

Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące leczenia niedokrwistości nerkopochodnej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym

Niedokrwistość jest wczesnym objawem występującym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Występuje ona u 8-24% pacjentów znajdujących się w 3. stadium PChN, natomiast w 4. stadium tego zespołu problem ten dotyczy 16-41% chorych. Po dokonaniu ekstrapolacji danych z doniesieniami epidemiologicznymi oznacza to, że w naszym kraju niedokrwistość dotyczy blisko 400 tysięcy pacjentów w 3 i blisko 30 tysięcy pacjentów w 4 stadium PChN. Natomiast w chwili obecnej w naszym kraju z programu terapeutycznego dotyczącego niedokrwistości nerkopochodnej korzysta 1619 pacjentów z PChN, a co najmniej 315 osób wymagających leczenia nie może z niego skorzystać z powodu ograniczeń w jego finansowaniu. Dodatkowo ciągle zbyt rzadko do tego programu kwalifikowani są pacjenci z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerki przeszczepionej (PChNP). Natomiast grupa pacjentów z PChNP z towarzyszącą niedokrwistością powinna być leczona według tych samych zasad jak chorzy z PChN. Wymaga to zdecydowanego zwiększenia nakładów na program terapeutyczny leczenia niedokrwistości nerkopochodnej, co umożliwi szerszy dostęp chorych z PChN do tego świadczenia.

(NEFROL. DIAL. POL. 2010, 14, 11-13)

Statement of the Expert Team concerning treatment of renal anemia in patients with chronic kidney disease during predialysis period

Anemia is one of the early symptoms in patients with chronic kidney disease (CKD). This complication is present in 8-24% of patients in CKD stage 3 and 16-41% patients in CKD stage 4. This means that extrapolating these data with epidemiological prognosis in our country anemia is existing in 400 thousands patients in CKD stage 3 and 30 thousands patients in CKD stage 4. But currently in Poland 1619 CKD patients are treated using special therapeutic program and more than 315 patients were not qualified to this therapy due to economical constrains. Especially patients with CKD of transplanted kidney are quite rare beneficent of this program despite fact that such people have to be treated like other CKD patients. It is necessary to increase funds enabling wider use of this procedure in CKD patients.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2010, 14, 11-13)

Przewlekła choroba nerek (PChN) z każdym rokiem staje się istotniejszym problemem społecznym i ekonomicznym. Z danych zawartych w badaniach epidemiologicznych prowadzonych na całym świecie, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami rozpoznawania tego zespołu chorobowego wynika [18,19], iż ponad 600 mln osób na całym świecie znajduje się w jednym ze stadiów PChN [3,5,6,7,11,22,33,36]. W populacji polskiej PChN dotyczy ponad 4,5 mln osób, co potwierdzają badania PolNef oraz późniejsze badania przesiewowe w różnych regionach Polski [17,18,28,29,32]. Dodatkowo wiadomo, że aktualnie w Polsce opieką dializacyjną objętych jest ponad 15 tys. pa-

centów, z tego 1,5 tys. jest dializowanych otrzewnowo [30,33]. Wraz z progresją PChN rozwijają się u pacjentów z tym zespołem różne objawy kliniczne będące skutkiem utraty czynnego miąższu nerek niszczonego przez toczący się proces chorobowy. Jednym z objawów, który pojawia się często już w trzecim stadium PChN jest niedokrwistość. U pacjentów poddawanych dializoterapii problem diagnostyki i leczenia niedokrwistości nerkopochodnej jest doskonale opisany [2,14,15,16,23]. Natomiast u osób leczonych zachowawczo, czyli w tak zwanym okresie przeddializacyjnym wciąż jeszcze w naszym kraju jedynie ograniczona liczba pacjentów z PChN może korzystać z

Bolesław RUTKOWSKI¹

Andrzej WIĘCEK²

Michał NOWICKI³

Władysław SUŁOWICZ⁴

z Grupą Ekspertów

¹Konsultant Krajowy w dziedzinie Nefrologii
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny

²Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii
Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii
i Chorób Przemiany Materii
Śląski Uniwersytet Medyczny

³Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii
i Transplantologii Nerek
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii
Katedra i Klinika Nefrologii
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Grupa Ekspertów:

Krzysztof Bidas (Kielce)
Alicja Dębska-Ślizień (GUMed Gdańsk)
Magdalena Durlak (WUM Warszawa)
Ryszard Grenda (CZD Warszawa)
Marian Klinger (AM Wrocław)
Jolanta Małyszko (UM Białystok)
Joanna Matuszkiewicz-Rowińska
(WUM Warszawa)
Michał Myśliwiec (UM Białystok)
Andrzej Oko (UM Poznań)
Danuta Zwolińska (AM Wrocław)

Słowa kluczowe:

- niedokrwistość nerkopochodna
- leczenie zachowawcze
- dostępność terapii

Key words:

- renal anemia
- conservative therapy
- availability of treatment

Adres do korespondencji:

Prof. Bolesław Rutkowski
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-211 Gdańsk, Poland, ul. Dębinki 7

dobrodrojeństwa programu terapeutycznego mającego na celu leczenie niedokrwistości nerkopochodnej. Stąd też warto zwrócić uwagę na szereg problemów w tym zakresie:

1. Niedokrwistość występuje u 8-24% pacjentów znajdujących się w 3. stadium PChN, natomiast w 4. stadium tego zespołu problem ten dotyczy 16-41% chorych [13].

Po dokonaniu ekstrapolacji danych z doniesieniami epidemiologicznymi oznacza to, że w naszym kraju niedokrwistość dotyczy blisko 400 tysięcy pacjentów w 3 i blisko 30 tysięcy pacjentów w 4 stadium PChN [13,33].

2. Zgodnie z danymi zebranymi od Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie Nefrologii w chwili obecnej z programu terapeutycznego dotyczącego niedokrwistości nerkopochodnej korzysta 1619 pacjentów z PChN, natomiast co najmniej 315 osób wymagających leczenia nie może z niego skorzystać z powodu ograniczeń w jego finansowaniu (tabela I). Pomimo zwiększania się z roku na rok liczby pacjentów objętych opieką przeddializacyjną, nadal ogranicza się ona do dużych ośrodków nefrologicznych. Wśród chorych objętych opieką przeddializacyjną niedokrwistość stanowi jeden z najważniejszych problemów medycznych. Na podstawie ekstrapolacji danych epidemiologicznych ocenia się, że co najmniej 12 tysięcy osób w Polsce ze względu na zaawansowaną niedokrwistość winno być leczonych.

3. Bardzo szerokie badania przekrojowe jednoznacznie wskazują, że nasilona niedokrwistość w przebiegu przewlekłej choroby nerek zwiększa chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych [1,4,8,10,12,20,27,35]. Badania z randomizacją dowodzą z kolei, że nie leczona czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA) niedokrwistość wpływa istotnie na pogorszenie jakości życia co zmusza do częstszych przetoczeń krwi, ograniczających w konsekwencji poprzez immunizację możliwość skutecznego leczenia przeszczepieniem nerki.

4. Zespół ekspertów uważa, że trzeba dążyć do zwiększenia dostępności programu terapeutycznego dla pacjentów leczonych z powodu PChN ze współistniejącą niedokrwistością. Należy zatem rozszerzać sieć placówek zapewniających tę opiekę i zwiększać liczbę pacjentów objętych leczeniem w aktualnie wykonujących tę procedurę placówkach. Wymaga to zdecydowanego zwiększenia nakładów na program terapeutyczny leczenia niedokrwistości nerkopochodnej.

5. Rozpoznawanie i monitorowanie niedokrwistości winno być oparte o obowiązujące w tym zakresie zalecenia [21,23,31]. Dotyczy to w szczególności monitorowania gospodarki żelazem i niezbędnej suplementacji jego preparatów. Zgodnie z dotychczasową dobrą praktyką kliniczną celowe jest dążenie do uzyskania i utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10-12 g/dl (u

Tabela I

Realizacja programu terapeutycznego leczenia niedokrwistości u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie terapii zachowawczej.

Current status of realization of the renal anemia therapeutic programme in patients with chronic kidney disease during predialysis period.

Województwo	Liczba ośrodków	Liczba leczonych pacjentów		Liczba pacjentów oczekujących na włączenie do programu
		Ogółem	Dzieci	
POMORSKIE	3	101	10	30
ZACH.- POMORSKIE	3	73	7	-
WARMIŃSKO- MAZURSKIE	3	28	-	15
PODLASKIE	4	78	1	18
KUJAWSKO- POMORSKIE	4	114	5	25
ŁÓDZKIE	6	128	4	25
ŚWIĘTOKRZYSKIE	4	47	-	8
LUBELSKIE	4	69	1	-
OPOLSKIE	2	8	-	-
DOLNOŚLĄSKIE	3	57	6	8
MAZOWIECKIE	9	299	26	63
LUBUSKIE	4	53	-	-
ŚLĄSKIE	7	84	6	39
MAŁOPOLSKIE	7	193	23	40
PODKARPACKIE	7	76	1	30
POLSKA	73	1619	93	315

chorych mających prawidłowe ustrojowe zasoby żelaza, tj. saturację transferyny co najmniej 20% i stężenie ferrytyny w surowicy co najmniej 100 ng/ml). Jednocześnie ważne jest leczenie wszystkich pacjentów ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl a ze względów bezpieczeństwa niewskazane jest przekraczanie w czasie terapii stężenia hemoglobiny 13 g/dl.

6. Rozpoznawanie niedokrwistości u dzieci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) powinno brać pod uwagę wartość stężenia hemoglobiny poniżej 5. percentyla normy dla wieku i płci. Docelowe stężenie hemoglobiny u dzieci leczonych ESA powinno przekraczać 11 g/dl [14].

7. U chorych z PChN leczonych ESA często występuje wzrost ciśnienia tętniczego co może przyczynić się do przyspieszenia progresji niewydolności nerek. Należy więc szczególnie ściśle monitorować i leczyć nadciśnienie tętnicze u tych chorych. Podobnie ze względów bezpieczeństwa należy przestrzegać zasad dotyczących szybkości wzrostu stężenia hemoglobiny w trakcie terapii. Wiadomo bowiem, że zbyt szybki wzrost Hb może również przyczynić się do przyspieszenia progresji niewydolności nerek [23,34,35].

8. Konieczne jest zniesienie bardzo niskiego limitu dawkowania ESA w programie terapeutycznym NFZ dla chorych w okresie przeddializacyjnym. Dotychczasowe ograniczanie dawki leku jest przeszkodą w osiągnięciu celu terapeutycznego u znaczącej odsetki chorych. Tylko elastyczne, do-

stosowane do indywidualnych potrzeb chorych dawkowanie ESA pozwoli na odniesienie przez chorych pełnych korzyści z wdrożenia programu terapeutycznego.

9. Grupa pacjentów z przewlekłą chorobą nerki przeszczepionej z towarzyszącą niedokrwistością powinna być leczona według tych samych zasad jak chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek własnych [8,22,31].

10. Niedokrwistość u osób z przewlekłą chorobą nerki przeszczepionej może występować wcześniej, a podczas leczenia ESA konieczne jest stosowanie wyższych dawek ze względu na zjawisko względnej oporności spowodowanej współistniejącą terapią immunosupresyjną.

Przedstawione powyżej stanowisko Zespołu Ekspertów wymaga wdrożenia szerokiego programu edukacyjnego zarówno wśród lekarzy rodzinnych jak i samych pacjentów z PChN. Jednocześnie konieczne jest stałe uświadamianie instytucjom kształtującym politykę zdrowotną i refundacyjną w naszym kraju (MZ, NFZ), iż niezbędne jest systematyczne zwiększenie nakładów na program terapeutyczny umożliwiający leczenie niedokrwistości u większości pacjentów w 3, 4 i 5 (leczenie zachowawcze) stadium PChN oraz przewlekłą chorobą nerki przeszczepionej.

Piśmiennictwo

1. Agarwal A.K.: An open-label study of darbepoetin alfa administered once monthly for the maintenance of haemoglobin concentrations in patients with

- chronic kidney disease not receiving dialysis. *J. Int. Med.* 2006, 260, 577.
2. Anaemia Work Group for National Kidney Foundation - Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI). Clinical practice guidelines for the treatment of anaemia of chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1997, 30(Suppl. 3), 192.
 3. Atkins R, Polkinghorne K., Briganti E. et al.: Prevalence of albuminuria in Australia: The AusDiab Kidney Study. *Kidney Int.* 2004, 66(Suppl. 92), S22.
 4. Besarab A., Goodkin D.A., Nissenson A.R.: The normal hematocrit study-follow-up. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 433.
 5. Cirillo M., Laurenzi M., Mancini M. et al.: Low glomerular filtration in the population: Prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int.* 2006, 70, 800.
 6. Coresh J., Astor B.C., Greene T. et al.: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination survey. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 41, 1.
 7. De Jing P., Hillege H., Pinto-Sietsma S.J. et al.: Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 10.
 8. Dębska-Ślizień A., Rutkowski B., Biedunkiewicz B.: Rozpoznawanie i leczenie niedokrwistości nerkopochodnej. [W:] Rutkowski B., Czekalski S.: Rozpoznawanie i leczenie chorób nerek. Wyd. Med. Termedia, Poznań 2008, 237.
 9. Disney A.: Darbepoetin alfa administered monthly maintains haemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: a multicentre, open-label, Australian study. *Nephrology* 2007, 12, 95.
 10. Druke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al.: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Engl. J. Med.* 2006, 335, 2071.
 11. Fore D.C.M., Ejerblad E., Fryzek J.P. et al.: Socio-economic status and chronic renal failure: a population-based case-control study in Sweden. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 18, 82.
 12. Hoggard J.: Preference for monthly darbepoetin alfa dosing in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006, 22, 2023.
 13. Kazmi W.H., Kausz A.T., Khan S. et al.: Anemia: An early complication of chronic renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 38, 803.
 14. K/DOQI National Kidney Foundation: III Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease in Children. *Am. J. Kidney Dis.* 2006, 47(Suppl. 3), 86.
 15. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2006, 47(Suppl. 3), S16.
 16. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease, 2007 update of hemoglobin target. *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 50, 471.
 17. Król E., Rutkowski B., Kraszewska E. et al.: Early detection of chronic renal disease- results of the PolNef Study. *Am. J. Nephrol.* 2009, 29, 264.
 18. Król E., Rutkowski B.: Przewlekła choroba nerek - klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Forum Nefrol.* 2008, 1, 1.
 19. Levey A.S., Eckhardt K.-U., Tsukamoto Y. et al.: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005, 67, 2089.
 20. Ling B.: Darbepoetin alfa administered once monthly maintains hemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease. *Clin. Nephron* 2005, 63, 327.
 21. Locatelli F., Aljama P., Bárány P. et al.: European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19 (Suppl. 2), ii1.
 22. Locatelli F., Del Vecchio L., Pozzoni P.: The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17 (Suppl. 7), 2.
 23. Locatelli F., Nissenson A.R., Barrett B.J. et al.: Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2008, 74, 1237.
 24. Mix T.C., Brenner R.M., Cooper M.E. et al.: Rationale-Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Am. Heart J.* 2005, 149, 408.
 25. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines. 2000 update. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 37 (Suppl. 1), S1.
 26. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 39 (Suppl. 1), S1.
 27. Phrommintikul A., Haas S.J., Elsik M. et al.: Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007, 369, 381.
 28. Rutkowski B., Król E., Myśliwiec M. i wsp.: Program wczesnego wykrywania chorób nerek. [W:] Rutkowski B., Czekalski S., Myśliwiec M.: Nefroprotekcja. Wyd. Med. Czelej 2006, 1.
 29. Rutkowski B., Król E.: Częstość występowania przewlekłej choroby nerek wśród uczestników badania przesiewowego "Uwaga nerki" obejmującego mieszkańców Krakowa i Warszawy. *Nefrol. Dial. Pol.* 2009, 13, 198.
 30. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp.: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2006. Gdańsk 2008.
 31. Rutkowski B.: Postępowanie w przypadku niedokrwistości u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. *Nefrol. Nadc. Tętn.* 2009, 2, 77.
 32. Rutkowski B.: Przewlekła choroba nerek (PChN) - wyzwanie XXI wieku. *Przewodnik Lek.* 2007, 2, 80.
 33. Rutkowski B.: Przewlekła choroba nerek - problem nie tylko medyczny, ale także socjoekonomiczny. *Post. Nauk Med.* 2009, 12, 817.
 34. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al.: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2006, 335, 2085.
 35. Szczech L.A., Barnhard H.X., Inrig J.K. et al.: Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int.* 2008, 74, 791.
 36. United States Renal Data System: 2008 Annual Data Report.