期和8周疗效评估期)。此后对达到目标血红蛋白(Hb)值(定义为首次给药后24周内未输注红细胞的情况下, $Hb \geq 110$ g/L且与基线值相比上升 ≥ 10 g/L)的患者继续分别维持CERA或EPO- β 治疗28周,以观察长期安全及耐受性。CERA的起始剂量为 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。主要研究终点为前24周的Hb反应率及评估期(17~24周)Hb与基线值相比的变化。结果 共计232例患者(87.5%)完成了前24周的治疗,198例患者(74.7%)完成了整个研究(52周)的治疗。CERA治疗组前24周的Hb反应率为87.12% [95%CI(80.2%~92.3%)]。根据其95%CI的下限高于60% ($P < 0.01$),认为CERA每2周1次静脉给药能有效纠正CKD贫血。符合方案(PP)人群中CERA组与EPO组评估期Hb相对基线变化的差异为 -4.7 g/L [95%CI(-7.38 g/L~ -1.92 g/L)]。根据其95%CI的下限大于预先设定的非劣效性界值 -7.5 g/L ($P=0.0205$),认为CERA纠正CKD贫血后维持Hb非劣效于EPO- β 。在28周的延长期间两组的Hb水平均保持稳定。研究期间CERA组和EPO组的安全性结果相当,分别有50.0%及54.6%的患者报告了至少1件不良事件(AE),AE与研究人群的特征一致。结论 在未接受ESA治疗的CKD透析患者中,每两周静脉注射1次CERA可有效纠正贫血,且纠正贫血后维持Hb非劣效于EPO- β 治疗。CKD透析患者对于长期静脉注射给药CERA总体上耐受性良好。

【关键词】 贫血; 肾疾病,慢性; 透析; 红细胞生成素; 持续性红细胞生成素受体激活剂

Efficacy, safety and tolerance of continuous erythropoietin receptor activator intravenous administration on anemia correction in dialysis patients with chronic renal anemia QIAN Jia-qi*, CHEN Nan, MEI Chang-lin, LIU Wen-hu, HOU Fan-fan, SHI Wei, CHEN Jiang-hua, CHEN Xiang-mei, LI Wen-ge, GU Yong, LIU Bi-cheng, DING Xiao-qiang, WANG Li, Philip KT LI, YU Lin-bo, TIAN Jin. *Renal Division, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200001, China

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.11.006

作者单位: 200001 上海交通大学医学院附属仁济医院肾内科(钱家麒);上海交通大学医学院附属瑞金医院肾内科(陈楠);上海第二军医大学附属长征医院肾内科(梅长林);首都医科大学附属北京友谊医院肾内科(刘文虎);广州南方医院肾内科(侯凡凡);广东省人民医院肾内科(史伟);浙江大学医学院附属第一医院肾内科(陈江华);解放军总医院肾内科(陈香美);北京中日友好医院肾内科(李文歌);上海复旦大学附属华山医院肾内科(顾勇);东南大学附属中大医院肾脏病研究所(刘必成);上海复旦大学附属中山医院肾内科(丁小强);四川省人民医院肾内科(王莉);香港威尔斯亲王医院肾内科(Philip KT LI);罗氏药品临床研发亚太中心(于凌博、田劲)

通信作者:钱家麒,Email:jiaqiqian@126.com

Corresponding author: QIAN Jia-qi, Email :jiaqiqian@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy, safety and tolerance of continuous erythropoietin receptor activator (CERA) once every 2 weeks intravenous injection on anemia correction in dialysis patients compared to Epoetin- β (EPO- β) administration. **Methods** An open-label, randomized, parallel, active-control and multi-center clinical trial was performed. All the hemodialysis or peritoneal dialysis patients with chronic renal anemia who had not been treated with erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) for at least 8 weeks before entering the treatment phase were randomized (1:1) to receive either CERA once every 2 weeks intravenous administration (CERA group, $n=132$) or intravenous EPO- β three times weekly (EPO group, $n=133$) for 24 weeks including 16-week correction period and 8-week efficacy evaluation period. At week 25, the patients who reached the target Hb (defined as $Hb \geq 110$ g/L and increase in $Hb \geq 10$ g/L from baseline without red blood cell transfusion during the 24 weeks after the first dose) were kept on CERA or EPO- β treatment regimen for the subsequent 28 weeks to evaluate the long-term safety and tolerability. The starting dose of CERA was 0.4 μ g/kg. Two primary endpoints were (1) the Hb response rate during the first 24 weeks; and (2) the mean change in Hb between the baseline and the evaluation periods (week 17 to week 24). **Results** Totally 232 patients (87.5%) completed the first 24-week treatment and 198 patients (74.7%) completed the whole study treatment (52 weeks). The response rate in CERA group during the first 24 weeks was 87.12% [95% CI (80.2% to 92.3%)]. Since the lower limit of the 95% CI was greater than 60% ($P < 0.01$), CERA once every 2 weeks intravenous administration was considered as effective in correction of renal anemia. The difference between CERA group and EPO group in mean change of Hb from evaluation periods to baseline in the per-protocol (PP) population was -4.7 g/L [95% CI (-7.38 g/L to -1.92 g/L)]. Since the lower limit of 95% CI was greater than the pre-defined non-inferiority margin -7.5 g/L ($P=0.0205$), CERA was considered as non-inferior to EPO in the maintenance of Hb after anemia correction. The Hb level remained stable during the subsequent 28-week extension period in both CERA and EPO groups. During the whole study period, the overall safety findings were similar in CERA and EPO groups, 50.0% and 54.6% of patients experienced at least one adverse event (AE) respectively. The findings from AEs were in accordance with the characteristics of the studied population. **Conclusions** Intravenous CERA once every 2 weeks is safe and effective for correcting anemia in dialysis patients. Treatment with CERA once every 2 weeks is also non-inferior to 3 times weekly EPO in maintaining the Hb level after the correction. In general, long-term intravenous administration of CERA is well tolerated by dialysis patients with chronic renal anemia.

【Key words】 Anemia; Kidney disease, chronic; Dialysis; Erythropoietin; Continuous erythropoietin receptor activator

肾性贫血是慢性肾脏病(CKD)透析患者的常见并发症,也是CKD的重要临床表现。内源性红细胞生成素(EPO)的生成减少是引起肾性贫血的最主要原因。近年来红细胞生成刺激剂(ESA)如重组人EPO已成为治疗肾性贫血的主要药物,然而外源性EPO的补充治疗不同于内源性EPO生成的生物过程。国内临床应用的均为短效EPO(EPO- α 和EPO- β),常需每周给药1~3次,易导致血红蛋白(Hb)水平产生较大波动^[1]。因此,肾性贫血的治疗急需一种既能延长给药间歇又能平缓而稳定升高Hb水平的理想ESA。持续性促红细胞生成素受体激活剂(CERA)为一种化学合成的持续性EPO受体激活剂,其代谢主要通过与EPO受体结合后,经受体介导的细胞内噬作用而

消化,不会被血液透析所清除,也不受肾小球滤过功能的影响。其独特的药理学特性可使给药间期明显延长^[2]。在全球进行的Ⅲ期临床研究已证实,CERA在欧美透析患者中每2周1次给药及在非透析患者中每2周1次给药或每4周1次给药,均可有效纠正贫血并维持Hb水平稳定^[3-5],但中国目前尚无CERA纠正肾性贫血的相关研究。本研究为一项多中心、开放、随机、对照的Ⅲ期临床试验,旨在评估CERA每2周1次静脉给药与EPO- β 相比在中国CKD透析患者中纠正贫血的疗效,以及安全性和耐受性。

对象与方法

一、研究对象

1. 入选标准: (1) 成年(≥ 18 周岁)CKD 贫血患者; (2) 正在接受维持性血液透析或腹膜透析; (3) 血液透析患者单次尿素下降率(URR) $\geq 65\%$, 腹膜透析患者每周 Kt/V ≥ 1.8 ; (4) 基线 Hb 值 < 110 且 ≥ 70 g/L; (5) 铁状况充足, 血清铁蛋白 ≥ 100 $\mu\text{g/L}$, 或转铁饱和度(TSAT) $\geq 20\%$ 。

2. 排除标准: (1) 8 周内曾接受 EPO 或其他任何红细胞生成药物治疗; (2) 患有溶血、血红蛋白病、纯红细胞再生障碍; (3) C 反应蛋白(CRP) > 30 mg/L; (4) 难以控制的高血压; (5) 严重心功能或肝功能不全; (6) 维生素 B12 或叶酸缺乏; (7) 应用暂时性(非隧道性)中心静脉导管透析的患者等。本研究通过全部 14 家研究中心的伦理委员会审核批准, 试验前均与患者签订知情同意书。

二、研究方法

1. 试验用药: CERA 组使用 CERA 注射液(商品名美信罗, 上海罗氏制药), 批号 B0001、B0002、PT1964H11A、PT1964H12A、PT1964H14A, 规格 50 g/L, 100 g/L, 2~8 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。EPO 组使用 EPO- β 注射液预充针(商品名罗可曼[®], 上海罗氏制药), 批号 SH0005、SH0006、SH0017、SH0020、SH0021、SH0024、H0586H01、H0601H01、H0613H01, 规格 6000 U/0.3 ml 和 2000 U/0.3 ml, 2~8 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。

2. 用药方法: 患者于 1~2 周内接受合格性筛选。采用动态随机化法, 基于基线 Hb 水平、透析方式、透析龄以及研究中心 4 个因素分层, 筛选合格者按照 1:1 的比率随机分为两组进入治疗期。CERA 组: 接受 CERA 每 2 周 1 次静脉给药, 起始剂量为 0.4 $\mu\text{g/kg}$ 。EPO 组: 接受每周 3 次静脉注射 EPO- β 。研究包括 16 周的纠正期, 8 周的评估期, 以及此后为期 28 周的延长期。治疗期间, 按照研究方案规定调整 CERA 和 EPO- β 的剂量, 使患者达到目标 Hb (Hb ≥ 110 g/L 且 Hb 与基线值相比上升 ≥ 10 g/L)。在第 25 周时(经 24 周纠正-评估期治疗后), CERA 组有反应者(定义为达到目标 Hb 值的患者)在以后的 28 周中继续维持上述治疗方案, 以观察药物的安全性及对贫血纠正后疗效的维持。EPO 组有反应者在以后的 28 周中维持 EPO- β 的治疗方案。

纠正-评估期(第 1~24 周)的目标 Hb 定义为 Hb ≥ 110 g/L 且 Hb 与基线值相比上升 ≥ 10 g/L。如果纠正-评估期 CERA 组的 Hb 反应不佳, 可每 4 周 1 次进行剂量调整, 但给药频度(1 次/2 周)在整个纠正-评估期保持不变。剂量调整的频率不能超

过每 4 周 1 次。若 4 周内 Hb 上升小于 10 g/L, 剂量应增加 50%, 以达到 Hb 自基线增加 ≥ 10 g/L 并维持在 110~130 g/L 的目标范围; 在 4 周内 Hb 的上升不应超过 20 g/L, 若在 4 周内 Hb 水平增加 > 20 g/L, 剂量减少 50%; 若 Hb 上升至超过 130 g/L, 剂量减少 50%; 若 Hb 水平超过 140 g/L, 暂停治疗。在整个研究过程中, EPO- β 的剂量调整应按照说明书或方案中提供的用药指南进行。

3. 合并用药和治疗: 研究期间, 患者仍可继续使用其他常规药物。禁用其他 EPO 相关的化合物, 避免使用已知会影响 Hb 浓度的药物, 如雄激素和免疫抑制剂。患者的基线和治疗期间的铁状况均须充足。允许因急性失血而输注红细胞。

4. 研究终点: 主要疗效终点为至评估期结束时 Hb 反应率; 两组间评估期 Hb 相对基线变化的差异。次要疗效终点包括各时间点 Hb 值及其自基线的变化; 达到 Hb 反应的时间; 前 24 周内红细胞输注的发生率。安全性评估包括不良事件(AE)、实验室检查及生命体征的改变。

三、统计学方法

1. 主要疗效分析: 反应率根据 Hb 值评估, 定义为在首次给药后 24 周内未输注红细胞的情况下, Hb 与基线值相比上升 ≥ 10 g/L, 且 Hb 浓度 ≥ 110 g/L。第 1 个主要研究终点应证明 CERA 组的反应率至少为 60%。用 Clopper and Pearson 精确法计算双侧 95% 置信区间(CI)。若该置信区间的下限高于 60%, 无效假设($H_0: r \leq 60\%$)将被拒绝, 显著性水平为 0.025(单侧)。采用协方差分析方法比较 CERA 组与 EPO 组之间评估期 Hb 与基线值相比的变化的差异, 以基线 Hb 值作为协变量。非劣效性检验将根据两组间的差异的双侧 95% CI 的下限来确定。当该下限大于 -7.5 g/L 时, 认为 CERA 组不劣于 EPO 对照组。对两个主要疗效终点将按固定顺序进行分析。

2. 次要疗效分析: 采用描述性方法比较两组各时间点的血红蛋白值及其自基线的变化; 采用 Kaplan-Meier 法分析达到目标 Hb 水平的时间; 分别总结两治疗组的红细胞输注发生率。

结 果

一、研究人群和基线特征

中国 14 个研究中心共招募了 265 例患者, 132 例和 133 例患者随机进入 CERA 组和 EPO 组。共计 232 例患者完成了前 24 周(纠正和评估期)的治疗并进入延长期(每组各 116 例患者)。进入延

长期的 232 例患者中, 198 例患者完成了研究 (CERA 组和 EPO 组各 99 例)。在纠正、评估和延长期内, 共有 67 例患者提前退出研究, CERA 组和 EPO 组提前退出研究的患者分别为 33 例和 34 例, 比例相当 (25% 和 26%)。3 例患者因安全性原因退出研究, 其中 CERA 组 2 例, 研究者认为均与试验药物无关; EPO 组 1 例, 研究者认为该事件与试验药物相关。两组患者人口学分布及基线特征均衡, 见表 1。

表 1 两组患者基线特征

项目	CERA 组 (n=132)	EPO 组 (n=133)
年龄(岁)	49.9(18~78)	52.6(19~79)
男性[例(%)]	77(58%)	81(61%)
体质量(kg)	62.9(35.7~111.0)	61(36.2~101.0)
身高(cm)	166.8(145~190)	165.7(146~182)
肾小球肾炎[例(%)]	81(61%)	74(56%)
糖尿病[例(%)]	18(14%)	23(17%)
高血压[例(%)]	11(8%)	13(10%)
血液透析[例(%)]	129(97.7%)	130(97.7%)
腹膜透析[例(%)]	3(2.3%)	3(2.3%)
血透单次 URR	70.70±9.18	69.91±9.52
腹透每周 Kt/V	2.05±0.21	1.96±0.14
血红蛋白(g/L)	87.5(66.9~111.2)	88.3(68.3~112.2)
血清铁(μmol/L)	14.92(5.67~131.52)	14.83(2.40~199.39)
血清铁蛋白(μg/L)	363.33(52.21~2151.50)	334.37(29.10~1583.90)
血铁饱和度(%)	33.16(11.93~109.00)	33.60(4.78~289.04)

二、疗效分析

主要疗效分析: (1) 假设检验 CERA 组的 Hb

反应率高于 60%。CERA 组中 115 例患者 (87.12%) 治疗有效, 其 Hb 反应率 95%CI 的下限高于 60% [95% CI (80.2% ~ 92.3%), $P < 0.01$], 说明 CERA 每 2 周 1 次静脉给药, 可以有效纠正贫血。在 EPO 组中, 116 例患者 (87.22%) 治疗有效 [95% CI (80.3% ~ 92.4%), $P < 0.01$]; (2) 比较两组间评估期 Hb 相对基线变化的差异。CERA 组中评估期 Hb 相对基线变化的基线校正平均值为 28.0 g/L, EPO 组为 32.7 g/L, 因此符合方案 (PP) 人群中两治疗组的差异为 -4.7 g/L, 其 95%CI 下限为 -7.38 g/L。由于其 95%CI 的下限大于预先设定的非劣效性界值 -7.5 g/L (单侧 $P=0.0205$), 认为 CERA 组纠正 CKD 贫血后维持 Hb 非劣效于 EPO-β。ITT 人群的分析结果与 PP 人群相似 [治疗组间差异为 -4.1 g/L, 95%CI (-7.19 ~ -1.06)]。

在纠正期, 两个治疗组的 Hb 值与基线值相比均呈逐渐升高。在 EPO 组, Hb 水平自第 2 周起出现升高, 自基线的变化在第 18 周达到最大值 32.6 g/L。而 CERA 组 Hb 升高的速度相对缓慢, Hb 水平自第 4 周起出现升高, 在第 18 周附近达到相对稳定的水平。两组之间的差异在第 20 周趋于平稳。在随后的延长期治疗中, 两组 Hb 水平均保持稳定, 有效地维持了贫血纠正后的疗效。两治疗组 Hb 随时间的变化。见图 1。

CERA 组达到目标 Hb 水平的中位时间为 12.4 周 [87 d, 95%CI (85 ~ 99) d]; EPO 组为 8.4 周 [59 d, 95%CI (45 ~ 66) d]。虽然 CERA 组相比 EPO 组平均 Hb 水平上升较为缓慢, 但在纠正和评估期内的大多数时间点, CERA 组中 Hb ≥ 130 g/L 的患者明显少于 EPO 组。在治疗的前 8 周内, CERA 组中 Hb 水平高于 130 g/L 的患者比例为 3.1%, 而 EPO 组为 12.5%; 而在治疗的前 24 周内, CERA 组中 Hb 值高于 130 g/L 的患者比例为 30%, EPO 组为

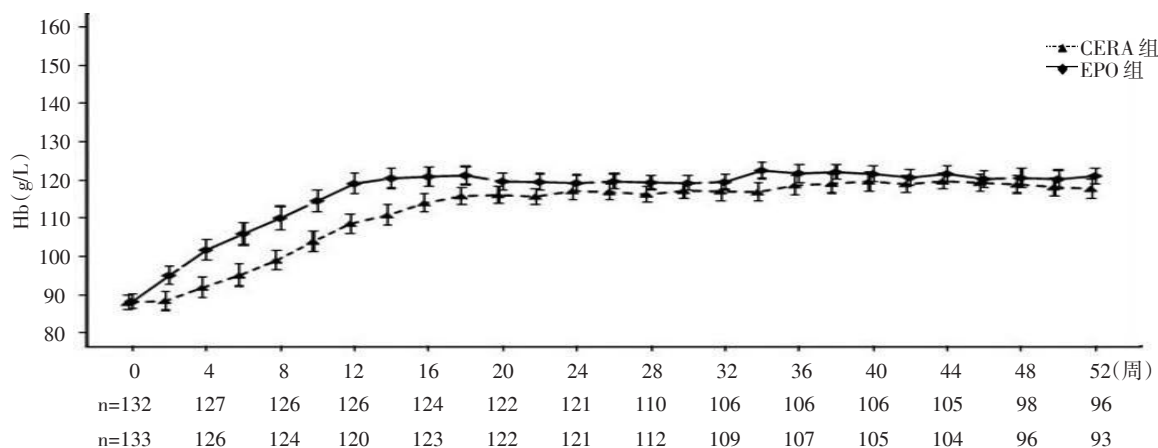


图 1 血红蛋白随治疗时间的变化

50.8%。

在纠正和评估期间,3 例患者因不良反应接受了输血治疗,CERA 组 1 例(0.8%)因肺部感染引起 Hb 降低而输血,研究者认为肺部感染与已有疾病(上呼吸道感染)有关而与 CERA 治疗无关。EPO 组 2 例(1.5%)分别因月经过多和肾性血肿而输血,研究者认为与 EPO- β 治疗分别为无关和有关。在延长期未有患者接受输血治疗。

治疗开始时,CERA 的中位等效周剂量为 $0.20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{周}^{-1}$ ($0.40 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 2 \text{周}^{-1}$),EPO- β 的中位等效周剂量为 $120.00 \text{U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{周}^{-1}$ 。从基线至第 12 周,CERA 组的中位周剂量从基线增加至 $0.30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{周}^{-1}$,在随后的 20 周内保持稳定,研究结束前略微下降。EPO- β 的中位周剂量从基线至第 12 周相对稳定,此后至第 52 周逐渐减小至 $97.64 \text{U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{周}^{-1}$ 。研究期间,两组大多数患者进行过研究药物的剂量调整,CERA 组为 87.1%,EPO 组为 89.2%,比例相当。

研究期间,CERA 组中 86% 的患者和 EPO 组中 85% 的患者接受过铁剂的补充治疗。蔗糖铁为最常用的铁补充剂,CERA 组中有 112 例,占 85%;EPO 组有 113 例,占 85%。

三、安全性分析

CERA 组和 EPO 组各有 132 例和 130 例患者接受了至少 1 次研究药物治疗,因此安全性分析人群共包括 262 例患者。AE、严重不良事件(SAE)、提前退出研究和死亡的发生率见表 2。

表 2 不良事件、提前退出研究和死亡总结[例(%)]

项目	CERA 组(n=132)	EPO 组(n=130)
总 AE	66(50.0%)	71(54.6%)
严重 AE	12(9.1%)	12(9.2%)
重度 AE	9(6.8%)	9(6.9%)
导致退出研究的 AE	1(0.8%)	1(0.8%)
治疗相关的 AE	24(18.2%)	31(23.8%)
治疗相关的严重 AE	1(0.8%)	4(3.1%)
治疗相关的重度 AE	0(0.0%)	6(4.6%)
退出研究(包括死亡)	33(25.0%)	31(23.8%)
死亡	2(1.5%)	0(0.0%)

高血压为研究期间最常见的 AE,CERA 组为 8%,EPO 组为 14%。头痛为其次常见的 AE,CERA 组为 2%,EPO 组为 5%。血管通路问题,包括血栓、栓塞或通路再造等在两组相当,均为 2

例。

CERA 组和 EPO 组 SAE 的发生率相似,分别为 9.1% 和 9.2%。研究者认为 CERA 组中的 1 件 SAE(胸痛)和 EPO 组的 5 件 SAE(肾血肿、脑梗死、昏迷、高血压危象和脑出血)与研究药物相关。所有上述事件其后消除,且无后遗症。

CERA 组 2 例患者在纠正和评估期内死亡,研究者均认为与 CERA 治疗无关。其中 1 例因皮下脓肿死亡,该患者于随机入组前 10 d 即有皮下脓肿发生,研究期间接受抗感染治疗未见好转。研究者认为其死亡与既往存在疾病有关。另 1 例患者因基底神经节出血死亡。患者接受 CERA 治疗期间血压控制平稳,出血前后 Hb 和血小板水平均在正常范围。研究者认为其死亡与基础疾病、合并高血压和糖尿病等有关。

四、实验室参数

研究期间,中位血小板水平在 CERA 组略微下降但仍在参考范围内,在 EPO 组无明显变化。两组其他实验室参数、生命体征等均未见有临床意义的变化,铁充足状况和透析充分性水平稳定,也未检出任何抗 CERA 抗体或抗 EPO 抗体。

讨 论

本研究前 24 周纠正和评估期的主要分析结果表明,CKD 透析患者每 2 周 1 次 CERA 静脉给药可以有效纠正贫血,且在纠正贫血后维持 Hb 水平方面非劣效于 EPO- β 治疗,而 28 周延长期研究的结果进一步显示 CERA 可以安全有效地维持纠正贫血后的疗效。

本研究中,CERA 组的中位 Hb 反应时间为 87 d,EPO 组为 59 d,CERA 组纠正贫血的速度慢于 EPO 组,但 CERA 组的 Hb 波动相对较小,Hb 值超过 130 g/L 的患者也少于 EPO 组。肾性贫血的治疗需长达数年的维持,患者多因病程较长对贫血已有不同程度的耐受,故 CERA 相对于 EPO 略慢的贫血纠正速度并未影响其贫血纠正疗效。研究表明,Hb 的大幅波动与透析患者病死率的增高相关^[6],因此 CERA 相对缓慢地升高 Hb 及减少贫血的过度纠正,更为其优势所在,其可能通过减少 Hb 波动而使透析患者的长期预后获益。

研究中 CERA 组的起始剂量为 $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 2 \text{周}^{-1}$,需要上调至 $0.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 2 \text{周}^{-1}$ 的中位剂量才达到 Hb 反应,此后(第 12 至 24 周)该中位剂量保持稳定。CERA 以 $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 2 \text{周}^{-1}$ 作为静脉注射起始剂量的选择是基于给药途径的药理学研究(皮下注射给药后 CERA 的绝对生物利用度为

54%~62%, 静脉给药所需剂量比皮下给药剂量略低)以及来自建模与模拟的结果。然而全球进行的多项 III 期研究显示, 无论静脉或皮下给药, Hb 反应的中位剂量均为 $0.6 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1} \cdot 2 \text{周}^{-1}$, 并且此后该中位剂量保持稳定, 提示该剂量可以作为静脉注射或皮下注射给药途径的起始剂量^[3-4]。由于这些研究中 CERA 组 Hb 升高的速度低于推荐范围的下限[即 $(10 \sim 20) \text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot 4 \text{周}^{-1}$], 也低于对照药的观察值, 因此提高静脉注射给药途径的起始剂量并不会引起 Hb 水平过度升高。临床反应率和最终维持剂量均支持静脉和皮下给药可采用相同的起始剂量, 因此国外已上市的 CERA 产品说明书中, 推荐用于透析 CKD 患者纠正贫血的起始剂量为 $0.6 \mu\text{g}/\text{kg}$, 静脉注射或皮下注射, 每 2 周 1 次。

在欧美透析 CKD 患者中, 与本研究同步开展了一项 CERA 纠正贫血的 III 期临床试验^[5]。该研究亦证实 CERA 每 2 周 1 次静脉给药纠正贫血有效, 与本研究结果相近, 因此中国人群和欧美人群之间对 CERA 纠正肾性贫血的作用不存在本质差异。该研究还显示 CERA 治疗对患者生活质量的改善具有临床意义。另有两项在欧美非透析 CKD 患者中开展的 III 期临床试验表明, CERA $1.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 每 4 周 1 次皮下给药与 $0.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 每 2 周 1 次皮下给药同样能有效纠正贫血^[4-5]。因此目前临床应用 CERA 纠正贫血, 对于透析患者, 推荐每 2 周 1 次静脉或皮下注射; 对于非透析患者, 推荐每 4 周 1 次皮下注射, 或每 2 周 1 次静脉或皮下注射。

长期安全性评估显示 CKD 患者对 CERA 具有良好的耐受性, 未观察到重大的安全性问题。研究期间, CERA 组与 EPO 组 AE 的发生率相近(分别为 50.0% 和 54.6%)。研究者认为报告的 AE 大多数与研究治疗药物无关。与研究药物相关的 AE 发生率在 CERA 组低于 EPO 组(分别为 18% 和 24%)。高血压和头痛为仅有的两种发生率 $\geq 5\%$ 的 AE, 其发生率在 CERA 组均低于 EPO 组。大多数 AE 为轻度或中度事件, 且与 CKD 患者已知的并发症具有一致性。

在对本项研究的实验室参数分析中, 仅观察到 CERA 组中位血小板水平略低于 EPO 组, 但仍

处于正常范围。两组间其他实验室参数未发现具有临床意义的明显差异。在接受 CERA 治疗的患者中, 未检测出任何抗 CERA 抗体。

总之, 对于透析的 CKD 患者, CERA 纠正贫血及维持疗效与短效 EPO 作用相当; 但相比短效 EPO 需每周 3 次用药, CERA 因其长效半衰期及满意的 Hb 反应率可每 2 周给药 1 次, 在用药便利性方面具明显优势。长期安全性评估也显示患者对 CERA 具有良好的耐受性, 未观察到重大的安全性问题。

致谢 感谢参与研究的所有患者、所有研究者及罗氏试验管理团队在研究中所倾注的时间和精力, 他们的贡献使得研究的结果可以为更多患者的有效治疗提供参考

参 考 文 献

- [1] Berns JS, Elzein H, Lynn RL, et al. Hemoglobin variability in epoetin-treated hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2003, 64: 1514-1521.
- [2] Macdougall IC, Robson R, Opatma S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (CERA) in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1: 1211-1215.
- [3] Klinger M, Arias M, Vargemezis V, et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50: 989-1000.
- [4] Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, et al. CERA corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3: 337-347.
- [5] Roger SD, Locatelli F, Woitas RP, et al. CERA once every 4 weeks corrects anaemia and maintains haemoglobin in patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26: 3980-3986.
- [6] Brunelli SM, Joffe MM, Israni RK, et al. History-adjusted marginal structural analysis of the association between hemoglobin variability and mortality among chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3: 777-782.

(收稿日期: 2012-03-19)

(本文编辑: 王欣)