



Jerzy Chudek

Katedra i Zakład Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

## Co nowego do praktyki klinicznej wniosły ostatnie badania nad CERA?

### What new have recent studies on CERA added to clinical practice?

#### ABSTRACT

Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) is the longest active erythropoietin stimulating agent (ESA) on the market. This new ESA is made by linking of epoetin- $\beta$  with methoxy-polyethylene-glycol-butanoic acid. It is characterised by 50–100-time lower than epoetin- $\beta$  erythropoietin-receptor binding affinity and very long, over 130 hours half-life, independent of the route of administration. Such a pharmacodynamic profile of CERA enables its administration once a month, decreasing the frequency of injections and making the therapy of nephrogenic anaemia less in-

convenient, at least in peritoneal dialysis patients and in the predialysis period.

CERA, as other ESAs, is highly effective in the therapy of anaemia of chronic kidney disease. Recently performed clinical studies indicate that CERA assures higher than other ESA stability of blood haemoglobin concentration with lower necessity of dose corrections and saves time spent on anaemia management of healthcare personnel of dialysis units. Thus the management of anaemia becomes easier for nephrologists.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 3, 284–288

**Key words:** nephrogenic anaemia, erythropoietin stimulating agents, CERA

#### WSTĘP

Wprowadzenie w latach 80. ubiegłego wieku epoetyny (uzyskanej metodą rekombinacji genetycznej erytropoetyny) było przełomem w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek (CKD, *chronic kidney disease*) [1]. Leczenie to pozwoliło na zaprzestanie przetaczania masy erytrocytarnej u większości pacjentów dializowanych oraz poprawiło ich jakość życia [1]. Do końca ubiegłego wieku chorzy z CKD rozpoczęli leczenie epoetyną wraz z rozpoczęciem dializoterapii. U wielu z tych chorych występowały już powikłania sercowo-naczyniowe, częściowo związane z przewlekłą niedokrwistością. Dlatego leczenie niedokrwistości towarzyszącej CKD jest obecnie podejmowane w 3.–4. stadium choroby, co ma zmniejszyć chorobowość oraz

śmiertelność z powodu powikłań sercowo-naczyniowych [2].

W ciągu ostatniego dziesięciolecia dokonał się istotny postęp wśród grupy agonistów receptora erytropoetynowego, obecnie określanej jako czynniki stymulujące erytropoezę (ESA, *erythropoietin stimulating agent*). Prekursorem tej grupy były epoetyny: epoetin- $\alpha$  (Eprex<sup>®</sup>, Procrit<sup>®</sup>) i epoetin- $\beta$  (NeoRecormon<sup>®</sup>). Później pojawiły się kolejne leki biopodobne: epoetin- $\omega$  (Epomax<sup>®</sup>) i epoetin- $\delta$  (Abseamed<sup>®</sup>, Binocrit<sup>®</sup>), których liczba zaczęła się szybko zwiększać po wygaśnięciu ochrony patentowej. Istotnym postępem było wprowadzenie leków dłużej działających, takich jak darbepoetyna- $\alpha$  (Aranesp<sup>®</sup>) i w końcu opracowanie aktywatora receptora erytropoetyny o ciągłym działaniu — CERA (*continuous erythropoiesis receptor activator*)

Adres do korespondencji:  
prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek  
Katedra Patofizjologii  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice  
e-mail: chj@poczta.fm

(Mircera®). I chociaż nie udało się pokonać ograniczenia, jakim jest konieczność stosowania parenteralnego, ostatni z wprowadzonych na rynek leków ogranicza liczbę podań do jednego w miesiącu. Natomiast skuteczność wszystkich ESA w leczeniu niedokrwistości u chorych z CKD jest zbliżona [3].

## PREPARAT CERA

Preparat CERA wytworzono poprzez sprzężenie łańcucha epoetyny- $\beta$  z kwasem metoksy-polietyleno-glikobursztynilo-butylowym. Ten nowy agonista receptora erytropoetynowego charakteryzuje się 50–100-krotnie mniejszym niż epoetin- $\beta$  powinowactwem do receptora erytropoetyny i bardzo długim, wynoszącym około 130 godzin, niezależnym od drogi podania czasem półtrwania [4–5]. Taki profil farmakokinetyczny CERA umożliwia podawanie tego leku jeden raz w miesiącu, co jest korzystne zwłaszcza u chorych leczonych ambulatoryjnie.

W badaniach II fazy przy zastosowaniu preparatu CERA w dawce 0,60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. co 2 tygodnie uzyskano wzrost stężenia hemoglobiny o ponad 1 g/dl (w ciągu 6 tygodni) u ponad 90% pacjentów dializowanych i niedializowanych z CKD [6–7]. Dawka ta została zastosowana jako wyjściowa w późniejszych badaniach nad preparatem CERA.

W badaniach III fazy przeprowadzonych u chorych hemodializowanych wykazano, że dożylnie podawanie CERA co 2 tygodnie pozwala na uzyskanie łagodniejszego, w porównaniu z epoetyną, wzrostu stężenia hemoglobiny przy rozpoczynaniu leczenia niedokrwistości (AMICUS, *C.E.R.A. Administered Intravenously for Anaemia Correction and Sustained Maintenance in Dialysis*) [8]. Natomiast dla utrzymania stabilnego stężenia hemoglobiny u chorych uprzednio leczonych preparatami epoetyny podawanymi 2 lub 3 razy w tygodniu wystarczające było podawanie tego preparatu raz w miesiącu, podskórnie lub dożylnie (PROTOS, *Patients Receiving C.E.R.A. Once a month for the maintenance of Stable hemoglobin; MAXIMA, Maintenance of Haemoglobin Excels with IV Administration of C.E.R.A.*) [9–10]. W badaniach III fazy oceniano również skuteczność (*responde rate*) preparatu CERA w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej u pacjentów dializowanych, która wyniosła 93,3% [8].

W badaniu *Targeting sustained haemoglobin in Dialysis with IV and SC C.E.R.A. administration* (RUBRA) porównywano skuteczność

terapii CERA w utrzymaniu stabilnego stężenia hemoglobiny w zależności od drogi podania preparatu (*i.v.* v. *s.c.*). Wykazano, że droga podania nie wpływa na skuteczność leczenia preparatem CERA stosowanym co 2 tygodnie [11].

Badaniami III fazy objęto również niedializowanych pacjentów z CKD. W badaniu *Administration of C.E.R.A. in CKD Patients to Treat Anemia with a Twice-Monthly Schedule* (ARCTOS) wykazano podobną skuteczność CERA i darbepoetyny- $\alpha$  podawanych co 2 tygodnie w leczeniu niedokrwistości u chorych w 3. i 4. stadium CKD [12]. Skuteczność stosowania CERA w tej grupie chorych wyniosła 97,5%. Przy stosowaniu preparatu CERA wzrost stężenia hemoglobiny był nieco wolniejszy, odnotowano również mniejszą częstość nadmiernego wzrostu ( $> 13$  g/dl), zarówno w okresie korygowania niedokrwistości, jak i leczenia podtrzymującego. Badanie ARCTOS zostało przedłużone, aby sprawdzić skuteczność podawania preparatu CERA co 4 tygodnie w leczeniu podtrzymującym [13]. Wykazano, że podawanie podskórne tego preparatu co 4 tygodnie nie wpływa na stabilność stężeń hemoglobiny w porównaniu z jego stosowaniem co 2 tygodnie. W kolejnym z badań III fazy — *Correction of Renal anemia in CKD patients with subcutaneous therapy* (CORDATUS) — analizowano skuteczność rozpoczynania leczenia niedokrwistości przy podaży preparatu CERA od początku co 4 tygodnie [14]. Wzrost stężenia hemoglobiny przy stosowaniu preparatu CERA pojawił się nieco później (po 43 v. 28 dniach) i był wolniejszy (0,19 v. 0,28 g/dl/tydzień) niż przy stosowaniu darbepoetyny- $\alpha$ . Odnotowano również mniejszy odsetek leczonych ze wzrostem stężenia hemoglobiny powyżej założonego celu (12 g/dl) (25,8% v. 47,7%,  $p < 0,001$ ). Skuteczność leczenia niedokrwistości wyniosła 94,1% i była podobna do skuteczności darbepoetyny- $\alpha$  (93,5%) przy rzadszej konieczności wielokrotnego modyfikowania zastosowanej wyjściowo dawki leku.

Prezentowane na kongresie Europejskiego Stowarzyszenia Nefrologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia na rzecz Dializ i Transplantacji (ERA-EDTA, *European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association*) w Monachium wyniki badań obserwacyjnych (IV faza) u pacjentów hemodializowanych potwierdzają te uzyskane we wcześniejszych badaniach. W badaniu *Study on Efficacy, Safety and Applicability of Mir-*

►► Profil farmakokinetyczny CERA umożliwia podawanie tego leku jeden raz w miesiącu, co jest korzystne zwłaszcza u chorych leczonych ambulatoryjnie ◀◀

►► Skuteczność preparatu CERA w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej przekracza 93% ◀◀

▶▶Przeprowadzone badania wskazują na bardziej łagodną korektę niedokrwistości i większą stabilność stężenia hemoglobiny u pacjentów leczonych CERA◀◀

cera (SESAM) wzięły udział 92 stacje dializ w Niemczech [15]. Średnia miesięczna dawka preparatu CERA na zakończenie badania wynosiła 130  $\mu\text{g}$ /pacjenta. Stabilne stężenie hemoglobiny (zmienność < 1 g/dl) uzyskało 90,5% z 910 chorych. Niższe dawki preparatu CERA (średnio 88  $\mu\text{g}$ /pacjenta) stosowano u pacjentów niedializowanych, uzyskując skuteczną korektę niedokrwistości [16–17].

Przeprowadzone badania wskazują na bardziej łagodną korektę niedokrwistości i większą stabilność stężenia hemoglobiny u pacjentów leczonych CERA. Jakie korzyści mogą wynikać z tych obserwacji? Wolniejsze korygowanie niedokrwistości u stabilnych hemodynamicznie chorych wydaje się bardziej fizjologiczne, zgodnie z zasadą, że szybko koryguje się tylko te zmiany, które pojawiają się nagle. Jest to również zgodne z zaleceniami *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI), według których miesięczny przyrost stężenia hemoglobiny we krwi powinien wynosić 1–2 g/dl. Szybki wzrost stężenia hemoglobiny wiąże się ze wzrostem oporu obwodowego i pogorszeniem kontroli ciśnienia tętniczego [18]. U chorych z nasilonymi objawami niedokrwistości i niskim stężeniem hemoglobiny oczekiwanie na poprawę morfologii przy stosowaniu ESA — niezależnie od rodzaju stosowanego preparatu — nie może być zaakceptowane. Ta grupa chorych wciąż wymaga pilnego przetoczenia masy erytrocytarnej.

▶▶Częstość działań niepożądanych była zbliżona wśród leczonych preparatem CERA i za pomocą innych czynników stymulujących erytropoezę, z niewielką przewagą na korzyść CERA◀◀

Ważne jest również, aby stężenie hemoglobiny w trakcie przewlekłego leczenia było stabilne. Stabilność stężenia hemoglobiny zmniejsza liczbę niezbędnych korekt dawkowania, co łącznie z możliwością podawania preparatu raz w miesiącu przynosi 69–91-procentową oszczędność czasu dla personelu stacji hemodializ poświęconego leczeniu niedokrwistości [19]. Istnieją przesłanki wskazujące na związek pomiędzy zmiennością stężenia hemoglobiny i śmiertelnością pacjentów dializowanych. Znaczący, 53-procentowy wzrost śmiertelności obserwowano przy zmienności stężenia hemoglobiny przekraczającej 1,5 g/dl [20]. Trudno jednak tylko na tej podstawie przesądzić, czy większa stabilność stężenia hemoglobiny przy stosowaniu CERA może obniżyć wysoką śmiertelność wśród pacjentów dializowanych.

W badaniu *Study of Once-Monthly Intravenous Mircera in Hemodialysis Patients with Chronic Renal Anemia* (MIRACLE) stabilne stężenie hemoglobiny w okresie leczenia podtrzymującego obserwowano aż u 82,9%

**Tabela 1.** Średni czas półtrwania (godziny) czynników stymulujących erytropoezę po podaniu dożylnym i podskórnym [3]

Agonista	Droga podania	
	dożylna	podskórna
Epoetyna- $\alpha$	6,8	19,4
Epoetyna- $\beta$	8,8	24,2
Epoetyna- $\delta$	5,1	14,9
Darbepoetyna- $\alpha$	25,3	48,8
CERA	133	137

chorych [21]. Nie można jednak całej zmienności stężenia hemoglobiny przypisać jedynie złemu stosowaniu ESA, zapominając o innych medyczo-chirurgicznych powikłaniach i procedurach powodujących utratę krwi i hamujących erytropoezę (np. zakażenia). Analiza grupy pacjentów z wahaniami stężenia hemoglobiny wynoszącymi co najmniej 2 g/dl w badaniu MIRACEL wykazała, że jedynie u 16% z nich przyczyną spadku była błędna decyzja dotycząca dawkowania preparatu (wstrzymanie), a u 34,0% stwierdzono niedobory żelaza [22]. W 24,5% przypadków przyczyną wahań były krwawienia, zaburzenia krzepnięcia i zakażenia. U 39,6% pacjentów nie udało się wykazać jakiegokolwiek przyczyny.

Ostatnio opublikowano wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania preparatu CERA w połączonych populacjach chorych uczestniczących w badaniach II i III fazy. Analizą objęto 1789 pacjentów leczonych CERA i 948 leczonych epoetyną lub darbepoetyną- $\alpha$  [23]. Częstość działań niepożądanych była zbliżona wśród leczonych preparatem CERA i za pomocą innych czynników stymulujących erytropoezę, z niewielką przewagą na korzyść CERA. Wyniki te wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa stosowanych obecnie czynników stymulujących erytropoezę.

Długi czas działania preparatu CERA rodzi obawę przed opóźnioną reakcją po przerwaniu stosowania tego preparatu. Takie obawy nie są jednak uzasadnione. Stymulujące erytropoezę działanie preparatu CERA, chociaż znacznie dłuższe od wcześniej stosowanych preparatów ( $T_{1/2}$  130 h w porównaniu z 49 h po podaniu podskórnym darbepoetyny- $\alpha$ ), kończy się po 20 dniach od podania dawki (powrót retikulocytozy do wartości wyjściowej) [24]. Tym samym przy

rutynowo prowadzonych kontrolach morfologii krwi obwodowej, przeprowadzanych co miesiąc, efekt stymulacji erytropoezy już nie występuje. Po niepodaniu kolejnej dawki obniżenia stężenia hemoglobiny o 1 g/dl należy oczekiwać średnio po 20 dniach [25]. Jest to związane przede wszystkim z czasem rozpadu erytrocytów, a nie z relatywnie długim czasem działania preparatu CERA.

## LECZENIE NIEDOKRWIŚĆCI Z ZASTOSOWANIEM CERA JAKO CZYNNIK NEFROPROTEKCYJNY

Ponownie odradza się koncepcja wczesnego leczenia niedokrwistości towarzyszącej CKD jako czynnika nefroprotekcijnego. Negatywne doświadczenia związane z zakończonymi badaniami *Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency* (CHOIR) [26], *Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta* (CREATE) [27] i *Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy* (TREAT) [28] wskazują, że w 4. stadium CKD jest już zbyt późno na spowolnienie progresji choroby nerek przez poprawę ich ukrwienia i bezpośrednie działanie na tak zwane cytoprotekcyjne receptory erytropoety-

nowe. Nowa koncepcja zakłada podjęcie interwencji w 3. stadium CKD w celu zapobiegnięcia obniżeniu się stężenia hemoglobiny poniżej 11 g/dl z zastosowaniem preparatu CERA (założenia badania, *Study of Mircera in Patients with Chronic Kidney Disease* [PRIMAVERA]).

Trudno obecnie przesądzić, czy ta wcześniejsza interwencja okaże się skuteczna. Odpowiedź na to ważne dla nefrologów pytanie prawdopodobnie pojawi się za około 2 lata.

## PODSUMOWANIE

Leczenie niedokrwistości nefrogennej staje się coraz prostsze dla nefrologów i coraz mniej uciążliwe dla chorych. Możliwość stosowania preparatu CERA raz w miesiącu zmniejsza liczbę ułkuć przynajmniej u pacjentów dializowanych otrzewnowo i niedializowanych. Większa stabilność stężenia hemoglobiny zmniejsza konieczność częstszych oznaczeń morfologii i zmian dawkowania leku.

Rosnąca liczba preparatów biopodobnych ESA zwiększa, wobec ich zbliżonej skuteczności, konkurencję na rynku i powoduje obniżanie cen. Istotny wpływ na przyszłość stosowania ESA mogą mieć pozaekonomiczne zalety działania tych leków.

►► Nowa koncepcja zakłada podjęcie interwencji w 3. stadium CKD w celu zapobiegnięcia obniżeniu się stężenia hemoglobiny poniżej 11 g/dl z zastosowaniem preparatu CERA◀◀

## STRESZCZENIE

Preparat CERA jest najdłużej działającym lekiem z grupy czynników stymulujących erytropoezę (ESA). Ten nowy agonista receptora erytropoetynowego został wytworzony poprzez sprzężenie łańcucha epoetyny- $\beta$  z kwasem metoksy-polietylenoglikobursztyniło-butylovym. Charakteryzuje się 50–100-krotnie mniejszym niż epoetin- $\beta$  powinowactwem do receptora erytropoetyny i bardzo długim czasem półtrwania, wynoszącym niezależnie od drogi podania około 130 godzin. Taki profil farmakokinetyczny preparatu CERA umożliwia podawanie tego leku jeden raz w miesiącu, co oznacza zmniejszenie liczby ułkuć i uciążliwości leczenia nie-

dokrwistości nefrogennej przynajmniej u pacjentów dializowanych otrzewnowo i niedializowanych.

Preparat CERA, podobnie jak inne preparaty ESA, zapewnia wysoką skuteczność w leczeniu niedokrwistości u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Ostatnio przeprowadzone badania wskazują, że preparat CERA zapewnia większą niż inne ESA stabilność stężenia hemoglobiny, pozwalając na rzadsze korekty dawkowania preparatu i oszczędność czasu poświęconego leczeniu niedokrwistości. Tym samym leczenie niedokrwistości staje się coraz prostsze dla nefrologów.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 3, 284–288

**Słowa kluczowe:** niedokrwistość nefrogenna, czynniki stymulujące erytropoezę, CERA

1. Eschbach J.W., Haley N.R., Adamson J.W. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and effects of recombinant erythropoietin. *Contrib. Nephrol.* 1990; 78: 24–36.
2. Xue J.L., Peter W.L., Ebben J.P., Everson S.E., Collins A.J. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 1153–1161.
3. Więcek A., Chudek J., Nieszporek T. Perspektywy leczenia niedokrwistości nerkopochodnej — nowe koncepcje, nowe preparaty. *Post. Nauk. Med.* 2007; 20: 180–185.
4. Macdougall J.C., Robson R., Opatna S. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 1211–1215.

Piśmiennictwo

5. Jarsch M., Brandt M., Lanzendörfer M., Haselbeck A. Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of C.E.R.A. and epoetin-beta determined by surface Plasmon resonance and competition binding assay. *Pharmacology* 2008; 81: 63–69.
6. de Francisco A.L., Sulowicz W., Klinger M. i wsp. Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) administered at extended administration intervals corrects anaemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: a randomised, multicentre, multiple-dose, phase II study. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60: 1687–1696.
7. Provenzano R., Besarab A., Macdougall I.C. i wsp. The continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) corrects anemia at extended administration intervals in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a phase II study. *Clin. Nephrol.* 2007; 67: 306–317.
8. Klinger M., Arias M., Vargemelis V. i wsp. 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.
9. Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J.-P. i wsp. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 637–646.
10. Levin N.W., Fishbane S., Cañedo F.V. i wsp. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007; 370: 1415–1421.
11. Spinowitz B., Coyne D.W., Lok C.E. i wsp. C.E.R.A. maintains stable control of hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis when administered once every two weeks. *Am. J. Nephrol.* 2008; 28: 280–289.
12. Macdougall I.C., Walker R., Provenzano R. i wsp. C.E.R.A. 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.
13. Kessler M., Martínez-Castelao A., Siamopoulos K.C. i wsp. 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: 233–239.
14. Locatelli F. Fewer dose changes and hemoglobin (Hb) values above the target range following once-monthly (Q4W) C.E.R.A. treatment in anemic patients with chronic kidney disease (CKD). Abstrakt prezentowany na kongresie ASN w Denver 2010 [SA-PO2339].
15. Weinreich T., Leistikow F., Hartmann H.-G., Vollgraf G. Once monthly C.E.R.A. in hemodialysis patients provides stable Hb levels results from the non-interventional SESAM study. Abstrakt prezentowany na kongresie ERA-EDTA w Monachium 2010 [Sa515].
16. Heidenreich S., Leistikow F., Atzeni A., Dragoni G.P. Once-monthly C.E.R.A. in chronic kidney disease patients not on dialysis provides efficient Hb control in daily use results from the non-interventional supra study. Abstrakt prezentowany na kongresie ERA-EDTA w Monachium 2010 [Sa 518].
17. Minutolo R., Mascia S., Vitiello S. i wsp. Conversion of darbepoetin (DA) to low doses of C.E.R.A. maintains hemoglobin (Hb) levels in non dialysis CKD patients. Abstrakt prezentowany na kongresie ERA-EDTA w Monachium 2010 [Su565].
18. Levin N. Management of blood pressure changes during recombinant human erythropoietin therapy. *Semin. Nephrol.* 1989; 9 (1, supl. 2): 16–20.
19. Dellanna F., Maduell F., De Cock E. Time savings associated with once-monthly C.E.R.A.: a time and motion study in German and Spanish dialysis centers. Abstrakt prezentowany na kongresie ERA-EDTA w Monachium 2010 [Su584].
20. Yang W., Israni R.K., Brunelli S.M. i wsp. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 3164–3170.
21. Fliser D., Kleophas W., Dellana F. i wsp. Evaluation of maintenance of stable haemoglobin levels in haemodialysis patients converting from epoetin or darbepoetin to monthly intravenous C.E.R.A.: the MIRACEL study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26: 1083–1089.
22. Dellanna F., Bozkurt F., Graf S. i wsp. The miracel study stable hemoglobin-response after switching from short-acting esa to once monthly C.E.R.A. Abstrakt prezentowany na kongresie ERA-EDTA w Monachium 2010 [Sa542].
23. Locatelli F., Mann J.F., Aldigier J.C. i wsp. C.E.R.A. safety profile: a pooled analysis in patients with chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.* 2010; 73: 94–103.
24. Locatelli F., Reigner B. C.E.R.A.: pharmacodynamics, pharmacokinetics and efficacy in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2007; 16: 1649–1661.
25. Heffets M., Dougherty F.C., Beyer U., Bexon M. Hemoglobin (Hb) decline after withholding C.E.R.A. administration is not influenced by the long half life of C.E.R.A. Abstrakt prezentowany na kongresie World Congress of Nephrology w 2007.
26. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. i wsp. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2085–2089.
27. Druecke T.B., Locatelli F., Clyne N. i wsp. Normalisation of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2071–2084.
28. Pfeffer M.A., Burdman E.A., Chen C.Y. i wsp. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2019–2032.