

Nové možnosti léčby anémie u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Romana Ryšavá

Klinika nefrologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Anémie je velmi častou komplikací chronického onemocnění ledvin (CKD) a renálního selhání. Pohled na léčbu anémie se od doby zavedení ESA (erytropoézu stimulujících látek) do klinické praxe dosti změnil a v současné době se upřednostňuje zejména bezpečnost této léčby před plnou korekcí anémie. Kromě ESA se v poslední době zkouší i celá řada nových látek vyvinutých s cílem příznivě ovlivnit erytropoézu. Patří mezi ně zejména HIF-stabilizátory (roxadustat, molidustat, vadadustat a daprodustat), sotatercept či GATA2 inhibitory. Požadavky na bezpečnost léčby byly i důvodem provedení řady studií s intravenózně podávaným železem. V běžné klinické praxi se začaly používat i další preparáty obsahující železo, které mohou mít pro nemocného více benefitů, například vazbu fosfátů. Některé nové látky se podávají s cílem zvýšit biologickou dostupnost železa již deponovaného v organismu, třeba prostřednictvím inhibice hepcidinu. Cílem tohoto článku je krátce zmínit některé tyto molekuly a studie.

Klíčová slova: anémie, chronické onemocnění ledvin, dialýza, ESA, HIF-stabilizátory, železo.

Novel treatment options for anaemia in patients with chronic kidney disease

Anaemia is a very common complication of chronic kidney disease (CKD) and renal failure. Since the introduction of ESAs (erythropoiesis-stimulating agents) in the clinical practice, the view of anaemia treatment has changed considerably and, currently, the treatment safety is preferred to complete correction of anaemia. In addition to ESAs, a wide range of novel agents developed in order to favourably affect erythropoiesis have recently been tested. They include, in particular, HIF-stabilizers (roxadustat, molidustat, vadadustat, and daprodustat), sotatercept, or GATA2 inhibitors. The requirements for treatment safety were the reason for the conduction of a number of studies with intravenous iron administration. In routine clinical practice, other iron-containing agents have begun to be used that can have more benefits for the patient, such as a phosphate bond. Some novel agents are administered in order to increase the biological availability of iron already deposited in the body, e.g. by means of hepcidin inhibition. The aim of this article is to briefly discuss some of these molecules and studies.

Key words: anaemia, chronic kidney disease, dialysis, ESA, HIF-stabilizers, iron.

Úvod

Prevalence anémie stoupá se stadiem CKD, ale je závislá také na věku, pohlaví a rase. Až 75 % nemocných s CKD stadia 5 (glomerulární filtrace, GFR < 0,25 ml/s) má Hb < 120 g/l a 27 % z nich má Hb < 100 g/l (1). Skoro u poloviny nemocných s jakoukoli formou renálního postižení a úrovní renální funkce můžeme diagnostikovat určitý stupeň anémie. Vztah mezi poklesem GFR a anémií má ex-

ponenciální závislost. U diabetiků se anémie vyskytuje 2–3× častěji než u nediabetiků s renálním postižením.

Hlavní příčinou anémie u CKD je snížená produkce erytropoetinu (EPO) v selhávajících ledvinách. Nezanedbatelnou roli zde hrají i další faktory, jako je deficit železa, jeho špatné využití z důvodu vysoké koncentrace hepcidinu (protein zodpovědný za vstřebání železa v enterocytech a jeho uvolňování ze zásob v retiku-

loendotelovém systému), malnutrice a zánět. Pro adekvátní erytropoézu je také nezbytná správná koncentrace kyseliny listové a vitamínu B12 v séru. Hlavním stimulem erytropoézy 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 erytropoézy.

Tab. 1. Doporučení pro cílové hodnoty hemoglobinu, parametry železa a léčbu u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Parametr	KDIGO		ERBP	
	Predialýza	Dialýza	Predialýza	Dialýza
Zahájení podávání železa	Podat Fe, jestliže TSAT ≤ 30 % a ferritin ≤ 500 µg/l u dospělých; podat Fe, jestliže TSAT ≤ 20 % a ferritin ≤ 100 µg/l u dětí	Podat Fe, jestliže TSAT ≤ 30 % a ferritin ≤ 500 µg/l u dospělých; podat Fe, jestliže TSAT ≤ 20 % a ferritin ≤ 100 µg/l u dětí	Při absolutním deficitu Fe (TSAT ≤ 20 % a ferritin ≤ 100 µg/l) nebo při nízkém Hb bez léčby ESA, kdy je TSAT ≤ 25 % a ferritin ≤ 200 µg/l nebo při nízkém Hb a ESA terapii, kdy je TSAT ≤ 30 % a ferritin ≤ 300 µg/l	Při absolutním deficitu Fe (TSAT ≤ 20 % a ferritin ≤ 100 µg/l) nebo při nízkém Hb bez léčby ESA, kdy je TSAT ≤ 25 % a ferritin ≤ 300 µg/l nebo při nízkém Hb a ESA terapii, kdy je TSAT ≤ 30 % a ferritin ≤ 300 µg/l
Doporučené cílové hodnoty zásob železa	TSAT > 30 % a ferritin > 500 µg/l u dospělých; TSAT > 20 % a ferritin > 100 µg/l u dětí	TSAT > 30 % a ferritin > 500 µg/l u dospělých; TSAT > 20 % a ferritin > 100 µg/l u dětí	Nepřekračovat TSAT 30 % a ferritin 500 µg/l	Nepřekračovat TSAT 30 % a ferritin 500 µg/l
Podávání ESA a doporučené cílové hodnoty Hb při terapii ESA	U Hb ≥ 100 g/l terapii ESA nezahajovat; U Hb < 100 g/l zahájit léčbu v závislosti na individuálních potřebách nemocného	Zahájit léčbu ESA při Hb mezi 90–100 g/l tak, aby Hb neklesl < 90 g/l; cílové hodnoty Hb 90–115 g/l	Hb by neměl klesnout < 100 g/l; cílové hodnoty Hb 100–120 g/l	Hb by neměl klesnout < 100 g/l; cílové hodnoty Hb 100–120 g/l
Při léčbě ESA nepřekračovat Hb	130 g/l	130 g/l	130 g/l	130 g/l

ESA – erytropoézu stimulující léky, Fe – železo, TSAT – saturace transferinu

(upraveno podle KDIGO guidelines z roku 2012 a ERBP position statement z roku 2013)

Ačkoli je anémie jedním z hlavních důvodů, který se podílí na zvýšené kardiovaskulární i celkové mortalitě těchto nemocných, je adekvátně léčena jen asi u 20 % nemocných s CKD stadia 4 a u 42 % nemocných CKD stadia 5 (2).

Guidelines platná do roku 2012 vesměs doporučovala, aby cílový Hb u nemocných s CKD, včetně těch léčených dialýzou, byl > 110 g/l (3). Jako horní mez cílového Hb pak byla uváděna hranice 130 g/l (4). Hodnoty vyšší se jednoznačně považují za nebezpečné (neplatí pro nemocné, kteří dosahují těchto hodnot spontánně, bez naší intervence), jelikož mohou být spojeny se zvýšením rizika kardiovaskulárních komplikací (zejména cévních mozkových příhod) a trombotických komplikací (např. uzávěrem arterio-venózní fistule). U nemocných se známkami těžšího srdečního selhávání (NYHA III a IV) a u diabetiků se pak pro horní mez doporučovaly koncentrace Hb 120 g/l.

V poslední době ale přibýlo dat o tom, že vyšší cílové hodnoty Hb mohou být pro nemocné spíše škodlivé, zejména tam, kde bylo těchto hodnot Hb dosahováno pomocí aplikace vysokých dávek ESA. Tato zjištění se opírala o výsledky řady randomizovaných studií, které

probíhaly jak u dialyzovaných nemocných, tak zejména u těch v predialýze. Šlo o studie CHOIR, CREATE a TREAT u nemocných v predialýze či NHCT a další u dialyzovaných pacientů (5, 6, 7, 8). Doporučené cílové hodnoty Hb se proto snížily s tím, že je vhodná jen částečná korekce anémie a ne normalizace hodnot. Proto asi nepřekvapí, že průměrné hodnoty Hb u nemocných, kteří na konci roku 2006 zahajovali chronickou dialyzační léčbu v USA, byly 105 g/l u těch léčených ESA a 100 g/l u ostatních, zatímco v roce 2013 to bylo v průměru 95 g/l u obou skupin (9). S tímto trendem je spojeno i snížené užívání ESA preparátů, zatímco podávání intravenózního železa je ve

vzrůstající oblibě. Důvodem je fakt, že takto podané železo je plně využitelné pro erytropoézu a jeho utilizace není ovlivněna vysokou koncentrací hepcidinu, která je u nemocných s CKD běžná. Současně je také pozorován trend ke zvýšenému podávání krevních transfuzí, které se zejména u některých typů pacientů (s aktivními nádory či nádory v anamnéze, po cévní mozkové příhodě) jeví jako výhodné a méně rizikové. Na druhou stranu pro mladší nemocné, kteří by v budoucnu mohli podstoupit transplantaci ledviny, je tento postup jistě rizikový (zvýšená senzibilizace aloprotilátkami). Doporučené cílové hodnoty Hb a parametrů železa, kterých by

Tab. 2. Doporučené iniciační dávky pro podávání erytropoézu stimulujících léků

Typ ESA	Dávky ESA dle SPC pro korekční (iniciační) fázi léčby	OTTD pro udržovací léčbu (průměrná dávka pro 70 kg člověka)
Epoetin alfa, zeta	50 IU/kg 3x týdně	7000 IU
Poetin beta, theta	40 IU/kg 2x týdně	7000 IU
Darbepoetin alfa	0,45 µg/kg 1x týdně 0,75 µg/kg 1x za 2 týdny 1,5 µg/kg 1x za měsíc	31,5 µg
C.E.R.A.	0,6 µg/kg 1x za 2 týdny 1,2 µg/kg 1x za měsíc	28,0 µg

ESA – Erythropoiesis Stimulating Agents, SPC – souhrn údajů o léku, OTTD – obvyklé týdenní terapeutické dávky (= průměrné dávky aplikované průměrnému nemocnému za týden v udržovací fázi léčby), C.E.R.A. – Continuous Erythropoietin Receptor Activator

nemocní s CKD měli dosáhnout spontánně či po intervenci, jsou uvedeny v tabulce 1.

Nové molekuly stimulující erytropoézu

Hlavními léky stimulujícími erytropoézu používanými v léčbě anémie stále zůstávají ESA, které všechny stimulují EPO receptor (EPO-R). V současné době máme k dispozici preparáty s krátkým poločasem účinku, které je potřeba aplikovat 2–3x týdně (epoetin alfa, beta, zeta a theta), či preparáty s delším biologickým poločasem, který je zajištěn buď zvýšenou glykosylací EPO molekuly (darbepoetin alfa) či jeho pegylací (C.E.R.A.). Podávání těchto preparátů v doporučených dávkách je bezpečné (tab. 2). Pokud se ale cílových hodnot Hb dosahuje vysokými dávkami ESA, může být léčba spojena s nežádoucí toxicitou. Tyto nežádoucí účinky jsou způsobeny přílišným vzestupem Hb a objemu krve (hypertenze, křeče, trombózy cévního přístupu, cévní mozkové příhody), ale často jsou projevem stimulace dějů nezávislých na aktivaci EPO-R (aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron, stimulace produkce tromboxanu, endotelinu 1 a asymetrického dimethylargininu, zvýšení koncentrace vonWillebrandova faktoru a PAI-1, stimulace angiogeneze a proliferace nádorových buněk) (9, 10). O těchto preparátech již ale bylo napsáno mnoho, proto se nyní zaměříme na nové molekuly používané v léčbě anémie.

Erythropoetin-mimetic peptidy (EMPs) je skupina látek, jejichž podstatou účinku na erytropoézu je také stimulace receptoru pro EPO. Nejnadějnějším zástupcem této skupiny se dlouho jevila látka s označením AF-37702 (peginesatid). Peginesatid je pegylovaný syntetický peptid, jehož sekvence aminokyselin má odlišné složení od epoetinu. Působí jako agonista EPO-R cestou intracelulární aktivace signálních cest JAK-2/STAT-5. V roce 2013 byly publikovány dvě rozsáhlé studie zaměřené na posouzení účinku peginesatidu na ovlivnění anémie a srovnání jeho efektu s jinými ESA. Zatímco z hlediska stimulace erytropoézy byla účinnost léčby peginesatidem hodnocena jako srovnatelná v porovnání s epoetiny, byly pozorovány odlišné dopady léčby na kardiovaskulární riziko. V rámci studie EMERALD (léčba nemocných na chronické hemodialýze) nebyl

pozorován vzestup kardiovaskulárního rizika při léčbě peginesatidem (11), avšak v rámci studie PEARL (nemocní s CKD, ale zatím nepodstupující dialyzační léčbu) byl prokázán významný vzestup kardiovaskulárního rizika (celková mortalita, výskyt nestabilní anginy pectoris, arytmie) v porovnání s epoetiny (12). Regulační autority s odůvodněním na výskyt závažných nežádoucích účinků (zvýšené riziko alergických reakcí až anafylaktického šoku po léčbě peginesatidem) a zvýšenou kardiovaskulární mortalitu další léčebné užití peginesatidu proto pozastavily. Mezi novější EMPs patří i komponenty označené jako CNTO 528 a CNTO 530, které se ale na rozdíl od peginesatidu podávají intravenózně (iv). Po jejich podání byl zaznamenán vzestup poolu erytroidních progenitorových buněk, ale informace o jejich bezpečnosti, a zejména imunogenicitě, jsou zatím nedostačující.

Hypoxemie u nemocných s anémií vede ke zvýšené produkci EPO, která je regulována zejména prostřednictvím HIF- α (hypoxia inducible factor) (13). Ty hrají klíčovou roli v kyslíkové homeostáze a v adaptaci organismu na hypoxii. Doposud byly identifikovány 3 isoformy HIF- α (HIF-1 α , HIF-2 α a HIF-3 α). Klíčovou roli ve stimulaci erytropoézy pravděpodobně hraje HIF-2 α , který je exprimován hlavně na povrchu endoteliálních buněk cév a na hepatocytech. V ledvinách ho lze detekovat v endoteliálních buňkách, v glomerulech, ale zejména v peritubulárních fibroblastech, kterým je přisuzována produkce EPO (zatímco HIF-1 α se zde neexprimuje). Na klíčovou roli HIF-2 α v produkci EPO ukazuje i skutečnost, že HIF-2 α deficientní myši jsou těžce anemické se sníženou produkcí EPO a na druhou stranu mutace v genu pro HIF-2 α spojené s jeho zvýšenou expresí vedou k rozvoji familiární erytrocytózy. Ovlivnění HIF-2 α se tedy logicky stává žádoucím terapeutickým cílem v léčbě anémie. Zvýšit jeho koncentraci lze pomocí zabíjení procesů, které vedou k jeho přirozené degradaci během normoxemie. Protože pro degradaci všech isoform HIF- α v proteazomu je nejprve nutné, aby došlo k jejich hydroxylaci, může zablokování této hydroxylace pomocí inhibitorů propylhydroxylázy (PHI; někdy také označené jako PHD – propyl-hydroxylase domain-containing protein) vést ke stabilizaci HIF- α . Inhibitory PHI, které označujeme jako **HIF stabilizátory**, zvyšují transkripci genů závislých na komplexu HIF- α + HIF- β , což vede mimo

jiné také ke zvýšení koncentrace EPO. V regulaci HIF- α hraje zásadní roli PHD2, zatímco PHD1 a PH3 se zde příliš neuplatňují. Ukazuje se také, že HIF hraje významnou roli v regulaci homeostázy železa. Alfa podjednotka HIF je zvýšená u stavů spojených s deficitem železa a vede ke zvýšení transferrinu, transferrinového receptoru a ceruloplasminu a usnadňuje utilizaci železa (zvýšením vstřebávání železa v duodenu a snížením koncentrace hepcidinu). Velkou výhodou těchto látek je, že jsou to malé molekuly, které se podávají perorálně.

V různě pokročilé fázi zkoušení jsou 4 HIF stabilizátory (FG-4592 – roxadustat AKB-6548 – vadadustat; GSK1278863 – daprodustat a BAY 85-3934 – molidustat).

Klinická studie fáze 2 s roxadustatem zahrnovala 4 podskupiny nemocných (HD pacienti neléčené železem, léčené po. a iv. železem a PD pacienti léčené po. železem). U všech skupin nemocných došlo ke vzestupu Hb, ale u skupiny neléčené železem byl vzestup menší (14). Vzestup Hb u pacientů léčených po. či iv. železem byl obdobný. To ukazuje na výše zmíněnou skutečnost, že HIF stabilizátory zlepšují utilizaci železa bloádou hepcidinu.

V jiné studii fáze 2 s daprodustatem v dávce 5 mg došlo k vzestupu Hb u skupiny nemocných s CKD dosud neléčených ESA a k udržení koncentrace Hb u hemodialyzovaných nemocných dříve léčených ESA (15). Vadadustat byl testován v klinické studii fáze 2 b po dobu 20 týdnů u nemocných s CKD bez dialýzy (16). Ve studii došlo k významnému zvýšení Hb u pacientů léčených vadadustatem v porovnání s placebem. Současně byl pozorován významný vzestup počtu retikulocytů a saturace transferinu (TSAT) a významný pokles v koncentraci hepcidinu a ferritinu u léčené skupiny. V jiné studii s molidustatem byl také zaznamenán významný vzestup koncentrace Hb závislý na podávané dávce (17).

Určité obavy při použití HIF stabilizátorů vyvolává jejich neselektivita a potenciální ko-stimulace celé řady jiných než cílových genů pro erytropoézu (udává se stimulace až 300 různých genů), např. genu pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a s tím spojenou stimulací procesů angiogeneze či tumorigeneze. V zatím proběhlých klinických studiích zaměřených na bezpečnost těchto látek se ukazuje, že výskyt nežádoucích účinků během léčby není zane-

dbatelny (pozorována byla např. hypoglykemie, průjem, dyspepsie a nauzea).

Sotatercept je fúzní protein Fc fragmentu IgG1 a receptoru typu IIA pro aktivin (18). Působí jako ligand pro některé proteiny z TGF- β superrodiny a reguluje pozdní fáze diferenciace a maturace erytrocytů. V preklinických modelech vedlo podání sotaterceptu ke zvýšení erytropoézy, nárůstu erytrocytární řady a k vzestupu hemoglobinu. Přesný mechanismus, jakým sotatercept stimuluje erytropoézu, ale není znám. Nicméně se ukazuje, že sotatercept vede ke zvýšené expresi angiotensinu II, který stimuluje erytropoézu zvýšením produkce EPO jak přímo, tak nepřímými mechanismy. Sotatercept na druhou stranu snižuje expresi VEGF (který působí jako inhibitor erytropoézy) a snižuje transkripci hepcidinu v játrech, čímž zlepšuje využití železa u anemických nemocných. Je zajímavé, že má vliv nejen na anémii, ale zejména pak na minerálovou a kostní nemoc při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD) díky tomu, že váže BMP (bone morphogenic protein) 10 a BMP 11. První studie se sotaterceptem ukázaly, že po jeho podání dochází ke snížení ztráty kostní hmoty a k redukci osteoporózy.

Mezi další nové látky stimulující erytropoézu lze zařadit inhibitory GATA2 (19). GATA1 a GATA2 jsou součástí skupiny genových transkriptomů GATA. Inhibicí GATA2 specifickým inhibitorem (K-7174) bylo docíleno stimulace tvorby GATA1, který je nezbytný pro diferenciaci progenitorových buněk směrem k erytrocytární řadě (tvorbou antiapoptického proteinu BclX_L a blokadou jejich apoptózy).

Jinou perspektivní skupinu látek pro léčbu anémie tvoří inhibitory hemopoetických buněčných fosfatáz (SHP-1). SHP-1 brání intracelulární defosforylaci v rámci signálních cest JAK-2/STAT-5 a příznivě ovlivňuje transkripci genů důležitých pro diferenciaci erytrocytárních prekursorů.

Léčba železem

V současných terapeutických postupech hraje podávání železa zásadní roli. Doplnění zásob železa by mělo být prvním krokem v léčbě anémie u nemocných s CKD (v rámci hesla „iron first“), a teprve po jeho adekvátní substituci bychom měli zahájit podávání ESA. Při každém podávání železa je potřeba respektovat fyziologii erytropoézy a vyčkat efektu podaného železa a dále vždy zvážit benefity spojené s jeho aplikací (menší spotřeba ESA, minimalizace po-

dávání transfuzí či omezení symptomů anémie) a potenciálními riziky podání (anafylaktoidní reakce a další akutní reakce, riziko spojené s jeho dlouhodobým podáváním).

Klíčovým parametrem sledování jeho zásob je TSAT, který lépe vypovídá o zásobách železa a jeho využitelnosti, zatímco hodnota ferritinu může být značně zkreslena (jde o protein akutní fáze). Optimální zásoby a hodnoty železa jsou uvedeny v tabulce 1.

Při kalkulaci dávek železa se počítá se spotřebou 150 mg železa na vzestup Hb o 10 g. U hemodialyzovaných nemocných se jednoznačně preferuje podávání železa iv. U nemocných s CKD ND, kteří vyžadují suplementaci železem, je vhodné zvolit cestu aplikace (iv., po.) s ohledem na stupeň deficitu železa, dostupnost cévního přístupu, odpověď na předchozí léčbu železem, vedlejší účinky iv. aplikace železem a spolupráci nemocného k léčbě. U nemocných léčených peritoneální dialýzou lze železo podat perorálně, nicméně KDIGO guideliney preferují podávání železa iv. Intravenózní aplikaci železa je nutné vyloučit u pacientů s aktivní systémovou infekcí.

Některé menší studie u nemocných s CKD poukazovaly na zvýšené riziko infekčních komplikací u nemocných v predialýze, kterým se aplikovalo železo iv., nicméně jedna z posledních, větších a randomizovaných studií (FIND-CKD) tento trend neprokázala a iv. aplikace železa s vyššími cílovými hodnotami ferritinu (400–600 μ g/l) se jevila jako bezpečná při současném dosažení signifikantně vyššího Hb než při podání po. železa (20). Jiná studie (REVOKE) zaměřená primárně na posouzení rozdílu mezi iv. a po. podáváním železem na pokles GFR u nemocných s CKD stadia 3 a 4 ale naopak ukázala vyšší výskyt závažných nežádoucích příhod spojených s infekcí a hospitalizací z důvodu srdečního selhání u nemocných léčených iv. železem (21). Studií lze ale vytknout řadu problémů, např. to, že skrínováno bylo přes 5000 nemocných, ale zařazeno pouze 136 pacientů, a jen 99 z nich studii dokončilo. Dále, že řada nežádoucích příhod se vyskytla až po dlouhé době od iv. aplikace železa a nemusela tedy souviset s podanou léčbou, a dále že větší počet kardiiovaskulárních příhod byl dán častější frekvencí těchto příhod u celkově stejného počtu nemocných jako na orální formě. Nejednotné závěry obou studií tedy spíše vnesly určitou

kontroverzi do doporučení, jak u této skupiny jedinců postupovat. A tak nezbude než konstatovat, že orálně podávané železo je celkově bezpečné, ale omezeně účinné.

Značná pozornost je v posledních letech věnována vztahu mezi vysokými dávkami iv. podaného železa a mortalitou u dialyzovaných nemocných. G.R. Bailie publikoval v roce 2015 obsáhlou analýzu údajů získaných v rámci iniciativy DOPPS od 32 425 dialyzovaných pacientů z 12 zemí sledovaných po dobu 4 měsíců a dospěl k závěru, že průměrná měsíční dávka iv. železa > 300 mg/měsíc je spojena se zvýšením mortality u dialyzovaných nemocných (22). Obdobným tématem u pacientů z chronického hemodialyzačního programu (PDL) v USA se zabýval Miskulin D.C. ve své observační studii (23). U 14 078 pacientů s mediánem sledování 19 měsíců hodnotil mortalitu ve vztahu ke kumulativnímu podání iv. železa za 1, 3 a 6 měsíců léčby. Z hodnocení vyplynulo, že u incidentních pacientů v PDL iv. aplikace \leq 1050 mg železa podaného během 3 měsíců či 2100 mg železa během 6 měsíců nebyla spojena s celkově zvýšenou mortalitou, kardiiovaskulární mortalitou či mortalitou z infekčních příčin. Nicméně statisticky nevýznamný trend k vzestupu úmrtí z infekčních příčin bylo možno pozorovat u pacientů v PDL, u kterých kumulativní dávka železa byla vyšší než 1050 mg ve 3 měsících či 2100 mg podaných během 6 měsíců léčby. V současnosti probíhá studie PIVOTAL (britská multicentrická studie s plánem zařadit 2028 nemocných), jejímž cílem je porovnat „pro-aktivní“ přístup k iv. aplikaci železa u hemodialyzovaných nemocných (železo podávané v dávce 400 mg/měsíc iv. trvale, přerušit jen při koncentraci ferritinu > 700 μ g/l anebo TSAT > 40 %) s „re-aktivním“ přístupem, kdy se železo iv. podává jen při poklesu ferritinu < 200 μ g/l anebo TSAT < 20 %. Primárním cílem je rozdíl mezi skupinami v celkové mortalitě a nefatálních kardiiovaskulárních příhodách (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a srdeční selhání vyžadující hospitalizaci).

Nové léčebné formy železa

Zajímavým nápadem je podávat nějakou formu železa do dialyzačního roztoku a využít tak koncentračního spádu mezi dialyzátem a plazmou. Gupta A. a spol. se ve své práci zabýval vlivem Fe pyrofosfát citrátu na parametry oxidačního stresu a na hladiny Hb a hepcidinu v krvi (24). Triferic byl aplikován do dialyzátu během každé

dialyzační procedury. Při tomto způsobu léčby bylo prokázáno snížení spotřeby ESA o 35 % ($p = 0,045$) a iv. železa o 48 % ($p = 0,028$). Současně nebyly zaznamenány vyšší parametry oxidačního stresu či zánětu a nebyl pozorován vzestup koncentrace hepcidinu, který byl měřen před každou následující dialýzou. Další sloučeninou, která pozitivně ovlivňuje hned dva problémy u chronicky dialyzovaných nemocných (hyperfosfatemii a nedostatek železa), je citrát železitý. Účinnost léčby citrátem železitým (FC) byla hodnocena v rámci rozsáhlé mezinárodní randomizované kontrolované studie, která byla ukončena v roce 2012 a jejíž výsledky byly předmětem sdělení Lewise a spol. (25). 441 nemocných bylo sledováno po dobu 52 týdnů; 292 pacientů bylo randomizováno k FC a 149 bylo aktivní kontrolou (sevelamer a/nebo kalcium acetát). Subjekty léčené FC potřebovaly k udržení stejných hodnot hemoglobinu méně iv. železa v porovnání se subjekty kontrolními (medián [IQR] dávky = 12,9 [1,0–28,9] vs. 26,8 [13,4–47,6] mg/týden; $p < 0,001$). Počet pacientů, kteří nepotřebovali žádné iv. železo (v %), byl u skupiny léčené FC vyšší, než u skupiny kontrolní ($p < 0,001$). Kumulativní dávky ESA v 52. týdnu byly u skupiny s FC nižší než u skupiny kontrolní (medián [IQR] dávky = 5303 [2023–9695] vs. 6954 [2664–12,375] IU/týden; $p = 0,04$). Velmi dobrý efekt na korekci anémie prokázal FC i u nemocných, kteří zatím nepodstupovali dialýzu (26). Další práce ukázaly, že podávání FC nejenže v dostatečné míře doplňuje zásoby železa a příznivě tak ovlivňuje erytropoézu, ale také představuje účinný vazač fosfátů. FC byl rovněž součástí nového vazače fosfátů s označením JTT-751, který byl testován ve studii fáze 3 u 180 japonských pacientů v PDL po dobu 52 týdnů (27). Rovněž v této studii byla prokázána účinnost preparátu na udržení fosfatemie v uspokojivém rozmezí a dále jeho příznivý dopad na spotřebu iv. podávaného železa a dávek ESA. Některé farmakoekonomické modely naznačují, že substituce železa pomocí FC může přinést významné snížení celkových nákladů na léčbu z důvodu snížení dávek ESA a redukce nákladů na standardní vazače fosfátů (28).

Léčba anémie ve specifických situacích a podávání krevních transfuzí

Zvýšenou pozornost bychom měli věnovat léčbě anémie u **seniorů**. Vzhledem k jejich pomalejší adaptaci na změny Hb a celkového

cirkulujícího krevního volumu bychom v korekci anémie měli postupovat velmi pomalu a i cílové hodnoty naší intervence by měly být o něco nižší než je tomu u mladších jedinců. Velmi důležité místo zde hraje dostatečná a včasná suplementace železem, jelikož díky stravovacím možnostem a zvyklostem má řada seniorů i absolutní deficit železa. Adekvátní zásoby železa navíc snižují agregabilitu trombocytů a významným způsobem také snižují riziko rozvoje CRIDS či CRAIDS (CRIDS – cardiorenal-iron deficiency syndrome; CRAIDS – cardiorenal-anaemia-iron deficiency syndrome), které značně přispívají ke kardiovaskulární i celkové mortalitě v této věkové kategorii. Výjimkou mohou být jedinci s těžkou formou ICHS, kteří při nižších hodnotách Hb mají stenokardie.

Pokud jde o podávání ESA a železa v graviditě a u kojících žen, je informací velmi málo. Perorální podávání železa je považováno za bezpečné a ve většině případů stačí k nutné korekci sideropenie. Iv. aplikace železa se v graviditě nedoporučuje (rozhodně ne v 1. trimestru, teoreticky možné v 2. a 3. trimestru), jelikož může vést k alergickým reakcím či k ovlivnění krevního oběhu (pokles TK), což by oboje mohlo být doprovázeno poruchou perfuze placenty. Jeho podání je tedy dobré se vyhnout. Obecně je ideální, když se těhotným a kojícím ženám nepodávají ani ESA preparáty, nicméně jednoznačně kontraindikovány nejsou a pokud benefit z jejich aplikace převáží případná rizika, lze je podat.

Specifickou skupinu pacientů představují také jedinci s CKD (či po transplantaci ledviny) a malignitou. U této populace jedinců je podávání zejména ESA preparátů považováno za velmi rizikové a měli bychom ho omezit na co nejkratší dobu (abychom omezili potřebu podávat krevní transfuze). Léčba ESA u nich je spojena s výrazně vyšším rizikem vzniku tromboembolických komplikací, ale i s možností progresu nádoru a zvýšenou mortalitou. Původní představa, že ESA u těchto jedinců stimulují EpoR exprimovaný na maligních buňkách se nezdá pravděpodobná, ale zdá se, že ESA významně přispívají k neoangiogenezi nádoru stimulací endotelových progenitorových buněk. Jednoznačně se nedoporučuje, aby ESA byly podávány nemocným s CKD, kteří současně podstupují radioterapii anebo kteří jsou léčeni chemoterapií s kurativním záměrem.

Zvažovat podání ESA lze u nemocných s těžkou anémií, kde jejich malignita je v dlouhodobé remisi a u pacientů s nemyeloidními malignitami léčenými chemoterapií s paliativním záměrem. Cílové hodnoty Hb u těchto jedinců jsou doporučovány kolem 100 g/l a léčba by se nejprve měla zahájit podáním preparátů železa a teprve po dosažení jeho adekvátních zásob zvážit podání ESA.

Pokud jde o aplikaci krevních transfuzí u nemocných s CKD a na dialýze, měli bychom se jejich podávání pokud možno vyhnout. Odhaduje se, že riziko alergické reakce či teplo-ty se může vyskytnout s frekvencí jedna reakce na 100–200 podaných transfuzí. Riziko závažnějších reakcí (hemolýza, plicní postižení způsobené podáním transfuze či anafylaxe) je sice vzácné, ale může se objevit a mít pro nemocné fatální následky. Vyloučit podávání transfuzí je především doporučováno u nemocných, kteří jsou kandidáty na transplantaci ledviny, a to z důvodu minimalizace rizika alosenzibilizace. Ukazuje se, že ani podávání de leukotizovaných krevních převodů dostatečně nesnižuje riziko senzibilizace nemocných, a že nemocní, kteří někdy dostali krevní transfuzi, mají až 4x větší riziko vývoje anti-HLA protilátek v porovnání s těmi, kteří transfundováni nebyli. Benefity z podávání transfuze by jednoznačně měly převýšit rizika spojená s jejím podáváním, a to zejména u jedinců, kde je terapie ESA neúčinná (ESA rezistence, hemoglobinopatie, onemocnění kostní dřeně) anebo kde je riziková (malignita, předchozí anamnéza CMP). Rozhodnutí o podávání transfuze u neakutních případů anémie by nemělo být vázáno na žádnou arbitrální hranici Hb, ale mělo by být závislé na objevení se symptomů anémie. Jako akceptovatelné pro podání krevní transfuze je tedy možné vnímat následující situace:

a) rychlá korekce anémie, kterou si vyžaduje stav nemocného (např. akutní krvácení se ztrátou cca 30 % krevního objemu či akutní koronární syndrom),

b) nutnost korigovat Hb před operací (nepodávat transfuzi, je-li Hb > 100 g/l, naopak indikována je při Hb < 70 g/l či < 80 g/l u jedinců starších 65 let věku),

c) symptomatický anemický syndrom u nemocných léčených ESA, kde jejich podávání není efektivní (myelodysplastický syndrom, hemoglobinopatie) a

d) symptomatický anemický syndrom u nemocných, kde je podávání ESA rizikové (malignity, stavy po cévní mozkové příhodě).

Léčbu jak ESA, tak železem není vhodné vysazovat v době akutních stavů, jako je trauma, operace (akutní i plánované), hospitalizace či nekomplikované infekce. Nevysazujeme ji ani v době jakýchkoli krvácivých komplikací, kde je potřeba nemocného přechodně transfundovat. Aplikaci železa i. v. dočasně přerušujeme u závažných infekcí, které si vyžádají hospitalizaci či dlouhodobou antibiotickou léčbu. Ukončení

léčby ESA naopak zvažujeme u nově zjištěných malignit (viz výše), kde je na místě konzultace s onkologem o vhodnosti jejího pokračování.

Souhrn

Patogeneze anémie u nemocných s CKD a na dialýze je multifaktoriální. Před zahájením léčby ESA či železem je vždy vhodné zjistit základní vyvolávající příčinu anémie a vyloučit i ty méně časté. V léčbě anémie se nadále využívají zejména ESA preparáty, ale stále více informací máme i o novějších molekulách, zejména HIF sta-

bilizátorech. Jejich výhodou je možnost podání v perorální podobě, případně i bez substituce železem, nevýhodou je obava z rizika stimulace i jiných než cílových genů (zejména genů pro angiogenezi). Při léčbě železem se za „bezpečné“ považují dávky i. v. železa menší než 300 mg podaných během jednoho měsíce, resp. ≤ 1050 mg železa podaného během 3 měsíců či ≤ 2100 mg železa podaného během 6 měsíců. K substituci železem lze použít i citrát železitý, který patří mezi účinné vazače fosfátů a přitom významně zvyšuje zásoby železa a snižuje dávky podávaného ESA.

LITERATURA

- McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 1501–1510.
- Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014; 9: e84943.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *AJKD* 2006; 47(Suppl.3): S1–S146.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 283–287.
- Singh AK, Szczec L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease (CHOIR). *N Engl J Med* 2006; 355: 2085–2098.
- Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J med* 2006; 355: 2071–2084. (CREATE study).
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CH, et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (TREAT). *N Engl J Med* 2009; 361: 2019–2032.
- Besarab A, Bollon WK, Browne JK, 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; 27; 339(9): 584–590.
- Coyne DW, Goldsmith D, Macdougall IC. New options for the anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2017; 7: 157–163.
- Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 1274–1282.
- Fishbane S, Schiller B, Locatelli F, et al. Peginesatide in patients with anemia undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2013; 368(4): 307–319.
- Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, et al. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med.* 2013; 368(4): 320–332.
- Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol* 2011; 589: 1251–1258.
- Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, et al. Roxadustat (FG-4592): correction of anemia in incident dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 1225–1233.
- Holdstock L, Meadowcroft AM, Maier R, et al. Four-week studies of oral hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor GSK1278863 for treatment of anemia. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 1234–1244.
- Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS, et al. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016; 90: 1115–1122.
- Macdougall I, Lentini S, Schmidt A, et al. [MON-348] Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral HIF stabilizer Molidustat in pre-dialysis patients with renal anemia. *ISN World Congress of Nephrology*, March 2015.
- Jelkmann W. The ESA scenario gets complex: from biosimilar epoetins to activin traps. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(4): 553–559.
- Vokurka M. Fyziologie a patofyziologie erythropoezy II: regulace erythropoetinu. *Aktuality v nefrologii* 2011; 17(3): 96–102.
- Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: A randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 2075–2084.
- Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88: 905–914.
- Baillie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int.* 2015; 87(1): 162–168.
- Miskulin DC, Tangri N, Bandeen-Roche K, et al. Intravenous iron exposure and mortality in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(11): 1930–1939.
- Gupta A, Lin V, Guss C, et al. Ferric pyrophosphate citrate administered via dialysate reduces erythropoiesis-stimulating agent use and maintains hemoglobin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2015; 88(5): 1187–1194.
- Lewis JB, Sika M, Koury MJ, et al. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(2): 493–503.
- Fishbane S, Block GA, Loram L, et al. Effects of Ferric Citrate in Patients with Nondialysis-Dependent CKD and Iron Deficiency Anemia. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1851–1858.
- Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. Long-term safety and efficacy of a novel iron-containing phosphate binder, JTT-751, in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2014; 24(4): 261–267.
- Mutell R, Rubin JL, Bond TC, et al. Reduced use of erythropoiesis-stimulating agents and intravenous iron with ferric citrate: a managed care cost-offset model. *Int J Nephrol Renovasc, Dis.* 2013; 6: 79–87.