



## 복막투석 환자의 빈혈 관리에 있어 에리스로포이에틴 자극제의 사용현황 및 비교평가

임수연<sup>1,2</sup> · 진혜경<sup>3</sup> · 김선아<sup>2</sup> · 이은경<sup>2</sup> · 이정연<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>이화여자대학교 임상보건과학대학원, <sup>2</sup>이화여자대학교부속 목동병원 약제과, <sup>3</sup>이화여자대학교 약학대학  
(2014년 5월 2일 접수 · 2014년 8월 24일 수정 · 2014년 8월 25일 승인)

### A Comparative Study on Trends and Efficacy of Erythropoietin Stimulating Agents in Patient Receiving Peritoneal Dialysis

Soo Yeon Lim<sup>1,2</sup>, Hye Kyung Jin<sup>3</sup>, Sun Ah Kim<sup>2</sup>, Eun Kyung Lee<sup>2</sup>, and Sandy Rhie<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University, Seoul 120-750, South Korea

<sup>2</sup>Ewha Womans University Medical Center, Seoul 158-710, South Korea

<sup>3</sup>College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul 120-750, South Korea

(Received May 2, 2014 · Revised August 24, 2014 · Accepted August 25, 2014)

**Objectives:** This was to evaluate the current usage of three erythropoietin stimulating agents (ESA) and their efficacy for management of anemia in peritoneal dialysis (PD) patients with chronic kidney disease. **Methods:** It was a retrospective comparative study through review of electronic medical records of chronic kidney disease patients undergoing PD at a tertiary teaching hospital from January 1998 to June 2013. **Results:** Average administration frequency was 1.66 times/week in EPO group, 0.75 times/week in DA group, and 0.19 times/week in MPG-EPO group. At the first 4 weeks, there were significant differences in mean hemoglobin levels between EPO and DA groups (9.25±1.28 g/dL, 10.02±0.95 g/dL each, p = 0.018) and also in hemoglobin response rates (10.0%, 45.2% each, p = 0.008), but since after 4 week, there had been no significant differences. There also showed no significant differences in achievement of hemoglobin target between the two groups. When converted to MPG-EPO in EPO/DA groups, there showed a slight increase in hemoglobin levels of both groups. MPG-EPO was the highest compared with two other drugs by the average cost based on the average weekly dose. **Conclusion:** EPO, DA, and MPG-EPO showed similar effects in treatment of anemia of PD patients based on hemoglobin target range (11.0~12.0 g/dL) which NFK-K/DOQI guidelines suggest. Though the average cost of MPG-EPO was higher than the other two drugs, the number of PD patients using MPG-EPO has increased and it is thought that long half-life and low administration frequency of MPG-EPO have improved the compliance of PD patients who have to self-administrate.

□ Key words - anemia, chronic kidney disease, erythropoietin stimulating agent, peritoneal dialysis

말기신부전으로 투석 혹은 이식을 받은 환자 수는 2011년 말 기준 6만 명을 넘어섰으며 현재 꾸준히 증가하는 추세이다.<sup>1,2)</sup> 말기신부전의 주요 합병증 중 하나인 빈혈은 사망률을 높이는 주요 요인으로 지적되고 있다. Erythropoietin stimulating agent (ESA)를 이용한 빈혈 치료는 신장에서 erythropoietin의 상대적 생성 저하를 보상하기 위해 개발된 약제

로 만성신부전 환자의 빈혈 치료에서 중요한 역할을 한다.<sup>3-6)</sup>

1977년 재생불량성빈혈 환자의 소변에서 처음 추출된 erythropoietin은 3개의 N-link sugar chain을 가진 당단백이다. 이후 1985년 최초의 ESA제제로 recombinant human erythropoietin (rHuEPO) 또는 epoetin beta (EPO)가 개발되어 사용되기 시작했다.<sup>7)</sup> rHuEPO는 6-8시간의 반감기를 지닌 정맥주사와 19-24시간의 반감기를 지닌 피하주사의 두 형태로 투여된다. 혈액투석 환자의 경우 피하주사에 비하여 정맥주사가 선호되고 있으나, 아직 투석을 시작하지 않은 신부전 환자나 복막투석 환자의 경우에는 보통 피하경로로 주 2~3회 자가투여가 선호되어 이에 따른 불편함이 있다.<sup>8,9)</sup>

Darbepoetin alfa (DA)는 이후 개발된 조혈자극 단백질로,

Correspondence to : Sandy Rhie

Division of Life and Pharmaceutical Sciences  
and College of Pharmacy, Ewha Womans  
University, Seoul 120-750, South Korea  
Tel: +82-2-3277-3023, Fax: +82-2-3277-2851  
E-mail: sandy.rhie@ewha.ac.kr

EPO보다 2개 더 많은 N-linked glycosylation site를 지니 정맥주사 시 25.3시간, 피하주사 시 48.8시간의 반감기를 지닌다. DA는 EPO 반감기의 약 3배에 달하는 상대적으로 긴 조혈자극 지속시간을 지니 투여 빈도 감소가 가능하다는 장점이 있다.<sup>9,10)</sup>

Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (MPG-EPO)는 가장 최근에 개발된 ESA제제로 월 1회의 정맥 또는 피하주사로도 헤모글로빈(Hb) 수치를 안정적으로 유지시킨다. MPG-EPO는 임상 1상 시험에서 투여방법과 무관하게 최대 130시간의 반감기를 지니는 것으로 나타났다. 이는 MPG-EPO가 EPO receptor에 상대적으로 느리게 결합하고 빨리 해리되어 EPO receptor의 지속적인 activator로 작용하기 때문이다.<sup>11-14)</sup>

미국 National Kidney Foundation Kidney disease Outcome Quality Initiative (NFK-K/DOQI)의 2007년 치료지침에 따르면 Hb 농도가 11.0 g/dL 이하인 경우 ESA제제를 통한 빈혈 치료를 권하고 있으며, 치료목표 Hb 농도는 11.0~12.0 g/dL로 최소 월 1회 이상의 농도 측정을 권한다. 또한 ESA용량 조절 시 고려해야 할 조건들로 환자의 Hb 농도, 치료목표치의 Hb 농도, Hb 농도의 상승률 및 그 외 의학적 조건 등을 제시하고 있다.<sup>6)</sup>

한편 2012년 KDIGO 지침에 따르면 신부전 5기 성인 환자의 경우 Hb 농도가 9.0~10.0 g/dL일 때 ESA투여를 권하고 있는데, 이는 Hb 농도가 9.0 g/dL이하로 떨어지는 것을 방지하기 위함이다. 치료 초반에는 적어도 월 1회 이상 Hb 농도 측정을 권장하며 ESA유지요법의 경우 Hb 농도가 11.5 g/dL를 넘지 않도록 한다. 또한 Hb 농도를 13.0 g/dL이상으로 올리려는 목적에서의 ESA사용은 권하지 않고 있다.<sup>15)</sup>

혈액투석 환자의 경우 병원 방문 시 투석과 함께 ESA 제제를 정맥투여 받는데 반해, 복막투석 환자의 경우 피하 주사를 자가투여 하는 경우가 많다. 이는 혈액투석 환자보다 달리 혈관에의 접근이 상시 용이하지 않기 때문이며, 약동학적으로도 피하주사로 투여하는 경우의 효능이 더 뛰어나기 때문이다.<sup>16)</sup> 기존의 많은 연구들에서 EPO, DA 그리고 MPO-EPO의 효과를 비교 분석하였으나, 대다수가 혈액투석 환자만을 대상으로 한 것으로 복막투석 환자에 대한 연구는 아

직 충분하지 않다. 특히 국내의 경우 복막투석 환자의 비율이 비교적 높은 편이므로 향후 국내 복막투석 환자를 대상으로 한 심도있는 연구가 필요하다. 따라서 이번 연구에서는 복막투석을 받는 말기신부전 환자의 빈혈 치료에 이용되는 ESA제제의 사용현황을 파악하고, 세 약물의 조혈효과와 약가를 비교해 보고자 한다.

## 연구 방법

### 대상환자

1998년 1월 1일부터 2013년 6월 30일까지 이화여자대학교 부속 목동병원 인공신장실에서 복막투석을 받은 18세 이상 성인환자 중 빈혈 치료 및 예방을 목적으로 ESA제제를 피하경로로 투여 받은 환자를 우선 선별하였다. 그리고 이 중에서 약물치료 시작 시점에 복막투석 기간이 12주 이상, 최초 약물투여 전 Hb 농도가 11 g/dL 미만이고 약물치료 시작 전 3개월 동안 ESA제제 투여 경험이 없으며 최초 약물투여 후 16주 동안 투여를 지속한 환자로 하였다. 이러한 기준을 모두 만족한 56명 환자를 대상으로 전자의무기록을 후향적으로 검토하여 분석하였다. 대상환자 중 전자의무기록으로 조화가 불가능한 환자, 약물 투여 시작 후 16주 이내 수혈 및 신장이식을 받은 환자, 복막투석 시작 전부터 약물 투여를 지속한 환자는 조사대상에서 제외시켰다.

### 자료수집 및 조사항목

연구대상자들의 연령, 성별, 체중(kg), 신장(cm), 기저질환 및 합병증, 약물투여 시작 전의 Hb, Hct, Scr, Albumin, i-PTH, Serum ferritin 수치, 조사기간 동안 투여한 ESA 제제의 종류, 투여량 및 투여간격, 복용한 총 약물의 수, 경구 철분제 복용여부 등의 약물사용 정보를 조사하였다. 혈액검사 결과 항목의 경우 EPO군과 DA군은 ESA 치료시작 전, 약물투여 4주, 8주, 12주, 16주 후의 Hb 및 Hct 농도를 조사하였다. 그러나 연구기간 초반에 MPG-EPO를 사용한 환자의 수가 매우 적어 세 약물의 효과비교가 어려웠기 때문에, EPO와 DA간의 효과를 먼저 비교분석 한 후 각 군에서 MPG-EPO로 변경한 환자를 대상으로 약물 변경 8주 전과 변경 8주

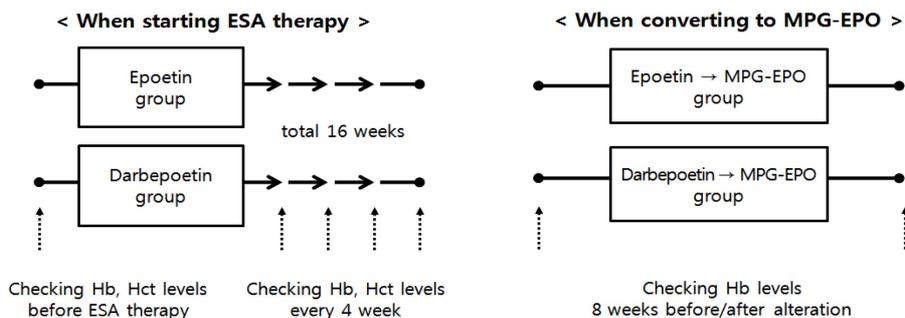


Fig. 1. Scheme of study.

후의 Hb농도를 조사하여 세 군을 비교평가 하였다. 마지막으로 약품비용항목으로 해당 제품의 용량별 보험약가와 평균 주당 투여량을 이용하여 주당 약품비용을 산출 및 비교평가 하였다(Fig. 1).

### 분석기준

Hb반응률은 약물 투여 전과 비교하여 Hb농도가 1.0 g/dL 이상 상승한 환자의 비율로 정의한다.<sup>17,18)</sup> 치료 목표치 달성은 NFK-K/DOQI의 2007년 치료지침에 따라 Hb농도가 11.0~12.0 g/dL 범위에 도달한 환자의 비율로 정의한다.<sup>6)</sup> 약품비용은 평균 주당 투여량을 기준으로 하여 이에 가장 근접한 용량의 제품의 보험약가를 각 약품별 용량별 기준 비용으로 하였다. 주당 약품비용은 환자별 평균 주당 투여량에 기준비용을 곱하여 모두 합한 값의 평균으로 하였다.

### 분석방법

수집된 자료의 통계분석은 IBM SPSS statistics version 19.0을 이용하여 수행하였다. 연구결과의 측정치는 평균±표준편차로 나타냈으며, 각 군의 차이는 독립표본 t-test를 사용하여 검정하였다. 각각의 통계분석에서 p<0.05 인 경우 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

## 연구 결과

### 대상 환자군의 특성

대상 환자는 총 56명으로 EPO군은 20명, DA군은 31명, MPG-EPO군은 5명이었다. 약물을 투여받기 전 Hb농도는 EPO군 8.74 g/dL, DA군 9.05 g/dL, MPG-EPO군 9.46 g/dL로, 통계적으로 유의한 차이는 없었다. ESA 외 환자들이 복용하는 총 약물의 개수는 전체 평균 8개였고 경구 철분제를 복용하는 환자는 EPO군에서 12명(60.0%), DA군에서 16명(51.6%), MPG-EPO군에서 5명(100.0%)으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

### ESA 제제 사용현황

대상 환자들이 치료 시작 및 종료 시점에 사용한 ESA 종류를 조사한 결과, EPO군이 20명에서 9명, DA군이 31명에서 23명으로 감소한데 반해 MPG-EPO군은 5명에서 24명으로 증가하였다. DA으로 치료를 시작한 환자가 55.4%로 가장 많았으나 2013년 6월을 기준으로 MPG-EPO를 투여하고 있는 환자가 42.9%로 가장 많았다. 이로부터 MPG-EPO의 사용이 증가하였음을 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

ESA 치료시작 시 투여용법은 EPO의 경우 주 3회, 주 2회 투여가 각각 7명(각 35%), 주 1회 투여가 5명(25%), 2주

**Table 1. Baseline characteristics of patients.**

	EPO (n=20)	DA (n=31)	MPG-EPO (n=5)	p-value
Sex, n (%)				0.070
Male	9 (45.0%)	21 (67.7%)	1 (20.0%)	
Female	11 (55.0%)	10 (32.3%)	4 (80.0%)	
Age (years)	45.85±10.03	49.35±11.43	46.80±12.87	0.534
Body Weight (kg)	62.56±11.68	65.12±13.23	58.68±12.93	0.517
Height (cm)	163.25±6.88	163.73±9.02	160.60±7.23	0.731
Serum Cr (mg/dL)	8.90±3.39	10.05±3.71	11.08±5.59	0.410
Albumin (mg/dL)	3.52±0.57	3.35±0.46	3.40±0.43	0.495
Ferritin <sup>1</sup> (ng/mL)	222.47±188.20	180.13±194.19	301.95±325.62	0.640
iPTH <sup>2</sup> (pg/mL)	248.97±137.68	318.52±186.61	373.15±229.60	0.592
Hb (g/dL)	8.74±0.88	9.05±0.94	9.46±0.72	0.228
Hct (%)	26.04±2.55	26.59±3.15	28.66±1.90	0.199
Clinical condition, n (%)				
Diabetes	6 (30%)	13 (41.9%)	2 (40.0%)	0.686
Hypertension	19 (95.0%)	31 (100%)	5 (100.0%)	0.400
Hyperlipidemia	5 (25%)	10 (32.3%)	1 (20.0%)	0.774
Number of prescribed medications	7.70±2.39	8.10±2.53	8.60±2.41	0.729
Iron supplement	12 (60.0%)	16 (51.6%)	5 (100.0%)	0.124

Abbreviations: Cr (creatinine); iPTH (intact parathyroid hormone)

<sup>1</sup>5 cases in epoetin group, 12 cases in darbepoetin group, 3 cases in MPG-EPO group with missing values are excluded; <sup>2</sup>13 cases in epoetin group, 20 cases in darbepoetin group, 3 cases in MPG-EPO group with missing values are excluded

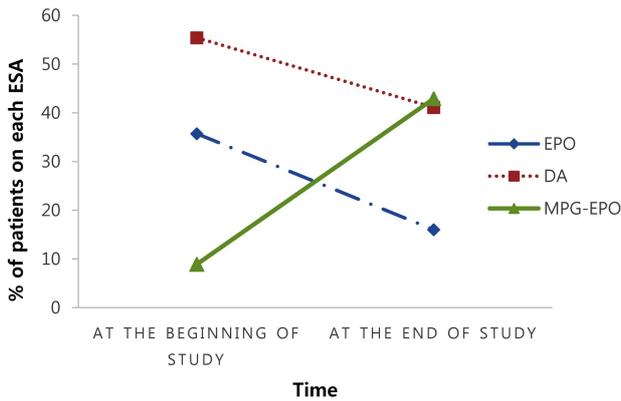


Fig. 2. Prescribing trends of ESAs at the beginning and the end of study.

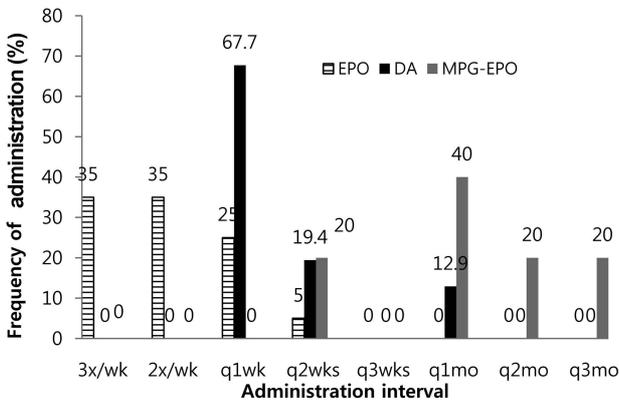


Fig. 3. Administration frequency of each ESA preparation.

1회 투여는 1명(5%)이었다. DA는 주 1회 투여가 21명(67.7%)으로 가장 많았고, 2주 1회 투여가 6명(19.4%), 월 1회 투여가 4명(12.9%)으로 조사되었다. 가장 투여 간격이 긴 MPG-EPO를 사용한 환자의 40%가 월 1회 용법으로 투여했다(Fig. 3). 16주 동안의 총 투여횟수를 조사한 결과, EPO는 평균 26.6회 투여되었고, DA는 평균 12.1회 투여되었고 MPG-EPO는 평균 3.0회 투여로 투여횟수가 가장 적었다. 총 투여횟수를 총 투여기간인 16주로 나눈 평균 주당 투여빈도를 계산했을 때 EPO, DA, MPG-EPO 순서로 투여빈도가 높았으며 각각 1.66회/week, 0.75회/week, 0.19회/week이었다(Table 2).

만성신부전 환자의 빈혈 치료에 있어서 ESA 제제 간 투여약물 변경 시 제조사에서 권장하는 초기 투여량은, EPO가 8,000 IU/week 미만일 경우 DA는 40 µg/week 미만, MPG-EPO는 30 µg/week으로 대응되는데<sup>19)</sup>, 본 연구에서 약물치료 시작 시 각 약물의 평균 주당 투여량을 조사한 결과, EPO 4,600±3,600 IU/week, DA 20.2±10.0 µg/week, MPG-EPO 29.0±19.5 µg/week이었다. 16주 동안 투여된 총 투여량을 전

Table 2. Number of administration, average frequency, total weekly dose and total weight-adjusted weekly dose of each ESA therapy for 16 weeks.

	EPO	DA	MPG-EPO
Number of ESA administration (times)			
Mean±SD	26.6±11.9	12.1±3.7	3.0±1.2
Median (range)	26 (40)	12 (12)	3 (3)
Average Frequency (times/week, times/month)			
Weekly Frequency	1.66	0.75	0.19
Monthly Frequency	6.64	3.02	0.75
Total Weekly Dose (/week)			
Mean±SD	3,719±2,226	19.92±8.27	21.25±10.75
Median (range)	3,125 (8,000)	20.0 (30.0)	22.5 (28.75)
Total Weight-adjusted Weekly Dose (/kg/week)			
Mean±SD	61.0±42.2	0.33±0.15	0.37±0.20
Median (range)	44.0 (174.7)	0.31 (0.56)	0.34 (0.54)

체 투여기간인 16주로 나눈 값인 평균 주당 투여량은 EPO 3,719±2,226 IU/week, DA 19.92±8.27 µg/week, MPG-EPO 21.25±10.75 µg/week이었다. 체중당 주당 투여량의 경우 EPO 61.0±42.2 IU/kg/week, DA 0.33±0.15 µg/kg/week, MPG-EPO 0.37±0.20 µg/kg/week이었다(Table 2).

치료효과 비교

EPO군(n=20)에서 약물투여 전에 측정된 Hb농도의 평균값은 8.74±0.88 g/dL이었다. 투여 4주 후의 Hb농도는 9.25±1.28 g/dL, 8주 후 9.84±1.39 g/dL, 12주 후 10.02±1.48 g/dL, 16주 후 10.08±1.69 g/dL로 조사되었고 모두 투여 전에 비해 유의하게 증가한 것으로 나타났다. Hb농도가 약물투여 4주 후와 8주 후까지 꾸준히 상승하다가 8주 후에는 완만한 상승률을 보였다.

치료시작 전 DA군(n=31)의 Hb농도의 평균값은 9.05±0.94 g/dL 이었다. 투여 4주 후에 Hb농도는 10.02±0.95 g/dL, 8주 후에는 10.52±0.92 g/dL, 12주 후에는 10.60±1.16 g/dL, 16주 후에는 10.45±0.92 g/dL로 측정되었고 모두 치료시작 전과 비교하여 통계적으로 유의한 차이가(p<0.001) 있었으며, Hb농도가 12주 후까지 계속 상승하다가 12주 이후부터 감소하는 경향을 보였다.

EPO군과 DA군에서 Hb농도의 평균값을 비교했을 때, 투여 4주 후에 각각 9.25 g/dL, 10.02 g/dL로 유의한 차이를 보였으나(p=0.018) 8주 후부터는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

약물투여 전과 비교하여 Hb농도가 1.0 g/dL 이상 상승한 환자의 비율로 정의한 Hb반응률을 살펴보면, 약물 투여 4주 후 EPO군과 DA군에서 각각 10.0%, 45.2%로 통계적으로

**Table 3. Comparison of hemoglobin level, hemoglobin responder rate and hematocrit levels between EPO group and DA group.**

	EPO group (n=20)	DA group (n=31)
week 4		
Hb (g/dL)	9.25±1.28	10.02*±0.95
Hb responder rate (n, %)	2 (10.0)	14 (45.2)
Hct (%)	27.39±3.81	29.76*±2.78
week 8		
Hb (g/dL)	9.84±1.39	10.52±0.92
Hb responder rate (n, %)	9 (45.0)	19 (61.3)*
Hct (%)	29.23±4.20	31.02±2.79
week 12		
Hb (g/dL)	10.02±1.48	10.60±1.16
Hb responder rate (n, %)	10 (50.0)	21 (67.7)
Hct (%)	29.69±4.11	31.45±3.51
week 16		
Hb (g/dL)	10.08±1.69	10.45±0.92
Hb responder rate (n, %)	10 (50.0)	18 (58.1)
Hct (%)	29.90±4.98	30.81±2.84

\* indicates p-value<0.05; Mean±SD

유의한 차이를(p=0.008) 보였으나, 8주 후에는 통계적으로 유의한 차이는 없었다. NFK-K/DOQI의 2007년 치료지침에 따른 치료 목표치 달성도(Hb농도 11.0~12.0 g/dL 범위)에 도달한 환자의 비율을 4주, 8주, 16주 후 확인해 본 결과, EPO군과 DA군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. EPO군 혹은 DA군에서 MPG-EPO로 전환한 경우의 효과를 비교해 본 결과, 전환 후 8주 동안의 평균 Hb농도 변화에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4).

### 약품비용 비교

기준 비용과 환자별 평균 주당 투여량을 이용하여 주당 약품 비용을 계산한 결과, EPO군은 16,401원, DA군은 22,255원, MPG-EPO군은 34,230원으로 MPG-EPO군이 주당 투여량 기준으로 가장 높은 것으로 계산되었다.

## 고 찰

2012년 KDIGO guideline에 따르면 성인 말기신부전 환자의 빈혈은 남성의 경우 Hb농도가 13.0 g/dL 미만일 때, 여성

의 경우 12.0 g/dL 미만일 때로 정의된다. 대부분의 만성신부전 환자의 경우 이환된 신장이 충분한 erythropoetin을 생산하지 못해 빈혈이 발생하며, 추가적 요인으로 철 결핍, 철 이용 장애를 수반하는 급·만성 염증, 심한 부갑상선 기능 항진증에 따른 골수 섬유화 등이 있다. 빈혈은 빠르면 만성신부전 3기에서부터 나타나며 4기의 경우 거의 대부분 나타난다. 빈혈은 피로, 운동능력저하, 협심증, 심부전, 인지기능저하, 면역기능장애 등의 증상을 동반한다. Recombinant human erythropoetin와 modified erythropoetin의 개발로 신부전 환자 치료에 있어 수혈의 필요성이 감소해 그로 인한 감염 및 철분과잉의 문제를 감소시켰다. EPO와 DA는 모두 조혈작용을 증대시키는 내인성 erythropoetin의 역할을 하는 약물로, 많은 연구에서 그 효과와 안정성에 대한 비교분석이 이뤄졌다. Nissenson 등에 따르면 연구기간 동안 EPO 정맥주사를 주3회 투여 받은 그룹과 DA 정맥주사를 주1회 투여 받은 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.<sup>20)</sup> Vanrenterghem 등의 연구에서는 주 1~3회 EPO를 투여 받던 환자군을 주 1회 혹은 격주 1회 DA를 투여하는 것으로 전환하였는데, 연구기간 동안 EPO투여 군과 DA 투여로 전환한 군의 Hb농도 변화량의 통계적으로 유의한 차이가 없었다.<sup>21)</sup> 이지영 등의 국내연구에서는 무작위 교차방법으로 EPO 주3회 피하주사와 DA 주1회 정맥주사간의 혈중 Hb증가를 비교하였으나 유의한 차이는 없었으며 ESA 치료 중단 후 Hb감소 역시 양 군간 유의한 차이가 없었다.<sup>22)</sup>

본 연구에서는 NFK-K/DOQI guideline의 Hb 치료목표치인 11.0~12.0 g/dL를 기준으로 삼아, ESA치료가 필요한 환자를 대상으로(Hb수치 11.0 g/dL미만) 약물의 조혈효과를 비교하였다. EPO와 DA투여 군 모두 4, 8, 12, 16주 후 시간에 따른 각 군의 Hb농도가 유의한 증가를 보였다. 그러나, DA군에서는 Hb농도가 12주까지 증가하였고 그 이후 감소하는 경향을 보였다. 이는 Hb수치가 치료 목표치에 도달하거나 범위를 벗어난 경우 용량을 감소하거나 투여를 일시적으로 중단했기 때문으로, 추후 약물투여가 재개되면 Hb농도가 목표범위에서 유지됨을 확인하였다. EPO 투여 군과 DA 투여 군을 비교해 보면, 투여 4주 후의 Hb농도가 EPO투여군에서 통계적으로 유의한 차이가 보였다. 이로써 약물투여 초기 4주 동안은 DA의 효과가 EPO보다 더 높다는 결과로 해석할 수도 있으나, 이는 단일 의료기관에서 치료받은 환자만을 대상으로 하였으며 환자 수가 적은 제한점이 있어 더욱 연구

**Table 4. Change of hemoglobin levels in EPO → MPG-EPO group and DA → MPG-EPO group.**

	EPO → MPG-EPO group (n=10) Hb (g/dL)	DA → MPG-EPO group (n=10) Hb (g/dL)
Last 8 weeks of EPO or DA therapy	9.68±1.16	10.17±0.73
First 8 weeks after converting to MPG-EPO therapy	9.71±1.75	10.74±0.98
p-value	0.939	0.062

Mean±SD

되어야 하겠다. MPG-EPO의 효능을 입증하는 Klinger 등의 연구는 복막투석 환자를 대상으로 2주 1회 MPG-EPO 투여의 효능이 주 3회 EPO 투여만큼 효과적임을 입증하였다.<sup>23)</sup> Carrera 등의 연구는 혈액투석을 받는 신성 빈혈 환자에서 MPG-EPO 또는 DA 월 1회 투여의 효과를 비교하였는데, MPG-EPO가 DA에 비해 치료목표치의 Hb농도를 더 성공적으로 유지하는 것으로 나타났다.<sup>24)</sup> 본 연구에서는 EPO군 또는 DA군이 MPG-EPO로 약물을 바꾼 후의 Hb농도의 변화를 관찰하였는데, 유의적인 차이를 나타내지 않았다.

치료목표치 달성도의 경우 16주 동안 EPO군에서 최대 20%, DA군에서 최대 22.6%로 나타났는데, 이는 본 연구에서 채택한 NFK-K/DOQI guideline의 치료목표치(11.0~12.0 g/dL)와 건강보험심사평가원(Health Insurance Review and Assessment Services, HIRA)이 제시하는 보험기준(10.0~11.0 g/dL)의 차이에 기인한 것으로 보인다. 더 낮은 기준치를 맞추기 위해 ESA 투여용량과 빈도를 더 빈번히 조정하고 있는 것을 관찰할 수 있었으며, 이로 인해 환자의 Hb이 주기적으로 변동하는 Hb변이성이 우려된다.<sup>25)</sup> Hb변이성이 나타나면 빈번한 ESA 투여조절은 불가피하고 그로 인해 안정적인 Hb농도를 기대하기 어렵게 된다. 따라서 이를 방지하기 위해 좀 더 유연한 보험급여 인정 기준이 마련되어야 할 것으로 판단된다.

세 가지 ESA제제의 투여간격이 EPO는 1주, DA는 2주, MPG-EPO는 1개월로 권장되고 있으나, 본 연구에서는 일부 복막투석 환자의 경우 투여중단뿐 아니라 권장 투여간격을 따르지 않았음이 발견되었다. 이는 약물치료기간 내에 환자의 약제에 대한 반응성을 살피면서 용량선택 및 투여여부에 신중을 기한 결과로 사료된다.

기준 비용과 평균 주당 투여량으로부터 계산된 약품 비용을 비교한 결과, MPG-EPO, DA, EPO 순으로 약품비용이 높았던 것으로 나타났으나 이는 병원 진료비 등의 제반 비용을 제외한 약품의 보험수가만을 기준으로 계산한 것이기 때문에 결과해석에 한계가 있다. Sikand 등의 연구에서는, 제반 비용을 포함할 시에도 주 3회 EPO투여가 주 1회 DA를 투여보다 저렴하다는 결과를 얻었는데, 이는 EPO의 저렴한 약품 비용이 잦은 방문에 의한 노동력에 따른 비용을 상쇄시키고 남기 때문이었다.<sup>26)</sup> Kruep 등의 연구에서는 주사기 등의 물품 비용과 간호사 등의 노동비용을 모두 고려했을 때, EPO과 DA의 투여비용에 유의한 차이가 없다는 결과를 얻었다.<sup>27)</sup> 향후 국내에서도 각종 제반 비용을 포함한 세 가지 ESA 제제의 투여비용에 대한 비교연구가 이루어져야 할 것이다. 특히 복막투석 환자의 경우, 혈액투석과 달리 병원방문이 많지 않다는 점을 고려한다면 본 연구의 결과에서 나타난 MPG-EPO사용의 증가가 지속될 것으로 예상되며 이에 따라 환자의 외래방문 순응도, 시간절감, 안정성 등을 고려한 분석 또한 필요하겠다.

본 연구는 단일 기간에서의 후향적 연구로서 투석 적절도 등을 분석에 반영하지 못한 한계점이 있다. 또한 MPG-EPO

로 치료를 시작한 환자 수가 충분하지 못해 세 약물의 비교 분석에서 통계적으로 유의성을 찾을 수 없는 한계가 있었다. 소요시간, 안정성 등의 분석을 위하여 추후 더 많은 환자를 포함하는 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

## 결론

본 연구에서는 EPO, DA, MPG-EPO의 사용현황을 파악하고 효능과 약품비용을 비교·분석하여 향후 복막투석 환자의 빈혈치료에 대한 약물선택의 근거를 제시하고자 하였다.

ESA 치료시작 시점에는 DA군이 가장 많았으나, 연구종료 시점에는 MPG-EPO를 투여하는 환자 수가 가장 많았다. EPO군, DA군, 그리고 EPO군 또는 DA군에서 MPG-EPO로 전환한 환자들을 대상으로 헤모글로빈과 헤마토크릿의 농도 변화를 비교 분석한 결과, 모두 유의적인 변화가 관찰되지 않았다. 비용 측면에서는 MPG-EPO군의 약가 부담이 가장 큰 것으로 나타났으나, 자가주사가 많은 복막환자의 경우 시간부담적인 요소를 반영한 분석이 향후 필요하리라 사료된다.

## 참고문헌

1. Jin DC. Current status of dialysis therapy for ESRD patients in KOREA. *J Korean Med Assoc* 2013;56(7):562-8.
2. Yang CW. Current status and future in patients with end stage renal disease in KOREA. *J Korean Med Assoc* 2013; 56(7):560-1.
3. Li S, Foley RN, Collins AJ. Anemia, hospitalization, and mortality in patients receiving peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int* 2004;65(5):1864-9.
4. Ohashi N, Sakao Y, Yasuda H, *et al.* Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for anemia with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2012;5:53-60.
5. Ahn SC, Choi SO, Shin SJ, *et al.* Anemia in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Kidney Res Clin Pract* 1994;13(4):769-75.
6. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47(5 suppl 3):S11-145.
7. Shimosaka A. Pharmacokinetics and Application of Erythropoietin Therapy: Overview of Epoetin Alfa Studies in Japan. *Ann N Y Acad Sci* 1994;718:111-22.
8. Horl WH. Differentiating factors between erythropoiesis stimulating agents: an update to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs* 2013;73(2):117-30.
9. Padhi D, Ni L, Cooke B, *et al.* An extended terminal half-life for darbepoetin alfa: results from a single-dose

- pharmacokinetic study in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(5):503-10.
10. Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, *et al.* Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(11):2392-5.
  11. Locatelli F, Reigner B. C.E.R.A.: pharmacodynamics, pharmacokinetics and efficacy in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16(10):1649-61.
  12. Curran MP, McCormack PL. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta: A review of its use in the management of anaemia associated with chronic kidney disease. *Drugs* 2008;68(8):1139-56.
  13. Dougherty FC, Reigner B, Jordan P, *et al.* Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) provides dose-dependent erythropoietic activity with a prolonged half-life in healthy volunteers. *Ann Oncol* 2004; 15(suppl 3): iii157 (Abstr 2943).
  14. Macdougall IC, Robson R, Opatrna S, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1211-5.
  15. Klinger AS, Foley RN, Goldfarb DS, *et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for anemia in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013.
  16. Wazny LD, Stojimirovic BB, Heidenheim P, *et al.* Factors influencing erythropoietin compliance in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40(3):623-8.
  17. Lee JY, Byun SW, Yeo YS, *et al.* Comparison of erythropoietic effect between epoetin- $\alpha$  and darbepoetin- $\alpha$  in hemodialysis patients: A randomized crossover study. *Kidney Res Clin Pract* 2009;28(5):450-5.
  18. Yoo SH, Kang JM, Kang GW, *et al.* Phase III clinical study of recombinant human erythropoietin (Eporon®) on anemia of chronic renal failure. *Kidney Res Clin Pract* 2000;19(6):1053-62.
  19. Product Information: MIRCERA(R) injection, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta injection. Hoffmann-La Roche, Inc, Nutley, NJ, 2007.
  20. Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, *et al.* Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40(1):110-8.
  21. Vanrenterghem Y, Bárány P, Mann JF, *et al.* Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(6):2167-75.
  22. Shin SH, Lee YS. Determinants of erythropoietin hyporesponsiveness in management of anemia in hemodialysis patients. *Kor J Clin Pharm* 2011;21(2):122-30.
  23. 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(6):989-1000.
  24. Carrera F, Lok CE, de Francisco A, *et al.* Maintenance treatment of renal anemia in hemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(12):4009-17.
  25. Park SK, Hwang KS, Park JS, *et al.* Hemoglobin variability associated with different erythropoiesis stimulating agents in hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract* 2011;30(1):41-7.
  26. Sikand H, Decter A, Greco T, *et al.* Cost analytic model to determine the least costly inpatient erythropoiesis stimulating therapy regimen. *Ann Pharmacother* 2008;42(1):16-23.
  27. Jensen JD, Madsen JK, Jensen LW. Comparison of dose requirement, serum erythropoietin and blood pressure following intravenous and subcutaneous erythropoietin treatment of dialysis patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50(3):171-7.