

Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA

Paweł ŻEBROWSKI

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii
i Chorób Wewnętrznych WUM
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med.
Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Słowa kluczowe:

- uprzewlekła choroba nerek
- erytropoetyna
- czynniki stymulujące erytropoezę (ESA)
- niedokrwistość

Key words:

- chronic kidney disease
- erythropoietin
- erythropoiesis stimulating agents (ESA)
- anemia

Dlaczego powinniśmy być ostrożni w przepisaniu środków stymulujących erytropoezę u chorych z przewlekłą chorobą nerek?

Niedokrwistość należy do obrazu przewlekłej choroby nerek (PChN). Pojawia się ona zwykle w III/IV jej stadium i stopniowo nasila się. Do najważniejszych przyczyn niedokrwistości nerkowej należą: zmniejszenie syntezy w nerkach erytropoetyny i niedobór żelaza. Erytropoetynę wprowadzono do praktyki klinicznej 25 lat temu, jednakże nadal wiele pytań dotyczących optymalnego leczenia za pomocą czynników stymulujących erytropoezę (ESA) pozostaje nierozwiązanych. Wyniki dużych randomizowanych badań klinicznych ostatniej dekady (NHCT, CHOIR, CREATE, TREAT) wykazały, że ich stosowanie, szczególnie w dużych dawkach może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem poważnych powikłań: zdarzeń sercowo-naczyniowych (zwłaszcza udaru), rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej i nowotworów. W tej sytuacji, międzynarodowa fundacja KDIGO sugeruje większą indywidualizację leczenia. Zgodnie z jej najnowszymi zaleceniami klinicznymi, u każdego chorego, rozpoczynającego lub kontynuującego leczenie za pomocą ESA, należy rozważyć wszystkie "za" i "przeciw". W każdym przypadku, gdy ryzyko rozwoju powikłań przewyższa korzyści ze stosowania ESA (chorzy z opornością na ESA, z udarem lub chorobą nowotworową w wywiadzie, poważnymi problemami z dostępem naczyniowym do dializ) sugeruje się albo stosowanie małych ich dawek, albo rezygnację z tego sposobu leczenia. (NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 172-174)

Why should we be so careful in prescribing ESA for patients with chronic kidney disease?

Anemia is a common clinical feature of chronic kidney disease (CKD). It occurs in its stages III/IV and worsens with the decline of renal function. The main causes of this disorder are: a reduced erythropoietin production by kidneys and iron deficiency. Although, erythropoiesis stimulating agents (ESA) have been in clinical practice for twenty fifty years, there are still many unresolved issues in this field. Recent evidence warns us that their use, especially in higher doses may be linked to serious adverse effects: cardiovascular events (including stroke), thromboembolic disease, and cancer. In that situation international foundation KDIGO proposed a more individual approach. According to KDIGO recent clinical recommendations, in every patient, starting on or continuing ESA therapy, the careful analysis of all pros and contras should be made, and in case when the risks outweigh the benefits (patients with ESA resistance, history of stroke or malignancy, serious vascular dialysis access problems) judicious or no use of ESA is suggested. (NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 172-174)

Wprowadzenie

Niedokrwistość należy do najważniejszych objawów przewlekłej choroby nerek (PChN). Pojawia się ona zwykle na przełomie III/IV jej stadium (w cukrzycy wcześniej) i stopniowo nasila się. Patogeneza jej jest złożona. Do najważniejszych przyczyn należą: zmniejszenie syntezy erytropoetyny w cewkach nerkowych i - często spotykany w tej populacji - niedobór żelaza, ale istotne mogą być też inne czynniki, m.in. stany zapalne, niedożywienie białkowe, niedobory witamin, wtórna nadczynność przytarczyc, choroby współistniejące i wpływ niektórych

leków (np. inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę). Leczenie zaczynamy zawsze od wyrównania niedoboru żelaza, witamin i - w miarę możliwości - eliminacji dodatkowych sprzyjających niedokrwistości czynników. Postępowanie to jest niezbędnym warunkiem przed podjęciem decyzji o zastosowaniu czynników stymulujących erytropoezę (ESA - *erythropoiesis stimulating agents*).

Zasady stosowania ESA zmieniały się na przestrzeni ostatniego ćwierćwiecza, od czasu wprowadzenia ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny. Początkowo stosowano

Adres do korespondencji:

Joanna Matuszkiewicz-Rowińska
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii
i Chorób Wewnętrznych WUM
02-097 Warszawa; ul. Banacha 1a;
tel. 22 - 599-26-58; Fax.599-16-58
e-mail: jrowinska@gmail.com

ją tylko u chorych dializowanych, w celu wyeliminowania przetoczeń krwi. Stopniowo jednak, zarówno badania obserwacyjne jak i małe randomizowane, prowadzone w latach 90-tych sugerowały, że wyższe stężenia hemoglobiny są korzystne i że stosowanie ESA wiąże się z lepszą jakością życia, poprawą czynności intelektualnych, ze zwiększeniem energii, a także - że może ono dawać potencjalne korzyści sercowo-naczyniowe [3, 4, 9]. Wyniki te spowodowały rozszerzenie wskazań do stosowania tej grupy leków na wcześniejsze stadia PChN, a jednocześnie National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF KDOQI) wprowadziła jako docelowe stężenia hemoglobiny 11.0 - 12.0 g/dl [10]. Modyfikacja tych zaleceń z 2007 roku polegała na podniesieniu górnej granicy dla wybranych chorych (np. z chorobą wieńcową czy przewlekłą obturacyjną chorobą płuc), co było spowodowane doniesieniami o lepszej jakości życia przy wyższych stężeniach hemoglobiny. Ten dolny limit opisano jako „*evidence-based recommendation*”, podczas, gdy górny uznano za „*clinical practice recommendation*” [11].

Zachęcone dobrymi wynikami środowisko nefrologiczne rozpoczęło kolejne, tym razem większe międzynarodowe randomizowane badania (NHCT, CHOIR, CREATE i TREAT), w celu przekonania się czy uzyskiwanie za pomocą ESA wyższych stężeń hemoglobiny pozwoli na dalszą poprawę wyników [1, 5, 13, 14]. Niestety, badania te przyniosły odmienne od spodziewanych wyniki. Zarówno u chorych w III i IV stadium PChN (CHOIR, CREATE, TREAT), jak i hemodializowanych (NHCT), wykazały one: wyraźny trend do większego ryzyka zgonu lub sercowo-naczyniowych (NHCT, CHOIR, CREATE), przyspieszenia tempa rozwoju PChN (CREATE), zwiększone ryzyko wystąpienia udaru mózgu ($p < 0.001$) (TREAT), incydentów zakrzepowo-zatorowych ($p = 0.02$) (TREAT), w tym zakrzepicy dostępu naczyniowego do dializ ($p = 0.001$) (NHCT), oraz - u osób z chorobą nowotworową w przeszłości - zwiększone ryzyko jej rozwoju i zgonu z tego powodu ($p = 0.002$) (TREAT) [1, 5, 6, 13, 14].

Jednocześnie, zarówno wyniki w/w badań, jak i inne prace sugerowały, że głównym czynnikiem ryzyka występowania działań niepożądanych jest dawka ESA, a nie - jak przedtem sądzono - stężenie hemoglobiny we krwi [2, 15]. Z przedstawionych danych wynika, że istotny jest stosunek dawki ESA do osiąganego stężenia hemoglobiny, to znaczy im jest on mniejszy, tym większe korzyści dla chorego. Natomiast w sytuacji, gdy zwiększamy dawki, nie uzyskując istotnego wzrostu stężenia hemoglobiny (chory z opornością na ESA), równowaga przesuwana się na stronę ryzyka [15]. Tutaj pomocna może być ocena reakcji na włączenie ESA. Stwierdzono też, że chory z najszybszym wzrostem stężenia hemoglobiny mają najniższe ryzyko zdarzeń klinicznych.

Wyniki wymienionych badań i przedstawiona powyżej ich interpretacja, wymagają potwierdzenia w dalszych randomizowanych szeroko zakrojonych próbach klinicznych, przeprowadzonych w różnych grupach chorych (wieku, w zależności od obecności cukrzycy, choroby sercowo-naczyniowej etc).

Tabela I
Czynniki erytropoetyczne (ESA) stosowane w Polsce.
Erythropoiesis stimulating factors (ESA) in Poland.

Preparat	Nazwa handlowa	Dawka wstępna	Częstość podawania
Krótkodziałające			
Epoetyna alfa	Binocrit	50-100 j/kg 3 x tyg.	3 x tyg. iv
	Eprex	50-100 j/kg 3 x tyg.	3 x tyg. iv/sc
Epoetyna beta	Neorecomon	50-100 j/kg 3 x tyg.	3 x tyg. iv 1-3 x tyg. sc
Długodziałające			
Darbepoetyna alfa	Aranesp	0.45 mcg/kg mc/co tydz.	1 x/ 1-2 tyg. iv/sc
		0.60 mcg/kg mc/co 2 tyg.	
Glikol metoksypolietylenowy Epoetyny beta*	Mircera	0.60 mcg/kg mc/co 2 tyg.	1x/2-4 tyg. iv/sc

* ciągly aktywator receptora dla erytropoetyny (CERA).

Tabela II
Proponowana częstość oznaczania stężenia hemoglobiny, jeśli nie ma innych wskazań klinicznych (wg KDIGO 2012).
Proposed frequency of testing for anemia (KDIGO 2012).

Stadium	Chory bez niedokrwistości	Chory z niedokrwistością bez ESA
PChN III	Przynajmniej 1x w roku	Przynajmniej co 3 miesiące
PChN IV-V	Przynajmniej 2x w roku	Przynajmniej co 3 miesiące
PChN V-D	Przynajmniej co 3 miesiące	Przynajmniej co 3 miesiące dla DO i co miesiąc dla HD

Tabela III
Badania, które należy wykonać po rozpoznaniu niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek (PChN).
Proposed tests for initial evaluation for anemia in chronic kidney disease (CKD).

<ul style="list-style-type: none"> Pelen skład morfologiczny krwi z rozmazem i liczbą retikulocytów Stężenie ferrytyny w surowicy (SF) Stopień wysycenia transferyny (TSAT) Stężenie witaminy B12 i kwasu foliowego Stężenie białka C-reaktywnego (CRP)
--

Do tego czasu, zobowiązują nas jednak one do zaostrzenia kryteriów kwalifikacji chorych do stosowania ESA. W tej sytuacji, międzynarodowa fundacja KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), zajmująca się tworzeniem globalnych wytycznych i wdrażaniem ich do praktyki klinicznej, opracowała kolejną wersję zaleceń, z konieczności w dużej mierze oparte na uzgodnieniu stanowisk i opinii ekspertów. Zostały one opublikowane w *Kidney International* w 2012, można je także znaleźć na stronie KDIGO (<http://www.kdigo.org>) [7]. Krótkie ich omówienie zawarto poniżej.

Czynniki stymulujące erytropoezę

W Tabeli I wymieniono stosowane obecnie w Polsce ESA: 3 krótkodziałające i 2 długodziałające ESA. Te ostatnie to: darbepoetyna alfa, powstała wskutek dodania do zmodyfikowanego łańcucha polipeptydowego erytropoetyny dwóch łańcuchów węglowodanowych i reszt kwasu sialowego, oraz ciągly aktywator receptora dla erytropoetyny (CERA - *continuous erythropoietin receptor activator*), powstały wskutek pegylacji erytropoetyny beta [8, 12].

Rozpoczynanie leczenia za pomocą ESA

W Tabelach II i III przedstawiono pod-

stawowe zasady rozpoznawania niedokrwistości u chorych z PChN oraz proponowaną częstość oznaczania składu morfologicznego krwi i badania, które należy wykonać w celu ustalenia jej przyczyn.

Podjęcie decyzji o podaniu ESA

U chorych w stadiach III, IV i V - nie dializowanych, należy rozważyć podanie ESA, jeśli stężenie hemoglobiny obniża się < 10.0 g/dl, a inne przyczyny zostały wykluczone. W przypadkach, gdy obniżenie to jest niewielkie, dobrze jest również sprawdzić czy mamy do czynienia ze stałą tendencją spadkową, czy też są to może jedynie zmiany przejściowe, gdy można wstrzymać się z tą decyzją. Natomiast u chorych dializowanych, za wartości progowe przyjmuje się stężenie hemoglobiny 9.0-10.0 g/dl, tak aby nie dopuścić do obniżenia się jego < 9.0 g/dl.

Jednakże, we wszystkich tych przypadkach należy pamiętać, że decyzja o podaniu ESA nie jest bezwarunkowa i powinna być podejmowana indywidualnie, zależnie od tolerancji niedokrwistości i chorób współistniejących (np. choroba niedokrwieniowa serca, niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc), po wykluczeniu przeciwwskazań oraz rozważeniu korzyści i ryzyka, związanych z leczeniem. U chorych po udarze, z aktywnym procesem no-

wotworowym, chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie czy z dostępem naczyniowym „ostatniej szansy” - rozsądniejszym wyborem może być stosowanie przetoczeń krwi. Z drugiej strony, niektórzy pacjenci (np. z niewydolnością serca lub osoby młode, prowadzące bardzo aktywny tryb życia, uprawiające sport) mogą wymagać podania ESA, nawet przy stężeniach hemoglobiny przekraczających 10.0g/dl, dla poprawy jakości życia.

Zasady leczenia za pomocą ESA

Dawkowanie ESA przedstawiono również w Tabeli I. Dawkę wstępną ustala się na podstawie masy ciała, a następnie modyfikuje w zależności od odpowiedzi erytropoetycznej, a także okoliczności klinicznych. Wg nowych zaleceń KDIGO dążymy do stężenia hemoglobiny 11,5 g/dl, aczkolwiek wyjątkowo dopuszcza się wartości wyższe np. u osób młodych, aktywnych, które zdecydowanie lepiej czują się przy wyższych stężeniach hemoglobiny, bądź u niektórych chorych z niewydolnością serca [7]. Nigdy jednak nie wolno przekroczyć stężenia hemoglobiny 13 g/dl. Ważne jest, aby unikać dużych dawek ESA, co oznacza wczesne rozpoznawanie oporności na tę grupę leków.

Monitorowanie leczenia i rozpoznawanie oporności na ESA

Na początku leczenia konieczne jest oznaczenie stężenia hemoglobiny we krwi przynajmniej co miesiąc. Jeśli po miesiącu nie obserwujemy jego wzrostu, po upewnieniu się, że inne przyczyny niedokrwistości zostały wykluczone, a dawka jest prawidłowo dobrana (zgodnie z masą ciała), najprawdopodobniej mamy do czynienia z pierwotną opornością na ESA. W tej sytuacji można wykonać próbę podwojenia dawki.

W późniejszym okresie, u chorych z

PChN nie dializowanych, stężenie hemoglobiny kontrolujemy przynajmniej co 3 miesiące. Nabytą oporność na ESA podejrzewamy wówczas, gdy dotychczas skutecznie leczony chory zaczyna wymagać co najmniej dwukrotnego podwyższenia dawki, łącznie o 50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na stałym poziomie. Do ostatecznego rozpoznania nabytej oporności na ESA, konieczne jest oczywiście znów wykluczenie innych przyczyn niedokrwistości, zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego, a u chorych dializowanych strat krwi do dializatora.

W obu przypadkach oporności, pierwotnej i wtórnej, zaleca się obecnie odstąpienie od leczenia za pomocą ESA, uzupełnianie na bieżąco ew. niedoborów żelaza i przetaczanie masy erythrocytarnej, gdy to konieczne [7].

Należy też pamiętać o tym, że wraz z jakąkolwiek istotną zmianą w stanie ogólnym chorego należy zrewidować zasadność stosowania ESA, z rozważeniem ew. potrzeby modyfikacji dawek (wzrosty ciśnienia tętniczego, pojawienie się choroby nowotworowej, zdarzeń sercowo-naczyniowych, incydentów zakrzepowo-zatorowych, w tym problemów z dostępem naczyniowym do dializ).

Piśmiennictwo

1. 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.* 199, 339, 584.
2. Bradbury B.D., Wang O., Critchlow C.W. et al.: Exploring relative mortality and epoetin alfa dose among hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2008, 51, 62.
3. Cannella G., La Canna G., Sandrini M. et al.: Reversal of left ventricular hypertrophy following recombinant human erythropoietin treatment of anaemic

mic dialyzed uraemic patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1991, 6, 31.

4. Collins A.J., Suying L., Peter W.S.: Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001, 12, 2465.
5. 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.
6. Inrig J.K., Barnhart H.X., Reddan D. et al.: Effect of hemoglobin target on progression of kidney disease: A secondary analysis of the CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) Trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2012, 60, 390.
7. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2012, 2 (Suppl.), 280.
8. Klinger M.: Leczenie niedokrwistości przewlekłej choroby nerek czynnikami stymulującymi erytropoezę, w którym miejscu jesteśmy po 25 latach. *Nefrol. Dial. Pol.* 2012, 16, 130.
9. Macdougall I.C., Hutton R.D., Coles G.A. et al.: The use of erythropoietin in renal failure. *Postgrad. Med. J.* 1991, 67, 9.
10. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 37 [Suppl. 1], 182.
11. NKF-KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 50, 471.
12. Nowicki M., Rutkowski B.: Krótko- i długodziałające czynniki pobudzające erytropoezę - kiedy, komu, dlaczego? *Forum Nefrologiczne* 2010, 3, 132.
13. Pfeffer M.A., Burdman E.A., Chen C.Y. et al.: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 2019.
14. 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.
15. Szczech L.: Chronic kidney disease: Association between ESA use and stroke in patients with CKD. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011, 7, 365.