

Anémie u nemocných s renálním onemocněním a možnosti jejího ovlivnění

doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Anémie je běžnou komorbiditou, která provází chronická onemocnění ledvin. Ve fázi selhání ledvin se s ní setkáváme až u tří čtvrtin nemocných. Je jedním z důvodů, který se podílí na zvýšené kardiovaskulární a celkové mortalitě u těchto nemocných. Hlavní příčinou anémie u onemocnění ledvin je snížená produkce erythropoetinu v selhávajících ledvinách. Nezanedbatelnou roli zde hrají i další faktory, jako je deficit železa s poruchou jeho utilizace, malnutrice a zánět. V současné době se doporučuje, aby koncentrace hemoglobinu byla u nemocných s chronickým onemocněním ledvin vyšší než 110 g/l. K dosažení těchto hodnot je kromě substituce železa možné použít několik preparátů, které stimulují erytropoezu (k dispozici máme 4 originální preparáty, které obsahují epoetin alpha, epoetin beta, darbepoetin alpha, metoxy-polyetylglykol-epoetin beta a dále některá biosimilars). Léčba anémie zásadním způsobem snižuje mortalitu a zvyšuje kvalitu života těchto pacientů.

Klíčová slova: anémie, chronické onemocnění ledvin, terapie.

Anaemia in patients with kidney disease and possibilities of management

Anaemia is a common comorbidity accompanying chronic kidney disease. It is seen in as many as three-quarters of patients with kidney failure. It is one of the factors contributing to increased cardiovascular and overall mortality in these patients. The main cause of anaemia in kidney disease is reduced production of erythropoietin by the failing kidneys. Other factors, such as iron deficiency with impaired iron utilization, malnutrition and inflammation, also play a role. Currently, it is recommended that the concentration of haemoglobin in patients with chronic kidney disease be higher than 110 g/l. In addition to iron replacement, several erythropoiesis-stimulating agents may be used to achieve the desired levels (four original agents containing epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta as well as some biosimilars are available). The treatment for anaemia is essential in reducing the mortality and improving the quality of life of these patients.

Key words: anaemia, chronic kidney disease, treatment.

Med. Pro Praxi 2011; 8(2): 58–63

Úvod

Anémie je velmi častou komorbiditou, která se objevuje u nemocných s již mírnými stupni chronického renálního poškození (CKD- chronic kidney disease). Jako anémii u nemocných s CKD označujeme stav, kdy hodnoty hemoglobinu (Hb) klesnou pod 115 g/l u žen a pod 135 g/l u mužů do 70 let (jsou-li starší 70 let, pak je tato hodnota snížena na 120 g/l). Již čtvrtina nemocných s mírnými formami CKD trpí anémií. U těžkého poškození ledvin stadia 5 (tedy glomerulární filtrace [GF] pod 0,25 ml/s) se anémie vyskytuje až u 75 % nemocných. Většina nemocných s CKD je na anémii vzhledem k jejímu pozvolnému vývoji adaptována a klinické projevy anemického syndromu se objevují až při velmi nízkých hodnotách Hb. Za hlavní příčinu této anémie se považuje nedostatečná syntéza erythropoetinu (EPO) peritubulárními fibroblasty kůry ledvin (1). Současně vznik anémie může ovlivňovat i nedostatek železa (Fe) a řada dalších faktorů, včetně úrovně dialyzační léčby. Od 90. let minulého století je možno

anémii u nemocných s těžkými formami CKD léčit i podáváním lidského EPO, který je vyráběn rekombinantní technikou, a nahradil tak do té doby běžné podávání krevních transfuzí. V současné době se spektrum léků stimulujících erytropoezu (ESA – erythropoiesis stimulating agents) rozšířilo a tvoří již neodmyslitelnou součást léčby těchto nemocných.

Příčiny vedoucí k anémii u nemocných s CKD

Anémie u nemocných s CKD je zpravidla anémií normocytární a normochromní. Renální složku jako hlavní příčinu anémie lze očekávat u nemocných s poklesem GF < 0,5 ml/s v případě ne-diabetiků a < 0,75 ml/s u diabetiků. U diabetiků se anémie vyskytuje 2–3× častěji než u ne-diabetiků s renálním postižením (2).

Příčin podléhajících se na anémii u CKD je celá řada. Tou základní je již výše zmíněný nedostatek EPO a často i snížená vnímavost prekurzorových buněk na jeho působení. Druhou nejčastější příčinou pak bývá nedostatek Fe. Zde může jít jak

o jeho absolutní deficit při poruchách vstřebávání Fe v duodenu, či o poruchu jeho uvolňování z buněk pro potřeby erytropoezy. Oboje bude více zmíněno v následujících kapitolách. U nemocných s těžšími formami CKD bylo prokázáno, že erytrocyty mají o třetinu až polovinu kratší dobu přežívání v porovnání se zdravými jedinci (norma je 100–120 dní). Předpokládá se, že zde hrají důležitou roli tzv. uremické toxiny (např. kresol, asymetrický dimethylarginin či beta2mikroglobulin) a dále také porucha funkce endotelu. Nemocní s CKD jsou vystaveni i zvýšeným ztrátám krve (odběry, srážení krve během dialyzační procedury atd.). Důležitou komorbiditou ovlivňující anémii je sekundární hyperparathyreóza, která komplikuje CKD a zhoršuje citlivost kostní dřeně na EPO. Významný vliv má i často přítomný zánět, který může doprovázet i malnutrici a potom mluvíme o MIA syndromu (malnutrice, inflamace, anémie). Je-li základním onemocněním vedoucím k CKD nefrotický syndrom, pak zde vstupuje do hry i faktor ztráty transferinu a některých aminokyselin do moči. K anémii

přispívá i podávaná medikace, zejména léčba inhibitory ACE, nesteroidními antiflogistiky či imunosuprese u nemocných po transplantaci ledviny (3). U hemodialyzovaných nemocných pak může anémii umocňovat i zvýšené odstraňování folátů a pyridoxinu dialýzou, které je nutné suplementovat v potravě. Tito nemocní jsou také ve vyšším riziku vzniku malignit (zejména ti po transplantaci ledviny či užívající imunosupresi z jiného důvodu), po kterých je třeba cíleně pátrat.

Změny v erytropoeze a dostupnosti železa u nemocných s CKD

Při této příležitosti je vhodné zmínit, že i když ESA můžeme podávat v různých dávkovacích intervalech v závislosti na jejich biologickém poločase a síle vazby na erythropoetinový receptor (EPOR) umístěný na povrchu prekursorových buněk v kostní dřeni, je proces erytropoezy ovlivňován řadou dalších faktorů a má za fyziologických podmínek svůj časový průběh (zhruba 21 dní od stimulace pluripotentní kmenové buňky do vyplavení retikulocyty do periferní krve). Denně dochází k obměně zhruba 1 % erytrocytů (stejně množství se odbourá či ztratí a stejné množství je současně vyplaveno z kostní dřeni). Mezi faktory pozitivně ovlivňující erytropoezu patří správné mikroprostředí kostní dřeni, interleukin 3 a vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF). Jako negativně působící cytokiny lze označit interleukin 6, tumor nekrotizující faktor alfa, transformující růstový faktor beta a interferon gamma. Hlavním stimulem erytropoezy je hypoxie. Pokud jsou organismus a jeho tkáně perfundovány krví s nízkou tenzí kyslíku, dochází k uvolňování některých faktorů (zejména HIF – hypoxia inducible factor 2), které aktivují peritubulární fibroblasty ledvin k zvýšené produkci EPO a aktivaci erytropoezy (4). EPO je protein složený ze 165 aminokyselin a je produkován zejména ledvinami, v malé míře byla sekrece prokázána i v játrech, mozku a makrofázích (5). Vztah mezi koncentrací EPO v séru a Hb u zdravých jedinců lze vyjádřit negativní zpětnou vazkou (normální hladina Hb je spojena s nízkou, resp. fyziologickou, koncentrací EPO, zatímco snížení Hb vede až k 1000násobnému vzestupu koncentrace EPO). U nemocných s CKD je tento vztah porušen a tito nemocní mívají i přes poměrně těžkou anémii nízké či normální koncentrace EPO v séru. Důležitou rolí EPO není jen proliferace, diferenciace a maturace erytroidních prekursorů, ale i udržování viability těchto prekursorů během procesu vyžívání a bránění jejich apoptóze.

Druhým nezbytným prekurzorem pro tvorbu erytrocytů je Fe. Železo se fyziologicky z organismu nevyklučuje, ale dochází k jeho recyklaci mezi jednotlivými buňkami a systémy. Při jeho větší potřebě se zvyšuje resorpce Fe v duodenu a/nebo se uvolňuje z makrofágů. Denně se vstřebává v duodenu jen asi 1–2 mg Fe. Zhruba 2/3 celkového Fe v organismu jsou uloženy v erytrocytech či jejich prekurzorech. Zásadní roli v regulačních pochodech metabolismu Fe hraje hepcidin, což je protein, který snižuje resorpci Fe v enterocytech a současně snižuje uvolňování Fe z makrofágů (6). Efektivní erytropoeza jeho hladiny snižuje, naopak zánět zvyšuje. U nemocných s CKD je hepcidin značně zvýšený, a to je jeden z významných faktorů, který negativně ovlivňuje využitelnost zásobního Fe pro erytropoezu.

V experimentálních pracích bylo prokázáno, že podávání ESA snižuje expresi mRNA pro hepcidin a tím zlepšuje využitelnost a dostupnost Fe pro stavbu erytrocytů (7).

Další faktory ovlivňující erytropoezu

Výzkum v oblasti stimulace erytropoezy jde stále kupředu a jeho snahou je nalézt některé další možnosti léčby anémie, které by byly cíleny na co možná nespecifičtější cíle, jejichž aktivace by byla spojena s minimem vedlejších nežádoucích účinků.

Jedním z možných cílů se jeví adduciny, proteiny cytoskeletu erytrocytů, které mají velmi důležité místo v organizaci struktury proteinů erytrocytární membrány. Adduciny jsou důležitým substrátem pro činnost proteinové kinázy C a hlavním vazebným proteinem pro calmodulin na povrchu erytrocytů. Z této jejich pozice vyplývá velmi důležitá role v účasti na signálních pochodech a regulaci funkcí buněčné membrány (8). Adduciny hrají důležitou roli v patogenezi vrozených korpuskulárních hemolytických anémií, hypertenzi, agregaci trombocytů či v obraně před chlamydiovými infekcemi. Zralé erytrocyty exprimují 2 ze 3 genů pro adducin (ADD1 a ADD2), zatímco trombocyty exprimují geny ADD1 a ADD3. Je tedy nepochybné, že existují velmi rozdílné mechanismy regulace exprese adducinových genů během diferenciace progenitorových buněk směrem k erytroidní či megakaryocytoidní řadě. V současné době je snaha o identifikaci erytroidního specifického promotoru pro ADD2 gen, jehož identifikace a následná aktivace by se pravděpodobně dala použít při terapii anémie.

Další skupinou faktorů, u kterých se rysuje i možné terapeutické využití jsou tzv. „HIF sta-

bilizátory“. Tyto léky inhibují degradaci HIF bloádou jeho hydroxylázy. HIF je hlavní stimulator erytropoezy a tudíž zvýšení jeho koncentrací vede k vystupňování erytropoezy. Ve fázi klinických studií jsou již i GATA2 inhibitory. GATA (globin transcription factor 1, 2) jsou genové transkriptory pro diferenciaci progenitorových buněk směrem i myeloidní či erytroidní řadě. Inhibice GATA2 vede ke stimulaci GATA1 a tím diferenciaci progenitorových buněk směrem k erytroidní řadě.

Dlouhodobé důsledky anémie u nemocných s CKD

Delší dobu trvající anémie s sebou nese celou řadu negativních důsledků. Jedním z nich je zvýšené riziko celkové mortality a nutnosti hospitalizací u nemocných s CKD. Ve studii DOPPS (9) bylo prokázáno, že dialyzovaní nemocní s hodnotami Hb < 100 g/l mají o 22 % vyšší riziko úmrtí a o 29 % vyšší riziko hospitalizací v porovnání s pacienty, kteří mají Hb trvale > 110 g/l. Anémie je také nezávislým rizikovým faktorem pro vznik kardiovaskulárních onemocnění (KV) a KV komplikací u nemocných s CKD (10). KV choroby, především náhlá smrt a srdeční selhání, jsou nejčastější příčinou úmrtí u nemocných s CKD (dohromady více než 50 %). U nemocných s terminálním renálním selháním je mortalita na KV onemocnění 20–40× vyšší než u stejné staré zdravé populace. Anémie je u těchto nemocných kompenzována zvýšeným srdečním výdejem, který vede k remodelaci srdečního svalu vyúsťující v hypertrofii levé komory srdeční (LK). Na hypertrofii LK se současně podílí i další faktory jako hypertenze a sekundární hyperparatyreóza (kromě zvýšení parathormonu dochází i ke zvýšené produkci růstových a profibrogenních faktorů). K srdečnímu selhávání současně přispívá i chronické volumové přetížení, kdy je anurie u nemocných v hemodialyzačním léčení spojena s retencí tekutin (často nárůst hmotnosti o 4–5 kg za 2 dny). Anémie ovlivňuje i řadu dalších pochodů v organismu a vede u nemocných s CKD k únavě, omezené fyzické výkonnosti a snížené kvalitě života. Může mít vliv i na sexuální funkce (včetně přítomnosti menstruace), zhoršuje insomii či imunologickou odpověď organismu. Pokud je nemocný navíc diabetik, pak je jeho prognóza ještě horší. Mortalita diabetiků v prvním roce po zahájení dialyzačního léčení je dvojnásobná v porovnání s nediabetiky a anémie zde hraje významnou roli. Pokud jsou tito nemocní a jejich anémie léčeni již v predialyzačním období, je jejich prognóza výrazně lepší (11).

Vyšetřovací postupy u nemocných s renální anémií

Aby bylo možné přisoudit anémii přítomné CKD, je nutné vyloučit ostatní případné příčiny vedoucí ke snížení Hb. Jde zejména o vyloučení krevních ztrát, deficitu Fe, kyseliny listové a vitamínu B₁₂. Je třeba se zaměřit na možný vliv některých léků, stejně jako na přítomnost komitujících onemocnění včetně těch hematologických. Vždy pátráme po případné malignitě. Podrobný algoritmus vyšetřovacího programu je uveden ve schématu 1. Při vyšetřování anémie vždy upřednostňujeme stanovení koncentrace Hb před hematokritem, který se zásadním způsobem mění v závislosti na stavu hydratace nemocného.

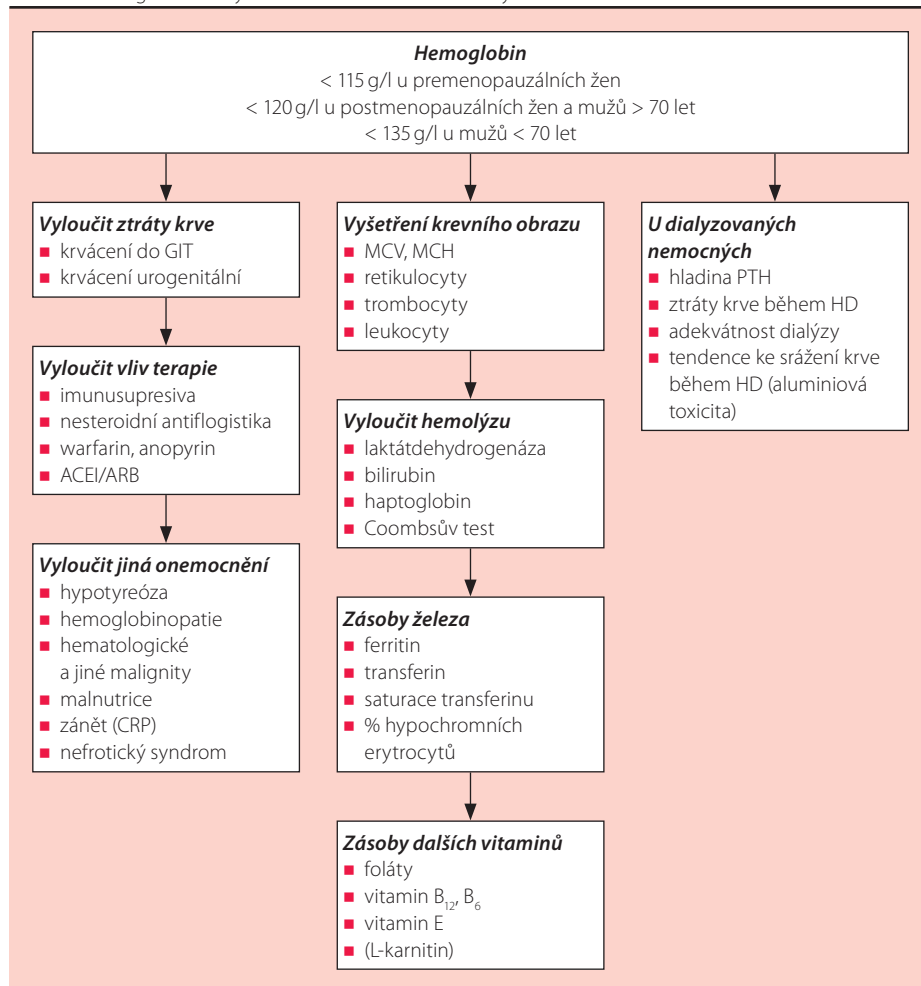
Cílové hodnoty hemoglobinu při léčbě anémie

Většina v současné době platných guidelineů doporučuje, aby Hb u nemocných léčených dialýzou byl > 110 g/l. Jako horní hranice pro cílový Hb se uvádí 130 g/l (podle KDOQI) (12), evropská doporučení zatím mají tuto mez ještě výše (140 g/l; EBPG) (13). Hodnoty vyšší se jednoznačně považují za nebezpečné a obecně se nedoporučuje, aby se hodnoty Hb u dialyzovaných nemocných normalizovaly, jelikož to může vést ke zvýšení rizika KV komplikací (zejména cévních mozkových příhod) a trombotických komplikací (např. uzávěru arterio-venózní spojky). Velmi často navíc je těchto hodnot dosahováno pomocí aplikace vysokých dávek ESA, což může být spojeno s řadou jeho nežádoucích účinků. U nemocných se známkami těžšího srdečního selhávání (NYHA III a IV) a u diabetiků se pak pro horní mez doporučuje koncentrace Hb 120 g/l.

V poslední době ale stále přibývá dat o tom, že cílové hodnoty pro Hb by se měly mírně snižovat a všeobecně se předpokládá, že v nových doporučeních (která mají být publikována ke konci roku 2011) bude cílový Hb stanoven v rozmezí 100–120 g/l.

U nemocných v predialýze nejsou doporučení pro cílové hodnoty tak konzistentní a dobře vypracovaná jako u dialyzovaných pacientů. V ČR je v současné době možné zahájit léčbu pomocí ESA u predialyzovaného nemocného (CKD 4–5, GF < 0,3 ml/s), kterému klesne Hb < 100 g/l. Za optimální lze považovat Hb v rozmezí 100–120 g/l. Léčbu pomocí ESA lze uskutečnit pouze za předpokladu, že se vyloučí jiné příčiny anémie a nemocný má prokazatelně dostatečné zásoby Fe. Některé práce ukazují, že hladiny Hb kolem 120 g/l nejsou spojeny s menší progresí KV změn na myokardu (včet-

Schéma 1. Algoritmus vyšetřování anémie u nemocných s CKD



ně hypertrofie LK) v porovnání s hladinami Hb kolem 90–100 g/l (14). Podobné celkové závěry přinesla i studie CREATE (15). Pokud se ale v této studii nemocní rozdělili do podskupin podle velikosti srdeční masy (LVM index), pak se ukázalo, že po dvouletém sledování došlo ke stabilizaci (či dokonce regresí) LVM indexu právě ve skupině, kde byla anémie léčbou korigována.

Podobně jako studie CREATE, ani další studie zabývající se terapií ESA u predialyzovaných nemocných (CHOIR), neprokázala lepší celkovou či KV mortalitu u skupiny nemocných, kteří měli vyšší hladinu Hb (16). Tato studie byla předčasně ukončena, jelikož nemocní s cílovým Hb ≥ 135 g/l měli signifikantně vyšší výskyt kombinovaného primárního cíle (smrt, akutní IM, hospitalizace pro srdeční selhání) než skupina, kde byl cílový Hb ≥ 113 g/l. O to více se čekalo na závěry studie TREAT (A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease), kde se předpokládal pozitivní efekt vyšších hladin Hb na nižší výskyt KV (nefatální akutní IM, městnavé srdeční selhávání, CMP a hospitalizace pro srdeční ischemii) a renálních (vznik terminálního selhání ledvin) příhod a celkovou mortalitu (17). Do studie bylo zařazeno celkem 4038

diabetiků 2. typu s CKD (GF mezi 0,33–1,0 ml/s) a Hb < 110 g/l. Skupina léčená darbepoetinem alfa měla cílovou hodnotu Hb kolem 130 g/l (s navyšováním dávek tak, aby bylo dosaženo cílového Hb), skupina kontrolní jen adekvátní léčbu Fe. Jako „záchranná“ byla u této skupiny podána jednorázově dávka darbepoetinu alfa, když jejich Hb klesl pod 90 g/l. Na konci sledovaného období se ukázalo, že nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinami v kompozitním parametru úmrtí a KV příhody, ani v úmrtí a renálních příhodách. Ve skupině s darbepoetinem alfa ale bylo významně více fatálních i nefatálních CMP (HR 1,92; p < 0,001). Dle očekávání byla v placebové skupině vyšší potřeba podávat transfuze (p < 0,001). Symptomy anémie (především únava) se v léčené skupině zlepšily jen částečně. Studie tedy vyzněla negativně a potvrdila předcházející studie v tom smyslu, že snaha o dosažení vyšších cílových hodnot Hb je spojena s vyššími nežádoucími účinky léčby.

Studie vzbudila velmi bouřlivé debaty a řadu komentářů. Autoři se v nich vesměs shodují v tom, že vyšší KV mortalita je způsobena ne samotnou hladinou Hb, ale okolnostmi, které k tomu vedly (18, 19). Jde zejména o rychlost,

s jakou došlo k normalizaci hladin Hb a tím způsobení určité „hemokoncentrace“, dále často bylo pozorováno „přestřelení“ hladiny Hb, a ty se pohybovaly v hodnotách vyšších než 140 g/l. Velmi důležitou roli zde sehrála i skutečnost, že cílových hodnot Hb bylo u řady nemocných ve studii TREAT dosaženo extrémně vysokými dávkami ESA, které se v běžné praxi zřídka kdy užívají (průměrná dávka darbepoetinu alfa byla 176 µg/měsíc; v české populaci se dávka obvykle pohybuje kolem 100–120 µg/měsíc). EPO působí jako růstový faktor pro cévní endotel a hladké svalové buňky a může zhoršovat hypertenzi a sekundárně i hypertrofii LK srdeční. Důležitý je i fakt, že kontrolní skupina nemocných měla medián hodnot Hb 106 g/l, což je hodnota, kterou dle současných názorů nelze považovat za významnou anémii, ale za hodnoty akceptovatelné pro tuto skupinu nemocných. Nešlo tedy v žádném případě o těžkou anémii, což mohlo významným způsobem zkreslovat výstupy studie. Výsledkem těchto debat byla skutečnost, která vedla Solomona, a spol. (20) k provedení sekundární analýzy studie TREAT. Tato analýza potvrdila, že skupina nemocných, kteří měli po prvních dvou dávkách darbepoetinu alfa nejnížší Hb, potřebovala k dosažení cílového Hb po 12 týdnech léčby podstatně vyšší dávky darbepoetinu alfa než skupina, která měla nejlepší iniciační odpověď (232 vs. 167 µg; $p < 0,001$). A právě skupina vyžadující vysoké dávky darbepoetinu alfa měla signifikantně vyšší výskyt KV příhod v porovnání se skupinou dobře odpovídající na léčbu (HR 1,31) i celkového úmrtí (HR 1,41). Ukázalo se tedy, že iniciačně špatná odpověď na léčbu ESA je spojena s vyšším rizikem KV i celkové mortality a že tito nemocní potřebují k dosažení cílových hodnot Hb podstatně vyšší dávky ESA. Proč tomu tak je, není zcela jasné. Jisté však je, že u těchto nemocných bychom se neměli snažit dosáhnout adekvátních hladin Hb navyšováním dávky ESA, ale podrobit je důkladné analýze, proč na ESA neodpovídají. Často se zde může najít skrytý důvod, jako např. zánět, těžká sekundární hyperparatyreóza, nádor atd.

Terapie železem

Při podávání ESA, které stimuluje zvýšenou syntézu erytrocytů, je nutné zajištění adekvátních zásob Fe. Hodnota ferritinu by měla být > 100 µg/l. Doporučené koncentrace dalších parametrů Fe jsou uvedeny v tabulce 1. Pokud je množství hypochromních erytrocytů > 10%, pak je nutné podat 1 000 mg Fe i.v. během 6–10 týdnů k doplnění jeho zásob. Hladiny Fe je nutné

Tabulka 1. Cílové hodnoty zásob železa

Sledovaný parametr	Optimální hodnoty	Akceptovatelné hodnoty
Ferritin (µg/l)	200–500	100–800
Saturace transferinu (%)	30–40	20–50
Zastoupení hypochromních erytrocytů (%)	< 2,5	< 10

kontrolovat v rozmezí 4–6 týdnů v iniciační fázi léčby ESA či při změně jeho dávek, za stabilizovaného stavu po 3 měsících. Při kalkulaci dávek Fe se počítá se spotřebou 150 mg Fe na vzestup Hb o 10 g.

U nemocných na CAPD či v predialýze podáváme Fe per os. I zde však často dochází ke špatné resorpci Fe z duodena, a je proto nutné doplnit zásoby Fe jeho intravenózním podáním.

Průměrná dávka podávaného železa u nefrologických nemocných se pohybuje kolem 1 amp. Ferrlecitu (62,5 mg) či Venoferu (100 mg) za 1–2 týdny (určení dávkovacího intervalu dle parametrů jmenovaných výše). Ampule se aplikuje celá, v případě potřeby menší dávky se prodlouží dávkovací interval na 2–4 týdny. Denní dávka aplikovaného Fe nesmí překročit 200 mg. Tyto přípravky nejsou určeny k intramuskulárnímu podávání. Přípravek se podává formou pomalé i.v. infuze (aby se snížilo riziko výskytu hypotenze nebo paravenózní aplikace). Obsah ampule se naředí do maximálně 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného. Ředění musí být provedeno bezprostředně před aplikací infuze a roztok by měl být aplikován nejméně po dobu 15 minut (optimálně 15–30 min). U hemodialyzovaných nemocných se železo podává výhradně intravenózně, a to nejčastěji formou přímé aplikace Fe do venózní části dialyzačních setů.

Nežádoucí účinky intravenózní aplikace železa

Po intravenózní aplikaci přípravku obsahujícího Fe (zejména rychlé) se může objevit zrudnutí obličeje, bušení srdce, závratě, bolest na hrudi, bolesti břicha a v zádech, případně pokles krevního tlaku. Ve vzácných případech může dojít až k rozvoji cirkulačního kolapsu v důsledku anafylaktického šoku. Výskyt těchto nežádoucích příznaků je možné snížit velmi pomalou aplikací přípravku. Pacient by měl v průběhu aplikace vždy ležet. Pozor je třeba dát tam, kde se současně podávají ACE-inhibitory, jelikož zde může být zvýšena pravděpodobnost a závažnost případného vzniku alergických reakcí.

Terapie ESA

Léčba renální anémie prostřednictvím ESA je v současné době neodmyslitelnou součástí

naší každodenní praxe jak v péči o dialyzované nemocné, tak v predialyzačních poradnách.

K dispozici v současné době máme 4 originální preparáty, které obsahují epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa a metoxy-polyetylglykol-epoetin beta (pegepoetin, CERA).

CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) je nová skupina léků, které se v posledních letech v souvislosti s léčbou renální anémie věnuje pozornost. Tato skupina léků je také označována jako 3. generace ESA, kde dlouhý biologický poločas a malou imunogenicitu léku zprostředkovává úprava EPO pomocí pegylace (PEG – polyethylene glykol polymer). Metoxypolyetylglykolový řetězec je integrován do molekuly EPO. Tato molekula má prakticky dvojnásobnou hmotnost v porovnání s epoetinem beta. Struktura CERA způsobuje, že se s menší afinitou (až 45x nižší) než jiné ESA váže na EPOR, způsobuje jeho aktivaci a stimuluje erytropoezu, nedochází ale k internalizaci CERA. EPOR tak zůstává na povrchu buňky a může být opětovně aktivován. Běžné EPO jsou totiž po navázání na EPOR a jeho internalizaci posléze degradovány prostřednictvím intracelulárních lyzozomů v kostní dřeni. Pokud ale k internalizaci nedojde, nemůže být protein v dostatečné míře tímto způsobem degradován. To přispívá k dlouhému biologickému poločasu CERA a spolu s rychlejší disociací z vazby na EPOR může docházet k aktivaci dalších receptorů. Tato vlastnost umožňuje, aby CERA byly podávány v delším časovém intervalu než běžná ESA (21).

Léčba anémie s převažující renální složkou prostřednictvím ESA by měla být zahájena při poklesu Hb < 110 g/l. Při vyšších hladinách Hb se ESA podávají za situace, kdy nemocný má symptomatické projevy anémie, např. dušnost či anginu pectoris. Hodnoty Hb > 130 g/l jsou již považovány za nebezpečné, zejména u kardiaků. Asi 20 % hemodialyzovaných a 40 % peritoneálně dialyzovaných nemocných nevyžaduje aplikaci ESA (za předpokladu dobré výživy, přiměřených zásob Fe a dostatečné adekvátnosti dialýzy).

Iniciační dávky ESA se liší podle podávaného preparátu. U epoetinu alfa je to 50 IU/kg/2x týdně, u epoetinu beta 40 IU/kg/2x týdně, u darbepoetinu alfa 0,45 µg/kg/týden a u metoxy-polyetylglykol-epoetinu beta (pegepoetin)

120 µg za měsíc. V případě, že nedojde při těchto dávkách ESA k dosažení cílových hodnot Hb a za předpokladu, že jsou vyloučeny jiné příčiny, zvyšujeme dávku ESA o 50 % oproti původním dávkám.

Jako rezistenci (hyporesponzivitu) na terapii ESA považuje stav, kdy dávky epoetinu alfa či beta přesahují 300 IU/kg/týden (20 000 IU). Kromě deficitu Fe je nutné vyloučit další faktory, které k tomuto stavu mohou vést, zejména zánět a chronické krevní ztráty (viz vyšetřovací algoritmus). Zapomenout bychom neměli ani na možnost nádorových onemocnění, která mohou postihovat kostní dřeň (zejména mnohočetný myelom). Významnou měrou může k rezistenci přispívat i hyperparatyreóza, zejména její forma osteitis fibrosa.

Lze teda konstatovat, že léčba ESA vede nejen ke zlepšení laboratorních hodnot krevního obrazu, ale významně zvyšuje kvalitu života nemocných. Často u nich dochází ke zlepšení kognitivních a sexuálních funkcí, zvyšuje se svalová síla a výkonnost. Pozorována byla i úprava imunologických a endokrinních abnormalit (úprava fagocytózy, zlepšení odpovědi na vakcinaci, pokles prolaktinu). Dále také u nemocných v predialýze pozitivně ovlivňuje rychlost progresu CKD a zpomaluje vývoj do terminálního selhání ledvin (22). Tento efekt je pravděpodobně dán nejen zvýšením hladiny Hb, ale zřejmě i na Hb nezávislém efektu, který je nejspíše zprostředkovan ovlivněním apoptózy ne-hemopoetických buněk a snížením produkce růstových a profibrogenních faktorů. Zdá se, že EPO také pozitivně ovlivňuje endoteliální dysfunkci zvyšováním hladiny NOS (syntázy pro NO) a blokováním účinku ADMA (asymetrický dimethylarginin), který funguje jako endogenní inhibitor NOS. EPO tak může snižovat orgánové postižení (včetně postižení ledvin) způsobené tkáňovou ischemií (23).

Rizika spojená s léčbou ESA

I léčba ESA, byť její přínos nepochybně převyšuje, může být doprovázena určitými komplikacemi. Jednou z nich je příliš rychlá úprava krevního obrazu, kdy vzestup hodnot Hb nad 130 g/l je obecně považován za nežádoucí. Bývá doprovázen vzestupem krevního tlaku (někdy až s projevy encefalopatie), může vést k trombotickým příhodám, kdy zejména trombóza arterio-venózní spojky pro potřeby HD představuje významnou komplikaci pro tyto nemocné. Častěji se mohou také vyskytovat cévní mozkové příhody. Se vzestupem Hb se pojí i zhoršené odstraňování kalie a fosforu během dialýzy.

Obávanou komplikací léčby ESA preparáty je vznik protilátek proti tomuto rekombinantně připravenému proteinu. Větší pravděpodobnost vzniká při subkutánním podání (více imunogenní) a tam, kde během výrobního procesu může dojít ke kontaminaci léčiva dalšími složkami proteinové povahy. Důsledkem této protilátkové odpovědi může být vznik PRCA (pure red cell aplasia).

Terapie dalšími léky

Substituce dalšími faktory jako je kyselina listová, pyridoxin, vitamin B₁₂ či L-karnitin není rutinně nutná, i když někteří pacienti tuto léčbu potřebují. Závisí to zejména na stravovacích návycích nemocných. Vhodné je kontrolovat sérové hladiny těchto vitaminů a při poklesu pod doporučenou mez pak zahájit jejich substituci.

ESA biosimilars

V poslední době se i na českém trhu objevily biosimilars ESA, které hledají uplatnění i u nefrologických nemocných. „Biosimilars“ jsou medicínské biologické produkty, které mají podobnou strukturu jako již existující originální produkty, kterým expiruje doba registrace. Biosimilars zařazujeme do širší skupiny tzv. biofarmaceutik, jejichž éra se začala rychle vyvíjet po roce 1980 a dosud bylo vyvinuto přes 150 léků této povahy. Biosimilars by měla mít stejnou strukturu jako originální lék a také stejnou účinnost. Na rozdíl od generických léků, které nahrazují nízkomolekulární látky s dobře definovanou strukturou, je u biofarmaceutik (a tím i biosimilars) obrovský problém v tom, že jde o produkty proteinové povahy s velkou molekulovou hmotností, velmi složitou trojrozměrnou strukturou, která je navíc často ne zcela jasně definovaným způsobem usměrňována a měněna během výrobního procesu (24). Z těchto důvodů je prakticky nemožné stoprocentně napodobit strukturu originálního produktu. Ani složité fyzikálně-chemické analýzy léků nedají často odpověď na otázku přesného složení originálu. A tak lze předpokládat (a klinické zkušenosti tomu nasvědčují), že řada vytvořených biosimilars je originální látkou (v užším slova smyslu) s často dosti nepředvídaným biologickým chováním a hlavně s vysokým imunogenním potenciálem (25). Ten může vést jen k lehké alergické reakci, ale i k anafylaktickému šoku. Neutralizace exogenně podávaného proteinu lidským tělem může vést „pouze“ ke ztrátě jeho účinnosti, v případě senzibilizace a následné neutralizace nativního (endogenního) proteinu se pak mohou vyvinout těžké vedlejší nežádou-

cí účinky podávání léku (v případě epoetinů např. PRCA – pure red cell aplasia). U epoetinů vstupuje do hry kromě jejich velké molekulové hmotnosti a 3D-struktury i velký stupeň glykosylace, který zásadním způsobem mění chování léku. Všechno toto dělá z epoetinů velmi komplikované molekuly, jejichž vývoj a výroba jsou dosti náročné. Výsledky některých testů s biosimilars v minulosti ukázaly (26), že *in vivo* bioaktivita těchto preparátů může kolísat od 71–226 %. U řady těchto preparátů byla zjištěna přítomnost dalších isoforem testovaného epoetinu, v některých vzorcích dokonce více než 3 současně. V práci Schmidta, a spol. (27) zase byl prokázán ve 3 z 12 testovaných vzorků nepřijatelný obsah bakteriálních endotoxinů, což ohrožuje nemocné rizikem těžkých infekčních a alergických komplikací. Tak jak se tyto preparáty dostávají do klinické praxe, objevují se v poslední době i práce, které ukazují, že bezpečnost a kvalita těchto léků se postupně zvyšuje. Analýza holandských autorů zkoumala pomocí několika metod složení, agregabilitu a účinnost dvou originálů obsahujících epoetin alfa a delta a dvou biosimilars (28). Výsledky ukázaly, že nebyly zásadní rozdíly ve zkoumaných parametrech mezi originály a biosimilars. Srovnatelná účinnost epoetinu zeta s originálem obsahujícím epoetin alfa na udržení konstantní hladiny Hb byla prokázána u malé skupiny nemocných (18 pacientů) v německé studii (29).

Přes povolení evropskou agenturou pro kontrolu léčiv (EMA) je postoj odborných společností a řady odborníků k léčbě biosimilars nadále mírně rezervovaný (30, 31). Aplikace těchto léků musí podléhat přísnému farmakovigilačnímu dohledu, aby se minimalizovalo riziko jejich vedlejších účinků, zejména při subkutánní aplikaci. Řada zemí také nepovoluje substituci originálů za biosimilars v lékárnách a tato směna musí být vždy provedena se souhlasem lékaře. V současné době jsou v ČR registrovány preparáty obsahující epoetin alfa, epoetin zeta a epoetin theta.

Role praktických lékařů

Péče o nemocné s CKD musí být komplexní. Nezastupitelné místo praktických lékařů (PL) je ve vyhledávání nemocných s CKD, zejména mezi rizikovými skupinami (hypertonici, diabetici, nemocní s anamnézou renálního onemocnění v rodině), a v časném odeslání těchto pacientů do nefrologických porad. Jen tak lze zabránit tomu, aby více jak 30 % nemocných nevstupovalo do dialyzačního léčení tzv. z ulice, tedy bez znalosti toho, že mají CKD a bez jakékoli předcházející dispenzarizace a léčby.

Prognóza těchto nemocných je podstatně horší než u skupiny pacientů, kteří jsou alespoň poslední rok před vstupem na dialýzu sledováni u nefrologa. Preskripce ESA je sice vázána na nefrologu, ale PL by se měli podílet na vylučování dalších, sekundárních příčin vedoucích k anémii a účastnit se na jejich odstranění, či léčbě (např. screening na malignitu, hypotyreózu, objasnění příčin sideropenie). Role PL spočívá i v preskripci preparátů obsahujících Fe, ať již v perorální či intravenózní formě, substituci vitamínu B₁₂ a kyseliny listové.

Literatura

1. Eckardt KU. Erythropoietin: oxygen-dependent control of erythropoiesis and its failure in renal disease. *Nephron* 1994; 67: 7–23.
2. Astor BC, Muntner P, Levin A, et al. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1401–1408.
3. Winkelmayer WC, Kewalramani R, Rutstein M, et al. Pharmacoeconomics of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 347–352.
4. Scortegagna M, Morfía MA, Oktay Y, et al. The HIF family member EPAS1/HIF-2alpha is required for normal hematopoiesis in mice. *Blood* 2003; 102: 634–640.
5. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Inter Med* 2004; 43: 649–659.
6. Verga Falzacappa MV, Muckenthaler MU. Hepcidin: iron-hormone and anti-microbial peptide. *Gene* 2005; 364: 37–44.
7. Srai SK, Chung B, Marks J, et al. Erythropoietin regulates intestinal iron absorption in a rat model of chronic renal failure. *Kidney Int* 2010; 78: 660–667.
8. Gilligan D. Adducins: cell biology and erythropoiesis. 3rd Annual C.E.R.A. anaemia academy meeting, 6.8.10.2006, Budapešť. P 19.
9. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in five European countries and associated morbidity and mortality among haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 121–132.
10. Eckardt KU. Managing a fateful alliance: anaemia and cardiovascular outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(Suppl 6): v16–v20.
11. Ritz E. Managing anaemia and diabetes: a future challenge for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(Suppl 6): v21–v25.
12. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *AJKD* 2006; 47(Suppl 3): S1–S146.
13. Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 2): ii1–ii47.
14. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 148–156.
15. Eckardt KU, Macdougall I, Locatelli F, et al. Effects of epoetin beta on left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: echocardiographic results from the CREATE study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 37A, THFC 172.
16. Singh AK, Szczec L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085–2098.
17. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen ChY, et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019–2032.
18. Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents – time for reevaluation. *N Engl J Med* 2004; 352: 189–192.
19. Alcázar R, Tato A, García F, et al. Would prescription of erythropoiesis stimulating agents in pre-dialysis change after results from TREAT study? *Nephrologia* 2010; 30: 114–118.
20. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 1146–1155.
21. Haselbeck A. C.E.R.A.: knowledge translating into new therapies. 3rd Annual C.E.R.A. anaemia academy meeting, 6.8.10.2006, Budapešť. P 11.
22. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JPA, et al. Treating anaemia early in renal failure patients slows the decline of renal function; A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66: 753–760.
23. Bahlmann F. Endothelial dysfunction: a new risk factor for cardiovascular disease in chronic kidney disease. 3rd Annual C.E.R.A. anaemia academy meeting, 6.8.10.2006, Budapešť. P 9.
24. Crommelin DJA, Storm G, Verrijck R, et al. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. *Int J Pharmaceutics* 2003; 266: 3–16.
25. Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nature* 2002; 1: 457–462.
26. Schellekens H. Biosimilar epoetins: how similar are they? *Eur J Hosp Pharm* 2004; 3: 43–47.
27. Schmidt CA, Ramos AS, daSilva JEP, et al. Activity evaluation and characterization of recombinant human erythropoietin in pharmaceutical products. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47: 183–189.
28. Brinks V, Hawe A, Basmeleh AHH, et al. Quality of original and biosimilar epoetin products. *Pharm Res* 2010; published online 01 October 2010.
29. Lonnemann G, Wrenger E. Biosimilar epoetin zeta in nephrology – a single-dialysis centre experience. *Clin Nephrology* 2011; 75: 59–62.
30. Covic A, Cannat-Andia J, Cancarini G, et al. Biosimilars and biopharmaceuticals: what the nephrologists need to know – a position paper by the ERA-EDTA Council. *NDT* 2008; 23(12): 3731–3737.
31. Minghetti P, Rocco P, Del Vecchio L, Locatelli F. Biosimilars and regulatory authorities. *Nephron Clin Pract* 2011; 117: c1–c7.

doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie, 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
rysavar@vfn.cz

