

Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące aktualnych problemów leczenia niedokrwistości nerkopochodnej

Expert group statement concerning present aspects of renal anemia therapy

1. Optymalne stężenie hemoglobiny we krwi

Jako optymalne stężenie Hb we krwi, na podstawie randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dla chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) (dializowanych lub nie wymagających jeszcze dializoterapii), zaleca się obecnie 11-12 g/dl [12,17]. Dotychczasowe wyniki badań nie uzasadniają zalecania stężenia Hb we krwi > 13 g/dl u chorych z PChN [2,3,7,9,10,20,21,25]. Stężenia Hb we krwi pomiędzy 12-13 g/dl powinny być zarezerwowane dla tych nielicznych chorych, którzy wymagają tego ze względu na stan kliniczny. Opublikowane ostatnio randomizowane badania nie pozwalają uznać, że dalsze próby kliniczne nad docelowym stężeniem Hb krwi nie są już potrzebne [2,3,20,21,25]. Dlatego też takie nowe badania są pożądanym krokiem w wypracowaniu optymalnego stężenia Hb we krwi u chorych z PChN [4,6].

2. Długodziałające preparaty stymulujące erytropoezę

Obecne lub wchodzące do użycia długodziałające preparaty stymulujące erytropoezę (darbepoetyny alfa lub glikolu metoksypolietylenowego erytropoetyny beta) są obiecującą alternatywą dla dotychczas powszechnie stosowanych, krótkotrwałe działających preparatów rHuEPO [8,11,13,14,15]. Wszystkie leki stymulujące erytropoezę posiadają ten sam mechanizm działania, różnice mają głównie charakter ilościowy. Potencjalne korzyści z ich stosowania jak również zagrożenia związane z możliwością niekontrolowanego wzrostu stężenia hemoglobiny we krwi wymagają dalszych badań i obserwacji klinicznych [18,19,22,27].

3. Leki biopodobne

Leki biopodobne w odróżnieniu od generycznych, powstają w technologii naśladowującej proces wytwarzania produktu oryginalnego i nie są z nimi identyczne [1,16,23,24]. Wytyczne dotyczące rejestracji produktów biopodobnych opracowała EMA (*European Medicines Agency*) [5]. Mają one uchronić chorych przed wystąpieniem potencjalnych objawów niepożądanych. Ze względu na nieustalone dotąd bezpieczeń-

stwo wieloletniej terapii lekami biopodobnymi niewskazane jest automatyczne zamienianie poszczególnych czynników stymulujących erytropoezę (ESA) i leków biopodobnych. Proces zamiany powinien być dokonywany w sposób świadomy z udziałem lekarza i pacjenta. Podobne stanowisko zostało zaprezentowane i zalecone środowisku medycznemu przez Urząd Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [26].

Piśmiennictwo

1. **Deicher R., Hori W.H.:** Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: a guide to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs* 2004, 64, 499.
2. **Drüeke 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, 355, 2071.
3. **Ebben J.P., Gilbertson D.T., Foley R.N., Collins A.J.:** Hemoglobin level variability: association with comorbidity, intercurrent events and hospitalization. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 1, 1205.
4. **EMA Public Statement:** European Medicines Agency Starts review of the safety of epoietins (EMA/14 7854/2007).
5. **European Medicines Agency.** Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. 2006. Available at: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf> (1 May 2006, date last accessed).
6. **FDA Information for Healthcare Professionals:** Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) - FDA ALERT (11/16/2006).
7. **Fishbane S., Berns J.S.:** Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int.* 2005, 68, 1337.
8. **de Francisco A.L.M., Sulowicz W., Klinger M. et al.:** Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) administered at extended administration intervals correct anemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: a randomized, multicentre, multi-dose, phase II study. *Int. Clin. Pract.* 2006, 60, 1687.
9. **Lacson E., Ofsthun N., Lazarus J.M.:** Effects of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 41, 111.
10. **Levin A., Djurdjev O., Duncan J. et al.:** Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of haemoglobin with long-term outcomes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21, 370.
11. **Ling B., Walczyk M., Agarwal A. et al.:** Darbepoetin alfa administered once monthly maintains hemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.* 2005, 63, 327.

Przewodniczący:

prof. Andrzej WIĘCEK (Katowice)

prof. Bolesław RUTKOWSKI (Gdańsk)

Członkowie Panelu:

dr Waław BENTKOWSKI (Rzeszów)

prof. Stanisław CZEKALSKI (Poznań)

prof. Magdalena DURLIK (Warszawa)

prof. Ryszard GELERT (Warszawa)

prof. Marian KLINGER (Wrocław)

prof. Jolanta MAŁYSZKO (Białystok)

prof. Jacek MANITIUS (Bydgoszcz)

prof. Michał MYŚLIWIEC (Białystok)

dr Zbigniew NOWAK (Warszawa)

prof. Michał NOWICKI (Łódź)

prof. Władysław SUŁOWICZ (Kraków)

Key words:

- leki biopodobne
- docelowe stężenie hemoglobiny
- preparaty stymulujące erytropoezę

Słowa kluczowe:

- biosimilars
- target hemoglobin concentration
- erythropoiesis stimulating agents

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Bolesław Rutkowski
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych AMG
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7

12. **Locatelli F., Aljama P., Barany P. et al.:** European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19 (Suppl. 2), 47.
13. **Locatelli F., Villa G., de Francisco A.L.M. et al.:** Effect of a Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) on stable hemoglobin in patients with KD on dialysis: once monthly administration. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007, 23, 969.
14. **Macdougall I.C., Gray S.J., Elston O. et al.:** Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, 2392.
15. **Macdougall I.C., 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.
16. **Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H.:** The challenge of biosimilars. *Ann. Oncol.* 2007, 14.
17. **National Kidney Foundation.** K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2006, 47 (Suppl. 3), 11.
18. **Phrommintikul A., Haas S.J., Elsik M., Krum H.:** Mortality and target hemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007, 369, 9559.
19. **Regidor D.L., Kopple J.D., Kovesdy C.P. et al.:** Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 1181.
20. **Rossert J.:** Optimal treatment of anemia in nephrology. Outcome of the OPTA (Optimal Treatment of Anemia) working Group. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22 (Suppl. 3),
21. **Rossert J., Levin A., Roger S.D. et al.:** Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2006, 47, 738.
22. **Rutkowski B.:** Niedokrwistość pochodzenia nerkowego: Najnowsze osiągnięcia, innowacyjne metody leczenia i przyszłe kierunki badań - komentarz. *Nefrol. Nadc. Tętn.* - w druku.
23. **Schellekens H.:** Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2002, 1, 457.
24. **Schellekens H.:** Biosimilar epoetins: how similar are they? *Eur. Hosp. Pharm.* 2004, 3, 12.
25. **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, 355, 2085.
26. **Stanowisko Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dn. 17.09.2007 (PL/MDN-2226/2007).**
27. **Stompór T.:** Wahanie stężenia hemoglobiny - czy mają wpływ na rokowanie chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych erytropoetyną?. *Przew. Lek.* 2007, 10, 10.