



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Bolesław Rutkowski¹, Tomasz Stompór²¹Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny²Katedra i Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Niedokrwistość nerkopochodna — nowe wyzwania i nowe rozwiązania

Renal anemia — new challenges and new solutions

ABSTRACT

Renal anemia is one of the important clinical complications developing in patients with chronic kidney disease (CKD). After supplementing iron and folic acid and restricting activity of other causable factors therapy with use of erythropoiesis stimulating agents (ESA) is the therapeutic standard from over twenty five years. Several original ESA are existing nowadays but during last few years some new biosimilar drugs appeared in the market. Their appearance after checking effectivity and safety of their action is leading directly to positive farmacoconomical consequences and decreasing cost of therapy. Good example of such drug is biosimilar of erythropoietin α (Binocrit®). In this publication detailed analysis of panEuropean study performed in 1500 patients in 10 countries was presented. This study confirmed that Binocrit® is effective and safe alternative to other ESAs. Not surprisingly nowadays this drug is used in 1700 Polish and over 80,000 European patients with end stage renal disease. Second impor-

tant problem which was neglected in this paper is still existing discrepancy between therapy and practice in the treatment of renal anemia. In so called post-TREAT era target Hb value was established in the range 10–12 g/dl. Moreover it was widely accepted that upper Hb concentration in patients with other risk factors (patients after stroke, with cardiovascular disease, with diabetes, and elderly people) has to be kept below 12 g/dl. Such opinion was presented by the waste majority of the 1200 nephrologist participating in the MONITOR-CKD5 Study. Nevertheless preliminary results of this study showed clearly that in almost 80% of patients from this risk group Hb concentration was over predicted barrier. It seems that still deeper reeducation of the medical community is necessary in this matter and hopefully after two years of observations MONITOR-CKD5 will show much better compliance of guidelines and opinions with everyday therapeutic practice.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 3, 273–282

Key words: renal anemia, biosimilar drugs, therapy targets

LEKI BIONASTĘPCZE I ICH MIEJSCE W TERAPII

Leki rekombinowane („biologiczne”) stanowią wielki przełom w terapii wielu chorób, które wcześniej, przed ich wprowadzeniem nie mogły być skutecznie leczone. Zasadą tworzenia tych leków jest integracja rekombinowanego DNA kodującego cząsteczkę, którą chcemy otrzymać w celach terapeutycznych z genomem komórki — gospodarza. Gen dla białka ludzkiego powinien podlegać długotrwałej,

stabilnej ekspresji i w ściśle określonych, kontrolowanych warunkach komórki te podejmują jego syntezę. Drożdże lub bakterie *Escherichia coli* doskonale „radzą sobie” z syntezą białek niepodlegających istotnej modyfikacji potranslacyjnej (np. insulina, hormon wzrostu); jednak do syntezy białek, które podlegają takiej modyfikacji (np. ulegająca glikozylacji erytropoetyna) niezbędne jest zastosowanie w tym celu komórek ssaków [1]. Ocena perspektyw rozwoju rynku farmaceutycznego na lata 2010–2016 wskazuje, że wśród dziesięciu najbar-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Bolesław Rutkowski
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych GUMed
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (58) 349 25 05
faks: (58) 346 11 86
e-mail: bolo@gumed.edu.pl

dziej dochodowych leków tylko trzy nie będą należały do preparatów „biologicznych”: będą to rosuwastatyna, flutikazon i lenalidomid. Pozostałe siedem natomiast to według prognoz leki „biologiczne”, znajdujące zastosowanie głównie w onkologii, chorobach autoimmunologicznych i cukrzycy: terapie blokujące cytokiny prozapalne (adalimumab, etanercept, infliksymab), przeciwciała antagonizujące czynnik wzrostu VEGF (bewacyzumab), przeciwciała anty-CD20 (rituksymab), lek blokujący receptor HER2/neu w raku sutka (trastuzumab) oraz insuliny (ze wskazaniem na insulinę glarginę). Oznacza to, że nadchodzący okres będzie w farmakoterapii „erą leków biologicznych”. Należy przy tym wspomnieć, że w rankingu nie uwzględniono „wschodzących gwiazd” na rynku, jak chociażby ekulizumabu (przeciwciała przeciwko składowej C5 dopełniacza) — leku traktowanego początkowo jako „niszowy” (leczenie stosunkowo rzadkiej nocnej napadowej hemoglobinurii), wkrótce wprowadzonego do terapii zespołu hemolityczno-mocznicowego (pierwszy duży test jego przydatności miał miejsce podczas niedawnej epidemii tego zespołu w Niemczech), a obecnie znajdującego się w próbach klinicznych między innymi w takich wskazaniach, jak: leczenie ostrego odrzucania humoralnego narządów przeszczepionych, przeszczepianie niezgodne w grupach krwi, zespół antyfosfolipidowy, choroba zimnych aglutynin, *myastenia gravis*, zapalenie nerwu wzrokowego, przewlekła białaczka limfatyczna czy szpiczak plazmocytowy [2–4]. Przykład ekulizumabu stanowi doskonałą ilustrację „kariery” leku biologicznego, która przebiega w sposób niesłychanie dynamiczny; podobną drogę przeszedł wcześniej rituksymab, dla którego szybko rośnie liczba wskazań oraz zastosowań pozarejestacyjnych.

Wzrastająca liczba leków zwiększających skuteczność terapii nieuleczalnych wcześniej chorób może jednak stać się źródłem poważnej frustracji pacjentów, lekarzy i płatników, kiedy okazuje się, że podaż nie nadąży za popytem, a leki te — jako innowacyjne i wymagające wielkich nakładów w fazie powstawania i prób klinicznych mają bardzo wysoką cenę. Okazuje się wówczas, że — nawet jeżeli terapia istnieje — jest ona dla wielu chorych niedostępna z przyczyn finansowych. Dlatego nie dziwi fakt, że wraz z wygasaniem patentów chroniących oryginalne (innowacyjne) leki biologiczne wiele firm farmaceutycznych podejmuje próby ich naśladowania — wytwarzania preparatów objętych wspólną nazwą leków bionastępczych.

Wśród najważniejszych leków z tej grupy należy wymienić: erytropoetyny, rekombinowany hormon wzrostu oraz filgastrim [5, 6].

W związku z faktem, że w omawianych przypadkach lek jest białkiem, nie tylko złożonym z setek aminokwasów, ale także cechującym się skomplikowaną strukturą drugo-, trzecio- i czwartorzędową, a jego faktycznym „producentem” jest żywa komórka, wprowadzenie leków bionastępczych wzbudziło w środowisku medycznym niepokój [1, 7]. Zrodziły się naturalne obawy o zgodność tych leków z oryginałem pod względem struktury, stopnia glikacji (np. w przypadku erytropoetyn), stabilności i czystości ostatecznie uzyskanego preparatu, własności farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz — co najtrudniejsze do wykazania — potencjalnej zdolności do indukowania reakcji immunologicznej. Dlatego, aby móc przekonać się o bezpieczeństwie stosowanych leków, warto poznać etapy ich wytwarzania i wymagane procedury (regulowane m.in. przez *European Medicines Agency* [EMA] i *World Health Organisation* [WHO]).

ETAPY POWSTAWANIA LEKU BIONASTĘPCZEGO

Konwencjonalny generyk (zazwyczaj prosta substancja uzyskiwana drogą syntezy chemicznej) ma w chwili obecnej niezwykle uproszczoną drogę rejestracji. W zasadzie wymagane jest jedynie potwierdzenie identyczności chemicznej z lekiem oryginalnym, potwierdzenie porównywalnej biodostępności po podaniu oraz farmakokinetyki. Z tych podobieństw wnioskuje się o skuteczności działania, a badania potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo nie są wymagane (przyjmuje się, że podobieństwo wcześniej wymienionych cech *a priori* zapewnia podobną skuteczność; zwłaszcza, że akceptuje się tu pewien zakres zmienności). W przeciwieństwie do generyku rejestracja leku bionastępczego wymaga niemal dokładnie tych samych procedur, które wcześniej były niezbędne do rejestracji pierwowzoru. Co więcej, lek oryginalny również powinien przejść tę samą procedurę w sytuacji, w której doszło do jakiegokolwiek potencjalnie istotnej zmiany w procesie technologicznym (może to być na przykład zmiana lokalizacji fabryki produkującej oryginalny lek biologiczny). Jak wiadomo, poszczególne partie leku oryginalnego — z uwagi na niezwykle skomplikowany proces technologiczny — są także narażone na pewien stopień zmienności. Problemy z porównywa-

niem leku bionastępczego z innowacyjnym są zatem podobne do tych, jakie napotyka porównywanie różnych partii tego samego produktu rekombinowanego.

Proces rejestracji leku bionastępczego można podzielić na podane niżej, kluczowe etapy [1, 5, 6, 8].

Zaawansowane metodologicznie techniki analityczne mające za zadanie wykazanie identyczności („prawie identyczności”) sekwencji aminokwasowej oraz struktury wyższego rzędu (termin „prawie identyczny” należy odnieść do akceptowanych, minimalnych różnic np. w stopniu glikozylacji). Ten etap ma także na celu analizę własności fizykochemicznych, zawartości w roztworze badanym i ostatecznym, ampułkowanym produkcie izoform i agregatów oraz ocenę jego czystości; bada się także siłę wiązania cząsteczki z receptorem, jej aktywność biologiczną. Jedynym ułatwieniem w stosunku do procedury dotyczącej leku innowacyjnego jest możliwość pominięcia szczegółowych analiz toksykologicznych — wychodzi się z założenia, że przy zgodności wszystkich opisanych powyżej parametrów ten etap nie jest wymagany. Pierwszemu etapowi procesu przyświeca naczelna zasada, mówiąca o tym, że „mikroheterogenność” produktu (niewielka zmienność zarówno „wewnętrzna”, jak i w porównaniu z oryginałem) może przełożyć się na znaczące różnice biologiczne.

Badania farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Analiza farmakokinetyczna ma na celu opis zmian stężenia leku i jego metabolitów w ustroju w funkcji czasu. Jego podstawowe parametry to szybkość wchłaniania po podaniu, objętość dystrybucji, stężenie maksymalne w osoczu, czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego, szybkość eliminacji, pole powierzchni pod krzywą stężenia w czasie i wiele innych. Badania farmakodynamiczne to z kolei ocena faktycznych skutków biologicznych działania leku, a więc na przykład w odniesieniu do erytropoetyny α — wzrost stężenia hemoglobiny czy odsetka retikulocytów pod wpływem jej podawania. Niezwykle istotna na tym etapie jest także konfrontacja pożądanego (oczekiwanego) efektu biologicznego z liczbą i stopniem nasilenia działań niepożądanych — a więc profil bezpieczeństwa. Badania tego rodzaju prowadzi się, podając lek bionastępczy i oryginalny w grupach równoległych lub w schemacie *cross-over* (dwie grupy zdrowych ochotników, z których jedna przyjmuje lek oryginalny, a następnie bionastępczy, a druga — lek bionastępczy, a następnie oryginalny przez ten sam okres czasu).

Badania skuteczności i bezpieczeństwa w docelowej grupie terapeutycznej, a więc — w przypadku erytropoetyny alfa — u pacjentów z niedokrwistością nerkopochodną lub w przebiegu zaawansowanych chorób nowotworowych. W tej fazie pracy nad lekiem prowadzi się badania według protokołu podwójnie zaślepionej próby randomizowanej, gdzie jedna grupa pacjentów otrzymuje lek oryginalny, a druga — bionastępczy w równoważnych dawkach, przy czym ani osoba podająca preparat, ani sprawująca bezpośrednią opieką nad pacjentem, ani sam pacjent nie znają typu otrzymywanego preparatu, a przydział do grupy badanej odbywa się w sposób losowy. Od preparatu bionastępczego dopuszczonego na rynek europejski wymaga się nie mniej niż dwóch tego rodzaju badań. Wykazanie jednakowej skuteczności i bezpieczeństwa dwóch preparatów w tego typu badaniach w zasadzie przesądza o ich biorównoważności (z jednym istotnym zastrzeżeniem, o którym poniżej). Należy podkreślić, że na tym etapie w przypadku leków bionastępczych dopuszczalne jest jeszcze jedno ułatwienie dotyczące rejestracji leku. Można mianowicie pominąć etap poszukiwania skutecznej dawki: w procesie rozwoju leku innowacyjnego bardzo precyzyjnie „miarękuje się” dawki, aby ustalić dawkę wstępną, sposób jej zwiększania, dawkę podtrzymującą, zasady obniżania dawki i odstawiania leku; etap ten można pominąć w przypadku leku bionastępczego — zgodność obu leków na poprzednich etapach pozwala na przyjęcie identycznych zasad dawkowania dla preparatu bionastępczego.

Z oczywistych przyczyn jeden aspekt bezpieczeństwa leku bionastępczego nie może zostać zidentyfikowany na żadnym z opisanych powyżej etapów: jest to długofalowe bezpieczeństwo, zwłaszcza w aspekcie immunogenności. Tu decyduje rosnący czas ekspozycji na lek dużych grup pacjentów oraz proces monitorowania i zgłaszania zdarzeń niepożądanych już po formalnym zarejestrowaniu i dopuszczeniu leku na rynek. Jak wiadomo, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek, która wystąpiła na pewnym etapie stosowania oryginalnej erytropoetyny alfa, nie została zidentyfikowana w badaniach klinicznych, lecz dzięki skrupulatnemu monitorowaniu i zgłaszaniu przez lekarzy stosujących lek epizodów ciężkiej, odpornej na terapię niedokrwistości pojawiającej się podczas leczenia. Wyrazem odpowiedzialności i dotrzymywania wysokich standardów przez firmy farmaceutyczne jest wnikliwe śledzenie

►►Pierwszemu etapowi procesu przyświeca naczelna zasada, mówiąca o tym, że „mikroheterogenność” produktu może przełożyć się na znaczące różnice biologiczne◀◀

▶▶ Identyczne preparaty biologiczne nie powinny być stosowane zamiennie bez jednoznacznego zlecenia lekarskiego ◀◀

losów swoich produktów (zwłaszcza biologicznych) po zarejestrowaniu (procesy określane mianem *post-marketing surveillance* i *pharmacovigilance*) [9]. Tylko w ten sposób można w „realnym życiu” wykryć nieoczekiwane problemy z lekiem, po części wynikające z liczby osób ekspozowanych na lek „niezbędnych” do zaistnienia (rzadkiego) powikłania, po części natomiast (i to był przypadek Eprexu®) — ze zmian w formule leku [10].

W nawiązaniu do procedury badania biorównoważności leków biologicznych dopuszczalne są dwa podejścia: rzeczywistej biorównoważności (lek jest niemal dokładnie taki sam, nie gorszy i nie lepszy od oryginału) oraz tzw. *non-inferiority* (lek nie jest gorszy od oryginalnego, ale być może jest od niego lepszy). To drugie podejście jest bardziej liberalne, ponieważ pozwala na zarejestrowanie leku biologicznego o nieco większej niż oryginał sile działania, jako tożsamego z innowacyjnym (pod warunkiem, że ma akceptowalny profil działań niepożądanych). Precyzyjna weryfikacja leku bionastępczego na wcześniejszych etapach z dużym prawdopodobieństwem eliminuje ryzyko otrzymania produktu o znacząco wyższej lub niższej skuteczności od oryginału; niemniej jednak możliwe jest powstanie leku w założeniu bionastępczego, który mógłby okazać się na tyle skuteczniejszy od oryginału, że musiałby być rejestrowany jako innowacyjny [8].

Okazuje się, że istnieją leki, które lokują się w środku pomiędzy klasycznym „generykiem” a skomplikowanym preparatem biologicznym o złożonej strukturze. Przykładem jest octan glatirameru, coraz powszechniej stosowany w terapii stwardnienia rozsianego. Jest to syntetyczna mieszanina niepoliczalnej liczby heterogennych polipeptydów, zbudowanych jednak zaledwie z czterech aminokwasów (kwas glutaminowy, alanina, lizyna i tyrozyna; średni ciężar cząsteczkowy polimeru to 6,4 kDa). Okazuje się jednak, że pomimo kilku prób do tej pory nie udało się zsyntetyzować leku, który miałby własności podobne do oryginału. Być może w odniesieniu do tego typu substancji „następczych” właściwa byłaby nazwa „biogeneryk”. Również pozornie bardzo prosta cząsteczka, jaką jest cukrowcowy kompleks żelaza podawanego dożylnie (oryginalny preparat Venofer) jest także niesłychanie trudny do odtworzenia przez innych producentów. Stąd postulat, aby niektóre „proste” preparaty również były rejestrowane na drodze przewidzianej dla leków bionastępczych [11].

CZY LEK BIONASTĘPCZY GWARANTUJE BEZPIECZEŃSTWO TERAPII?

Na postawione powyżej pytanie można odpowiedzieć, że lek bionastępczy i innowacyjny preparat oryginalny są jednakowo bezpieczne (pamiętając, że w medycynie w żadnym przypadku nie udziela się stuprocentowych gwarancji). Ważne jest jednak spełnienie jednego warunku — by był to lek stosowany przez firmę przestrzegającą standardów i rejestrującą go według procedur zatwierdzonych przez EMA. Należy także pamiętać o wspomnianym zastrzeżeniu — leki bionastępcze muszą stopniowo zdobywać zaufanie dotyczące braku istotnej immunogenności, które osiągają wraz z wydłużającym się czasem ich stosowania i liczbą leczonych pacjentów (ale innej drogi nie ma).

Identyczne preparaty biologiczne nie powinny być stosowane zamiennie bez jednoznacznego zlecenia lekarskiego. Nawet zakładając, że dwa lub trzy różne preparaty tego samego aktywnego hormonu są uznane za biorównoważne, każdorazowa zmiana musi być dokonywana na wyraźne zlecenie lekarza (z zastosowaniem formuły „nie zamieniać”, bez możliwości podania najtańszego dostępnego produktu), a fakt ten — odnotowany w dokumentacji medycznej pacjenta [12]. Wydając takie zalecenie EMA ma na względzie przede wszystkim śledzenie losów pacjenta w zależności od ekspozycji na konkretny preparat (różne produkty, zawierające tą samą aktywną cząsteczkę). Jest to jedno z istotnych doświadczeń związanych z wybiórczą aplazją czerwonokrwinkową — sekwencyjne leczenie i wielokrotne zmiany pomiędzy erytropoetyną α , erytropoetyną β i darbepoetyną α w poszczególnych przypadkach w istotny sposób utrudniały zidentyfikowanie rzeczywistej przyczyny tego powikłania [10].

Należy pamiętać, że za grupą zarejestrowanych leków bionastępczych kryją się także te preparaty, które nie przeszły wieloetapowego procesu rejestracji i zostały w efekcie odrzucone (niedopuszczone na rynek). Los taki w ostatnim czasie spotkał bionastępcze preparaty interferonów (α i 1β) oraz nie mniej niż trzy preparaty insuliny. Należy również przyznać, że chociażby wśród erytropoetyk zastosowanych między innymi w Ameryce Południowej, na Kubie oraz w niektórych krajach Azji i Afryki identyfikowano preparaty charakteryzujące się znaczną zmiennością pomiędzy poszczególnymi partiami produktu, zwiększoną

liczbą izoform (glikoform — cząsteczek o różnym stopniu glikozylacji), produkty zanieczyszczone (nawet endotoksynami) oraz mające siłę działania od 30% niższej do ponad 220% wyższej w stosunku do deklarowanej [1, 5, 11].

LEKI BIONASTĘPCZE — FARMAKOEKONOMIKA

Biorąc pod uwagę minimalne nakłady związane z wprowadzeniem na rynek generyku jego rzeczywisty koszt wytworzenia może być nawet o 80% niższy od ceny oryginalnego leku. Skomplikowany proces rejestracyjny i wymagany reżim jakościowy powodują, że koszt produkcji leku bionastępczego może zostać obniżony o około 15–30% w stosunku do oryginału. Jest to nadal różnica pozwalająca na istotne obniżenie ceny rynkowej. Na korzyści finansowe związane z wprowadzaniem leków bionastępczych składa się z jednej strony ich niższa cena, z drugiej natomiast — redukcja cen leków, w stosunku do których stanowią one konkurencję [13]. Uwzględniając obie te składowe pierwszy rok stosowania Binocritu® w Niemczech przełożył się na oszczędności wynoszące około 60 milionów euro. Potrzeba oszczędności odbija się na praktyce terapii niedokrwistości na całym świecie. Kilka tygodni temu w portalu internetowym *Medscape* znany badacz niedokrwistości nerkopochodnej, Prof. Jeffrey Berns z Filadelfii, skomentował dane USRDS, które z kolei opublikowała opinio-twórcza gazeta „New York Times”. Okazało się, że w 2011 roku w Stanach Zjednoczonych zużycie czynników stymulujących erytropoezę zmniejszyło się o około 20%, natomiast liczba przetoczeń krwi u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wzrosła o 22%. Prof. Berns łączy to zjawisko z silną presją finansową wywieraną na środowisko medyczne oraz wprowadzenie zasady finansowania terapii nerkozastępczej określane jako *bundle payment* (w istocie przypominające zasady stosowane przez polski NFZ — całkowita stawka za terapię, w której zmieścić trzeba dializę, leczenie niedokrwistości, amortyzację sprzętu, koszty transportu itd., zamiast osobnego płacenia za każdy z tych elementów). Według cytowanego eksperta opieka dializacyjna w Stanach Zjednoczonych może w ten sposób cofnąć się o kilka dekad, do ery leczenia niedokrwistości transfuzjami i androgenami. Niewykluczone, że będzie to jeden z istotnych powodów otwarcia się Stanów Zjednoczonych na preparaty bionastępcze w terapii niedokrwistości,

zwłaszcza wobec jednoznacznych zagrożeń związanych z przetoczeniami krwi w omawianej grupie pacjentów [14].

Niektórzy autorzy zwracają uwagę na dwie niezwykle ciekawe konsekwencje wprowadzania leków bionastępczych. Pierwsza to możliwość uwzględniania w procesie ich wytwarzania najnowszych osiągnięć technologicznych, które nie są już możliwe do wprowadzenia w „zamkniętych” jakiś czas temu technologiach produkcji oryginałów. Drugi aspekt to pobudzanie postępu w medycynie — wprowadzenie leku bionastępczego skłania wiele firm innowacyjnych do „ucieczki do przodu” i poszukiwania nowych, oryginalnych sposobów terapii choroby. Przykładem w obszarze niedokrwistości nerkopochodnej może być chociażby wprowadzenie pegylowanej erytropoetyny β lub peginezatydu [15, 16].

DOŚWIADCZENIE KLINICZNE Z BIONASTĘPCZĄ ERYTROPOETYNĄ α — PREPARATEM BINOCRIT®

W artykule opublikowanym w „Forum Nefrologicznym” przed kilkoma miesiącami omówiono najważniejsze badania kliniczne poświęcone leкови Binocrit® [17]. W tym miejscu warto nadmienić, że po pięciu latach obecności na rynku europejskim lek jest stosowany w ponad 30 krajach, w badaniach fazy III nad jego skutecznością i bezpieczeństwem wzięło udział blisko 600 pacjentów, a w badaniach fazy IV — niemal 1700. W sumie w różnych badaniach klinicznych poświęconych bionastępczej Epo α znanej jako Binocrit® leczono ponad 5000 pacjentów, a łączna ekspozycja na lek w codziennej terapii niedokrwistości przekroczyła 135 000 pacjentolat. Z dostępnych danych wiadomo, że obecnie w Polsce ponad 1700 pacjentów z niedokrwistością nerkopochodną jest leczonych za pomocą Binocritu®. Jednocześnie dla porównania w Europie w chwili obecnej z terapii tym lekiem korzysta około 80 000, z czego połowa w Niemczech. Nawiązując do doświadczeń klinicznych z użyciem tego leku warto omówić bardziej szczegółowo wyniki prospektywnych, wielo-środkowych badań, o których wspomniano w poprzednim opracowaniu, ale wówczas dostępne były jedynie dane zaprezentowane w formie streszczenia i plakatu na Kongresie *American Society of Nephrology* w Denver. Niedawno w „Clinical Nephrology” ukazała się natomiast pełna publikacja zawierająca szczegółową analizę sześciomiesięcznych obserwacji

przeprowadzonych w 10 krajach europejskich (Austria, Bułgaria, Francja, Macedonia, Niemcy, Polska, Rosja, Rumunia, Ukraina, Włochy) pod kierunkiem dwóch uznanych powszechnie za autorytety w świecie nefrologicznym prof. Waltera Hörla z Wiednia oraz prof. Francesco Locatello z Lecce [18]. W badaniu uczestniczyło łącznie piętnaście polskich ośrodków nefrologicznych, w których leczono 220 pacjentów z niedokrwistością nerkopochodną. Stanowiło to największą po Niemczech (701 pacjentów) grupę poddanych badaniom i obejmowało prawie 8% ogółu badanych. Zasadniczym celem tych badań było porównanie efektywności terapii Binocritem® z zastosowanymi uprzednio preparatami erytropoetycznymi (Eprex®, Neorecormon® oraz Aranesp®) oraz jednocześnie ocena bezpieczeństwa leczenia, która pozostawała pod nadzorem specjalnej grupy ekspertów medycznych. Należy zwrócić uwagę na fakt, że do badania kwalifikowano pacjentów zarówno z wyjściowo niskim, jak też z zadowalającymi stężeniami Hb w surowicy. Jednocześnie jest to jedno z niewielu badań, w których dokonywano konwersji zarówno z krótko — jak też z długodziałających ESA (*erythropoiesis stimulating agents*). W założeniach badania było utrzymanie stężenia Hb w zakresie 10–12 g/dl. Średnie stężenie w czasie sześciomiesięcznej obserwacji utrzymywało się w bardzo wąskim przedziale 11,2–11,3 g/dl. Warto podkreślić, że w kolejnych miesiącach systematycznie zwiększała się proporcja chorych, u których utrzymywało się stężenie Hb w zakładanym zakresie z 57,5% wyjściowo, poprzez 59,7% w drugim miesiącu, 64,1% w czwartym miesiącu, do 66,8% w szóstym miesiącu obserwacji. Powyższe wyniki osiągnięto, utrzymując dużą stabilność dawek Binocritu®, ekwiwalentne do podawanej poprzednio dawki ESA, co dotyczyło pacjentów otrzymujących wcześniej stosowane preparaty dożylnie. Natomiast u pacjentów uprzednio leczonych z zastosowaniem drogi podskórnej obserwowano w trakcie badania znamieny 13-procentowy wzrost dawki leku po zamianie na dożylnie stosowany Binocrit®. Nie jest to zaskakująca obserwacja, jeśli weźmie się pod uwagę znane wcześniej fakty dotyczące różnic w farmakodynamice leku związanej głównie z wydłużeniem czasu półtrwania w przypadku jego stosowania drogą podskórną [19, 20]. Jest to zjawisko opisane wcześniej i znane z praktyki klinicznej. Ciekawe informacje i porównania w tym zakresie mogłyby przynieść zakończone przedwcześnie badania nad podskórnym stosowaniem Binocritu® [21]. Należy w tym miej-

scu przypomnieć, że zostało ono przerwane z powodu pojawienia się cech PRCA u dwóch pacjentów uczestniczących we wspomnianym badaniu. Jak się okazało po serii badań przeprowadzonych przez specjalistyczny zespół biofarmaceutów i biotechnologów we współpracy ze znanymi ekspertami klinicznymi w osobach prof. Nicole Casedewall, Gerarda Londona i Iana Macdougall, wystąpienie tego groźnego powikłania nie miało związku z samym lekiem, ale z rozpuszczalnym tungstenem używanym do produkcji ampułkostrzykawk [10]. Można zatem zakładać, że sprawa podskórnego podawania Binocritu® będzie miała swój dalszy ciąg. Wracając do omawianego badania, ogólnie można stwierdzić, że częstość poszczególnych działań niepożądanych, które można bezpośrednio lub pośrednio wiązać z działaniami ESA nie różniła się od obserwowanych przy stosowaniu poprzednich preparatów. Nie stwierdzono także przypadków immunogenności w ciągu, jak podsumowano, 770 pacjentolat przyjmowania Binocritu®. Ogólny wniosek wypływający z tego badania to potwierdzenie wcześniej stwierdzonego faktu, że Binocrit® to efektywny i bezpieczny w stosowaniu preparat ESA stanowiący alternatywę terapeutyczną dla innych leków z tej grupy.

LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI NERKOPOCHODNEJ — TEORIA VERSUS PRAKTYKA

Cele, które stawiało przed sobą środowisko nefrologiczne w zakresie leczenia niedokrwistości nerkopochodnej, zmieniały się wielokrotnie w ciągu ostatnich kilkunastu lat. Wraz z coraz większą dostępnością ESA coraz śmielej zaczęto dążyć do niemal całkowitego wyrównania stężenia Hb do wartości obserwowanych u ludzi zdrowych (13–14 g/dl). Przesłanki, którymi się kierowano przy tego rodzaju myśleniu, były oparte na założeniu, że normalizacja Hb powinna mieć działanie kardioochronne [22–25]. Wiadomo natomiast, że choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonu wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), szczególnie w stadium schyłkowej niewydolności nerek [24, 26]. Pierwszym ostrzeżeniem, które postawiło poważny znak zapytania nad słusznością tego typu poglądu stało się badania Besaraba i wsp. Warto przypomnieć, że badanie to przerwano z powodu wystąpienia większej liczby zgonów u pacjentów ze zbliżonym do prawidłowego stężenia Hb [27]. Wyniki kolejnych

►► Ogólny wniosek wypływający z tego badania to potwierdzenie wcześniej stwierdzonego faktu, że Binocrit® to efektywny i bezpieczny w stosowaniu preparat ESA stanowiący alternatywę terapeutyczną dla innych leków z tej grupy◄◄

badań, takich jak te o akronimach CHOIR, CREATE czy ACORD, także pogłębiały wątpliwości co do celowości dążenia do pełnej normalizacji podczas leczenia niedokrwistości nerkopochodnej [20, 28–31]. Natomiast istną burzę w tym zakresie wzbudziło opublikowanie wyników badania *The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy* (TREAT). Okazało się bowiem, że wyrównywanie niedokrwistości za pomocą ESA (w tym przypadku była to darbepoetyna) nie zmniejsza śmiertelności i postępu PChN u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek wywołanych nefropatią cukrzycową [32]. Na dodatek okazało się, że wśród chorych uczestniczących w tym badaniu nowotwory występowały częściej niż w grupie kontrolnej. Powstały wątpliwości, które wręcz nawiązywały do znanego zadawanego przez Hamleta pytania, przy czym w tym wypadku nie chodziło o „być czy nie być” terapii przy użyciu ESA, ale „leczyć czy nie leczyć” [33–35]. Po burzliwym okresie dyskusji, które prowadziły różne grona ekspertów, ustalono, że nie można rezygnować z niewątpliwego dobrodziejstwa, jakie niesie za sobą możliwość wyrównywania niedokrwistości. Trzeba sobie uświadomić, że w dysputach tych uczestniczyli także pacjenci, którzy sami na sobie mieli okazję porównać życie przed i podczas stosowania ESA [36, 37]. Ogólny konsensus osiągnięty w tym zakresie zakłada utrzymanie zdroworozsądkowych zasad leczenia niedokrwistości nerkopochodnej także z użyciem ESA w przypadku obniżenia Hb poniżej 9 g/dl, z dążeniem do utrzymania Hb w granicach 10–12 g/dl [38]. Podobne stanowisko w tym zakresie na potrzeby krajowe zaprezentowało także polskie grono ekspertów [39, 40]. Potrzebna była jednocześnie reedukacja społeczności medycznej w tym zakresie i wprowadzenie nowych zasad leczenia niedokrwistości. Jak zawsze w tego typu przypadkach konieczne jest sprawdzenie skuteczności wydanych zaleceń oraz ich implementacji w codziennej praktyce. Badanie, które zostało zaplanowane dla sprawdzenia, na jakich wzorcach jest oparta obecna praktyka leczenia niedokrwistości w tak zwanej erze *post-TREAT*, jest studium kliniczne *MONITOR-CKD5 Study* [41, 42].

Głównym sponsorem tego badania jest firma Sandoz i w założeniu jest to prospektywne, nieinterwencyjne studium farmakoekonomiczne. Ma ono charakter paneuropejski, ponieważ uczestniczy w nim 150 centrów nefrologicznych z 11 krajów europejskich. Ogółem w badaniu ma wziąć udział 2000 pacjentów, a łączny czas

Tabela 1. Zalecenie wymieniane jako najbardziej przydatne przez nefrologów uczestniczących w badaniu MONITOR-CKD5

Zalecenie	Odsetek uczestników
KDIGO <i>Kidney Disease Improvement Global Outcomes</i>	~90%
KDOQI — 2007 <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> (Stany Zjednoczone)	> 70%
European Best Practice Guidelines	> 60%
Lokalne, krajowe zalecenia	> 40%
Stanowisko Grupy Roboczej <i>European Best Practice</i>	> 30%

osób pozostających na leczeniu Binocritem® ma wynosić 324 miesiące. Jak wspomniano, głównym celem badania jest to, na ile zmieniły się poglądy lekarzy nefrologów na temat celów leczenia niedokrwistości nerkopochodnej, w szczególności w różnych grupach pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek o zwiększonym ryzyku. Należy tu wymienić pacjentów z cukrzycą, z chorobami układu sercowo-naczyniowego, osoby w podeszłym wieku oraz chorych z przebyłym nowotworem. Jednocześnie porównaniu będą podlegać wspomniane wyżej poglądy w odniesieniu do zasad stosowanych w praktyce. Dodatkowym celem jest ocena częstości hospitalizacji, powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz śmiertelności w ciągu dwuletniej obserwacji. Ocenie mają podlegać także czynniki wpływające na jakość i wyniki leczenia zależne od pacjentów oraz od warunków i obyczajów panujących w danym ośrodku. Badanie jest aktualnie w toku, a pierwsze, bardzo wstępne wyniki zostały przedstawione podczas sesji plakatowej na tegorocznym Kongresie *European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association* w Paryżu [41, 42]. Obecna analiza pozwoliła na porównanie postaw 122 nefrologów z 64 ośrodków oraz wyjściowych badań dotyczących 1197 pacjentów, którzy zostali do chwili tej analizy rekrutowani do uczestnictwa w badaniu. W tabeli 1 przedstawiono odsetek lekarzy nefrologów, którzy posługują się różnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia niedokrwistości. Zwraća uwagę fakt, że prawie 90% respondentów największym zaufaniem obdarza zalecenia *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), czyli międzynarodowej grupy eks-

►►Konsensus zakłada utrzymanie zdroworozsądkowych zasad leczenia niedokrwistości nerkopochodnej także z użyciem ESA w przypadku obniżenia Hb poniżej 9 g/dl, z dążeniem do utrzymania Hb w granicach 10–12 g/dl◀◀

Tabela 2. Porównanie poglądów nefrologów na temat docelowego stężenia hemoglobiny u chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka ze stosowaną przez nich praktyką kliniczną (na podstawie wstępnych wyników badania MONITOR-CKD 5)

Grupa chorych zwiększonego ryzyka	Docelowe stężenie Hb < 12 g/dl	
	Według wskazań nefrologów	W przeprowadzonych badaniach wyjściowych
Chorzy po przebyłym zawale	100%	< 20%
Osoby w podeszłym wieku	100%	20%
Pacjenci po przebytej chorobie nowotworowej	> 90%	> 20%
Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego	90%	< 20%
Chorzy z nadciśnieniem tętniczym	100%	< 20%
Pacjenci z cukrzycą	> 90%	> 20%
Chorzy bez dodatkowych obciążeń w wieku < 50 lat	> 60%	> 10%

pertów działających pod auspicjami *International Society of Nephrology*. Mimo że badanie odbywa się w Europie, jedynie 60% lekarzy opiera swoje sądy na zaleceniach europejskich (*European Renal Best Practice Guidelines*), a niespełna 40% sięga po najbardziej aktualne *Working Group of European Renal Best Practice*. Prawie połowa uczestniczących w badaniu lekarzy powołuje się także na lokalne zalecenia opracowywane przez krajowych ekspertów. Jak widać z przedstawionego zestawienia wielu respondentów sięga po kilka zaleceń zapewne w celu sprawdzenia ich wiarygodności. Prawie 90% badanych uważa, że powinno obowiązywać jedno docelowe stężenie Hb. Ciekawa jest natomiast stratyfikacja poglądów na docelowe stężenie Hb wśród respondentów, ponieważ 2% uważa, że powinno ono wynosić < 10 g/dl, 25% — 10–10,9 g/dl, 63% — 11–11,9 g/dl, a 10% wciąż powyżej 12 g/dl. Zdaniem biorących udział w badaniu stężenie Hb, które ma być wskazaniem do rozpoczęcia leczenia niedokrwistości za pomocą przetoczenia krwi, powinno wynosić $7,4 \pm 0,8$ g/dl. Natomiast wskazaniem do rozpoczęcia terapii ESA powinno być stężenie Hb równe $9,9 \pm 0,7$ g/dl. Ciekawe wyniki przynoszą dane dotyczące poglądów wypowiadających się lekarzy na temat docelowych stężeń Hb u pacjentów z grup zwiększonego ryzyka. Jak wynika z danych zaprezentowanych w tabeli 2, prawie 45% respondentów w przypadku cukrzycy do ponad 60% w przypadku przebytego przez pacjenta incydentu udaru mózgu uważa, że docelowe stężenie Hb w grupach ryzyka winno być utrzy-

mywane w granicach 10–10,9 g/dl, czyli zdecydowanie poniżej 12 g/dl. Niezwykle zaskakująco wobec takich sądów wypadają wyniki końcowych badań przeprowadzonych u pacjentów pozostających pod opieką lekarzy, którzy wcześniej przedstawili wymienione sądy. Okazuje się bowiem, że we wszystkich wskazanych w tabeli 2 pacjentów zaliczanych do grup ryzyka stężenie Hb wynosi 12 g/dl lub powyżej u ponad 80% badanych. Warto w tym miejscu przytoczyć dane z Polskiego Rejestru Dializy Otrzewnowej. Okazało się bowiem, że wśród 782 osób poddawanych dializoterapii otrzewnowej, którzy byli w 2011 roku leczeni ESA, średnie stężenie Hb wynosiło 11,35 g/dl, a u 13% z nich było wyższe niż 12 g/dl. Oznacza to w sposób jasny, że słuszne skądinąd deklaracje dotyczące wprowadzenia nowych zasad niedokrwistości nerkopochodnej rozmijają się z życiem. Być może znajdujemy się obecnie w fazie swoistego martwego punktu, w którym jeszcze przysłowiowe „miecze nie zostały przekute na lemiesz”. Tak czy inaczej są to bardzo ciekawe informacje oraz wyjściowe dane, które zapewne będą się zmieniać w czasie dalszego trwania badania MONITOR CKD-5. Należy mieć tylko nadzieję, że kierunek zmian będzie zgodny z obecnie obowiązującymi zasadami leczenia niedokrwistości nerkopochodnej. Z drugiej strony można przewidywać, że leki bionastępcze, które w codziennej praktyce potwierdzają swoją wiarygodność w postaci efektywności i bezpieczeństwa porównywalnych do leków oryginalnych z przyczyn farmakoekonomicznych, będą znajdowały coraz szersze zastosowanie [12, 13, 43].

STRESZCZENIE

Niedokrwistość nerkopochodna jest jednym z głównych powikłań klinicznych rozwijających się u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Po wyrównaniu niedoborów żelaza, kwasu foliowego i ograniczeniu działania innych czynników sprawczych niedokrwistości leczenie za pomocą środków stymulujących erytropoezę (ESA) jest standardem od ponad dwudziestu pięciu lat. Istnieje kilka oryginalnych preparatów ESA, natomiast w ostatnich latach pojawiło się wiele leków bionastępczych z tej grupy, co po sprawdzeniu wiarygodności i bezpieczeństwa, prowadzi wprost do korzystnych następstw farmakoeconomicznych i obniżenia kosztów leczenia. Przykładem takiego leku bionastępczego jest preparat erytropoetyny α — Binocrit®. W pracy omówiono szczegółowo badanie, w którym poddano analizie efektywność oraz bezpieczeństwo stosowania tego leku u 1500 pacjentów w dziesięciu krajach europejskich. Potwierdzono w nim, że Binocrit® to efektywny i bezpieczny w stosowaniu preparat ESA stanowiący alternatywę terapeutyczną dla innych leków z tej grupy. Nic zatem dziwnego, że obecnie w Polsce łącznie za pomocą tego preparatu leczonych jest ponad 1700 chorych ze schyłkowym stadium PChN, a w całej Europie dotyczy to ponad 80 000 osób.

Drugi problem, na który zwrócono uwagę w niniejszym opracowaniu, to wciąż istniejąca dyskrepancja pomiędzy teorią a praktyką w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej. W tak zwanej erze po badaniu o akronimie TREAT ustalono powszechnie, że docelowe stężenie Hb należy utrzymywać w granicach 10–12 g/dl, a szczególnie dotyczy to osób z dodatkowymi czynnikami ryzyka (chorzy po udarze mózgowym, ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, z cukrzycą bądź osoby w podeszłym wieku). U tych osób zdecydowanie nie powinno się przekraczać granicy 12 g/dl. Taką opinię prezentowała także zdecydowana większość indagowanych o to prawie 1200 nefrologów z 11 krajów europejskich w ramach wstępnej analizy badania MONITOR-CKD5. Jednak przy sprawdzeniu wyjściowych wyników tego badania okazało się, że niemal u 80% pacjentów należących do wymienionych grup ryzyka stężenie Hb przekracza omawianą granicę. Oznacza to, że wciąż potrzebna jest pogłębiona reedukacja społeczności medycznej w tym zakresie i można mieć nadzieję, że po zakończeniu dwuletniej obserwacji w ramach badania MONITOR-CKD5 okaże się, że istotnie zalecenia i opinie są zgodne z codzienną praktyką terapeutyczną.

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 3, 273–282

Słowa kluczowe: niedokrwistość nerkopochodna, leki bionastępcze, cele terapii

1. Jelkmann W. Biosimilar epoietins and other 'follow-on' biologics: update on the European experience. *Am. J. Hematol.* 2010; 85: 771–780.
2. Thurman J.M. Therapeutic regulation of complement in patients with renal disease - where is the promise? *Clin. Nephrol.* 2012; 77: 413–423.
3. Smith S.G., Watson B., Clark G., Gauvreau G.M. Eculizumab for treatment of asthma. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2012; 12: 529–537.
4. Loos S., Ahlenstiel T., Kranz B. i wsp. An outbreak of Shiga-toxin producing *E. coli* O104:H4 Hemolytic Uremic Syndrome (STEC-HUS) in Germany: presentation and short-term outcome in children. *Clin Infect Dis.* 2012; w druku.
5. Ahmed I., Kaspar B., Sharma U. Biosimilars: impact of biologic product life cycle and European experience on the regulatory trajectory in the United States. *Clin. Ther.* 2012; 34: 400–419.
6. Berghout A. Clinical programs in the development of similar biotherapeutic products: rationale and general principles. *Biologicals* 2011; 39: 293–296.
7. Nowicki M. Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press. Res.* 2007; 30: 267–272.
8. Njue C. Statistical considerations for confirmatory clinical trials for similar biotherapeutic products. *Biologicals* 2011; 39: 266–269.
9. Zuñiga L., Calvo B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2010; 19: 661–669.
10. Maccougall I.C., Roger S.D., de Francisco A. i wsp. Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights. *Kidney Int.* 2012; w druku.
11. Schellekens H., Moors E. Clinical comparability and European biosimilar regulations. *Nature Biotechnol.* 2010; 28: 28–31.
12. Pritchard N. Are the biosimilar medications the way forward? A review of their use and efficacy. *Br. J. Renal. Med.* 2011; 16: 7–10.
13. Goldsmith D, Gesualdo L. Biosimilar epoetins in nephrology — where are we now? *Eur. Nephrol.* 2012; 6: 21–24.
14. Tanhehco Y.C., Berns J.S. Red blood cell transfusion risks in patients with end-stage renal disease. *Semin. Dial.* 2012; w druku.
15. Schiestl M. A biosimilar industry view on the implementation of the WHO guidelines on evaluating similar biotherapeutic products. *Biologicals* 2011; 39: 297–299.
16. Del Vecchio L., Locatelli F. New treatment approaches in chronic kidney disease-associated anaemia. *Eur. Nephrol.* 2011; 5: 108–111.
17. Stompór T., Calka A., Gellert R. i wsp. **Binocrit — bionastępcza erytropoetyna alfa w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej.** *Forum Nefrol.* 2011; 4: 277–283.
18. Hörl W.H., Locatelli F., Haag-Weber M. i wsp. Prospective multicenter study of HX757 (biosimilar epoetin- β) in patients with chronic kidney disease applying a target hemoglobin of 10–12 g/dl. *Clin. Nephrol* 2012; 78: 24–32.
19. Locatelli F., Nissenson A.R., Barrett B.J. i wsp. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), *Kidney Int.* 2008; 74: 1237.

Piśmiennictwo

20. Rutkowski B. Aktualne problemy w rozpoznawaniu i terapii niedokrwistości nerkopochodnej. *Forum Nefrol.* 2010; 4: 291–297.
21. Haag-Weber M., Eckardt K.-U., Hörl W.H. i wsp. Safety, immunogenicity and efficacy of subcutaneous biosimilar epoetin alfa (HX575) in non-dialysis patients with renal anaemia: a multi-centre, randomised, double-blind study. *Clin. Nephrol.* 2012; 77: 8–17.
22. Pascual J., Teruel J.L., Moya J.L. i wsp. Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: a prospective study. *Clin. Nephrol.* 1991; 35: 280–287.
23. Massimetti C., Pontillo D., Feriozzi S. i wsp. **Impact of human erythropoietin treatment on left ventricular hypertrophy and cardiac function in dialysis patients.** *Blood Purif.* 1998; 16: 317–324.
24. Collins A.J., Li S., St Peter W. i wsp. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36–39%. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2465–2473.
25. Couchoud C.M., Moranne O., Frimat L. i wsp. Association between comorbidities, treatment choice and outcome in the elderly with end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 3246–3254.
26. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce — 2009, Polski Rejestr Nefrologiczny, Gdańsk 2012.
27. Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. i wsp. The effect of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 584–590.
28. Druke T.B., Locatelli F., Clyne N. i wsp. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2071–2084.
29. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. i wsp. **Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease.** *N. Eng. J. Med.* 2006; 355: 2085–2098.
30. Ritz E., Laville M., Bilous R.W. i wsp. Anemia Correction in Diabetes Study Investigators. Target level for haemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary result of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 194.
31. Małyszko J., Niedokrwistość w chorobach nerek — spojrzenie po CHOIR, CREATE I ACORD. *Nefrol. Dial. Pol.* 2009; 13: 5–9.
32. Pfeffer M.A., Burdman E.A., Chen C.Y. i wsp. **A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease.** *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2019–2032.
33. Więcek A. To TREAT or not to TREAT—that is the question. *Nature Reviews Nephrology* 2010; 6: 254–255.
34. Tsubakihara Y. To treat or not to treat renal anemia of chronic kidney disease patients? *Ther. Apher. Dial.* 2010; 14: 235–239.
35. Goldsmith D., Covic A. Time to Reconsider Evidence for Anaemia Treatment (TREAT) = Essential Safety Arguments (ESA). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 1734–1737.
36. Prisant A. TREAT versus treatment: a patient's view of a scientific interpretation. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55: A31–A32.
37. Agarwal R. Individualizing decision-making-resurrecting the doctor-patient relationship in the anemia debate. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5 (7): 1340–1346.
38. Locatelli F., Covic A., Eckardt K.U. i wsp. ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 348–354.
39. Rutkowski B., Więcek A., Nowicki M. i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące leczenia niedokrwistości nerkopochodnej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; 14: 11.
40. Rutkowski B., Więcek A., Durlik M.; z Grupą Ekspertów. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące aktualnych problemów diagnostyki i terapii zaburzeń układu czerwokrwinkowego u pacjentów po przeszczepieniu nerki. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; 14: 173–175.
41. Gesualdo L., Combe Ch., Covic A. i wsp. Risk-based individualization of target Hb in haemodialysis patients with renal anaemia in the post-TREAT era: physician-reported principles versus specified target Hb levels (MINOTOR-CKD5 STUDY). Poster presented at the 49th ERA-EDT A Congress, Paris, France, 2012.
42. London G., Zaoui P., Covic A. i wsp. **Characteristics of patients enrolled in the European MINOTOR-CKD5 pharmaco-epidemiological study of anaemia management with biosimilar epoetin alfa.** poster presented at the 49th ERA-EDT A Congress, Paris, France, 2012.
43. Grieb P. Krótkie kompendium na temat leków biopodobnych. *Forum Nefrol.* 2011; 193–197.