

UČINKOVITOST I SIGURNOST PRIMJENE CERA U LIJEČENJU ANEMIJE U PREDIJALIZNIH BOLESNIKA – HRVATSKO ISKUSTVO

IVAN BUBIĆ¹, INGRID PRKAČIN², SANJIN RAČKI¹

¹Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

²Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

U ovoj opservacijskoj studiji prikazali smo sigurnost i učinkovitost primjene CERA u liječenju anemije kronične bubrežne bolesti (KBB) u predijaliznih bolesnika. U praćenje je bilo uključeno ukupno 27 bolesnika u 4. i 5. stadiju KBB s anemijom u kojih je bilo indicirana primjena lijekova koji stimuliraju eritropoezu (LSE). Svi su bolesnici primili CERA supkutano u dozi od 0,6 µg/kg svaka dva tjedna u razdoblju od korekcije anemije ili jednom mjesečno nakon toga. Bolesnici su praćeni u razdoblju od 3-12 mjeseci. Pod odgovorom na terapiju s CERA podrazumijevalo se ili porast vrijednosti Hb za barem 10 g/L unutra perioda od mjesec dana ili postizanje ciljnih vrijednosti Hb. Godinu dana nakon početka primjene CERA svi su bolesnici imali Hb u rasponu 100-120 g/L, a smanjila se i fluktuacija Hb. Nije bilo statistički značajne razlike u razini Hb ovisno o uzroku osnovne bubrežne bolesti i dobi bolesnika. Na kraju praćenja većina je bolesnika navela bolje podnošenje napora, te bolje spavanje i manju razdražljivost. Osim povišenja arterijskog tlaka koji je uspješno kontroliran primjenom antihipertenzivne terapije, nismo uočili druge nuspojave primjene CERA. Rezultati pokazuju da je primjena CERA učinkovita i sigurna u liječenju anemije u bolesnika s KBB koji nisu započeli liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije.

Cljučne riječi: anemija; CERA; kronična bubrežna bolest

Adresa za dopisivanje: Doc.dr.sc. Ivan Bubić
Zavod za nefrologiju i dijalizu
Klinički bolnički centar Rijeka
T. Stržića 3
51000 Rijeka, Hrvatska
e-mail: bubic.ivan@gmail.com

UVOD

Anemija je jedna od najčešćih komplikacija kronične bubrežne bolesti (KBB) te je povezana sa značajnim pobolom i smrtnosti bolesnika (1-3). Njezina prevalencija raste s napredovanjem KBB. Javlja se u 25 % bolesnika u ranim stadijima KBB, dok je u predzavršnom i završnom stadiju pristuna u 75-95% bolesnika (4, 5). Anemija utječe na kvalitetu života, te ima utjecaj na brojne organske sustave, narušavajući transport i iskoristavanje kisika u tkivima. Učinkom na kardiovaskularni sustav javlja se dispneja, tahikardija, palpitacije, hipertrofija miokarda, te se povećava rizik nastanka kroničnog zatajivanja srca. Učinci na vaskularni sustav manifestiraju se blijedilom kože, sluznica i konjunktiva, a na živčani sustav zamorom, depresijom, te poremećajem kongitivnih funkcija. Uporaba lijekova koji stimuliraju eritropoezu (LSE) dovela je do značajnog poboljšanja u liječenju anemije KBB ne samo u bolesnika na nekom od oblika nadomještanja bubrežne funkcije već i u bolesnika u predzavršnom stadiju KBB (6-9). Brojna istraživanja pokazala su da bolesnici na nadomještanju bubrežne funkcije u kojih se anemija liječi primjenom LSE imaju bolju funkciju srčanožilnog sustava, manju potrebu za bolničkim liječenjem i bolju kvalitetu života. Ispravak anemije u ranijim stadijima KBB također poboljšava funkciju srčanožilnog sustava te, u nekim

slučajevima, može usporiti napredovanje gubitka bubrežne funkcije (9-11).

Unatoč velikom napretku u liječenju anemije KBB većina bolesnika još uvijek započinje nadomještanje bubrežne funkcije s vrijednostima hemoglobina (Hb) ispod preporučenih ciljnih vrijednosti. PRESAM studija (engl. *Pre-dialysis Survey on Anaemia Management*), pokazala je da čak 68% ima kod prvog dolaska u centar za dijalizu vrijednosti Hb ≤ 110 g/L (12).

Liječenje anemije KBB zahtjevno je i dugotrajno te predstavlja značajno opterećenje za zdravstveni sustav. Uz to treba imati na umu i činjenicu o rastućoj incidenciji i prevalenciji KBB, a time i svih njezinih komplikacija uključivši i anemiju (13). Stoga je razumljivo da su istraživanja sve više usmjerena prema dugodjelujućim pripravcima eritropoetina koji se mogu primjenjivati u što većim vremenskim razmacima, a da još uvijek osiguravaju stabilnu i predvidljivu kontrolu razine Hb.

Jedan od takvih pripravaka je i kontinuirani aktivator eritropoetinskih receptora CERA (eng. *continuous erythropoietin receptor activator*; Mircera[®]; Roche, Basel, Švicarska). Radi se o kemijski sintetiziranom pegiliranom epoetinu beta kojem je dodan metoksi polietilen glikol čime je dobivena molekula čiji poluživot iznosi oko 130 sati (14). Brojne su kliničke studije pokazale učinkovitost i sigurnost CERA u postizanju i održavanju razine Hb ne samo u bolesnika

na nadomještanju bubrežne funkcije (15-17), već i u predijaliznih bolesnika (18, 19) neovisno o tome da li su prethodno liječeni ili ne s LSE.

U ovome radu prikazali smo iskustva dva centra, KBC Rijeka i KB Merkur, u primjeni CERA u liječenju anemije KBB u periodu od godine dana, a s ciljem praćenja učinkovitosti i sigurnosti navedenog dugodjelujućeg eritropoetina.

Tablica 1.
Osobitosti bolesnika prije započinjanja terapije sa CERA

Dob, medijan (raspon)	61 (45-88)
Muškarci, N (%)	22 (81,48)
Osnovna bubrežna bolest, N (%)	
Dijabetična nefropatija	9 (33,3)
Kronični glomerulonefritis	9 (33,3)
Hipertenzivna bolest bubrega	6 (22,2)
Kronični pijelonefritis	3 (11,11)
Hb (g/L), medijan (raspon)	94 (97-107)
Stupanj KBB, N (%)	
IV stupanj	22 (81,48)
V stupanj	5 (18,52)
Feritin, srednja vrijednost ± SD (µg/L)	295,7 ± 156,6

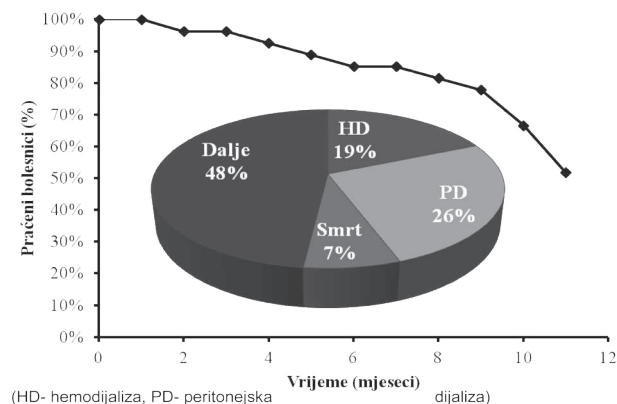
BOLESNICI I METODE

Liječenje anemije KBB s dugodjelujućim eritropoetinom (Mircera®; Roche, Basel, Švicarska) provedeno je u 27 bolesnika i to u dva bolnička centra; 12 bolesnika u Zavodu za nefrologiju i dijalizu Kliničkog bolničkog centra Rijeka i 15 bolesnika u Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur u Zagrebu. Bolesnici su praćeni ukupno godinu dana. U periodima od mjesec dana određivani su laboratorijski parametri anemije Hb, Fe, feritin te je učinjen klinički pregled bolesnika i određena doza CERA Liječenje je započeto s dozom od 0,6 µg/kg tjelesne težine i to u periodu korekcije Hb dva puta mjesečno, a u periodu održavanja Hb jednom mjesečno. Lijek je primjenjivan subkutanom putem. Doza lijeka modificirana je u ovisnosti o vrijednostima Hb sukladno uputama proizvođača. Nitko od bolesnika nije ranije dobivao LSE, a u dvoje je bolesnika anemija KBB ranije liječena krvnim pripravcima. U svih je bolesnika istovremeno primjenjivana terapija peroralnim ili parenteralnim preparatima željeza.

Pod odgovorom na terapiju s CERA podrazumijevalo se ili porast vrijednosti Hb za barem 10 g/L unutra perioda od mjesec dana ili postizanje ciljnih vrijednosti Hb od 110-120 g/L.

Za statističku obradu podataka korišten je računalni program SPSS verzija 17.0. Za utvrđivanje normalne distribucije praćenih podataka korišten je Kolmogorov-Smirnov test te su rezultati izraženi kao srednja vrijednost ili

medijan. Statistička značajnost razlika srednjih vrijednosti određena je studentovim T testom za varijable s normalnom distribucijom odnosno MannWhitney testom za varijable koje nemaju normalu distribuciju. Prihvaćena statistička značajnost bila je na razini $p < 0,05$.



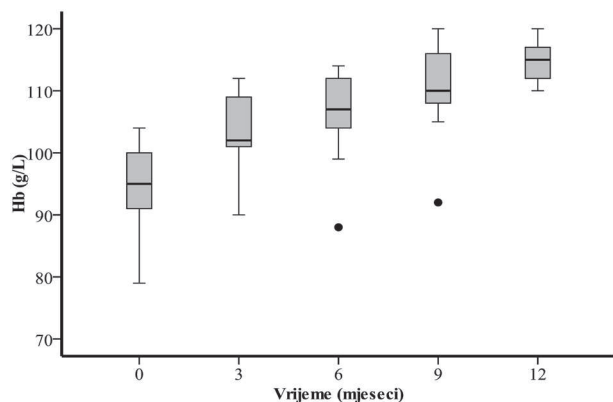
Slika 1. Postotak praćenih bolesnika u vremenu i ishodi

REZULTATI

Demografske i laboratorijske osobitosti praćenih bolesnika navedene su u tablici 1. Medijan životne dobi bio je 61 godinu u rasponu od 45 do 88 godina, predominantnom zastupljenošću muškog spola (81,48%). Najčešći uzrok osnovne bubrežne bolesti bili su kronični glomerulonefritis i dijabetična nefropatija s udjelom od po 33,33%, dok su hipertenzivna bolest bubrega i kronični pijelonefritis bili uzroci osnovne bubrežne bolesti u 6 (22,2%) odnosno 3 (11,11%) bolesnika. Medijan vrijednosti Hb bio je 94 g/L, a prosječna vrijednost feritina 285,7 µg/L. Većina praćenih bolesnika bila je u 4 stadiju KBB, ukupno njih 22 (81,48%). Od ukupno 27 bolesnika koliko ih je započelo praćenje, njih 26 (96,3%) je praćeno 3 mjeseca, 23 bolesnika (85,19%) tijekom 6 mjeseci, 21 bolesnik (77,78%) tijekom 9, a 13 (48,15%) bolesnika godinu dana (slika 1). U praćenom periodu 12 bolesnika (44,44%) započelo je s nekom od metoda nadomještanja bubrežne funkcije i to 5 bolesnika (18,52%) s hemodijalizom, a 7 bolesnika (25,93%) s peritonejskom dijalizom (slika 1). Dvoje bolesnika (7,41%) umrlo je zbog srčanog infarkta, nakon 9 i 12 mjeseci od početka primanja CERA Vrijednosti Hb u ovih bolesnika bile su 103 g/L i 110 g/L te je stoga za pretpostaviti da smrtni ishod nije posljedica primijenjene terapije.

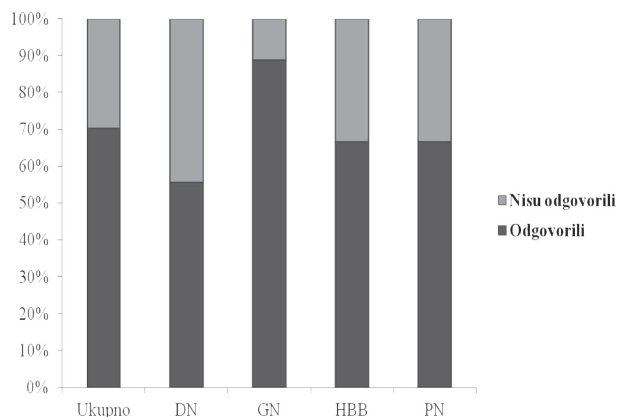
Vrijednosti Hb tijekom praćenog razdoblja prikazane su na slici 2. Vrijednosti Hb postupno su se, statistički značajno ($p < 0,05$), povećavale tijekom razdoblja praćenja te je tako medijan na početku praćenja iznosio 94 g/L, da bi nakon 6 mjeseci i godine dana iznosio 108 g/L odnosno 114,5 g/L. Nadalje, raspon najnižih i najviših vrijednosti Hb postupno se smanjivao što govori za manje fluktuacije vrijednosti Hb. Nakon godine dana svi su bolesnici bili u rasponu vrijednosti Hb od 100 g/L do 120 g/L.

Odgovor bolesnika na primjenu CERA prikazan je na slici 3. Od ukupno 27 praćenih bolesnika odgovorilo je 19 (70,37%) bolesnika. Kada smo bolesnike razvrstali na temelju osnovne bubrežne bolesti najviše bolesnika (N=8; 88,89%) koji su odgovorili na primjenu CERA bilo je u skupini bolesnika s kroničnim glomerulonefritisom. Udio bolesnika s hipertenzivnom bolesti bubrega, dijabetičkom nefropatijom i kroničnim pijelonefritisom koji su odgovorili bio je statistički neznajčajno manji i iznosi 55,56% i 66,67% za posljednje dvije navedene skupine.



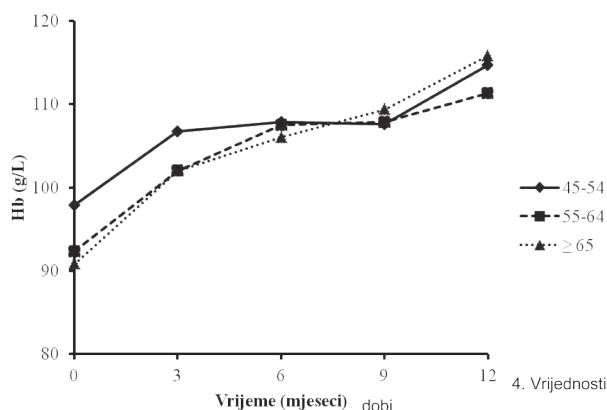
Slika 2. Vrijednosti Hb u praćenih bolesnika
Barovi pokazuju maksimalnu i minimalnu vrijednost, dok kvadrat i njegov centralni bar pokazuju interkvartilni raspon (25%-75%) i medijan.

Slijedeće što nas je zanimalo bilo je odgovor na primjenu C.E.R.A u ovisnosti o dobi bolesnika. Stoga smo bolesnike podijelili u tri skupine. U prvoj skupini bili su bolesnici starosti između 45 i 54 godine, u drugoj između 55 i 64 godine, dok su treću skupinu činili bolesnici iznad 64 godine starosti. Rezultati su prikazani na slici 4. Iako su najmlađi bolesnici imali nešto više vrijednosti Hb na početku i nakon tri mjeseca praćenja ta razlika nije bila statistički značajna. Osim toga, nakon godinu dana 12 od ukupno 13 praćenih bolesnika (92,3%) imalo je vrijednosti Hb unutar ciljnih vrijednosti od 110-120 g/L.



Slika 3. Postotak bolesnika koji su odgovorili na primjenu CERA (DN- dijabetična nefropatija, GN- glomerulonefritis, HBB- hipertenzivna bolest burega, PN-pijelonefritis)

U periodu prije započinjanja liječenja anemije KBB s CERA većina bolesnika navodila je tipične simptome anemije kao što su opća slabost, dispneja, brzo zamaranje te poteškoće sa spavanjem i razdražljivost. Kako su vrijednosti Hb prelazile vrijednost od 100 g/L odnosno kako su oscilacije Hb bile manje bolesnici su navodili bolje podnošenje napora te bolje spavanje i manju razdražljivost. U naših bolesnika nismo primjetili nuspojave primjene CERA Svi su praćeni bolesnici imali prvi ili drugi stupanj hipertenzije i prije započinjanja liječenja, a u nekolicine je bolesnika nakon započinjanja liječenja došlo do blažeg porasta krvnog tlaka koji je uspješno reguliran modifikacijom antihipertenzivne terapije.



Slika 4. Vrijednosti hemoglobina u ovisnosti o dobi

RASPRAVA

Prema američkim, europskim pa tako i hrvatskim smjernicama za liječenje anemije u bolesnika s KBB preporuča se primjena LSE u svih bolesnika s KBB čiji je Hb ispod 110 g/L neovisno o tome u kojem se stadiju KBB nalaze (6, 20, 21). Brojne su kliničke studije pokazale prednosti, ali i potencijalne opasnosti koje donosi liječenje s LSE, a u novije vrijeme na tržištu se pojavljuju i novi, inovativni oblici LSE koji osiguravaju duogtrajnu koncentraciju eritropoetina i primjenu u razmacima od 2 ili 4 tjedna (11). Jedna od najvećih prednosti kliničkih studija je svakako veliki broj ispitanika, no postojanje brojnih uključnih i isključnih kriterija često dovodi do toga da su osobitosti uključenih ispitanika daleko od onoga što susrećemo u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Stoga držimo da je kliničko iskustvo i zapažanje, iako na daleko neuporedivo manjem uzorku, također važno u učinkovitom liječenju naših bolesnika.

U ovoj smo opservacijskoj studiji pratili 27 bolesnika u predzavršnom i završnom stadiju KBB u kojih su postajali indikacija i preduvjeti za liječenje anemije s LSE. Primjena CERA u naših je bolesnika dovela do značajnog porasta vrijednosti Hb te je 92,6% bolesnika koji si praćeni godinu dana imalo Hb unutar ciljnih vrijednosti 100-120 g/L. Osim toga manje su i fluktuacije vrijednosti Hb što je od velike važnosti obzirom je upravo fluktuacija Hb značajan čimbenik rizika smrtnog ishoda (22).

Odgovor na primjenu CERA, definiran kao mjesečni porast Hb ≥ 10 g/L ili postizanje ciljane vrijednosti Hb, bio je 70,37% što je u skladu s velikim kliničkim studijama koje su pokazale visok postotak odgovora na primjenu ovog lijeka u bolesnika koji još nisu započeli s nadomještanjem bubrežne funkcije (18, 23).

Veliku bi pomoć u svakodnevnoj kliničkoj praksi imao podatak koji je to parametar koji upućuje da će bolesnik imati koristi od liječenja s LSE. Odgovor naših bolesnika na primjenu CERA odnosno vrijednosti Hb bili su podjednaki neovisno o osnovnoj bubrežnoj bolesti koja je dovela do KBB i životnoj dobi bolesnika. Stoga je očito da primjenu LSE ne možemo ograničiti samo na pojedine skupine bolesnika, a svakako nam diskriminirajući čimbenik ne bi trebala biti dob bolesnika. Osim blagog porasta krvnog tlaka u pojedinih bolesnika, nismo zabilježili druge moguće nuspojave primjene CERA, a iako su dva bolesnika preminula od infarkta srca za pretpostaviti je da smrtni ishod nije bio posljedica primjene terapije anemije jer su vrijednosti oba bolesnika bile ispod 110 g/L. Nadalje, većina naših bolesnika osjećala je znatno podnošenje napora i poboljšanje spavanja i kognitivnih funkcija nakon postizanja vrijednosti Hb iznad 100 g/L. Suradljivost bolesnika, ali i zdravstvenog osoblja bila je dobra, što je barem djelomično posljedica rijeđe primjene CERA u odnosu na druge eritropoetine.

ZAKLJUČAK

Rezultati naše opservacijske studije pokazuju da primjena CERA subkutanom putem dovodi do uspješne korekcije anemije KBB. Njezina je primjena učinkovita i sigurna u bolesnika koji još nisu započeli liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije.

LITERATURA

1. Collins AJ, Li S, St Peter W. i sur. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2465-73.
2. Levin A. Prevalence of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 Suppl 2:7-11.
3. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG. i sur. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1307-15.
4. Hsu CY. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:337-41.
5. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK. i sur. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1501-10.
6. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47(5 Suppl 3):S11-145.
7. Barrett BJ, Fenton SS, Ferguson B. i sur. Clinical practice guidelines for the management of anemia coexistent with chronic renal failure. *Canadian Society of Nephrology. J Am Soc Nephrol* 1999;10 Suppl 13:S292-6.
8. Locatelli F, Aljama P, Barany P. i sur. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 2:ii1-47.
9. Mužić K, Rački S. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti. *Medicina Fluminensis* 2010;46:471-81.
10. Kes P. Povoljni učinci liječenja bubrežne anemije u ranim stadijima kroničnog zatajenja bubrega. *Liječ Vjesn* 2002;124:108-9.
11. Kes P, Bašić Jukić N. Lijekovi koji stimuliraju eritropoezu: prošlost, sadašnjost i budućnost. *Acta Medica Croatica* 2009;63(Suppl 1):3-6.
12. Valderrabano F, Horl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. PRE-dialysis survey on anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ;18:89-100.
13. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010 *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:2753-8.
14. Macdougall IC. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): a new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Hematol Rep* 2005;4:436-40.
15. Fliser D, Kleophas W, Dellanna F. i sur. Evaluation of maintenance of stable haemoglobin levels in haemodialysis patients converting from epoetin or darbepoetin to monthly intravenous C.E.R.A.: the MIRACEL study. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1083-9.
16. Klinger M, Arias M, Vargemezis V. i sur. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007;50:989-1000.
17. Levin NW, Fishbane S, Canedo FV. i sur. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007 ;370:1415-21.
18. Macdougall IC, Walker R, Provenzano R. i sur. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:337-47.
19. Roger SD, Locatelli F, Woitas RP. i sur. C.E.R.A. once every 4 weeks corrects anaemia and maintains haemoglobin in patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3980-6.
20. Smjernice za liječenje anemije u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora. *Tipko* 2008.

21. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:348-54.
22. Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3164-70.
23. Provenzano R, Besarab A, Macdougall IC. i sur. The continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) corrects anemia at extended administration intervals in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a phase II study. *Clin Nephrol* 2007;67:306-17.

SUMMARY

EFFICACY AND SAFETY OF CERA IN ANEMIA CORRECTION IN PREDIALYSIS PATIENTS - CROATIAN EXPERIENCE

I. BUBIĆ¹, I. PRKAČIN², S. RAČKI¹

¹Department of Nephrology and Dialysis, University Hospital Centre Rijeka, Rijeka,

²Department of Nephrology, Clinical Hospital Merkur, Zagreb, Croatia

Aim: To evaluate efficacy and safety of CERA (continuous erythropoietin receptor activator) administration for correcting anemia in the patients with chronic kidney disease (CKD), not on dialysis.

Methods: We performed observational study on 27 CKD patients in stage 4 or 5 with renal anemia requiring use of erythropoiesis-stimulating agents (ESA). All patients received CERA (Mircera®; Roche, Basel, Switzerland) subcutaneously in dose of 0.6 µg per kg every two weeks during the correction phase of anemia treatment or once monthly during the maintenance treatment. Dose of CERA was modified according to manufacturer instructions. Iron supplementation was administrated orally or intravenously in order to achieve serum ferritin 200-500 µg/L. Patients were followed up to 1 year (from 3-12 months). Response criteria for CERA were Hb increase >10 g/L above baseline or Hb ≥110 g/L.

Results: Hb statistically significant ($p < 0.05$), increased during the observation period. The median at baseline was 94 g/L and after 6 months and one year were 108 g/L and 114.5 g/L respectively. Furthermore, the range of the lowest and highest values of Hb gradually decreased indicating less Hb fluctuation. After one year, all patients had Hb range 100 g/L to 120 g/L. There were no statistically significant differences between Hb between groups of patients stratified according to the primary kidney disease and age. During the study period two patients died due to myocardial infarction, probably not associated with CERA administration according to observed Hb levels (103 and 110 g/L). Only registered side effect was slight increase in arterial pressure, controlled with antihypertensive drugs. The majority of patients had reported better exercise tolerance and sleep and less irritability.

Conclusion: The results of this observational study suggest that the use of CERA is effective and safe and leads to a successful correction of anemia in CKD patients who have not yet started renal replacement therapy.

Key words: anemia; CERA; kidney failure, chronic