

Anna Jander¹, Ryszard Wierciński²,
Irena Bałasz-Chmielewska³, Monika Miklaszewska⁴,
Katarzyna Zachwieja⁴, Halina Borzęcka⁵, Jacek Zachwieja⁶,
Irena Olszak-Szot⁷, Dariusz Kubicki⁸, Helena Ziółkowska⁹,
Jacek Rubik¹⁰, Maria Szczepańska¹¹, Dariusz Runowski¹²,
Wojciech Fendler¹³, Marcin Tkaczyk^{1,14}

Received: 08.06.2011

Accepted: 22.06.2011

Published: 31.07.2011

Leczenie czynnikami pobudzającymi erythropoezę u dzieci z przewlekłą chorobą nerek w 3.-5. stadium – wyniki ogólnopolskiego badania wielośrodkowego Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej

Treatment with erythropoiesis stimulating agents in children with chronic kidney disease (3-5) – Polish Society of Paediatric Nephrology multicentre analysis

¹ Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

² Pododdział Dializ I Kliniki Chorób Dzieci Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Walentyna Zoch-Zwierz

³ Klinika Chorób Nerek i Nadciśnienia Dzieci i Młodzieży w Gdańsku. Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Aleksandra Żurowska

⁴ Klinika Nefrologii Dziecięcej USD w Krakowie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek A. Pietrzyk

⁵ Klinika Nefrologii Dziecięcej w Lublinie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Maria Małgorzata Zajączkowska

⁶ Oddział Pediatrii i Nefrologii ze Stacją Dializ w Toruniu. Kierownik: dr n. med. Roman Stankiewicz

⁸ Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej we Wrocławiu. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska

⁹ Klinika Pediatrii i Nefrologii UM w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Maria Roszkowska-Blaim

¹⁰ Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego IPCZD w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ryszard Grenda

¹¹ Katedra i Klinika Pediatrii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach. Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Katarzyna Ziora

¹² Oddział Nefrologii ze Stacją Dializ dla Dzieci i Młodzieży SSPZOZ w Szczecinie. Kierownik Oddziału: dr n. med. Tomasz Jarmoliński

¹³ Klinika Pediatrii, Diabetologii i Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski

¹⁴ Zakład Dydaktyki Pediatrii, IV Katedra Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

Adres do korespondencji: Dr n. med. Anna Jander, Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel.: 42 271 20 03, faks: 42 271 10 91, e-mail: ajander@wp.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Wstęp: Choć czynniki stymulujące erythropoezę (ESA) są stosowane od wielu lat w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, niewiele jest badań oceniających skuteczność takiego leczenia u dzieci. Celem pracy była ocena skuteczności leczenia ESA u dzieci z przewlekłą chorobą nerek w Polsce, zarówno w okresie przeddializacyjnym, jak i dializacyjnym. **Materiał i metoda:** Badanie propektywne, prowadzone od 1.11.2008 do 30.04.2009 r., ankietowe. Ankiety rozesłano do 12 ośrodków prowadzących leczenie dzieci z PChN zarówno dializami, jak i w okresie przeddializacyjnym. Pytania dotyczyły między innymi podstawowych danych chorego, przyczyny choroby nerek, wieku rozpoczęcia leczenia dializacyjnego, rodzaju stosowanej erythropoetyny, suplementacji żelaza, stężenia hemoglobiny. **Wyniki:** Analizą objęto 117 dzieci leczonych dializami i 35 w okresie przeddializacyjnym. W obu grupach stosowano głównie erythropoetynę beta (odpowiednio 74% i 77%) – mediana odpowiednio 99 (62-142) i 77 (43-98) IU/kg/tydzień. Średnie stężenie hemoglobiny wynosiło 10,9±1,6 g/dl u dzieci dializowanych i 11,2±1,1 g/dl w predializie. W grupie dializowanych 48% osiągnęło zalecane wartości hemoglobiny, w grupie leczonych zachowawczo – 71%. **Wnioski:** Badanie wykazało niedostateczną skuteczność leczenia niedokrwistości nerkopochodnej

u dializowanych dzieci w Polsce. Obecność zakażenia, zaawansowanie niedokrwistości na początku leczenia oraz niedostatecznie wysoka dawka erytropoetyny były czynnikami ryzyka niepowodzenia leczenia.

Słowa kluczowe: niedokrwistość, przewlekła choroba nerek, dzieci, czynniki stymulujące erythropoezę, leczenie

Summary

Introduction: Erythropoiesis-stimulating agents (ESA) are applied as a standard therapy in patients with anaemia in chronic kidney disease in children. There is scarce data on factors influencing ESA treatment efficacy in this population. The aim of our study was to describe the efficacy and details of ESA treatment in population CKD children (3-5) in Poland. **Material and methods:** The study has a prospective observational design and was performed in 12 dialysis centres for children in Poland. The analysis started on 1 Nov 2008 and lasted for the following 6 months. We analysed basic clinical and anthropometric data, details of renal replacement therapy with its modality, efficacy (KT/V) and duration, ESA (dose, administration), iron (concentration, storage, supplementation). Detailed analysis of anaemia was performed (haemoglobin, transferrin, ferritin concentration) at 1 month interval according to the local requirements. **Results:** The study group comprised 117 dialysed children and 35 children in predialysis period. The study showed that most of the dialysed children were treated with epoetin beta, despite the treatment modality. The mean dose of EPO was 99 (68-147) IU/kg/week for dialysed and 77 (43-98) for non-dialysed subjects. Mean haemoglobin concentration was 10.9 ± 1.6 g/dl on dialysis and 11.2 ± 1.1 g/dl in predialysis. The efficacy of anaemia treatment was unsatisfactory with 52% of undertreated dialysis subjects, whereas in predialysis 71% children achieved the target level. In multivariate analysis initial haemoglobin level > 10 g/l (above median level), any infection, age at first dialysis and erythropoietin dose remained significant (predictors) of anaemia in dialysed children. **Conclusion:** We revealed that the anaemia treatment in Polish children is unsatisfactory. Late commencing the treatment, dosing based on adult formula (IU/kg/week) and infections could constitute risk factors for therapy failure.

Key words: children, dialysis, anaemia, erythropoiesis-stimulating agents, treatment

WPROWADZENIE

Niedokrwistość nerkopochodna jest bardzo częstym objawem u dzieci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) począwszy od jej 2. stadium⁽¹⁾. Według dużych badań populacyjnych przeprowadzonych w Ameryce Północnej może ona dotyczyć od 17% dzieci w 2. stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) i ponad 90% pacjentów w stadium 5.⁽²⁻⁵⁾ Wśród dzieci dializowanych odsetek chorych z niedokrwistością i/lub leczonych czynnikami pobudzającymi erythropoezę (*erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) także przekracza 90%. Niskie stężenie hemoglobiny ma znaczące konsekwencje kliniczne dla dzieci z PChN, polegające przede wszystkim na pogorszeniu wydolności organizmu, niedożywieniu i zaburzeniach rozwoju fizycznego, pogorszeniu zdolności poznawczych oraz jakości życia^(2,6-7). Niedokrwistość wpływa także niekorzystnie na stan układu krążenia, przyspieszając zmiany w mięśniu sercowym wywołane mocznicą i nadciśnieniem^(2,6-7).

Skuteczne leczenie niedokrwistości nerkopochodnej jest obecnie możliwe u znacznej większości chorych dzięki szerokiej dostępności ESA. Według obowiązującego prawodawstwa do takiej terapii dostępne są w populacji dializowanych dzieci: erytropoetyna alfa (EPOa), erytropoetyna beta (EPOb) oraz darbepoetyna (DA) dla dzieci w wieku powyżej 12 miesięcy.

Do leczenia w innych stadiach PChN zarejestrowane są EPOb i DA. Refundacja leczenia przez Narodowy Fundusz Zdrowia obecnie obejmuje jedynie pacjentów w 4. i 5. stadium PChN.

Jak wynika z retrospektywnych prac i rejestrów amerykańskich, mimo stosowania ESA nadal wysoki jest odsetek dzieci z niedostatecznym wyrównaniem niedokrwistości. Dotychczas określono grupy czynników, które mogą wpływać niekorzystnie na skuteczność leczenia ESA. Należą do nich między innymi: niedostateczna suplementacja żelazem, zakażenia, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i niedożywienie^(4,8).

CEL PRACY

W celu określenia skuteczności leczenia ESA wśród dzieci z PChN w Polsce Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej przygotowało i przeprowadziło prospektywną wieloośrodkową analizę obejmującą wszystkie dzieci leczone ESA na terenie naszego kraju.

MATERIAŁ I METODY

Badanie zaprojektowano jako prospektywną, 6-miesięczną, obserwacyjną próbę kliniczną wśród pacjentów do 18. roku życia w 3.-5. stadium PChN leczonych ESA. Badanie przeprowadzono w okresie od listopada 2008 do kwietnia 2009 roku we wszystkich ośrodkach pro-

	Dzieci dializowane (n=117)	Dzieci niedializowane (n=35)
Wiek przy rozpoczęciu badania (miesiące)	165 (97-196)	123 (41-173)
Stężenie hemoglobiny na początku badania (g/dl)	10,5 (9,6-11,5)	10,9 (10,2-11,8)
Długość dializoterapii na początku badania (miesiące)	13 (3-31)	ND
Średnia dawka ESA w czasie badania (IU/kg/tydzień)	99 (68-147)	69 (43-89)
Średnie stężenie albumin w czasie badania (g/dl)	3,9 (3,6-4,2)	4,3 (3,9-4,6)
Średnie PTH w czasie badania (pg/ml)	325 (131-601)	109 (63-222)
Średni iloczyn wapniowo-fosforanowy w czasie badania (mmol ²)	4,1 (3,6-5,2)	3,8 (3,3-4,1)
Średnie stężenie HCO ₃ w czasie badania (mmol/l)	22,2 (20,9-24,0)	22,6 (20,5-25,1)
Średnie stężenie żelaza w czasie badania (µg/l)	78 (57-98)	73 (64-87)
Stężenie ferrytyny (ng/l)	187 (68-412)	125 (56-306)
Leczenie IKA w czasie badania (%)	48%	57%
Zakażenie w czasie badania (%)	45%	46%

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna grup badanych. Dane przedstawione jako mediana i przedział międzykwartylowy (25.-75.)

wadzących leczenie nerkozastępcze u dzieci w Polsce. Badanie miało formę ankiet uzupełnianych w odstępach comiesięcznych o następujące dane: wywiad chorobowy dotyczący chorób nerek i towarzyszących, wskaźniki antropometryczne, rodzaj i skuteczność dializoterapii, wyniki badań laboratoryjnych wykonywanych rutynowo dla oceny stanu zdrowia chorego dializowanego oraz leczenie ESA (dawka, sposób podania), żelazem (dawka, sposób podania) oraz lekami hipotensyjnymi, w szczególności z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (IKA). Danych do analizy wśród dzieci dializowanych dostarczyło 12 ośrodków, a wśród dzieci niedializowanych – 9 ośrodków.

GRUPA BADANA

Grupa badana składała się ze 117 dzieci (60 chłopców i 57 dziewcząt) przewlekle dializowanych w Polsce, leczonych ESA (96% ogółu dzieci dializowanych w tym okresie) oraz 35 (21 chłopców i 14 dziewcząt) dzieci w stadium 3.-5. PChN w okresie przeddializacyjnym, ze średnim GFR $28,5 \pm 12$ ml/min/1,73 m². Dane kliniczne zostały umieszczone w tabeli 1. Zgodnie z zaleceniami KDIGO za skuteczne wyrównanie niedokrwistości przyjęto wartości stężenia hemoglobiny 11-12 g/dl. Kryterium głównym włączenia do badania było leczenie ESA przynajmniej od 30 dni. Zbieranie danych do badania przerywano w 3 przypadkach ze względu na transplantację nerki. Nie zanotowano zgonu pacjenta w okresie obserwacji. Pełne dane umożliwiające

przeprowadzenie analizy wieloczynnikowych korelacji uzyskano w 89 przypadkach dzieci dializowanych.

ANALIZA STATYSTYCZNA

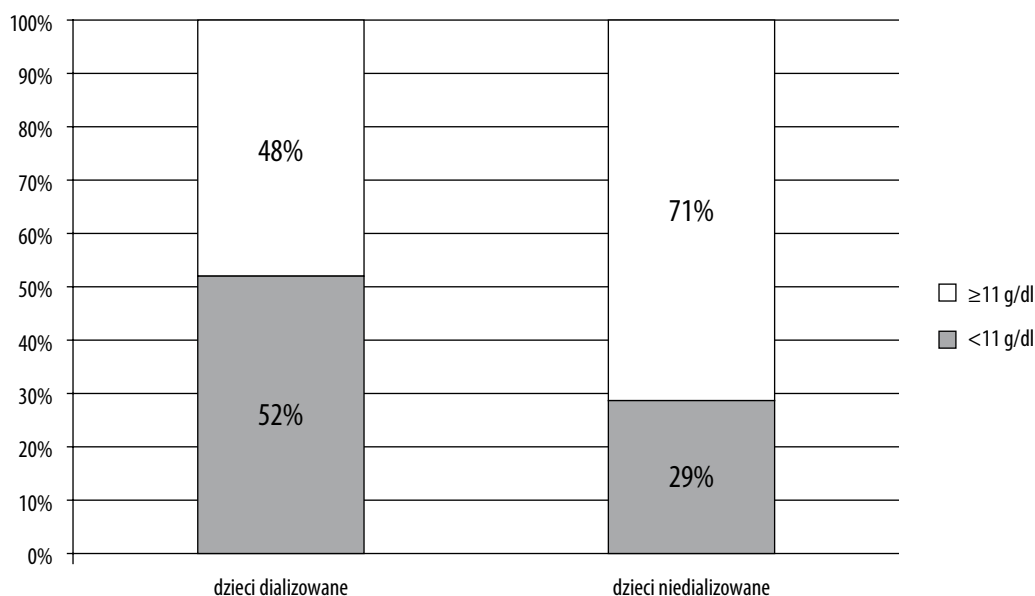
Zmienne niemierzalne przedstawiono jako dane procentowe. Zgodność rozkładu zbadano za pomocą testu Kolmogorowa-Smirnowa. Zmienne mierzalne opisano poprzez średnią i odchylenie standardowe lub medianę i 25.-75. kwartył. Do analizy dokonano uśrednienia wartości zmiennych mierzalnych z całego okresu obserwacji. Do analizy różnic wykorzystano test dokładny Fishera oraz testy parametryczne i nieparametryczne dla zmiennych niepowiązanych.

Porównano także efekty terapeutyczne leczenia erytropoetyną według ośrodków, uwzględniając stężenie hemoglobiny > 11 g/dl przez cały okres uczestnictwa w badaniu jako zmienną nominalną powodzenia leczenia. Drugim porównaniem było określenie median dawek erytropoetyny stosowanych przez poszczególne ośrodki. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą nieparametrycznej analizy wariancji Kruskala-Wallisa. Analizę korelacji przeprowadzono za pomocą testu korelacji rang Spearmana. W przypadku analizy zmiennych nominalnych, czyli porównania częstości sukcesu terapeutycznego względem ośrodka, wykorzystano test Chi² Pearsona. Za poziom istotności przyjęto wartość $p < 0,05$.

Analizę wieloczynnikową zależności skuteczności leczenia od zmiennych klinicznych i biochemicznych

	Dawka ESA (IU/kg/tydzień)
Dzieci dializowane razem	99 (68-147)
HGB < 11 g/dl	117 (76-170)
HGB ≥ 11 g/dl	91 (62-133)
Dzieci niedializowane razem	62 (43-89)
HGB < 11 g/dl	73 (51-79)
HGB ≥ 11 g/dl	51 (37-97)

Tabela 2. Dawkowanie erytropoetyny w badanych grupach (w przeliczeniu na epoetynę)



Rys. 1. Odsetek dzieci leczonych ESA osiągających średnie zalecane wartości stężenia hemoglobiny

przeprowadzono za pomocą programu Statistica PL, po wyodrębnieniu zmiennych poprzez wykonanie analizy jednoczynnikowej ($p < 0,05$).

WYNIKI

W grupie badanej dzieci dializowanych jedynie 48% dzieci wykazywało średnią wartość stężenia hemoglobiny w zalecanych granicach (11-12 g/dl), podczas gdy w grupie dzieci w okresie przeddializacyjnym odsetek ten wyniósł 71% (rys. 1). Nie zaobserwowano znaczących różnic w skuteczności leczenia pomiędzy dziećmi leczonymi DO i HD.

W grupie dializowanych najczęściej stosowana była EPOb (74%) i DA 19%, EPOa i glikol metoksypolietylenowy erytropoetyny beta podawano incydentalnie (7%). W grupie chorych w okresie przeddializacyjnym również najczęściej stosowano erytropoetynę beta (77%), DA. Średnie dawki leków z grupy ESA zostały przedstawione w tabeli 2. Dawki DA przeliczono na IU EPO w stosunku 1:200.

Żelazem suplementowano 83% dzieci dializowanym i 79% dzieci niedializowanym. Droga podawania że-

laza w znaczącej większości przypadków dzieci dializowanych i niedializowanych była doustna. Większość chorych miała prawidłowe stężenie żelaza w surowicy oraz zalecane zasoby tego jonu (stężenie ferrytyny). Wskaźniki gospodarki żelazem przedstawia tabela 1. Analizując dzieci dializowane leczone skutecznie i nieskutecznie, zauważono, że w obu tych grupach dawka ESA była porównywalna. Poza nieznacznie niższym stężeniem wodorowęglanów nie stwierdzono znaczących różnic biochemicznych ani klinicznych (w tym diureza resztkowa) (tabela 3).

Rys. 2 przedstawia dawkę ESA stosowaną w poszczególnych ośrodkach dializoterapii dziecięcej. Zwraca uwagę fakt niejednorodności rozkładu stosowanej dawki leku pomiędzy ośrodkami. W 12 ośrodkach uczestniczących w badaniu stwierdzono istotne statystycznie rozbieżności efektu terapeutycznego ($p < 0,0001$). Tabela 1 obrazuje liczebności pacjentów leczonych w poszczególnych ośrodkach w zależności od osiągniętego celu terapeutycznego. Stwierdzono również istotne statystycznie ($p = 0,026$) różnice w dawkowaniu erytropoetyny, które zobrazowano na rys. 2. Ponadto wykazano istnienie dodatniej, istotnej staty-

	HGB < 11 g/dl	HGB ≥ 11 g/dl	p
Stężenie początkowe hemoglobiny (g/dl)	9,75 (8,7-10,70)	11,20 (10,40-12,40)	<0,0001
Dawka ESA na początku badania (IU/kg/tydzień)	105 (63-141)	90 (58-142)	0,70
Średnia dawka ESA w czasie badania (IU/kg/tydzień)	117 (76-170)	91 (62-133)	0,12
Średnie stężenie albumin w czasie badania (g/dl)	3,8 (3,4-4,2)	4,0 (3,6-4,3)	0,04
Średnie stężenie HCO ₃ w czasie badania (mmol/l)	21,9 (21-24)	22,6 (21-25)	0,046
Częstość występowania zakażenia (%)	34 (56,7%)	19 (34,6%)	0,02
Średnie stężenie żelaza w czasie badania (µg/l)	75 (55-95)	81 (68-101)	0,04
Stężenie ferrytyny (ng/l)	211 (67-442)	127 (56-280)	0,46

Tabela 3. Porównanie wybranych danych biochemicznych wśród dzieci dializowanych leczonych ESA skutecznie i nieskutecznie

	p-level	Odds ratio	-95% CL	+95% CL
Hb > 10 g/dl na początku badania	0,000	4,32	2,08	8,98
Średnia dawka ESA (na każde 25 IU/kg/tydzień)	0,021	1,32	1,04	1,67
Wiek rozpoczęcia dializoterapii	0,033	1,01	1,00	1,02
Obecność zakażenia	0,019	0,46	0,24	0,88

Tabela 4. Wyniki analizy wieloczynnikowej w grupie dzieci dializowanych

stycznie, umiarkowanie silnej korelacji pomiędzy medianą dawki erytropoetyny a frakcją sukcesu terapeutycznego uzyskiwanego u pacjentów danej jednostki ($R=0,33$, $p<0,0001$).

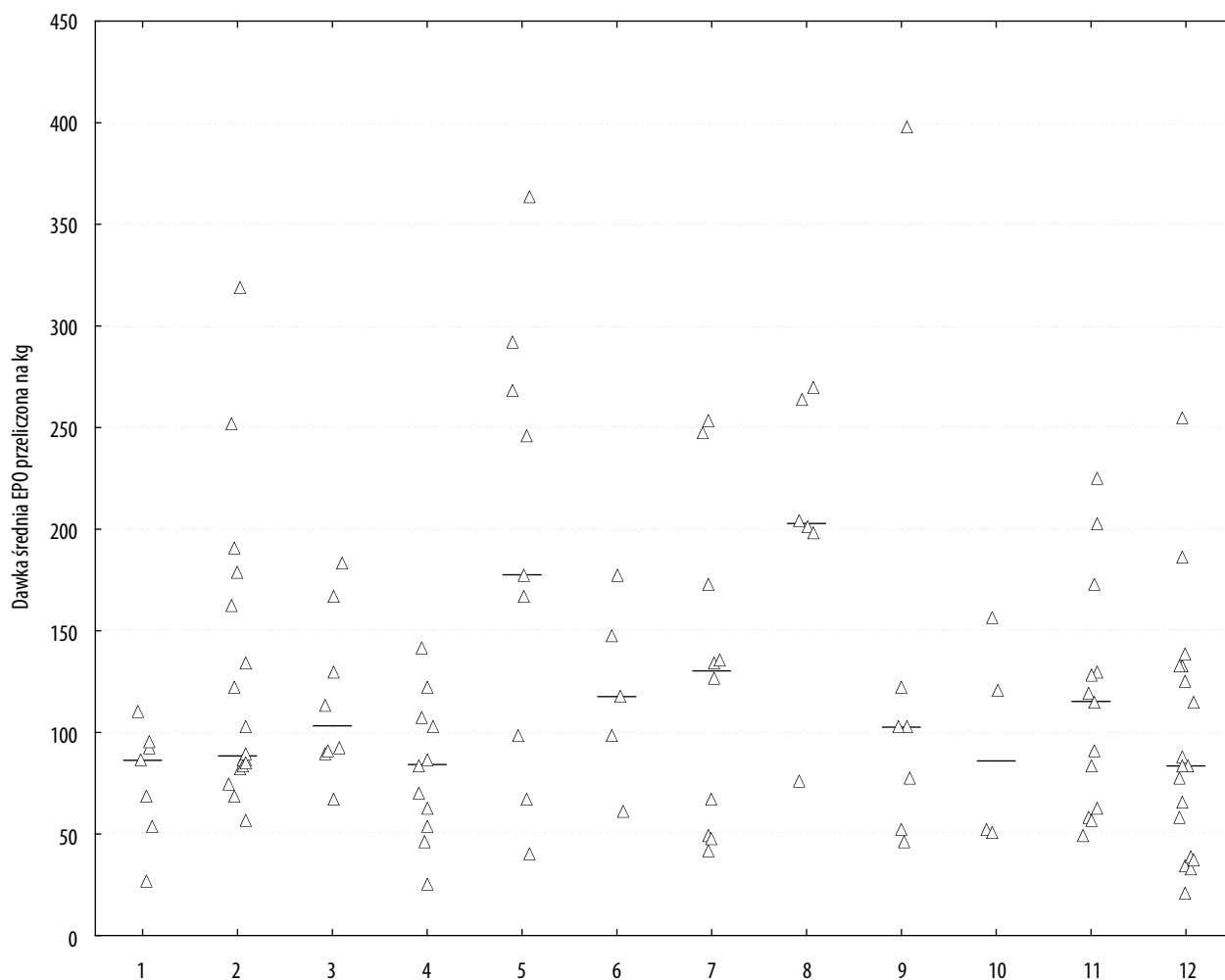
Analiza wieloczynnikowa wykazała, że znaczącymi czynnikami powodzenia terapii ESA były: wstępne stężenie hemoglobiny > 10 g/dl, nieobecność zakażenia oraz większa dawka erytropoetyny (tabela 4).

OMÓWIENIE

Leczenie czynnikami pobudzającymi erytropoezę jest powszechnie dostępnym sposobem leczenia niedokrwistości nerkopochodnej^(3,9-10). W chwili obecnej nie ma ogra-

niczeń w dostępności ESA dla chorych dializowanych oraz dla chorych w 4. stadium PChN. Jak wynika z badań przeprowadzonych w populacjach amerykańskich, istnieją znaczące różnice w skuteczności leczenia pomiędzy populacjami dziecięcą a osób dorosłych^(8,11). Prezentowane badanie jest jedną z nielicznych prób prospektywnej oceny skuteczności leczenia ESA u dzieci. Objęło ono całą populację dzieci dializowanych w Polsce, co stanowi o znaczącej wartości poznawczej badania. Dodatkowo zebrano także dane dotyczące dzieci leczonych w okresie przeddializacyjnym, o nieco mniejszej wartości ze względu na ograniczoną stopę zwrotu ankiet.

Określona przez nas skuteczność leczenia niedokrwistości nerkopochodnej w badanej populacji sięgnęła je-



160 Rys. 2. Średnia dawka ESA podawana dzieciom dializowanym w poszczególnych ośrodkach (IU/kg/tydzień)

dynie 48%. Jest to wynik niższy niż w rejestrowych badaniach amerykańskich. Raport północnoamerykański (NAPRTCS) z 2008 roku pokazał, że 48% dzieci dializowanych leczonych ESA w 6. miesiącu leczenia miało $HtK < 33\%$ ⁽⁴⁾. W badaniach Frankenfelda u 37% dzieci leczonych hemodializami średnia hemoglobina w okresie badania była niższa niż 11 g/dl⁽¹²⁾. Wykazano także, że średniego rocznego stężenia hemoglobiny 11 g/dl nie osiągnęto u dzieci i dorosłych odpowiednio przez 54,1% i 39,8% pacjentolat⁽¹¹⁾.

W populacji dzieci niedializowanych średnia wartość hemoglobiny wynosiła 11,2 g/dl i była wyższa niż u dzieci dializowanych. Dane dotyczące skuteczności takiego leczenia w innych krajach są bardzo skąpe ze względu na niedoskonałość rejestrów.

Analiza skuteczności leczenia w poszczególnych ośrodkach wskazuje, że osiągane stężenia hemoglobiny i dawka ESA są różne w różnych ośrodkach. Stwierdzono, że ośrodki o większej liczbie chorych osiągały niższe wartości hemoglobiny, jednocześnie stosując niższe dawki ESA. Spostrzeżeń tych nie można jednak uznać za całkowicie jednoznaczne, ze względu na bardzo zróżnicowaną i niekiedy niską liczebność dzieci leczonych w różnych ośrodkach. Nie można wykluczyć, że w analizowanym okresie istniały ograniczenia ekonomiczne dla stosowania wyższych dawek ESA dla osiągnięcia zaleconych wartości.

Warto dodać, że zalecanymi wartościami dla dzieci w Polsce cierpiących na przewlekłą chorobę nerek są stężenia 11-12 g/dl przeniesione z badań w populacji dorosłych. Zalecenia te są zgodne z przyjętymi przez ekspertów japońskich oraz wskazówkami europejskimi⁽¹³⁻¹⁵⁾. Rezultaty badania CHOIR i innych prowadzonych u osób dorosłych dały podstawy do tego, by w leczeniu nie przekraczać granicy 12 g/dl z powodu ryzyka zwiększenia śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych^(14,16). Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci, niemniej eksperci uznali, że takie same kryteria można stosować u osób poniżej 18. roku życia.

Można przyjąć, że dawka początkowa ESA dla dzieci w badaniu była szacowana na 50-100 IU/kg/tydzień (w przeliczeniu na EPO), a niedostateczną odpowiedź na ESA definiowano jako konieczność stosowania 300 i więcej IU/kg/tydzień. Badacze mają jednak poważne wątpliwości, czy proste przeniesienie tych zaleceń na populację dziecięcą jest zasadne. Opinie badaczy niemieckich i badania kliniczne typu obserwacyjnego dają podstawę do stwierdzenia, że dzieci potrzebują znacząco wyższych dawek ESA w przeliczeniu na masę ciała, aby uzyskać zalecane stężenie hemoglobiny⁽¹⁰⁾. W szczególności dotyczy to dzieci najmłodszych⁽⁹⁾.

Jak wynika z naszej analizy, w Polsce w okresie badania średnia dawka ESA wynosiła u dzieci dializowanych 99 (68-147) IU/kg/tydzień w całej grupie – 134 (103-186) IU/kg/tydzień w HD i 83 (54-115) IU/kg/tydzień w diali-

zie otrzewnowej. Co istotne i zaskakujące, w porównaniu z dostępnymi danymi z innych krajów była ona znacząco niższa. W badaniach Chavers średnia tygodniowa dawka wynosiła 208 IU/kg/tydzień w HD i 121 IU/kg/tydzień w PD, w raporcie NAPRTCS i innych badaniach u dzieci również stosowano wyższą dawkę ESA^(6,17-19). Nasuwa się pytanie, czy niedostateczne dawkowanie ESA mogło być znaczącym czynnikiem niższej skuteczności leczenia.

Dotychczasowe badania kliniczne pozwoliły wyodrębnić grupy czynników powodujących niedostateczną odpowiedź na leczenie ESA. Nieprawidłowości w gospodarce żelazowej (deficyt zasobów żelaza), niedożywienie, niedostateczna dawka dializy, wtórna nadczynność przytarczyc oraz zakażenia wyraźnie zmniejszały skuteczność leczenia bądź powodowały wyraźnie większe zapotrzebowanie na ESA^(3,5,8,18,20).

Z przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej u dzieci dializowanych w naszym badaniu wynika, że obecność jakiegokolwiek procesu zapalnego w okresie obserwacji, początkowe stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl oraz dawka ESA były znaczącymi czynnikami decydującymi o skuteczności leczenia. Jest to zgodne z wcześniejszymi doniesieniami, w szczególności o konieczności rozpoczęcia leczenia, zanim niedokrwistość będzie zbyt zaawansowana. Ostatni z wymienionych czynników wspiera hipotezę o niedostatecznym dawkowaniu ESA u dzieci. Pozostałe czynniki związane z gospodarką żelazem oraz wapniowo-fosforanową nie miały w populacji polskiej tak dużego znaczenia jak we wcześniejszych cytowanych pracach. Szczególnie ważną obserwacją jest fakt, że znacząca większość dzieci dializowanych w Polsce miała adekwatne zapasy żelaza, co było wynikiem szeroko stosowanej suplementacji.

W populacji dzieci niedializowanych skuteczność leczenia ESA była wyższa niż u dializowanych. Częstość występowania niedokrwistości w stadiach < 5 . PChN jest zróżnicowana, ale relatywnie wysoka w porównaniu z danymi u dorosłych⁽⁴⁾. Już u około 17% dzieci w 2. stadium stwierdza się stężenie hemoglobiny poniżej 11 g/dl. Jak wynika z analiz amerykańskich, ponad 70% dzieci w 3. stadium PChN ma niedokrwistość, a jedynie 11% pacjentów z tej grupy jest leczonych ESA⁽⁴⁾. W dotychczas opublikowanych badaniach wykazano, że stosowanie erytropoetyny w okresie przeddializacyjnym jest bezpieczne. Dawki początkowe wynosiły od 50 do 150 IU/kg/tydzień⁽²¹⁻²²⁾.

Leczenie erytropoetyną w okresie przeddializacyjnym, podobnie jak u chorych leczonych dializami, poprawia jakość życia, wydolność fizyczną, zmniejsza przerost lewej komory serca, zmniejsza śmiertelność i częstość hospitalizacji⁽²³⁾. Niestety, jedynie 25% dorosłych jest leczonych erytropoetyną w okresie przeddializacyjnym. Według wiedzy autorów nie ma jednoznacznych i wiarygodnych danych dotyczących dzieci⁽⁴⁾. W przedstawionej przez nas analizie uzyskano informacje tylko o 35 dzieciach w okresie przeddializacyjnym, trudno

więc oszacować, jaki stanowią one odsetek w stosunku do całej populacji dzieci z PChN w Polsce. Jak wynika z danych amerykańskich, wśród chorych z PChN 18% otrzymywało erytropoetynę na początku, a 17,7% w 60. miesiącu obserwacji⁽⁴⁾. Stwierdzono także, że chorzy z niedokrwistością (Ht<33%) mieli większy deficyt wysokości ciała w porównaniu z chorymi bez niedokrwistości (-1,67 vs 1,31 Z-score). Ponadto szybciej następowała u nich progresja przewlekłej choroby nerek⁽⁴⁾. Wczesna terapia niedokrwistości nerkopochodnej stanowi ważny element szeroko rozumianego postępowania nefroprotekcijnego. W ostatnio publikowanych badaniach wczesne rozpoczęcie leczenia EPO u chorych z PChN znacząco zmniejsza postęp choroby i przesuwa w czasie konieczność rozpoczęcia leczenia nerko zastępczego⁽²⁴⁾. Jednak mimo licznych badań oceniających wpływ leczenia ESA na postęp CKD metaanaliza dotychczasowych danych nie wykazała wyraźnego wpływu niedokrwistości na tempo progresji PChN⁽²⁵⁻²⁶⁾.

WNIOSKI

Z przeprowadzonego prospektywnego badania klinicznego populacji dzieci z przewlekłą chorobą nerek leczonych ESA w Polsce wynika, że skuteczność takiej terapii jest niezadowolająca w populacji pacjentów dializowanych (48%). Czynnikiem o największym znaczeniu w tej grupie były zakażenia oraz relatywnie niska dawka ESA. W populacji dzieci w okresie przeddializacyjnym skuteczność leczenia niedokrwistości jest większa (71%).

Jak wynika z badania, nie ma ograniczenia w dostępności leczenia ESA w Polsce dla dzieci, a większość dotychczas określonych czynników ryzyka niepowodzenia terapii jest odpowiednio eliminowana. Zwraca uwagę niższe niż w badaniach zagranicznych dawkowanie leku, co może wiązać się z niedostatecznym efektem terapeutycznym. Następnym krokiem, który pomógłby podnieść jakość leczenia niedokrwistości nerkopochodnej u dzieci, mogłoby być zwiększenie dostępności do tej terapii wśród dzieci z wcześniejszymi stadiami przewlekłej choroby nerek.

PIŚMIENNICTWO:

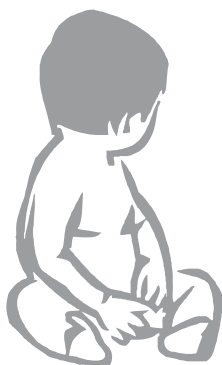
BIBLIOGRAPHY:

1. Warady B.A., Ho M.: Morbidity and mortality in children with anaemia at initiation of dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18: 1055-1062.
2. Wong H., Mylrea K., Feber J. i wsp.: Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. *Kidney Int.* 2006; 70: 585-590.
3. Lewis M., Shaw J., Reid C. i wsp.: Aspects of anaemia management in children with established renal failure (chapter 15). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 suppl. 7: vii181-vii183.
4. Atkinson M.A., Martz K., Warady B.A. i wsp.: Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients:

a report of NAPRTCS. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 1699-1706.

5. Frankenfield D.L., Neu A.M., Warady B.A. i wsp.: Anemia in pediatric hemodialysis patients: results from the 2001 ESRD Clinical Performance Measures Project. *Kidney Int.* 2003; 64: 1120-1124.
6. Boehm M., Riesenhuber A., Winkelmayer W.C. i wsp.: Early erythropoietin therapy is associated with improved growth in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 1189-1193.
7. Chang H.C., Chen C.L., Chiu T.L. i wsp.: Effectiveness of recombinant human erythropoietin, vitamin D₃ and iron therapy on long-term survival of patients with end-stage renal disease receiving haemodialysis: analysis of 702 patients after 10-year follow-up. *Public Health Nutr.* 2009; 12: 2410-2415.
8. Bangbola O.F., Kaskel F.J., Coco M.: Analyses of age, gender and other risk factors of erythropoietin resistance in pediatric and adult dialysis cohorts. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 571-579.
9. Koshy S.M., Geary D.F.: Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 209-219.
10. Port R.E., Mehls O.: Erythropoietin dosing in children with chronic kidney disease: based on body size or on hemoglobin deficit? *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 435-437.
11. Chavers B.M., Roberts T.L., Herzog C.A. i wsp.: Prevalence of anemia in erythropoietin-treated pediatric as compared to adult chronic dialysis patients. *Kidney Int.* 2004; 65: 266-273.
12. Frankenfield D.L., Neu A.M., Warady B.A. i wsp.: Anemia in pediatric hemodialysis patients: results from the 2001 ESRD Clinical Performance Measures Project. *Kidney Int.* 2003; 64: 1120-1124.
13. Marec-Berard P., Chastagner P., Kassab-Chahmi D. i wsp.: 2007 Standards, Options, and Recommendations: use of erythropoiesis-stimulating agents (ESA: epoetin alfa, epoetin beta, and darbepoetin) for the management of anemia in children with cancer. *Pediatr. Blood Cancer* 2009; 53: 7-12.
14. Tsubakihara Y., Nishi S., Akiba T. i wsp.: 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ther. Apher. Dial.* 2010; 14: 240-275.
15. Schroder C.H.: The management of anemia in pediatric peritoneal dialysis patients. Guidelines by an ad hoc European committee. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18: 805-809.
16. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50: 471-530.
17. Brandt J.R., Avner E.D., Hickman R.O. i wsp.: Safety and efficacy of erythropoietin in children with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36: 310-317.
18. Seeherunvong W., Rubio L., Abitbol C.L. i wsp.: Identification of poor responders to erythropoietin among children undergoing hemodialysis. *J. Pediatr.* 2001; 138: 710-714.
19. Staples A.O., Wong C.S., Smith J.M. i wsp.: Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 48-56.
20. Smith L.B., Fadrowski J.J., Howe C.J. i wsp.: Secondary hyperparathyroidism and anemia in children treated by hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55: 326-334.
21. Burke J.R.: Low-dose subcutaneous recombinant erythropoietin in children with chronic renal failure. Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. *Pediatr. Nephrol.* 1995; 9: 558-561.
22. Krmar R.T., Gretz N., Klare B. i wsp.: Renal function in predialysis children with chronic renal failure treated with erythropoietin. *Pediatr. Nephrol.* 1997; 11: 69-73.

23. Ritz E., Eisenhardt A.: Early epoetin treatment in patients with renal insufficiency. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 supl. 3: 40-44.
24. Gouva C., Nikolopoulos P., Ioannidis J.P., Siamopoulos K.C.: Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2004; 66: 753-760.
25. Kuriyama S., Tomonari H., Yoshida H.: Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77: 176-185.
26. Cody J., Daly C., Cambell M.: Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 3: CD003266.



II Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Pediatria konsultacyjna Wisła, 24-26 listopada 2011 r.

Celem konferencji „Pediatria konsultacyjna”, która odbędzie się w dniach 24-26 listopada 2011 r. w Hotelu Gołębiowski w Wiśle, jest zapoznanie lekarzy pediatrów i lekarzy rodzinnych z problemami ważnymi dla praktyki pediatrycznej, ale często pomijanymi w szkoleniu podyplomowym.

Wykładowcy – uznani eksperci w takich dziedzinach, jak: choroby zakaźne i wakcynologia, gastroenterologia, alergologia, neurologia czy psychiatria – przedstawią uczestnikom aktualne standardy postępowania w przypadkach wymagających konsultacji specjalistycznej.

Prelegentami podczas trzydniowego spotkania będą najwybitniejsi polscy lekarze i specjaliści w dziedzinie pediatrii. Spodziewamy się **około 1000 uczestników**, którzy za udział we wszystkich sesjach mogą otrzymać **17 punktów edukacyjnych szkolenia ustawicznego lekarzy**.

Zapraszam już teraz do Wisły!

Z poważaniem

Prof. dr hab. n. med. Alicja Chybicka
Przewodnicząca Komitetu Naukowego Konferencji

Rejestracja udziału w konferencji odbywa się za pośrednictwem strony: www.Pediatria2011.medforum.pl