

## Niedokrwistość w chorobach nerek – spojrzenie po CHOIR, CREATE i ACORD

Jolanta MAŁYSZKO

Klinika Nefrologii i Transplantologii  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
Kierownik: Prof. dr hab. med. Michał Myśliwiec

**Słowa kluczowe:**

- niedokrwistość
- przewlekła choroba nerek
- gospodarka żelaza
- ferrytyna
- C.E.R.A.

**Key words:**

- anemia
- chronic kidney disease
- iron metabolism
- ferritin
- C.E.R.A.

Główną przyczyną zgonu wśród populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek są choroby układu sercowo-naczyniowego. Jednym z nietradycyjnych czynników ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych w tej populacji chorych jest niedokrwistość. Kamieniem milowym w nefrologii było wprowadzenie do leczenia niedokrwistości ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny, a potem innych środków stymulujących erytropoezę. Leczenie to jednak przyniosło ze sobą nie tylko korzyści, ale także jak wykazano w badaniach klinicznych wzrost ryzyka zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych w przypadku „normalizacji” stężenia hemoglobiny. Po opublikowaniu 2 badań: CHOIR i CREATE zmodyfikowano zalecenia dotyczące docelowych stężeń hemoglobiny. W pracy przedstawiono wpływ niedokrwistości na układ krążenia w przewlekłej chorobie nerek, gospodarkę żelazową, wyniki badań klinicznych dotyczące docelowych wartości hemoglobiny i wynikające z nich modyfikacje zaleceń, jak też nowe leki stymulujące erytropoezę zarejestrowane przez EMEA i FDA w ostatnim roku. (NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 5-9)

### Anemia in kidney diseases – landscape after CHOIR, CREAT and ACORD trials

Cardiovascular disease are the main cause of death in patients with chronic kidney disease. Anemia is one of the nontraditional factor contributing to the cardiovascular complications. Introduction of human recombinant erythropoietin, and later on others erythropoietin stimulating agents, for treatment of renal anemia was a milestone in nephrology and renal replacement therapy. However, besides well-known benefits, this treatment bears also some drawbacks as increased risk of death and cardiovascular complications in patients with "normal" hemoglobin. When results of CHOIR and CREATE became available, the guidelines of anemia management in chronic kidney disease were revised. In the paper mutual relations between anemia and cardiovascular system, iron metabolism, randomized control trials on target hemoglobin levels as well as new erythropoietin stimulating agents, registered by EMEA and FDA this year, are presented. (NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 5-9)

Główną przyczyną zgonu wśród populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek są choroby układu sercowo-naczyniowego [28]. Świadczą o tym dane epidemiologiczne, z których wynika, że 65-letni dializowany mężczyzna ma mniejsze szansę na przeżycie pięciu lat niż pacjent z rozpoznany rakiem okrężnicy lub gruczołu krokowego [21]. Obecnie co drugi zgon dializowanego jest wynikiem choroby sercowo-naczyniowej [25]. U podłoża tego zjawiska leży przyspieszony rozwój miażdżycy. Wagę problemu ilustrują dane amerykańskie, z których wynika, że śmiertelność z powodu incydentów sercowych, wśród chorych dializowanych poniżej 45 roku życia jest 100 razy większa niż w populacji generalnej [11]. Jest to jeszcze większym problemem u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w okresie przeddializacyjnym ze względu na liczebność tej grupy. Opierając się na danych z USA można stwierdzić, że chorzy ze stężeniem kreatyniny powyżej 150 µmol/L

są około dziesięciokrotnie większą populacją niż chorzy wymagający leczenia dializami [14], a jak wykazały badania są oni narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej [14]. Jest to związane z tym, że pacjenci ci są narażeni zarówno na tradycyjne czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy, zidentyfikowane w populacji generalnej takie jak: wiek, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, brak aktywności fizycznej, hipofibrinoliza oraz czynniki wprost związane z chorobą podstawową oraz terapią nerkozastępczą tj. białkomoczą, retencją płynu zewnątrzkomórkowego, niedokrwistością, hiperhomocysteinemią, zaburzenia układu hemostazy [25]. U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek współistnieje ze sobą wiele zaburzeń hemodynamicznych i metabolicznych, które wywierają niekorzystny wpływ na budowę i czynność serca. Przebudowa serca ma miejsce już w bardzo wczesnych etapach przewlekłych nefropatii, nawet przy prawidłowej funkcji

**Adres do korespondencji:**

Prof. dr hab. med. Jolanta Małyszko  
Klinika Nefrologii i Transplantologii UM  
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14  
e-mail: jolmal@poczta.onet.pl

wydalniczej nerek Częstość występowania przerostu lewej komory mięśnia sercowego-LVH wzrasta wraz ze spadkiem przesączania kłębuszkowego – GFR, a nasilenie niedokrwistości jest obok nadciśnienia tętniczego czynnikiem determinującym wzrost masy lewej komory. Przy GFR > 50 ml/min – LVH występuje u 26,7% chorych, GFR 25-50 ml/min u 30,8%, przy GFR < 25 ml/min – 45,2%. Ponadto, 75% chorych rozpoczynających leczenie dializami ma LVH, zaś rozstrzeń lewej komory – LVD stwierdza się u 32% chorych, upośledzenie funkcji skurczowej u 15,4%, zastoinową niewydolność krążenia u 31-31%, a chorobę niedokrwinną serca u 28-41%. U chorych z przewlekłą chorobą nerek – PChN choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) są u ponad 50% przyczyną zgonu [5]. W ciągu 1-go roku dializ u 80% pacjentów rozwija się zastoinowa niewydolność krążenia – CHF. Niedokrwistość jest ważną przyczyną chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Uszkodzenie układu krążenia pojawia się we wczesnym okresie choroby nerek i narasta wraz ze stopniem upośledzenia funkcji wydalniczej. Wykazano, iż wczesne wyrównanie niedokrwistości zapobiega lub zmniejsza uszkodzenie układu krążenia. Niskie stężenie hemoglobiny – Hb i obecność CVD są niezależnymi czynnikami prognostycznymi wczesnego rozpoczęcia leczenia dializami. Obecność CHF i LVH są czynnikami ryzyka gorszego przeżycia podczas hemodializ. Wg WHO niedokrwistość stwierdzamy, gdy stężenie Hb wynosi poniżej 13 g/dl u mężczyzn i kobiet po menopauzie, zaś stężenie Hb poniżej 12 g/dl u kobiet przed menopauzą. Wg DOQI (*Dialysis Quality Outcome Initiative*) niedokrwistość stwierdzamy, gdy stężenie Hb jest o 1 g/dl mniej niż wg definicji WHO. Tradycyjnie niedokrwistość pochodzenia nerkowego stwierdzamy, gdy stężenie Hb wynosi poniżej 10 g/dl. Stwierdzono, iż 85-87% chorych z GFR < 25 ml/min ma Hb < 12-13 g/dl, gdy 25% chorych z GFR > 60 ml/min ma Hb < 12-13 g/dl, zaś 85% chorych rozpoczynających leczenie dializami ma Hb < 10 g/dl [17]. Niedokrwistość wywiera pośredni efekt na budowę mięśnia sercowego poprzez wpływ na powstanie przerostu lewej komory oraz bezpośredni poprzez ograniczenie dopływu tlenu w obecności zmian o typie *athero- i arteriosclerosis*. Obniżenie stężenia Hb o 1 g/dl powoduje: ↑ ryzyka rozwoju przerostu lewej komory o 6%, ↑ indeksu masy lewej komory – LVMI o 7-10 g/m<sup>2</sup>, oraz ↑ współczynnika objętości lewej komory – LVVI o 8 ml/m<sup>2</sup> w ciągu roku [17]. Wykazano także, istnienie ujemnej korelacji pomiędzy Hb i hematokrytem a masą i objętością lewej komory. Co zaś istotne, częściowa korekcja niedokrwistości przez erytropoetynę powoduje częściową regresję przerostu lewej komory. Niedokrwistość, poza innymi, jest istotnym czynnikiem ryzyka śmiertelności i chorobowości w przewlekłej niewydolności nerek. Spadek Hb o 1 g/dl wiąże się ze wzrostem śmiertelności o 14-18% w populacji chorych dializowanych, zaś obniżenie stężenia Hb poniżej 8 g/dl powoduje dwukrotnie wyższe ryzyko zgonu niż Hb 10-11 g/dl w tej populacji chorych [17]. Zależność między niedokrwistością a przebudową lewej

komory u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek wykazano w wielu badaniach, zarówno w okresie leczenia zachowawczego (u chorych przeddializacyjnych) jak i u pacjentów dializowanych. W przewlekłej niewydolności nerek głównymi przyczynami niedokrwistości są: niedobór erytropoetyny i niedobór żelaza. Aby jednak rozpocząć leczenie lekami stymulującymi erytropoetę, należy przede wszystkim uzupełnić zasoby żelaza, gdyż właściwe zasoby żelaza są niezbędne do osiągnięcia maksymalnych korzyści ze stosowania erytropoetyny lub darbepoetyny. Oporność na te leki jest głównie spowodowana zmniejszonymi zapasami żelaza i/lub zmniejszoną jego dostępnością. Chory dializowany ciągle traci żelazo z powodu krwawień z przewodu pokarmowego, pobierania krwi do badań, i/lub, co najważniejsze w związku z samą procedurą hemodializy. Taki pacjent traci przeciętnie ok. 2 g żelaza w ciągu roku [8]. U praktycznie wszystkich chorych leczonych erytropoetyną lub darbepoetyną rozwija się niedobór żelaza, o ile nie wprowadzimy suplementacji żelaza doustnie lub dożylnie. Należy zwrócić uwagę, iż laboratoryjne kryteria niedoboru żelaza u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek różnią się od populacji osób z prawidłową funkcją nerek. Bez względu na niedobór żelaza u chorego ze schyłkową niewydolnością nerek występuje wówczas, gdy saturacja transferyny (obliczana ze wzoru: stężenie żelaza w surowicy podzielone przez całkowitą zdolność wiązania żelaza wyrażone w procentach) spada poniżej 20%, a stężenie ferrytyny wynosi poniżej 100 mg/mL [10]. To stężenie ferrytyny jest w granicach normy w populacji ogólnej, zaś istotna niedokrwistość z niedoboru żelaza rozwija się u tych osób, gdy stężenie ferrytyny spada poniżej 10 ng/ml. Ta różnica w stężeniu ferrytyny pomiędzy osobami z prawidłową funkcją nerek i ze schyłkową niewydolnością nerek wynika w części ze stanu zapalnego związanego z zaawansowaną niewydolnością nerek czy dializami. W praktyce klinicznej jest istotne by odróżnić funkcjonalny niedobór żelaza, który odpowiada na leczenie preparatami żelaza od tzw. „bloku zapalnego” to znaczy niedokrwistości w chorobach przewlekłych spowodowanej przewlekłym stanem zapalnym. W tym ostatnim przypadku nie ma poprawy niedokrwistości po zastosowaniu preparatów żelaza. Jednakże w obu tych przypadkach zarówno, wysycenie transferyny wynosi poniżej 20%, zaś stężenie ferrytyny jest podwyższone (pomiędzy 100 a 800 ng/ml). W powodu tych trudności w różnicowaniu niedokrwistości spowodowanej czynnościowym niedoborem żelaza od spowodowanej przewlekłym stanem zapalnym, poszukuje się nowych możliwości diagnostycznych. Aczkolwiek, ocena procentu erytrocytów hipochromicznych czy zawartości hemoglobiny w retikulocytach nie jest szeroko stosowana jak też jej rola w różnicowaniu tych dwóch przyczyn niedokrwistości pozostaje ciągle przedmiotem badań.

Z drugiej strony, rozpoczęcie leczenia erytropoetyną w przewlekłej niewydolności nerek czy u chorych dializowanych powinno być włączone dopiero po uzupełnieniu zasobów żelaza. Samo uzupełnienie zasobów żelaza powoduje istotny wzrost stęże-

nia hemoglobiny u większości chorych. Ponadto, podawanie erytropoetyny u chorych z niedoborem żelaza jest to pierwsze nieskuteczne oraz nieekonomiczne. Należy zawsze wykluczyć inne niż niewydolność nerek przyczyny niedokrwistości. Zalecenia K/DOQI (*NKF-K/DOQI guidelines: Anemia of chronic kidney disease: IV. Iron support: Guidelines 5-10* [20] omawiają ocenę zasobów żelaza (zalecenia 5), docelowe stężenia ferrytyny, saturacji transferyny i sposób ich osiągnięcia (zalecenie 6), ocenę leczenia preparatami żelaza (zalecenie 7), podawanie preparatów żelaza (zalecenie 8), wykonanie próby na dożylny preparat żelaza (zalecenie 9) oraz leczenie doustnymi preparatami żelaza (zalecenie 10). Bardzo trudno jest odróżnić czy wzrost ryzyka infekcji wynika z zahamowania układu immunologicznego w wyniku wielokrotnych przetoczeń krwi czy też to przeładowanie żelazem powoduje wzrost infekcji. W badaniu EPI-BACDIAL wykazano, iż pacjentów dializowanych, to niedokrwistość (Hb < 9 g/dl) jest czynnikiem ryzyka bakteriemii, a nie podwyższone stężenie ferrytyny. Poprawę upośledzonej funkcji granulocytów wielojądrowych można stwierdzić w przypadku przeładowania żelazem u chorych dializowanych po podaniu desferoksaminy lub leczenie erytropoetyną, pomimo podwyższonych stężeń ferrytyny przekraczających 1000 ng/ml [13]. Z drugiej strony, dysfunkcja granulocytów wielojądrowych może występować także u chorych hemodializowanych, bez cech przeładowania żelazem, otrzymujących dożylnie preparaty żelaza, a saturacją transferyny poniżej 20% z jednoczesnym wysokim stężeniem ferrytyny przekraczającym 650 ng/ml [12]. Nie jest do końca wiadome, czy ta dysfunkcja jest związana z towarzyszącym stanem zapalnym czy też jest spowodowana funkcjonalnym niedoborem żelaza. Co więcej, skoro ferrytyna jest białkiem ostrej fazy, infekcja może powodować wzrost jej stężenia aż do wartości uznawanych za przeładowanie żelazem.

Ciągle aktualny jest i jak dotąd nierozwiązany problem zbyt wysokiego stężenia ferrytyny w surowicy krwi, który byłby przeciwwskazaniem do dalszego podawania preparatów żelaza. O ile dożylnie podawanie preparatów żelaza nie powoduje wzrostu śmiertelności, chorobowości czy ryzyka infekcji, o tyle w przypadku ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego należy zwrócić uwagę na rolę żelaza jako mediatora stanu zapalnego w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, której towarzyszy przewlekły stres oksydacyjny. Wprowadza to nas do kolejnego problemu, jakie są optymalne stężenia ferrytyny, a które są już zbyt wysokie, by rozważać dożylnie podanie preparatów żelaza. Czy istnieje zatem górna granica stężenia ferrytyny, powyżej której podawanie dożylnie preparatów żelaza jest nieskuteczne, czy może nawet szkodliwe. W chwili obecnej nie ma precyzyjnej definicji przeładowania żelazem, ci sami autorzy podają, raz iż przeładowanie żelazem jest obecne, gdy stężenie ferrytyny stale przekracza 1000 ng/ml [12], innym razem, że 500 ng/ml [1]. Zgodnie z zaleceniem nowych K/DOQI stężenie ferrytyny powinno być powyżej 200 ng/ml (poprzednio 100 ng/ml), nie ma natomiast górnej gra-

Tabela 1

Zalecenia różnych towarzystw dotyczące docelowych stężeń hemoglobiny u pacjentów dializowanych.  
Guidelines of different societies regarding target hemoglobin values in hemodialyzed patients.

Zalecenia	kraj	data	docelowe stężenie Hb
NKF/DOQI (Narodowa Fundacja Nerkowa/Inicjatywa Wyników Jakości Dializ)	USA	2007	11-12 g/dl Nie zaleca się ponad 13g/dl, zachować wtedy ostrożność
EBPG (Europejskie Zalecenia Najlepszej Praktyki)	Europa	2004	Ponad 11g/dl Stężenie ponad 14 g/dl niepożądane W przypadku cukrzycy lub chorób układu sercowo-naczyniowego nie przekraczać 12 g/dl
CARI; (Opieka nad Australijczykami z upośledzoną funkcją nerek)	Australia	2003	Poniżej 12 g/dl (pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego) 12-14 g/dL pacjenci bez chorób układu sercowo-naczyniowego)
CNS; (Kanadyjskie Towarzystwo Nefrologiczne)	Kanada	1999	11-12 g/dl
BRA; (Brytyjskie Towarzystwo Nefrologiczne)	Wielka Brytania	2002	Powyżej 10 g/dl
JCDT (Japońskie Towarzystwo Leczenia Dializami)	Japonia	2004	10-11 g/dl młodzi 11-12 g/dl

nicy normy [20]. Stężenia ferrytyny pomiędzy 300 a 800 ng/dl są często spotykane u chorych dializowanych i nie ma dowodów, by było to związane w objawami ubocznymi leczenia preparatami żelaza. Natomiast w badaniu DRIVE i DRIVE II, wykazano, że nawet stężenia ferrytyny powyżej 800 ng/ml nie pozwalały na zróżnicowanie pacjentów, na tych co odpowiedzą na leczenie żelazem lub nie. Co więcej, podanie dożylnie żelaza u pacjentów z wysokim stężeniem ferrytyny (w zakresie 500-1200 ng/ml) pozwoliło na uzyskanie istotnego wzrostu stężenia hemoglobiny oraz zmniejszenie dawki erytropoetyny podczas 12 tygodni badania [15].

Z dotychczasowych badań wynika iż leczenie erytropoetyną wpływa korzystnie na wielkość, strukturę i funkcję lewej komory serca, zmniejsza zachorowalność i umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, zmniejsza już rozwinięty przerost lewej komory, jednak nie koryguje go całkowicie [5,21]. Korekcja niedokrwistości poprzez normalizację stężenia Hb daje korzyści w wybranej populacji chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Normalizacja stężeń Hb u powinna dotyczyć tylko wybranych osób (na pewno nie u większości). Docelowe stężenie Hb powinno zależeć od stanu klinicznego. Należy wziąć pod uwagę wiek, płeć, aktywność fizyczną, rodzaj dializ, inne czynniki ryzyka CVD. Prawidłowe stężenie Hb u chorego dializowanego powinno dotyczyć osób młodych, aktywnych zawodowo, fizycznie sprawnych, bez innych czynników ryzyka CVD. Częściowa korekcja stężenia Hb u chorego dializowanego powinna dotyczyć osób starszych z dodatkowymi czynnikami ryzyka CVD. Zależność między niedokrwistością a przebudową lewej komory u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek wykazano w wielu badaniach, zarówno w okresie leczenia zachowawczego (u chorych przeddializacyjnych) jak i u pacjentów dializowanych. Prewencję powikłań narządowych pacjenci powinni zacząć w chwili pojawienia się choroby nerek. Z drugiej strony, zastoinowa niewydolność krążenia może powodować przewlekłą niewydolność nerek [26]. Jednocześnie w znacznej części przypadków towarzyszy tym schorzeniom także niedokrwistość. Leczenie niewydolności krążenia beta-bloke-

rami i enzymami enzymu konwertującego poprawia lub nie pogarsza niewydolności nerek. Jednakże dopiero włączenie do leczenia erytropoetyny u chorych z niewydolnością krążenia, niewydolnością nerek i niedokrwistością powodowało istotne statystyczne zmniejszenie częstości hospitalizacji, oczywiście korekcję lub oprawę niedokrwistości, lecz także zmniejszenie klasy NYHA, i wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory. Ponadto, efekt ten był silniej wyrażony w grupie chorych otrzymujących dodatkowo dożylnie preparat żelaza. Zaproponowano nawet termin zespołu niedokrwistości sercowo-nerkowej, podkreślając związek pomiędzy zastoinową niewydolnością krążenia, przewlekłą niewydolnością nerek i niedokrwistością. Zalecany hematokryt u chorych dializowanych powinien mieścić się pomiędzy 33 a 36%. Z drugiej strony osiągnięcie hematokrytu powyżej 42% u chorych dializowanych z zastoinową niewydolnością krążenia lub chorobą niedokrwinną serca nie jest zalecane, gdyż wiąże się ze wzrostem śmiertelności w tej grupie pacjentów [3]. W ostatnich latach ukazały się wyniki badań CREATE [7] i CHOIR [27], w których próbowano odpowiedzieć na pytanie jaki powinno być docelowe stężenie hemoglobiny. W przypadku chorych z nefropatią cukrzycową badanie ACORD, opublikowane w 2007 roku oceniało wpływ erytropoetyny na układ sercowo-naczyniowy [23].

Docelowe stężenie hemoglobiny u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych zachowawczo i dializowanych są w dalszym ciągu przedmiotem wielu dyskusji. W 2006 roku w nowych zaleceniach NKF/DOQI docelowe stężenie hemoglobiny powinno być wyższe niż 11 g/dl, u wszystkich chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, zaś standardowo nie powinno być wyższe niż 13 g/dl, aczkolwiek zalecenia dopuszczają, iż u niektórych chorych leczonych erytropoetyną czy darbepoetyną przejściowo stężenie hemoglobiny może przekroczyć 13 g/dl [20]. W zaleceniach europejskich, stężenie hemoglobiny powyżej 14 g/dl jest uważane za „niepożądane”, z powodu ryzyka związanego z zagęszczeniem krwi po hemodializie [29]. W praktyce klinicznej trudno jest osiągnąć stężenie hemoglobiny pomiędzy 11 a 12 g/dl u indywidualnego pa-

cjenta jak zalecano w poprzednich DOQI. Obecnie wzrasta zainteresowanie poszerzeniem tego zakresu, poprzez podniesienie górnej granicy wartości docelowej do 13 g/dl, jak to uczyniono w nowych zaleceniach DOQI z 2006 roku, oraz opieranie się na średnim stężeniu hemoglobiny w ciągu 3 lub więcej miesięcy [2,16]. W amerykańskich badaniach populacyjnych wykazano, iż hematokryt pomiędzy 33 a 36% jest związany z najniższym ryzykiem śmiertelności z przyczyn ogólnych, sercowo-naczyniowych i hospitalizacji spowodowanych infekcjami w porównaniu do hematokrytu 30-33%. Ryzyko hospitalizacji nie było niższe u pacjentów z hematokrytem ponad 36% w porównaniu do hematokrytu 33-36% [30]. W kolejnym badaniu wykorzystującym tę samą bazę danych uzyskano podobne wyniki jak poprzednio, z tym, że śmiertelność z przyczyn ogólnych była najniższa w grupie z hematokrytem 33-36%, aczkolwiek śmiertelność w grupie z hematokrytem ponad 36% nie była niższa niż w grupie z hematokrytem pomiędzy 33 a 36%, to ilość hospitalizacji była niższa w tej grupie chorych [18]. Natomiast w badaniach europejskich EuroDOPPS (*the European Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) wykazano, iż wzrost stężenia hemoglobiny o 1 g/dl powoduje zmniejszenie ryzyka zgonu o 5%, zaś ryzyka hospitalizacji o 4% [19]. Ponadto, stężenie hemoglobiny ponad 11,9 g/dl nie było związane z mniejszym ryzykiem zgonu czy hospitalizacji w porównaniu ze stężeniem hemoglobiny pomiędzy 10 a 11,9 g/dl. W amerykańskich badaniach DOPPS stwierdzono natomiast, iż stężenie hemoglobiny w przedziale 11-11,9 g/dl było związane z 22-74% mniejszym ryzykiem zgonu w porównaniu ze stężeniem hemoglobiny poniżej 11 g/dl, zaś stężenie hemoglobiny ponad 12 g/dl nie było związane z mniejszą śmiertelnością [24].

W chwili obecnej, nie ma przekonujących dowodów, iż normalizacja stężenia hemoglobiny jest wolna od ryzyka zwiększonej śmiertelności czy chorobowości czy niesie ze sobą istotne długotrwałe korzyści w zakresie twardych punktów końcowych, jest natomiast coraz więcej dowodów, iż osiągnięcie prawie prawidłowych stężeń hemoglobiny niesie ze sobą ryzyko powikłań.

W badaniu NHS (*Normal Hematocrit Study*) przeprowadzonych u 1233 chorych hemodializowanych z niewydolnością serca lub chorobą niedokrwinną serca, osiągnięcie prawidłowego lub prawie prawidłowego hematokrytu – 42% lub stężenia hemoglobiny 14 g/dl niosło ze sobą zwiększenie śmiertelności (o 7%) w porównaniu do grupy z hematokrytem 30% [3]. Pierwotnym punktem końcowym był zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem lub zgon. W wyniku analizy przejściowej (*interim analysis*) przez komitet monitorujący badanie zostało przerwane po 29 miesiącach, gdyż wydawało się praktycznie niemożliwe (z punktu widzenia statystyki), by uzyskać korzyści z osiągnięcia wartości docelowych hematokrytu 42%, tym bardziej, że zaobserwowano trend zwiększenia śmiertelności w tej grupie (badanie przerwano jednak przed osiągnięciem istotności statystycznej). W grupie z hematokrytem 42% stwierdzono większą częstość zakrzepów w przetokach czy syntetycznych wszczepach do dializ, nie było natomiast różnic w częstości hospitalizacji, zawałów niezakończonych zgonem czy udarów. W listopadzie opublikowano wyniki 2 wielkich badań klinicznych CHOIR i CREATE, które miały odpowiedzieć na pytanie o korzyści z uzyskania wyższych stężeń hemoglobiny u chorych z przewlekłą chorobą nerek. W badaniu CHOIR (1432 osoby, wyliczony GFR pomiędzy 15 a 50 ml/min) osiągnięto średnie stężenie hemoglobiny w jednej grupie rzędu 12,6 g/dl (zaplanowane było 13,5 g/dl), zaś w drugiej 11,3 g/dl (tak jak zaplanowano) [27]. Badanie zakończono wcześniej niż zaplanowano, po 16 miesiącach z podobnego powodu jak badanie NHS, gdyż szansa na osiągnięcie korzyści w aspekcie sercowo-naczyniowym w grupie z wyższym stężeniem hemoglobiny była niższa niż 5%. Stwierdzono także istotnie wyższą częstość incydentów sercowo-naczyniowych w tej grupie (125 vs 95,  $p=0,03$ , HR 1,34, przedział ufności 95% 1,03-1,74). Ta różnica była spowodowana głównie nieistotnym trendem w kierunku zwiększonej śmiertelności (52 vs 36 zgonów,  $p=0,07$ , HR 1,48, 0,97-2,27) i hospitalizacji z powodu niewydolności serca (64 vs 47 przypadki,  $p=0,07$ , HR 1,41, 0,97-2,05) w grupie z wyższym stężeniem hemoglobiny w porównaniu do grupy z niższym stężeniem hemoglobiny. W obu grupach zaobserwowano porównywalną oprawę jakości życia. W badaniu CREATE [7], obejmującym 603 pacjentów z GFR pomiędzy 15 a 35 ml/min, nie wykazano różnic w częstości występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego (8 rodzajów incydentów sercowo-naczyniowych; nagły zgon sercowy, zawał mięśnia sercowego, ostra niewydolność serca, udar, przejściowe niedokrwienie mózgu – TIA, hospitalizacja z powodu choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń rytmu, czy powikłania choroby naczyń obwodowych). W obu grupach stwierdzono podobne zmiany w masie mięśnia lewej komory, w grupie z wyższym stężeniem hemoglobiny (pomiędzy 13 a 15 g/dl) i niższym (10,5-11,5 g/dl), (różnica w stężeniu hemoglobiny między obiema grupami wynosiła 1,9 g/dl). W grupie z wyższym stężeniem kreatyniny stwierdzono wcześniejsze rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego ( $p=0,03$

oraz wyższą jakość życia. W opublikowanym badaniu ACORD (*Anemia Correction in Diabetes*) w 2007 roku, obejmującym 172 chorych z nefropatią cukrzycową i GFR powyżej 30 ml/min wykazano, iż osiągnięcie stężenia hemoglobiny 13-15 g/dl nie zmniejsza przerostu mięśnia lewej komory serca, nie wpływa na postęp niewydolności nerek, zaś oprawia istotnie jakość życia w porównaniu z grupą, w której osiągnięto stężenie hemoglobiny 10,5-11,5 g/dl [23]. Obecnie trwa jeszcze badanie TREAT (*The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*), obejmujące chorych z nefropatią cukrzycową, oceniające wpływ leczenia darbepoetyną (wartości docelowe hemoglobiny 13,0 g/dl vs 9,0 g/dl) na śmiertelność ogólną i niezakończony zgonem incydenty sercowo-naczyniowe [22]. W 2007 zebrała grupa robocza ds. niedokrwistości K/DOQI, by ocenić nowe zalecenia DOQI, z maja 2006, w kontekście nowo opublikowanych badań CHOIR i CREATE. We wrześniu 2007 roku wydano nowe zalecenia K/DOQI, w których na podstawie obecnej wiedzy-medycyny opartej na dowodach (jakimi są badania kliniczne) wydaje się, że stężenie hemoglobiny powinno być w granicach 11-12 g/dl. Zarówno EBPG jak i DOQI podkreślają, iż docelowe stężenie hemoglobiny powinno być wyższe niż 11 g/dl, różnią się natomiast w kwestii maksymalnych stężeń docelowych. W EBPG stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać 14 g/dl, w przypadku cukrzycy czy chorób układu sercowo-naczyniowego 12 g/dl. Zatem EBPG kładzie większy nacisk na indywidualizację. Zaś wg DOQI docelowe stężenia powinny mieścić się pomiędzy 11 a 12 g/dl, nie przekraczać 13 g/dl. Utrzymanie tego wąskiego przedziału stężeń nie jest proste, gdyż stężenie hemoglobiny na rozkład krzywej Gaussa i jest pewna populacja chorych ze stężeniem zarówno niższym jak i wyższym od docelowego. Nie ma natomiast dowodów, że stężenie hemoglobiny przekraczające czasami 13 g/dl jest szkodliwe oraz że przejściowe fluktuacje w tym zakresie powodują jakiegokolwiek zagrożenia dla pacjenta i lekarza. Należy także wspomnieć o stanowisku amerykańskiej agencji FDA (*Food and Drug Administration*), która jeszcze przed publikacją badań CHOIR i CREATE wprowadziła na ulotce ESA ostrzeżenie „*black box warning*” (ostatnia wersja z 9 marca 2007 roku), mówiące o użyciu jak najmniejszej dawki ESA, która spowoduje stopniowy wzrost stężenia hemoglobiny do najmniejszego stężenia pozwalającego uniknąć przetoczeń krwi. Ponadto, w 2007 roku zaprezentowano na spotkaniu FDA końcowe wyniki badania NHS (*Normal Hematocrit Study*) [9], poprzednio opublikowane w 1998 roku przez Besaraba i wsp. [3]. Otóż, okazało się, iż zrandomizowano 1265 osób, a nie 1233 jak podano poprzednio, i końcowej analizie statystycznej wykazano, iż w grupie ze stężeniem docelowym hemoglobiny  $14\pm 1$  g/dl ryzyko zgonu czy zawału niezakończony zgonem było istotnie wyższe, a nie był to tylko trend jak opisywano poprzednio ( $p=0,01$ , 95% CI: 1,06-1,56, a RR 1,30, 95% CI: 0,9-1,9). Ponadto, częstość przetoczeń krwi była mniejsza niż poprzednio podawano (38% w grupie z niskim stężeniem hemoglobiny  $10\pm 1$  g/dl, vs 30% w

grupie z wysokim stężeniem hemoglobiny  $14\pm 1$  g/dl). Końcowe wyniki badania NHS wskazują, iż stężenia hemoglobiny w zakresie 9-11 g/dl są bezpieczniejsze niż w zakresie 13-15 g/dl [29], co jest zgodne z wynikami badania CHOIR i trendem w (niezależnie od pozabawionym mocy statystycznej w tym zakresie) badaniu CREATE. Poprawione zalecenia K/DOQI z 2007 roku pośrednio wskazują na fakt, iż należy brać pod uwagę nie tylko średnie stężenie hemoglobiny w populacji, ale także odchylenie standardowe. Docelowe stężenia hemoglobiny w zakresie 11-12 g/dl powinny być osiągnięte jako cel terapeutyczny, a nie ściśle określony zakres wartości jak interpretuje to Daniel Coyne na łamach *Seminars in Dialysis AD 2008* [6].

Wracając na grunt europejski, EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) w dniu 27 kwietnia 2007 roku wydała oświadczenie, iż ESA należy stosować zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, zaś lekarze powinni zachować ostrożność, gdy zalecają osiągnięcie docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl. EMEA opierając się na randomizowanych badaniach klinicznych stwierdziła, iż te badania wykazały trend w kierunku zwiększonej częstości incydentów sercowo-naczyniowych oraz braku korzyści, a także nieudowodnioną poprawę jakości życia. Korzystając z zaleceń, należy brać pod uwagę indywidualnego pacjenta, jego aktywność życiową, wiek, płeć (kobiety miesiączkujące z reguły mają niższą morfologię) i obecność chorób układu sercowo-naczyniowego mając na uwadze mądrość *Hipokratasa*, żeby po pierwsze „nie czynić szkody”.

Ostatni rok to także rejestracja nowego czynnika stymulującego erythropoezę trzeciej generacji o znacznie wydłużonym czasie półtrwania – C.E.R.A. (*continuous erythropoietin receptor activator*, Mercera, Roche). Wykorzystano tutaj ideę zastosowaną przy powstaniu pegylowanego interferonu. Połączenie interferonu z glikolem polietylenowym spowodowało wydłużenie czasu półtrwania (wydłużenie czasu rozpadu), zatem pozwoliło na wydłużenie odstępu pomiędzy poszczególnymi dawkami i zwiększoną skuteczność leku. Glikol polietylenowy o budowie  $H(OCH_2CH_2)_nOH$ ,  $n\geq 4$ , gdy masa cząsteczkowa wynosi 200-700 Da jest on w postaci płynnej, gdy zaś przekracza 1000 Da jest to woskopodobne ciało stałe. Znalazł on swoje zastosowanie jako rozpuszczalnik leków, ale także jako polietylen o wzorze  $(CH_2CH_2)_n$  (syntetyczny plastik) w chirurgii plastycznej. Dodanie do cząsteczki epoetyny beta glikolu metoksylietynowego (PEG -30 kDa) spowodowało istotne wydłużenie okresu półtrwania epoetyny beta. Powstał kowalencyjny koniugat białka wytwarzanego metodą rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomika chińskiego o masie cząsteczkowej ok. 60 kDa. C.E.R.A. i czasie półtrwania i.v. 134 godziny, zaś s.c. 139 godzin (dla porównania czas półtrwania epoetyny beta wynosi i.v. 8,8 godziny, zaś s.c. 24,2 godziny, darbepoetyny alfa i.v. 25,3 godziny, s.c. 48,8 godziny). Efekty pegylacji to ok. 50 x mniejsze powinowactwo do receptora niż beta, wolniejsze łączenie się z receptorem, szybsza dysocjacja od receptora, oraz istnienie wiązań

amidowych pomiędzy grupami aminowymi. Aspekt kliniczny tych właściwości polega na istotnie wydłużonym okresie półtrwania, wolniejszą degradacją co wiąże się wydłużeniem czasu stymulacji erytropoezy, ponadto rzadszym podawaniem, mniejszym problem z doborem dawki, mniej częstotścią zmian dawkowania i mniejszą ilością fluktuacji. W badaniach II i III fazy u chorych zarówno leczonych zachowawczo jak i hemodializowanych wykazano skuteczność erytropoetyczną preparatu, jego bezpieczeństwo, tolerancję, jak też stabilność stężeń hemoglobiny. Wysoka skuteczność, bezpieczeństwo były podstawą do rejestracji leku przez EMA oraz FDA jako preparatu Mircera (pierwszy preparat stymulujący erytropoezę firmy Roche na rynku amerykańskim, dotychczas były to Eprex-epoetyna alfa, Procrit-epoetyna alfa i Aranesp-darbeoetyna alfa firmy Ortho-Biotech i Amgen). Ale w dalszym ciągu trwają badania nad poszukiwaniem nowych cząsteczek stymulujących erytropoezę takimi jak np. hiperglikozylowane epoetyny, dimery epoetyn, małe peptydy np. Hematide, czy terapia genowa. Związek jest to z wygasaniem patentu na leki stymulujące erytropoezę i pojawieniem się na rynku biosimilarów.

Podsumowując, już w księdze *Lewiego* w Starym Testamencie jest po raz pierwszy mowa o zaleceniach dotyczących postępowania z chorym trędowatym. Pierwsze nowoczesne zalecenia były opublikowane w *New England Journal of Medicine* w 1973 roku, zaś w 1993 roku ukazały się pierwsze zalecenia w nefrologii. Zalecenia są formułowane dla potrzeb populacyjnych, także polityki zdrowotnej, natomiast lekarz jest dla pacjenta, gdyż nie można tych samych zasad stosować do wszystkich (*one size cannot fit all*). Taka definicja pozostawia zatem możliwość indywidualizacji procesu leczniczego w zależności od preferencji pacjenta, potrzeb, dostępności środków czy ograniczeń narzuconych przez płatnika.

#### Piśmiennictwo

- Anastassiades E.G., Howarth D., Howarth J. et al.: Monitoring of iron requirements in renal patients on erythropoietin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1993, 8, 846.
- Berns J.S., Elzein H., Lynn R.I. et al.: Hemoglobin variability in epoetin-treated hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003, 64, 1514.
- Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. et al.: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N. Engl. J. Med.* 1998, 339, 584.
- Besarab A., Godkin D.A., Nissenson A.R.: The normal hematocrit study—follow-up. *N. Engl. J. Med.* 2007, 358, 433.
- Collins A.J., Li S., Gilbertson D.T. et al.: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int.* 2003, 87(Suppl.), S24.
- Coyne D.W.: From anemia trials to clinical practice: understanding the risks and benefits when setting goals for therapy. *Semin. Dial.* 2008, 21, 212.
- 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, 355, 2071.
- Eschbach J.W., Cook J.D., Scribner B.H. et al.: Iron balance in hemodialysis patients. *Ann. Intern. Med.* 1977, 87, 710.
- FDA. FDA Advisory Committee Briefing Document; Joint meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Committee; and Errata. Available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4315b-02-FDA-Errata%20.pdf>.
- Fernandez-Rodriguez A.M., Guindeo-Casasus M.C., Molero-Labarta T. et al.: Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 34, 508.
- Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J.: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 32, (Suppl. 3), 112.
- Gokal R., Millard P.R., Weatherall D.J. et al.: Iron metabolism in hemodialysis patients: A study of management of iron therapy and overload. *Q. J. Med.* 1979, 48, 369.
- Hershko C., Peto T.E., Weatherall D.J.: Iron and infection. *Br. Med. J. (Clin Res Ed)* 1988, 296, 660.
- Jones C.A., McQuillan G.M., Kusek J.W. et al.: Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 32, 992.
- Kaplan T., O'Mara N.B., Singh A.K. et al.: Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 19, 372.
- Lacson E. Jr., Ofsthun N., Lazarus J.M.: Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 41, 111.
- Levin A.: Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge. *Kidney Int.* 2002, 61(Suppl. 80), s35.
- Li S., Collins A.J.: Association of hematocrit value with cardiovascular morbidity and mortality in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004, 65, 626.
- Locatelli F., Pisoni R.L., Combe C. et al.: Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 121.
- NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure. IV. Iron support. *Am. J. Kidney Dis.* 2006, 47, (Suppl. 4), S1.
- Parfrey P.S.: Introduction. *Semin. Dial.* 1999, 12, 61.
- Rao M., Pereira B.J.: Prospective trials on anemia of chronic disease: the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT). *Kidney Int.* 2003, 87, (Suppl.), S12.
- Ritz E., Laville M., Bilous R.W. et al.: Anemia Correction in Diabetes Study Investigators. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 49, 194.
- Robinson B.M., Joffe M.M., Berns J. et al.: Anemia and mortality in hemodialysis patients: Accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int.* 2005, 68, 2323.
- Sarnak M.J., Levey A.S.: Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients. *Semin. Dial.* 1999, 12, 69.
- Silverberg D., Wexler D., Blum M. et al.: The association between congestive heart failure and chronic renal. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004, 13, 163.
- Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al.: CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 2085.
- US Renal Data System. 2008 Annual Data Report. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2008, [www.usrds.com](http://www.usrds.com)
- Working Party for European Best Practices Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Target Guideline II.1: What are the appropriate haemoglobin targets for anaemia treatment?. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19(Suppl. 2), ii6.
- Xia H., Ebben J., Ma J.Z. et al.: Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, 1309.