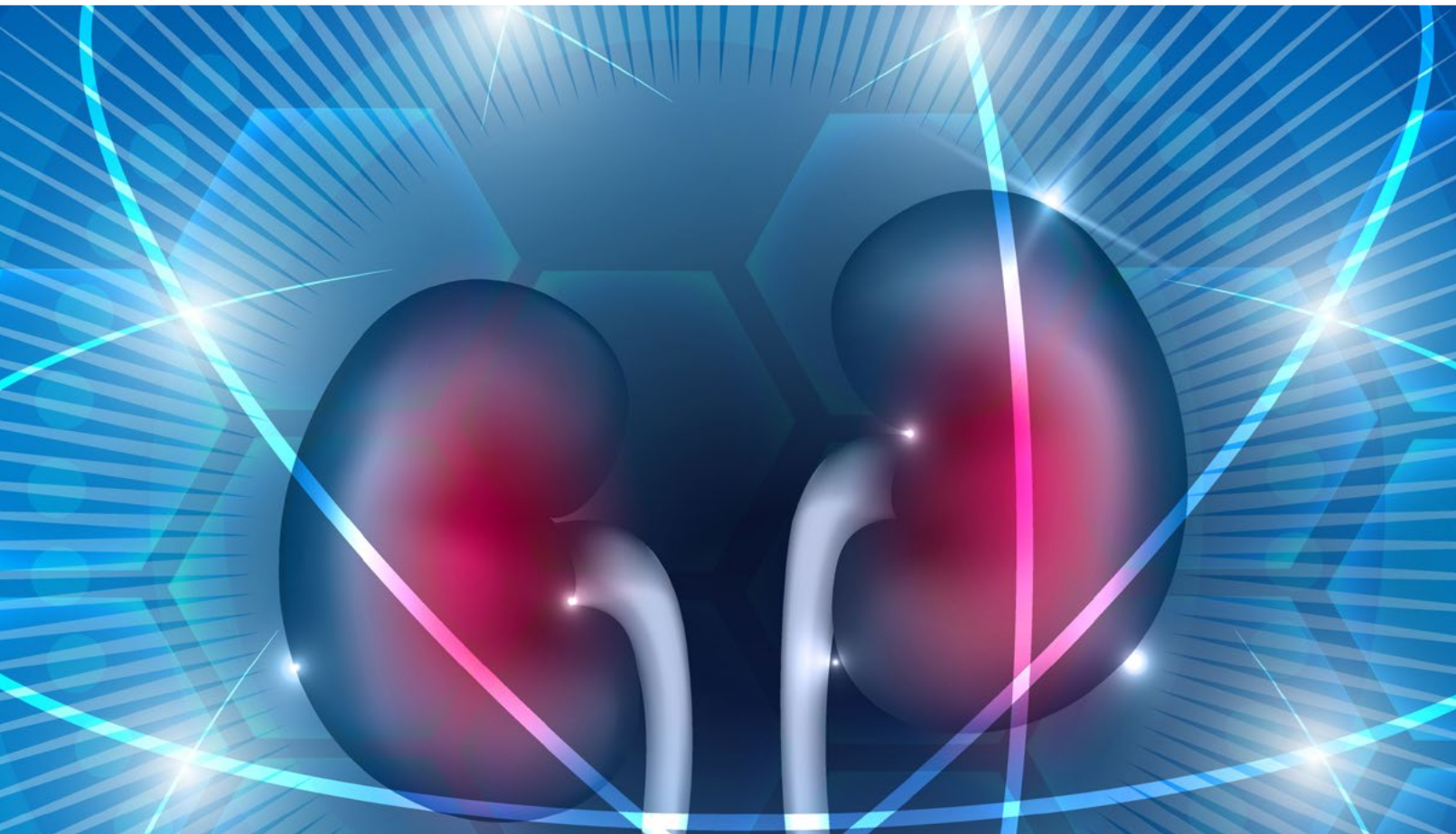

PROF. RYSZARD GELLERT: PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK ZABIJA CZĘŚCIEJ NIŻ RAK
str. 7

PROF. ALICJA DĘBSKA-ŚLIZIEŃ: DIETA NISKOBIAŁKOWA W LECZENIU ZACHOWAWCZYM PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK
str. 12

PROF. TOMASZ STOMPÓR: ADPKD – MOŻNA ODSUNĄĆ W CZASIE DIALIZOTERAPIĘ
str. 17

WYDANIE ELEKTRONICZNE

ŚWIAT LEKARZA 3D

MEDYCYNA ▪ FARMACJA ▪ NAUKA ▪ KULTURA ▪ PRAWO ▪ POLITYKA
NR 3(19)/3D/2022
DWUTYGODNIK

NEFROLOGIA I NEFROONKOLOGIA 2022

PROF. JOLANTA MAŁYSZKO: NIEDOKRWISTOŚĆ W PRZEWLEKŁEJ CHOROBIE NEREK

DR HAB. JAKUB ŻOŁNIEREK: KABOZANTYNIB W PIERWSZEJ LINII LECZENIA RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

Swixx BioPharma
Modern Medicines for All

Nowoczesne leczenie rzadkich chorób nerek

www.swixxbiopharma.com

Swixx Biopharma Sp. z o.o.
Regus Solec, ul. Solec 18/20
00-410 Warszawa
tel.: +48 22 460 07 20

PM-PL-2022-4-1114

FOT. ARCHIWUM PRYWATNE

Czekamy na decyzje

Pandemia COVID-19, epidemie chorób serca, cukrzycy, otyłości; tsunami nowotworów: o tym często się mówi, bardzo rzadko natomiast wspomina się o chorobie, na którą cierpi ponad 4,5 mln Polaków. Dane są wprost szokujące: jak mówi prof. Ryszard Gellert, pod którego patronatem ukazuje się to wydanie Świata Lekarza 3D – przewlekła choroba nerek skraca oczekiwaną dalszą długość życia o ok. 30 proc., a jeśli nie zacznie się jej leczyć, to nawet o 80 proc. 100-120 tys. osób w Polsce co roku umiera na przewlekłą chorobę nerek. Połowa osób, które dożywają schyłkowej niewydolności nerek, kiedy konieczne są dializy lub przeszczepienie nerki, nie wiedziała, że choruje.

Wszystkie te fakty to nie jest wiedza tajemna, są świetnie znane lekarzom, ale… nic się nie dzieje. Pacjenci długo się na nic nie skarżą, nie czują niepokojących objawów. Nefrolodzy od lat walczą o wprowadzenie programu badań przesiewowych w kierunku wykrywania przewlekłej choroby nerek. Wystarczy badanie ogólne moczu, morfologia i oznaczenie stężenia kreatyniny. Nic się jednak nie zmienia. – Ktoś musi wziąć na siebie nie tyle odpowiedzialność, ile satysfakcję z dobrego dbania o społeczeństwa, i zalecić realizację takiego programu. Może to wydłużyć średnią długość życia w Polsce o 2 lata – mówi prof. Gellert.

Czekamy na odważną decyzję. Postawienie diagnozy jest ważne nie tylko dlatego, że gdy chorują nerki, to choruje też serce, a właściwie cały organizm, ale również dlatego, że w Polsce jest dostępna większość leków, które potrafią chorobę hamować, jak też metody leczenia dietetycznego. Są więc sposoby, by uchronić pacjenta przed ciężką chorobą, dializami, koniecznością przeszczepienia nerki, a przede wszystkim przedwczesnym zgonem. Nie tylko w przewlekłej chorobie nerek, ale również m.in. w wielotorbielowatości nerek.

Nerki chorują też na nowotwory; i tu dla pacjentów dobra wiadomość: pojawiają się coraz skuteczniejsze leki, dzięki którym nawet rozsiany rak nerkowokomórkowy może stać się chorobą przewlekłą. Czekamy teraz na kolejną dobrą wiadomość, że te najnowocześniejsze leki będą dostępne dla polskich pacjentów. Podobnie jak profilaktyka przewlekłej choroby nerek.

Katarzyna Pinkosz,
redaktor prowadząca Świat Lekarza 3D

DZIĘKI POMOCY:

astellas

FRESENIUS KABI caring for life

IPSEN Innovation for patient care

Swixx BioPharma Modern Medicines for All

W NUMERZE

FOT. ARCHIWUM PRYWATNE

PROF. RYSZARD GELLERT: Przewlekła choroba nerek skraca oczekiwaną dalszą długość życia o ok. 30 proc. Połowa osób, które dożywają schyłkowej niewydolności nerek – gdy są już konieczne dializy lub przeszczepienie nerki – wcześniej nawet nie wiedziała, że choruje!

FOT. ARCHIWUM PRYWATNE

PROF. TOMASZ STOMPÓR: Nerki policystyczne mogą osiągać długość nawet 20 cm i więcej; w brzuchu zaczyna brakować miejsca na inne narządy wewnętrzne. U szczupłych pacjentów widać, jak powłoki brzuszne są uniesione przez bardzo duże, „rozpychające się" w brzuchu nerki.

FOT. ARCHIWUM PRYWATNE

PROF. JOLANTA MAŁYSZKO: Niedokrwistość w PChN rozwija się na skutek zaburzonej syntezy erytropoetyny, zaburzeń metabolizmu żelaza, zmniejszenia czasu przeżycia erytrocytów, toczących się stanów zapalnych, ale też utraty krwi.

NEFROLOGIA 2022

7 **Prof. Ryszard Gellert:** Przewlekła choroba nerek zabija częściej niż rak

10 **Prof. Tomasz Stompór:** Nerki są blisko serca

12 **Prof. Alicja Dębska-Ślizień:** Dieta niskobiałkowa w leczeniu zachowawczym przewlekłej choroby nerek

15 **Prof. Jolanta Małyszko:** Niedokrwistość w przewlekłej chorobie nerek

17 **Prof. Tomasz Stompór:** ADPKD - można odsunąć w czasie dializoterapię

NEFROONKOLOGIA

20 **Dr hab. Jakub Żołnierek:** Kabozantynib w pierwszej linii leczenia raka nerkowokomórkowego

FOT. ARCHIWUM PRYWATNE

20

DR HAB. JAKUB ŻOŁNIEREK: Spodziewamy się, że w niedługiej przyszłości będziemy mieli pod opieką chorych żyjących latami, bez progresji rozsianego raka nerki. Leczenie skojarzone znakomicie wydłuża czas przeżycia pacjentów.

FOT. ARCHIWUM PRYWATNE

PROF. ALICJA DĘBSKA-ŚLIZIEN: Zastosowanie diety niskobiałkowej lub bardzo niskobiałkowej z dodatkiem KA może sprawić, że pacjenci czekający na przeszczep wyprzedzający doczekają się na organ, zanim dojdzie do konieczności dializ.

ŚWIAT LEKARZA 3D Nr 3/2022 (19) Wydanie elektroniczne/ Dwutygodnik

WYDAWCA: **PAWEŁ KRUŚ**
pawel.krus@mediatv.com.pl

REDAKTOR PROWADZĄCA ŚWIAT LEKARZA 3D:
KATARZYNA PINKOSZ
katarzyna.pinkosz@mediatv.com.pl

ZESPÓŁ:

MACIEJ PINKOSZ, SZYMON GAJEWSKI

REDAKTOR NACZELNY ŚWIAT LEKARZA:
PROF. DR HAB. N. MED.
WALDEMAR WIERZBA
waldemar.wierzba@mediatv.com.pl

Z-CA RED. NACZ. ŚWIAT LEKARZA:
ANNA ROGALA
anna.rogala@mediatv.com.pl

DYREKTOR BIURA REKLAMY:
MARIUSZ SŁOMKA
mariusz.slomka@mediatv.com.pl

STUDIO GRAFICZNE: **ANNA STĘPNIAK**
studio@mediatv.com.pl

PRENUMERATA:
swiat-lekarza@swiatlekarza.pl

ZARZĄD: **JOANNA SIERPIŃSKA** – PREZES
joanna.sierpinska@mediatv.com.pl

ADRES WYDAWCY I REDAKCJI: Media TV Plus Sp. z o.o.
ul. Tarczyńska 5/9 lok. 36, 02-025, Warszawa
tel. (22) 626 88 68, fax (22) 622 98 34
www.swiatlekarza.pl

Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść i formę reklam, prezentacji produktów ani tekstów promocyjnych. Redakcja zastrzega sobie prawo do skracania i redagowania nadesłanych tekstów.

COPYRIGHT © MEDIA TV PLUS SP. Z O.O.

ZDJĘCIA: © Depositphotos / NA OKŁADCE:
© Depositphotos, T. Adamaszek, archiwum prywatne

MAGAZYN WYŁĄCZNIE DLA LEKARZY

CABOMETYX®
(kabozantynib) **tabletki**
60 mg | 40 mg | 20 mg

PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA PIERWSZEJ LINII:

PRZEJMIJ KONTROLĘ

CABOMETYX® to jedyny TKI stosowany w monoterapii, który cechuje się korzystniejszym całkowitym czasem przeżycia pacjentów chorych na zaawansowanego RCC w drugiej linii leczenia[1]*

Mediana OS: 21,4 wobec **17,1 miesięcy** dla ewerolimusu
*HR 0,70 (95% CI: 0,58-0,85); p=0,0002[1]

CABOMETYX® ma akceptowalny profil bezpieczeństwa potwierdzony w wielu badaniach klinicznych[1-4]

*W randomizowanym, otwartym badaniu fazy 3 porównującym stosowanie preparatu CABOMETYX® (n=330) i ewerolimus (n=328) u dorosłych pacjentów z postępującym zaawansowanym RCC po uprzedniej terapii anty-VEGF.[2]

RCC - rak nerkowokomórkowy; **CI** - przedział ufności, **HR** - współczynnik ryzyka, **OS** - całkowity czas przeżycia, **TKI** - inhibitor kinazy tyrozynowej.

CABOMETYX® jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego[2]

- u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka
- u dorosłych po uprzedniej terapii celowanej przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF).

Referencje:

1. Motzer RJ, *et al. Br J Cancer.* 2018; **118**(9): 1176–8.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego CABOMETYX®, kwiecień 2020 r.
3. Choueiri TK, *et al. Lancet Oncol.* 2016; **17**(7): 917–27.
4. Choueiri TK, *et al. Eur J Cancer.* 2018; **94**: 115–25. CBZ-ALL-001925 February 2020

IPSEN
Innovation for patient care

CMX-PL-000636

CABOMETYX®
(kabozantynib) **tabletki**
60 mg | 40 mg | 20 mg

SKRÓCONA INFORMACJA O PRODUKCIE LECZNICZYM: CABOMETYX®

CABOMETYX 20 mg, 40 mg, 60 mg, tabletki powlekane. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY: CABOMETYX tabletki powlekane 20 mg. Każda tabletka powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg kabozantynibu. Okrągłe żółte tabletki bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „XL" po jednej stronie i „20" po drugiej stronie. Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każda tabletka powlekana zawiera 15,54 mg laktozy. CABOMETYX tabletki powlekane 40 mg. Każda tabletka powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 40 mg kabozantynibu. Trójkątne żółte tabletki bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „XL" po jednej stronie i „40" po drugiej stronie. Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każda tabletka powlekana zawiera 31,07 mg laktozy. CABOMETYX tabletki powlekane 60 mg. Każda tabletka powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 60 mg kabozantynibu. Owalne żółte tabletki bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „XL" po jednej stronie i „60" po drugiej stronie. Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każda tabletka powlekana zawiera 46,61 mg laktozy. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** Rak nerkowokomórkowy (RCC): Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC): - u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka - u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF). Rak wątrobowokomórkowy (HCC): Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** Leczenie produktem CABOMETYX powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. **Dawkowanie:** Produkty lecznicze CABOMETYX (kabozantynib) w tabletkach i COMETRIQ (kabozantynib) w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie. Zalecana dawka produktu CABOMETYX w RCC i HCC wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Postępowanie w razie podejrzewanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki produktu CABOMETYX. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2. Zmniejszenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które w razie przedłużającego się utrzymywania, mogłyby stać się poważne lub nietolerowane. W razie pominięcia dawki przez pacjenta, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin. **Zalecane modyfikacje dawki produktu CABOMETYX w razie wystąpienia działań niepożądanych: Działanie niepożądane i ciężkość - Modyfikacja leczenia**: Działania niepożądane stopnia 1. lub stopnia 2., które są tolerowane i łatwo poddają się leczeniu - Modyfikacja dawki zwykle nie jest konieczna. W zależności od wskazań klinicznych można rozważyć leczenie wspomagające; Działania niepożądane stopnia 2., które nie są tolerowane i nie ustępują pomimo zmniejszenia dawki lub zastosowania leczenia podtrzymującego - Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤1. Włączyć leczenie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych. Rozważyć wznowienie leczenia w zmniejszonej dawce; Działania niepożądane stopnia 3. (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego) - Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤1. Włączyć leczenie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce; Działania niepożądane stopnia 4. (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego) - Przerwać leczenie. Wdrożyć odpowiednią opiekę medyczną. Jeśli objaw niepożądany ustąpi do stopnia ≤1, wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli objaw niepożądany nie ustąpi, trwale zakończyć leczenie produktem CABOMETYX. Uwaga: Stopnie toksyczności określone są zgodnie z kryteriami oceny Narodowego Instytutu Raka - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4). *Jednocześnie stosowane produkty lecznicze*: Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4; należy również unikać jednoczesnego, długotrwałego stosowania produktów leczniczych, które są silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4. Należy rozważyć wybór alternatywnego, jednocześnie stosowanego produktu leczniczego, który ma minimalne działanie indukujące lub hamujące CYP3A4, bądź nie ma na niego żadnego wpływu. Szczególne populacje: *Pacjenci w podeszłym wieku*: Nie zaleca się określonej modyfikacji dawki w przypadku stosowania kabozantynibu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat). *Rasa*: Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego w zależności od pochodzenia etnicznego pacjenta. *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:* Należy zachować ostrożność, stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego leku w tej grupie pacjentów. *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby:* Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na ograniczoną liczbę danych, nie ma zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugh). Zaleca się uważne monitorowanie ogólnego bezpieczeństwa takich pacjentów. Ze względu na brak doświadczenia klinicznego, kabozantynib nie jest zalecany w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh). *Pacjenci z zaburzeniem czynności serca:* Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniem czynności serca. Nie ma konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania. *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabozantynibu u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Dane nie są dostępne. **Sposób podawania:** Produkt CABOMETYX jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, nie dzieląc ich ani nie rozkruszając. Należy pouczyć pacjentów, aby nie jedli niczego co najmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu produktu CABOMETYX. **PRZECIWWSKAZANIA:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** Ponieważ większość zdarzeń występuje we wczesnej fazie leczenia, lekarz powinien starannie oceniać stan pacjenta przez pierwsze osiem tygodni leczenia, aby określić, czy konieczna jest modyfikacja dawki. Zdarzenia, które na ogół występują wcześnie, obejmują hipokalcemię, hipokaliemię, małopłytkowość, nadciśnienie tętnicze, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (zespół ręka-stopa), białkomocz oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, zaparcie, biegunka, wymioty). W grupie pacjentów chorych na raka nerkowokomórkowego, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), zmniejszenie dawki i wstrzymanie podawania produktu związane z działaniami niepożądanymi wystąpiły, odpowiednio, u 59,8% i 70% pacjentów leczonych kabozantynibem w głównym badaniu klinicznym (METEOR). Dwukrotne zmniejszenie dawki wymagane było u 19,3% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 55 dni, a do pierwszego wstrzymania podawania produktu wyniosła 38 dni. U nieleczonych wcześniej pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, zmniejszenie dawki i wstrzymanie podawania produktu wystąpiły, odpowiednio, u 46% i 73% pacjentów leczonych kabozantynibem w badaniu klinicznym (CABOSUN). W badaniu klinicznym (CELESTIAL) z udziałem pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym uprzednio leczonych systemowo dawkę zmniejszono u 62% osób otrzymujących kabozantynib, a u 84% stosowano przerwy w dawkowaniu. Dwukrotne zmniejszenie dawki było konieczne u 33% pacjentów. Mediana czasu do pierwszej redukcji dawki wynosiła 38 dni, a do pierwszego wstrzymania podania produktu 28 dni. Zaleca się uważniejsze monitorowanie stanu pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Wpływ na wątrobę Wśród pacjentów leczonych kabozantynibem często obserwowano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] i zwiększone stężenie bilirubiny). Przed rozpoczęciem terapii kabozantynibem zaleca się przeprowadzenie badań czynności wątroby (AlAT, AspAT i bilirubina) i uważne monitorowanie tych parametrów w czasie leczenia. W przypadku pogorszenia się wyników tych badań, będącego prawdopodobnie konsekwencją leczenia kabozantynibem (tj. w sytuacji, gdy nie ma innej wyraźnej przyczyny), należy postępować zgodnie ze schematem modyfikacji dawkowania. Kabozantynib eliminowany jest głównie drogą wątrobową. Należy uważniej monitorować ogólne bezpieczeństwo pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugh), leczonych kabozantynibem, częściej rozwijała się encefalopatia wątrobowa. Nie zaleca się stosowania produktu Cabometyx u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh), ponieważ kabozantynib nie został przebadany w tej populacji i ekspozycja na lek w tej grupie pacjentów może być podwyższona. Encefalopatia wątrobowa W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) występowanie encefalopatii wątrobowej obserwowano częściej u osób otrzymujących kabozantynib niż w grupie placebo. Stosowanie kabozantynibu jest związane z występowaniem biegunki, wymiotów, zmniejszonego łaknienia i zaburzeń elektrolitowych. U pacjentów z HCC z zaburzoną czynnością wątroby takie niezwiązane z wątrobą działanie leku może być czynnikiem przyspieszającym rozwój encefalopatii wątrobowej. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych encefalopatii wątrobowej. Perforacje i przetoki U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki poważnych żołądkowo-jelitowych (GI) perforacji i przetok w obrębie przewodu pokarmowego, niekiedy zakończonych zgonem. Pacjenci z zapalną chorobą jelit (np. chorobą Leśniowskiego- Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zapaleniem otrzewnej, zapaleniem uchyłków lub zapaleniem wyrostka robaczkowego), pacjenci z nowotworowym naciekiem przewodu pokarmowego lub pacjenci z powikłaniami zabiegu chirurgicznego w obrębie przewodu pokarmowego (szczególnie związanymi z opóźnionym lub niepełnym wygojeniem) powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem, a następnie powinni być ściśle monitorowani w kierunku objawów perforacji i przetok, w tym ropni i posocznicy. Pacjenci z uporczywą lub nawracającą biegunką w okresie leczenia mogą być zagrożeni wystąpieniem przetoki odbytu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi perforacja lub przetoka w obrębie przewodu pokarmowego, która nie poddaje się leczeniu. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Biegunka, nudności/wymioty, zmniejszone łaknienie i zapalenie/ból jamy ustnej to najczęściej zgłaszane działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Należy szybko wdrożyć odpowiednie leczenie, w tym leczenie wspomagające za pomocą leków przeciwwymiotnych, przeciwbiegunkowych lub zobojętniających kwas żołądkowy, aby zapobiec odwodnieniu, zaburzeniom elektrolitowym i zmniejszeniu masy ciała. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym przypadki zatorowości płuc oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niekiedy prowadzące do zgonu. Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z czynnikami ryzyka takich zdarzeń lub z takimi zdarzeniami w wywiadzie. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) obserwowano przypadki zakrzepicy żyły wrotnej, w tym jeden śmiertelny, wśród osób otrzymujących kabozantynib. Pacjenci z zajęciem żyły wrotnej w wywiadzie zdawali się być bardziej narażeni na rozwój zakrzepicy żyły wrotnej. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi ostry zawał mięśnia sercowego lub inne klinicznie istotne powikłanie zakrzepowo-zatorowe. Krwotok U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki ciężkiego krwotoku, niekiedy prowadzącego do zgonu. Pacjenci z ciężkim krwawieniem w wywiadzie przed leczeniem, powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem przyjmowania kabozantynibu. Nie należy podawać kabozantynibu pacjentom z ciężkim krwotokiem lub ryzykiem krwotoku. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) u osób otrzymujących kabozantynib częściej zgłaszano śmiertelne przypadki krwotoków niż w grupie placebo. Czynnikami ryzyka predysponującymi do wystąpienia ciężkiego krwotoku w populacji z zaawansowanym HCC mogą być naciekanie dużych naczyń krwionośnych przez nowotwór oraz obecność podstawowej /zasadniczej marskości wątroby, skutkującej żylakami przełyku, nadciśnieniem wrotnym i małopłytkowością. Z badania CELESTIAL wyłączono pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe lub przeciwpłytkowe. Pacjenci z nieleczonymi lub niecałkowicie wyleczonymi żylakami przełyku z występującym krwawieniem lub z dużym ryzykiem krwawienia także zostali wyłączeni z udziału w badaniu. Tętniak i rozwarstwienie tętnicy Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie. Małopłytkowość W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) obserwowano przypadki małopłytkowości i zmniejszenia liczby płytek krwi. W czasie leczenia kabozantynibem należy kontrolować liczbę płytek krwi i odpowiednio dostosować dawkę w zależności od stopnia nasilenia małopłytkowości. Powikłania związane z ranami U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano powikłania związane z ranami. W miarę możliwości leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, w tym operacją dentystyczną lub inwazyjnym zabiegiem stomatologicznym. Decyzję o ponownym podjęciu leczenia kabozantynibem po zabiegu chirurgicznym należy podjąć w oparciu o kliniczną ocenę procesu gojenia się ran. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów z powikłaniami gojenia się ran, które wymagają interwencji medycznej. Nadciśnienie tętnicze U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki nadciśnienia tętniczego. Ciśnienie krwi pacjenta powinno być prawidłowo kontrolowane przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem. Podczas leczenia kabozantynibem wszyscy pacjenci powinni być monitorowani w kierunku nadciśnienia oraz w miarę potrzeby leczeni z zastosowaniem standardowego leczenia przeciwnadciśnieniowego. W przypadku uporczywego nadciśnienia, utrzymującego się mimo zastosowania leków przeciwnadciśnieniowych, należy zmniejszyć dawkę kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem, jeśli nadciśnienie jest ciężkie i utrzymuje się mimo zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz zmniejszenia dawki kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego. Martwica kości Podczas stosowania kabozantynibu obserwowano przypadki martwicy kości szczęki (ONJ, ang. osteonecrosis of the jaw). Badanie jamy ustnej należy wykonać przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu i okresowo podczas leczenia kabozantynibem. Pacjentów należy poinformować o zasadach higieny jamy ustnej. Jeśli to możliwe, leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowaną operacją dentystyczną lub inwazyjnymi zabiegami stomatologicznymi. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących środki związane z ONJ, takie jak bisfosfoniany. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia ONJ. Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPES, zespół ręka-stopa). W razie ciężkiej PPES należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia kabozantynibem. Leczenie kabozantynibem w zmniejszonej dawce można wznowić, gdy PPES ustąpi do stopnia 1. Białkomocz U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki białkomoczu. W trakcie leczenia kabozantynibem należy regularnie monitorować zawartość białka w moczu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi zespół nerczycowy. Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome). Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tego zespołu u każdego pacjenta z obecnością wielu objawów, takich jak napady padaczkowe, ból głowy, zaburzenia widzenia, splątanie lub zaburzenia czynności psychicznych. U pacjentów z PRES należy przerwać leczenie kabozantynibem. Wydłużenie odcinka QT Kabozantynib należy ostrożnie stosować u pacjentów z wydłużeniem odcinka QT w wywiadzie, pacjentów, którzy przyjmują leki antyarytmiczne lub pacjentów z istotnymi współistniejącymi zaburzeniami krążenia, bradykardią lub zaburzeniem elektrolitów. Podczas przyjmowania kabozantynibu należy okresowo monitorować EKG oraz elektrolity w surowicy krwi (wapń, potas i magnez). Nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych Stosowanie kabozantynibu powiązano ze zwiększoną częstością zaburzeń elektrolitowych (w tym hipo- i hiperkaliemii, hipomagnezemii, hipokalcemii, hiponatremii). Zaleca się monitorowanie parametrów biochemicznych w czasie leczenia kabozantynibem i wdrożenie odpowiedniej terapii zastępczej zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, jeśli występuje taka konieczność. Przypadki encefalopatii wątrobowej u pacjentów z HCC mogą być konsekwencją zaburzeń elektrolitowych. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących zaburzeń należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem. Induktory i inhibitory izoenzymu CYP3A4 Kabozantynib jest substratem CYP3A4. Jednoczesne podawanie kabozantynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, powodowało zwiększenie ekspozycji na kabozantynib w osoczu. Należy zachować ostrożność podając kabozantynib ze środkami, które są silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednoczesne podawanie kabozantynibu z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, powodowało zmniejszenie ekspozycji na kabozantynib w osoczu. W związku z tym należy unikać długotrwałego podawania środków o silnym działaniu indukującym CYP3A4 razem z kabozantynibem. Substraty glikoproteiny P Kabozantynib okazał się być inhibitorem (IC_{50} = 7,0 μM), ale nie substratem działania transportującego glikoproteiny P (Pgp) w dwukierunkowym układzie testowym z wykorzystaniem komórek MDR1-MDCK (komórki psiej nerki Madin-Darby'ego z przeniesionym genem MDR1). W związku z tym kabozantynib może powodować zwiększenie stężenia w osoczu podanych jednocześnie substratów Pgp. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zachowania ostrożności w razie przyjmowania substratów Pgp (np. feksofenadyny, aliskirenu, ambrisentanu, eteksylanu dabigatranu, digoksyny, kolchicyny, marawiroku, pozakonazolu, ranolazyny, saksagliptyny, sitagliptyny, talinololu, tolwaptanu) podczas leczenia kabozantynibem. Inhibitory białka MRP2 Podanie inhibitorów MRP2 może spowodować zwiększenie stężenia kabozantynibu w osoczu. Z tego względu należy starannie rozważyć możliwość jednoczesnego stosowania inhibitorów MRP2 (np. cyklosporyny, efawirenzu, emtrycytabiny). Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa** Najczęstsze ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z RCC (występujące u ≥ 1% pacjentów) to ból brzucha, biegunka, nudności, nadciśnienie tętnicze, zator, hiponatremia, zatorowość płucna, wymioty, odwodnienie, zmęczenie, astenia, zmniejszone łaknienie, zakrzepica żył głębokich, zawroty głowy, hipomagnezemia i erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. PPES). Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z RCC to biegunka, zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, PPES, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie masy ciała, wymioty, zaburzenia smaku, zaparcia i zwiększenie aktywności AspAT. Nadciśnienie tętnicze obserwowano częściej w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (67%) w porównaniu z pacjentami z RCC, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (37%). Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji HCC (występujące u ≥ 1% pacjentów) to encefalopatia wątrobowa, astenia, zmęczenie, PPES, biegunka, hiponatremia, wymioty, ból brzucha i trombocytopenia. Najczęstsze działania niepożądane o dowolnym nasileniu (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z HCC to biegunka, zmniejszone łaknienie, PPES, zmęczenie, nudności, nadciśnienie tętnicze i wymioty. **Zestawienie działań niepożądanych**: Wymienione działania niepożądane, zgłaszane w trakcie badań klinicznych kabozantynibu lub po wprowadzeniu kabozantynibu do obrotu, są uporządkowane zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. **Działania niepożądane leku (ang. ADRs) zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących kabozantynib**: Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: *Bardzo często*: ropień; Zaburzenia krwi i układu chłonnego: *Bardzo często:* niedokrwistość, małopłytkowość[a] , *Często*: neutropenia[a] , limfopenia; Zaburzenia endokrynologiczne: *Bardzo często*: niedoczynność tarczycyc; Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: *Bardzo często*: zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia[b], hipokaliemia[b], hipoalbuminemia[b], *Często*: odwodnienie, hipofosfatemia[b], hiponatremiab, hipokalcemia[b], hiperkaliemia[c], hiperbilirubinemia[c], hiperglikemia[c], hipoglikemia[b]; Zaburzenia układu nerwowego: *Bardzo często*: zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy, *Często*: obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), *Niezbyt często*: drgawki, *Częstość nieznana:* incydent naczyniowo-mózgowy; Zaburzenia ucha i błędnika: *Często*: szumy uszne; Zaburzenia serca: *Częstość nieznana*: zawał mięśnia sercowego; Zaburzenia naczyniowe: *Bardzo często*: nadciśnienie tętnicze[e], krwotok*, *Często*: zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył, zakrzepica tętnicza, *Częstość nieznana:* tętniak i rozwarstwienie tętnicy; Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: *Bardzo często:* dysfonia, duszność, kaszel, *Często*: zatorowość płucna; Zaburzenia żołądka i jelit: *Bardzo często:* biegunka*, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha[d], niestrawność, ból nadbrzusza, *Często*: perforacja przewodu pokarmowego*, przetoka*, refluks żołądkowo-przełykowy, guzki krwawnicze, ból w jamie ustnej, suchość w jamie ustnej, dysfagia, ból języka, *Niezbyt często*: zapalenie trzustki; Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: *Często*: encefalopatia wątrobowa*, *Niezbyt często*: cholestatyczne zapalenie wątroby; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: *Bardzo często:* erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka, *Często*: świąd, łysienie, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, zmiana koloru włosów, hiperkeratoza; Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej: *Bardzo często*: ból kończyn, *Często*: skurcze mięśni, bóle stawów, *Niezbyt często*: martwica kości szczęki; Zaburzenia nerek i dróg moczowych: *Często*: białkomocz; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: *Bardzo często*: zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki obwodowe; Badania diagnostyczne: *Bardzo często*: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT w surowicy, *Często*: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi[c], zwiększenie stężenia triglicerydów[c]; Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach: *Niezbyt często*: zaburzenia gojenia się ran[f]. * Patrz poniżej - Opis wybranych działań niepożądanych w celu dalszej charakterystyki. W celu uzyskania odpowiedniej klasyfikacji częstotliwości, połączono następujące terminy: [a] Obniżone parametry hematologiczne: Limfopenia i obniżenie liczby limfocytów; Neutropenia i obniżenie liczby neutrofili; Trombocytopenia i obniżenie liczby płytek krwi. [b] Obniżone parametry biochemiczne: Hipoalbuminemia i obniżony poziom albuminy we krwi; Hipokalcemia i obniżony poziom wapnia we krwi; Hipoglikemia i obniżony poziom glukozy we krwi; Hipokaliemia i obniżony poziom potasu we krwi; Hipomagnezemia i obniżony poziom magnezu we krwi; Hiponatremia i obniżony poziom sodu we krwi; Hipofosfatemia i obniżony poziom fosforu we krwi. [c] Podwyższone parametry biochemiczne: podwyższony poziom cholesterolu we krwi i hipercholesterolemia; Hiperbilirubinemia i podwyższone stężenie bilirubiny we krwi; Hiperglikemia i podwyższony poziom glukozy we krwi; Zwiększona niedoczynność tarczycy i podwyższony poziom hormonu stymulującego tarczycę we krwi; Hiperkaliemia i podwyższony poziom potasu we krwi; Zwiększone stężenie trójglicerydów i hipertriglicerydemia.[d] Ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w dole brzucha. [e] Nadciśnienie i podwyższone ciśnienie krwi. [f] Zaburzenia gojenia i powikłania w miejscu nacięcia. **Opis wybranych działań niepożądanych:** Dane dotyczące następujących działań niepożądanych pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali produkt Cabometyx w dawce 60 mg raz na dobę doustnie w kluczowych badaniach u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), u nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC oraz u pacjentów z HCC uprzednio leczonych systemowo. Perforacja przewodu pokarmowego W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 0,9% (3/331) pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem. Zdarzenia te miały stopień 2 lub 3. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 10,0 tygodni. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 2,6% (2/78) pacjentów leczonych kabozantynibem. Zdarzenia te miały nasilenie stopnia 4. i 5. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) perforacje przewodu pokarmowego odnotowano u 0,9% (4/467) pacjentów otrzymujących kabozantynib. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 5,9 tygodnia. W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki perforacji, zakończone zgonem. Encefalopatia wątrobowa W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) przypadki encefalopatii wątrobowej (encefalopatia wątrobowa, encefalopatia, encefalopatia hiperamonemiczna) odnotowano u 5,6% (26/467) pacjentów otrzymujących kabozantynib; 2,8% z tych przypadków to zdarzenia o stopniu nasilenia 3. lub 4., a jeden (0,2%) o 5. stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 5,9 tygodnia. Nie zgłoszono żadnych przypadków encefalopatii wątrobowej w badaniach dotyczących RCC (METEOR i CABOSUN). Biegunka W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), biegunkę odnotowano u 74% (245/331) pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem; 11% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 4,9 tygodnia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN) biegunkę odnotowano u 73% (57/78) pacjentów leczonych kabozantynibem; 10% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) biegunkę odnotowano u 54% (251/467) pacjentów; 9,9% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 4,1 tygodnia. Biegunka prowadziła do: modyfikacji dawki u 84/467 (18%) pacjentów, wystąpienia przerw w podawania produktu u 69/467 (15%) pacjentów i do całkowitego przerwania leczenia u 5/467 (1%) pacjentów. Przetoki W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), przetoki zgłoszono u 1,2% (4/331) pacjentów leczonych kabozantynibem, w tym przetoki odbytu u 0,6% (2/331) pacjentów leczonych kabozantynibem. Jedno zdarzenie miało stopień 3, pozostałe miały stopień 2. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 30,3 tygodnia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), nie zgłoszono żadnych przypadków przetok. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) przetoki odnotowano u 1,5% (7/467) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 14 tygodni. W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki przetok zakończone zgonem. Krwotok W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), częstość występowania ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3.) u pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wynosiła 2,1% (7/331). Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 20,9 tygodnia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), częstość występowania ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3) u pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wynosiła 5,1% (4/78). W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) ciężkie zdarzenia krwotoczne (stopnia ≥ 3) wystąpiły u 7,3% (34/467) pacjentów leczonych kabozantynibem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 9,1 tygodnia. W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki krwotoków zakończone zgonem. Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) W badaniach METEOR, CABOSUN i CELESTIAL nie wystąpiły żadne przypadki PRES, jednakże zgłoszono rzadkie przypadki w innych badaniach klinicznych (u 2/4872 pacjentów; 0,04%). **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:**

▼ Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany. Umożliwia to szybkie identyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL - 02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY: Ipsen Pharma, 65, quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francja. Informacji o leku udziela: IPSEN Poland Sp. z o.o., Al. Jana Pawła II 29, 00-867 Warszawa, tel.: (22) 653 68 00, fax: (22) 653 68 22.
NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU: EU/1/16/1136/002, EU/1/16/1136/004, EU/1/16/1136/006 wydane przez Komisję Europejską.
KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Lek dostępny w ramach programu lekowego.
Przed zastosowaniem należy zapoznać się z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Data ostatniej aktualizacji Charakterystyki Produktu Leczniczego: 30.04.2020 r.

CMX-PL-000636

FOT. TOMASZ ADAMASZEK

Przewlekła choroba nerek zabija częściej niż rak

Z **PROF. DR. HAB. N. MED. RYSZARDEM GELLERTEM**,
KONSULTANTEM KRAJOWYM W DZIEDZINIE NEFROLOGII,
ROZMAWIA KATARZYNA PINKOSZ

Dane są szokujące: 4,5 mln osób w Polsce ma przewlekłą chorobę nerek, 90 proc. o tym nie wie. Dlaczego tak dużo osób choruje?

Te statystyki są podobne we wszystkich krajach. Choroba zaczyna się najczęściej ok. 40. roku życia, na skutek wielu czynników. Problemem jest to, że „nie boli", a jedynym objawem często jest nadciśnienie tętnicze, choć również nie zawsze. Pacjent czuje się nieco słabszy, wydaje mu się jednak, że to jest normalne; czterdziestolatek często myśli: „Widocznie wcześniej się starzeję". Zdarza się, że wstaje w nocy do toalety, jednak wydaje mu się, że to kwestia wieku albo wypijania dużej ilości płynów wieczorem. Panowie myślą, że może to problem z prostatą… Nie czują się chorzy. Są delikatne zmiany w zachowaniu, jednak nie wydają się pacjentowi problemem. Druga rzecz: jeśli pacjent na nic się nie skarży, to lekarz nie zleca badań. A nie ma badań profilaktycznych w kierunku wczesnego wykrywania chorób nerek: i to jest tragedia.

Jakie objawy powinny być jednak powodem niepokoju? Wspominał Pan o delikatnych objawach, które się pojawiają.

Są one bardzo nieswoiste: to np. uczucie zmęczenia, szybsze męczenie się, nieco gorszy apetyt. Jednak są to objawy, które występują późno, kiedy pacjent „stracił" już połowę nerek! Wczesnych objawów nie ma.

Dlaczego nerki zaczynają chorować?

Z powodu naszego stylu życia, nadmiaru leków, które przyjmujemy, środków konserwujących, które znajdują się w żywności, alergii na leki, na antybiotyki: przyczyn jest wiele. Gdy np. mamy wysypkę, to nie zdajemy sobie sprawy z tego, że problem dotyczy także nerek, tylko tego nie widać i nie czuć, bo w nerce nie ma nerwów czuciowych, bólowych. Dość późnym, ale wciąż jeszcze nikogo nie niepokojącym objawem, jest konieczność oddawania moczu w nocy.

Nerki są wrażliwym narządem, ale bardzo długo potrafią chronić organizm przed toksemią mocznicową. Symptomatologia jest tak nikła, że jedynym sposobem, by wcześnie rozpoznać przewlekłą chorobę nerek, jest wykonywanie badania ogólnego moczu oraz sprawdzanie stężenia kreatyniny. Osoby, w których rodzinach ktoś miał przewlekłą chorobę nerek lub mają one cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, choroby reumatyczne, koniecznie powinny tego typu badania wykonywać co roku. Przewlekła choroba nerek skraca życie o 30 proc. Walczymy o to, żeby oczekiwany okres przeżycia wydłużyć o połowę. Jest więc o co walczyć.

Wystarczyłoby proste badanie profilaktyczne?

Tak, proste zalecenia, w stylu: „Masz nadciśnienie tętnicze, podwyższony poziom glukozy, białko w moczu, krwinki czerwone w moczu – oznacz kreatyninę”; „Masz 30 lat, zrób badanie moczu; masz 35 lat: oznacz pierwszy raz kreatyninę, nawet jeśli nigdy nie miałaś/ -eś problemu. A potem sprawdź, czy w normie jest eGFR”. Warto, żeby pacjenci o tym wiedzieli.

Dlaczego jednak lekarze nie kierują pacjentów na takie badania?

Bo pacjenci na nic się nie skarżą! A nie ma programu profilaktycznego, który zakłada wykonanie takich badań, zaś POZ nie ma środków, by je wykonywać.

Powinien być taki program profilaktyczny?

Tak, o to walczymy od lat jako środowisko, o to walczą pacjenci, przede wszystkim ci, którzy już stracili własne nerki, właśnie dlatego, że takiego programu nie było. Jednak oni mają 60-70 lat, są na rencie, emeryturze, zwykle schorowani; nie mają dużej siły przebicia w społeczeństwie. Co roku 100-120 tys. osób umiera przedwcześnie z powodu przewlekłej choroby nerek.

To więcej niż z powodu zawału serca?

Tak, to bardzo niedoceniona choroba, z racji małej symptomatologii. Ale ta choroba zabija, tak jak cukrzyca, zwielokrotnia ryzyko zgonu z powodu zawału, udaru, nowotworu, czy infekcji. Cukrzycę też często wykrywa się przypadkiem, a nie dlatego, że ktoś ma objawy. W niewydolności nerek przyzwyczajamy się do tych delikatnych objawów, one narastają powoli. Nerki robią, co mogą; a my przyzwyczajamy się do tego, że jesteśmy słabsi, mamy mniejszą wydolność fizyczną czy mniej jemy – pacjenci często sami ograniczają sobie np. jedzenie mięsa, bo źle się po nim czują.

Dużo mówi się, jak dbać o serce. A jak dbać o nerki?

Tak samo: serce i nerki chorują razem. Zawsze, gdy choruje serce, to chorują też nerki, a gdy chorują nerki, to choruje również serce. Zawsze razem; to jest uzasadnione fizjologicznie. Klasycznym przykładem jest nadciśnienie tętnicze: choroba nerek powoduje nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze uszkadza nerki. Uszkadza też serce. Niewydolność serca zwykle wiąże się z niewydolnością nerek, różnie nasiloną. Te dwa narządy chorują razem. A leczy się je niemal tymi samymi lekami. Większość leków, które są skuteczne w hamowaniu choroby nerek, jest też skuteczna w leczeniu choroby serca. Niewydolność serca, zmiany niedokrwienne w sercu – te same zmiany są też obecne w nerkach. Tylko że nerki dużo dłużej nie dają o sobie znać.

Osoby mające nadciśnienie tętnicze są dużo bardziej narażone na choroby nerek?

Zwykle mają już chore nerki.

Są leki, które mogą chorobę zatrzymać?

Tak, jednak nie leczy się choroby, o której się nie wie. Choroba skraca oczekiwaną dalszą długość życia o ok. 30 proc. Jeśli jednak nic nie zrobimy, nie zaczniemy leczyć, to za kilka lat ta oczekiwana długość życia będzie krótsza o 80 proc. Walczymy więc np. o 20 lat życia 40-latka, który statystycznie miałby przed sobą jeszcze 40 lat życia, gdyby nie choroba nerek. Połowa osób, które dożywają schyłkowej niewydolności nerek, kiedy są już konieczne dializy lub przeszczepienie nerki, wcześniej nawet nie wiedziała, że choruje! A przecież większość z nich chodziła do lekarza, tylko nikt nie rozpoznawał u nich choroby. Lekarze o tym wszystkim wiedzą, to nie jest wiedza nieznana; nie zleca się jednak badań, jeśli pacjent nie ma objawów, na nic się nie skarży.

Ktoś musi wziąć na siebie – może nie tyle odpowiedzialność, ile satysfakcję z dobrego dbania o społeczeństwa – i zalecić wykonywanie takich badań, gdyż rozmawiamy o czymś, co może wydłużyć średnią długość życia w Polsce o 2 lata! Ta choroba bardzo dużo kosztuje, nie tylko zdrowie i życie pacjenta, ale także całe społeczeństwo. Z powodu chorób nerek tracimy rocznie ok. 7 mld zł: w postaci rent, utraconych podatków, zwolnień lekarskich, hospitalizacji.

> *Wiemy, że serce i nerki chorują razem. Zawsze, gdy choruje serce, to chorują też nerki, a gdy chorują nerki, to choruje również serce. Zawsze razem.*

Duża część pacjentów zgłasza się do nefrologów na 11 miesięcy przed koniecznością dializ...

Niestety, są też kolejki do poradni nefrologicznych, jest zbyt mało nefrologów, bo skoro „nie ma choroby", to „nie ma lekarzy". Żeby ten samonapędzający się mechanizm przerwać, trzeba przede wszystkim chorobę wykrywać i uświadomić społeczeństwu, że ona jest, trzeba się badać, leczyć. Bez odpowiednich wskazówek ze strony Ministerstwa Zdrowia, niewielu lekarzy rodzinnych zacznie tę chorobę wykrywać. Są zalecenia towarzystw naukowych: kardiologicznego, nefrologicznego, diabetologicznego, jednak okazuje się to niewystarczające.

Gdyby miał Pan rekomendować zmiany w systemowym leczeniu przewlekłej choroby nerek: jakie byłyby Pana zalecenia?

Trzeba wprowadzić tzw. koordynowaną opiekę nefrologiczną; pracuję nad tą koncepcją od 20 lat; od 10 lat środowisko nefrologiczne zaczęło zabiegać o jej wprowadzenie, od 6 lat czekamy na jej wdrożenie: projekt jest gotowy. Pandemia przerwała początek jego realizacji. Jednak środowisko nefrologiczne dużo potrafi, co widać po tym, jak udało się nam w czasie pandemii COVID-19 zmniejszyć śmiertelność pacjentów z upośledzoną odpornością, m.in. dializowanych, do poziomu, który był przed epidemią. Pacjenci nie umierali częściej. Wiemy, jak o nich zadbać, mamy to szczegółowo opracowane. Potrzeba jednak zachęt, by to robić, podobnie jak np. w przypadku programu przesiewowego raka jelita grubego, raka piersi, raka szyjki macicy. Raka wszyscy się boją, jednak przewlekła choroba nerek zabija częściej niż rak, tylko wolniej. W 2040 roku będzie to piąta przyczyna śmiertelności przedwczesnej.

Czyli niezbędne są badania profilaktyczne, a potem opieka koordynowana?

Wykonywanie badania ogólnego moczu i oznaczenie poziomu kreatyniny powinno być obowiązkowe. Kiedyś takie badania były wykonywane w ramach medycyny pracy. Trzeba takiego badania wymagać. Większość pacjentów wie, że powinna sprawdzić od czasu do czasu stężenie cholesterolu czy glukozy, jednak o sprawdzeniu kreatyniny nikt nie myśli. Być może za każdym razem, gdy lekarz zleca sprawdzenie cholesterolu czy glukozy, powinien zlecić też sprawdzenie kreatyniny. Zwłaszcza że wiemy, jak chorobę leczyć, mamy leki. W przypadku wczesnych stadiów choroby nerek, gdy nie ma jeszcze dużych zaburzeń w organizmie, świetnie poradzą sobie lekarze rodzinni, kardiolodzy, diabetolodzy; muszą tylko mieć świadomość, że pacjent choruje.

Powtarza Pan, że dializy to sukces nefrologów, ale klęska medycyny...

Tak, klęska, bo nie udało się uratować pacjentowi jego własnych nerek, a jest to możliwe. W Polsce każdego roku 6 tys. osób rozpoczyna leczenie dializami, a 3 tys. z nich nawet nie wiedziało, że ma chorobę nerek, zanim nie trafiło na dializy. To jest wręcz skandal. Każdego roku 100-120 tys. osób rocznie umiera przedwcześnie bez szansy na leczenie, bo nie miało świadomości, że choruje! A tylko 6 tys. osób dożyło do schyłkowej niewydolności nerek; takie są proporcje.

Jak pacjenci z chorobami nerek przeszli epidemię COVID-19? Początkowo mówiło się o bardzo wysokiej śmiertelności...

Początkowo śmiertelność osób dializowanych i po przeszczepieniu nerek była bardzo wysoka, ok. 28 proc. Problemem było też to, że pacjenci zarażali się 40-krotnie częściej, w porównaniu z populacją ogólną. Obniżona odporność pacjentów dializowanych powodowała, że częstość występowania zakażeń była 40-krotnie wyższa. Dzięki wielu zmianom organizacyjnym, które udało nam się wprowadzić, a także dzięki szczepieniom, udało się zmniejszyć poziom zakażeń praktycznie do takiego, jak w populacji ogólnej. Obecnie ci pacjenci nie chorują dużo częściej niż populacja ogólna, jak również nie umierają z tego powodu częściej. Dzięki temu uratowaliśmy wiele osób, to zasługa nefrologów. W tym bardzo trudnym czasie udawało się też nefrologom wykonywać badania, które umożliwiały co roku przeszczepienie nerki u blisko 800 osób. Można powiedzieć: wbrew całemu systemowi, gdyż nie było specjalnych funduszy, żeby zgłaszać i kwalifikować pacjentów do przeszczepów, wykonać odpowiednie badania; ani transplantolodzy, ani nefrolodzy nie mają na to środków.

> *Wystarczą proste zalecenia, w stylu: „Masz 30 lat, zrób badanie moczu; masz 35 lat: oznacz pierwszy raz kreatyninę, nawet jeśli nigdy nie miałaś/ -eś problemu. A potem sprawdź, czy w normie jest eGFR".*

Wiemy, że bardzo ważne jest to, żeby przeszczepić nerkę, zanim pacjent zacznie być dializowany, jednak nasz system ochrony zdrowia bardzo to utrudnia. Udaje się to najwyżej u 50 osób rocznie, przełamanie barier stawianych przez system opieki zdrowotnej jest wręcz nieprawdopodobnym wysiłkiem. Dla chorób nowotworowych stworzono kartę DILO, taka sama szybka ścieżka powinna być stworzona dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, by w momencie stwierdzenia obniżonego eGFR, wykonać odpowiednie badania i rozpocząć leczenie. ∎

Nerki są blisko serca

ROZMOWA Z **PROF. DR. HAB. N. MED. TOMASZEM STOMPOREM**, KIEROWNIKIEM KLINIKI NEFROLOGII, HIPERTENSJOLOGII I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH ORAZ KATEDRY CHORÓB WEWNĘTRZNYCH WYDZIAŁU NAUK MEDYCZNYCH UNIWERSYTETU WARMIŃSKO-MAZURSKIEGO W OLSZTYNIE.

Jaki wpływ ma praca serca na nerki, i odwrotnie? Wydaje się, że serce od nerek jest dość daleko?

Nie jest to prawdą, serce jest bardzo blisko nerek w sensie fizjologicznym, ponieważ nerki są podstawowym narządem regulującym wartość ciśnienia tętniczego i wolemię, czyli objętość krążącej krwi. A zatem to, w jaki sposób pracuje serce, zależy w sposób pośredni, ale też bezpośredni od nerek. To nerki decydują, ile krwi będzie tłoczone, czy to będzie objętość właściwa, czy nadmierna, co prowadzi do niewydolności serca. Nerki są też źródłem licznych hormonów, które są odpowiedzialne za regulację ciśnienia krwi oraz miejscem docelowym działania hormonów odpowiedzialnych za regulację ciśnienia krwi. To w nerkach powstaje większość angiotensyny 2, endotelina 1; to nerki są narządem docelowym zarówno dla angiotensyny 2, jak aldosteronu, a także innych mineralokortykosteroidów, katecholamin; również dla wazopresyny bardzo istotnej w regulacji objętości krążącej krwi.

Tak więc te związki między sercem a nerkami są bardzo ścisłe, czego najlepszym dowodem jest fakt, że 98-100 proc. pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ma nadciśnienie tętnicze, zaś podstawową przyczyną ich zgonu są choroby serca i naczyń. Te związki między sercem a nerkami zostały podkreślone przed kilkunastoma laty przez włoskiego badacza Claudio Ronco, który zdefiniował zespoły sercowo-nerkowe, w których dochodzi do rozwoju lub przyspieszenia uszkodzenia nerek w przebiegu chorób serca, lub nerkowo-sercowe, gdy do rozwoju uszkodzenia serca dochodzi w przebiegu chorób nerek. Każdy z tych zespołów może być przewlekły lub ostry. Piątym podtypem tych zespołów jest choroba, która w takim samym stopniu uszkadza serce i nerki: to np. cukrzyca, toczeń rumieniowaty czy sepsa.

W takim razie trudno określić, czy wcześniej choruje serce czy nerki?

Można to określić. U pacjenta z chorobą wieńcową, która skutkuje niewydolnością serca, pojawi się upośledzona perfuzja nerkowa i wzrost oporu w żylnym krążeniu nerkowym: w takim przypadku można powiedzieć, że najpierw była choroba serca, a dopiero potem – nerek. Inny scenariusz: pacjent ma wielotorbielowatość nerek lub kłębuszkowe zapalenie nerek, czyli najpierw chorują nerki, a serce jeszcze przez pewien czas jest w dobrym stanie. Jednak w miarę postępu uszkodzenia nerek uruchomiają się mechanizmy zaburzeń homeostazy, które zaczynają podwyższać ciśnienie tętnicze. Niewydolność nerek wpływa na proces patologicznej kalcyfikacji, czyli uwapnianie różnych struktur, w tym serca (szczególnie zastawek, ale także np. układu bodźcoprzewodzącego). Upośledzona czynność nerek i zaburzenia metabolizmu wapnia oraz fosforu sprzyjają np. wapnieniu zastawki aortalnej dwudzielnej. Czasem te związki wydają się nieoczywiste, jednak nefrologom są dobrze znane.

Czy są leki, które potrafią leczyć zarówno serce, jak nerki?

Jest ich bardzo wiele. Podstawowymi lekami, które działają na serce i nerki są inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę 2 i blokery receptora dla angiotensyny 2, czyli sartany, beta-blokery (co prawda działające bardziej kardioprotekcyjnie niż nefroprotekcyjnie) oraz diuretyki, które są podstawowymi lekami w niewydolności serca, a działają właśnie poprzez nerki. Kolejną grupą są leki „wymyślone” na cukrzycę, jednak wkrótce diabetolodzy będą mieć chyba do nas troszkę żalu o to, że kardiolodzy i nefrolodzy coraz bardziej traktują je jako „własne”. Chodzi głównie o inhibitory SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1. Dziś już wiadomo, że zastosowanie inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z niewydolnością serca bez cukrzycy, albo z niewydolnością nerek bez cukrzycy, powoduje redukcję ryzyka powikłań sercowych i nerkowych. A zatem lek diabetologiczny, który działa głównie poprzez nerki (choć nie tylko) powo-

FOT. TOMASZ ADAMASZEK

duje takie same korzyści – a być może nawet większe – u pacjentów z niewydolnością serca i z niewydolnością nerek bez towarzyszącej cukrzycy, co jest dość nieoczekiwanym scenariuszem. Z kolei agoniści GLP-1 w spektakularny sposób zmniejszają masę ciała. To leki, które „odchudzają" w oczach, co przekłada się na konsekwencje metaboliczne. Jeśli pacjent w ciągu kilku miesięcy może schudnąć 5, 6, a nawet 10 kg, przekłada się to na poprawę pracy serca i nerek.

Skoro te związki między chorobami serca a nerek są tak ścisłe, to jak w Polsce układa się współpraca między kardiologami a nefrologami? I kiedy pacjent musi być pod opieką dwóch specjalistów?

Uważam, że ta współpraca układa się dobrze. Trzy specjalności: diabetologia, kardiologia i nefrologia mają ze sobą wiele wspólnego. Pamiętam, że dawniej bardzo nas frustrowało to, że pacjenta, który miał zaawansowaną niewydolność nerek, nawet nie rozpatrywano jako kandydata do zabiegów rewaskularyzacyjnych czy wszczepienia kardiowertera-defibrylatora. W tej chwili każdy pacjent, niezależnie od czynności nerek, może mieć taki zabieg przeprowadzony – właśnie dzięki dobrej współpracy z kardiologami.

Gdyby nawiązać do wymienionego wcześniej podziału na zespoły sercowo-nerkowe i nerkowo-sercowe, to oczywiście jeśli pacjent ma pierwotną chorobę nerek, będzie zajmować się nim przede wszystkim nefrolog. Pod opieką kardiologa pacjent musi znaleźć się wtedy, gdy choruje też np. na niewydolność serca, ma zaburzenia rytmu serca, chorobę wieńcową czy wadę zastawkową. Oczywiście konsultacja kardiologa jest też konieczna, gdy pacjent wymaga diagnostyki kwalifikującej go do zabiegów kardiochirurgicznych, specjalistycznego leczenia arytmii, zabiegów rewaskularyzacyjnych. Z kolei pacjenta kardiologicznego powinien skonsultować nefrolog, jeśli filtracja kłębuszkowa spada poniżej 60 ml na minutę, pojawia się białkomocz, krew w moczu (u pacjenta bez kamicy nerkowej), a także oporne nadciśnienie tętnicze.

Rozmawiała: Katarzyna Pinkosz

Miejsce diety niskobiałkowej oraz ketoanalogów aminokwasów w leczeniu zachowawczym przewlekłej choroby nerek

ROZMOWA Z **PROF. DR HAB. N. MED. ALICJĄ DĘBSKĄ-ŚLIZIEŃ**,
KIEROWNIK KATEDRY I KLINIKI NEFROLOGII, TRANSPLANTOLOGII I CHORÓB
WEWNĘTRZNYCH GDAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO.

Czym jest przewlekła choroba nerek (PChN)?

To złożony zespół chorobowy, który charakteryzuje się często powolnym, przeważnie postępującym i nieodwracalnym pogorszeniem funkcji nerek. Do upośledzenia czynności nerek dochodzi na skutek zmian chorobowych w miąższu nerek. Uszkodzeniu może ulec każda część nerki. Czasami proces rozpoczyna się w kłębuszkach nerkowych, a czasami w innych częściach nerki, np. w cewkach i otaczającej je tkance śródmiąższowej. Do uszkodzenia tych struktur dochodzi w przebiegu pierwotnych chorób nerek np. kłębuszkowego zapalenia nerek, czy też śródmiąższowego zapalenia nerek jak i chorób ogólnoustrojowych np. cukrzycy czy nadciśnienia tętniczego. Niezależnie od przyczyny, proces chorobowy stopniowo uszkadza tkankę nerkową i sprawia, że pozostaje coraz mniej prawidłowo pracującego miąższu nerek.

Co jest skutkiem niewydolności nerek?

Nerki są narządem, biorącym udział w wydalaniu z organizmu licznych toksycznych substancji oraz produkującym czynniki potrzebne dla prawidłowego funkcjonowania układu krwiotwórczego (erytropoetyna) i kostnego (biorą udział w metabolizmie witaminy D.) Substancje, które gromadzą się w organizmie z powodu niewydolności nerek, nazywamy toksynami mocznicowymi. Są to między innymi produkty przemiany białek, spożywanych wraz z przyjmowanym pokarmem. Wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej wzrasta stężenie kreatyniny, fosforanów, potasu i pojawiają się stopniowo objawy kliniczne, jak osłabienie, spowodowane niedokrwistością, brak apetytu, spadek masy mięśniowej, wynikający ze zmniejszonej aktywności fizycznej i nieprawidłowej, niedostosowanej do etapu niewydolności nerek diety.

Na czym zatem polegają działania lekarzy?

Na tym, żeby zwolnić progresję niewydolności, czyli tempo przechodzenia z jednego stadium choroby do kolejnego. Przewlekła choroba nerek ma 5 stadiów, ustalanych na podstawie wyliczonego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR). Sprawność nerek w oczyszczaniu krwi z substancji toksycznych mierzymy za pomocą tego właśnie wskaźnika GFR. Wyliczany jest on ze stężenia kreatyniny (która pochodzi z mięśni). Im wyższe stężenie kreatyniny, tym GFR jest niższy. Prawidłowo GFR powinien przekraczać 90 ml/min. Schyłkowa niewydolność nerek odpowiada stadium piątemu, kiedy to GFR spada poniżej 15 ml/min.

Wszelkie działania zwalniające postęp niewydolności nerek (tempo spadku GFR) są niezwykle ważne, ponieważ mogą odsunąć w czasie konieczność leczenia nerkozastępczego. U niektórych chorych może nawet nie dojść do schyłkowej niewydolności nerek. Działania te polegają na edukacji chorych, stosowaniu leków nefroprotekcyjnych, unikaniu leków nefrotoksycznych, leczeniu nadciśnienia tętniczego, właściwej kontroli cukrzycy oraz stosowaniu zaleceń

FOT. ARCHIWUM PRYWATNE

Towarzystwa naukowe zalecają u pacjentów z PChN 3-5, bez cukrzycy, w wyrównanym stanie metabolicznym oraz będących pod ścisłą opieką medyczną, stosowanie diety o zawartości białka w granicach 0,6 g/kg/d lub poniżej 0,6 g/kg/d tej wartości, wzbogaconej ketoanalogami aminokwasów (KA).

dietetycznych. Te ostatnie są niezwykle ważne, ale też wymagają od pacjenta dużego zaangażowania oraz wsparcia dietetyka.

Jeżeli jednak mimo wspomnianych działań dochodzi stopniowo do postępu niewydolności nerek, to trzeba przygotować pacjenta do leczenia nerkozastępczego – dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej) lub wyprzedzającej transplantacji nerki czyli takiej, którą wykonuje się, zanim pacjent będzie musiał być dializowany. Taki wybór metody powinien być dokonywany w stadium 4 PChN, gdy GFR spada poniżej 30 ml/min i widoczny jest stały postęp niewydolności. Z dużym prawdopodobieństwem można uznać, że w okresie kilku, kilkunastu miesięcy konieczne będzie leczenie nerkozastępcze.

Czy transplantacja wyprzedzająca w ogóle jest możliwa przy braku narządów do przeszczepu?

W jakich okolicznościach pacjent z nadal funkcjonującymi nerkami może trafić na listę oczekujących na przeszczep?

System alokacji pozwala na to, by umieścić niedializowanego dotąd pacjenta z postępującą niewydolnością nerek i GFR poniżej 15 na liście oczekujących na przeszczep. Jednak co innego umieszczenie na liście, a co innego realny przeszczep. Prawdziwą gwarancją wykonania takiego przeszczepu jest posiadanie dawcy żywego. Jeśli go nie ma, wszystko zależy od losu, czyli podobieństwa antygenów zgodności tkankowej z dawcą i dodatkowych parametrów. Wszystkie one otrzymują odpowiednią wartość punktową, co pozwala na ustawienie kolejności biorców na liście do transplantacji nerek od konkretnego dawcy zmarłego. Nigdy nie wiadomo, jaki

➤ to będzie dawca, jakie będzie miał antygeny zgodności tkankowej i kto z całej ogólnopolskiej puli dostanie organ. Może się zatem zdarzyć, że pacjent nie otrzyma narządu przed dializami. Jednak fakt, że znajdzie się na liście do transplantacji zwiększa jego szanse na przeszczep, który może się zdarzyć w każdej chwili.

Czy to w tym momencie lekarz proponuje choremu rygorystyczną dietę nisko- lub bardzo niskobiałkową, wspieraną ketoanalogami aminokwasów?

Dietę niskobiałkową zaleca się już na wyższym stadium PChN. Towarzystwa naukowe zalecają u pacjentów z PChN 3-5, bez cukrzycy, w wyrównanym stanie metabolicznym oraz będących pod ścisłą opieką medyczną stosowanie diety o zawartości białka w granicach 0,6 g/kg/d lub poniżej 0,6 g/kg/d tej wartości, wzbogaconej ketoanalogami aminokwasów (KA). Wykazano, że zastosowanie takiej diety z lub bez KA wiąże się z licznymi korzyściami: obniżeniem stężeń fosforanów, potasu, zmniejszeniem kwasicy metabolicznej, poprawą profilu lipidowego oraz spowolnieniem postępu przewlekłej choroby nerek, przedłużeniem czasu leczenia zachowawczego nawet o 30 proc. w stosunku do osób niestosujących tych zaleceń. Wiemy, że zwolnienie progresji PChN może sprawić, że pacjent dłużej nie będzie wymagał dializy, czasami nawet nigdy do niej nie dojdzie. Szczególnie realne jest to w przypadku pacjentów starszych, u których postęp niewydolności nerek jest zwykle wolny. Bardzo ważne jest stosowanie diet z ograniczeniem białka u pacjentów, którzy czekają na przeszczep wyprzedzający. Zastosowanie diety niskobiałkowej lub bardzo niskobiałkowej z dodatkiem KA może sprawić, że doczekają się na organ, zanim dojdzie do konieczności dializ. Ograniczenie białka – oczywiście pod ścisłą kontrolą – jest też zalecane u chorych z zespołem nerczycowym (czyli znaczną utratą białka przez uszkodzone kłębuszki nerkowe), stosowanie takiej diety może zmniejszyć białkomocz i złagodzić hipercholesterolemię. Zmniejszenie białkomoczu u chorych z zespołem nerczycowym jest ważne, ponieważ jest to czynnik ryzyka postępującej choroby nerek i powikłań sercowo-naczyniowych.

Jednak w praktyce dieta nisko lub bardzo niskobiałkowa (0,3g/kg/d) u chorych z niewydolnością nerek jest trudna do utrzymania, wymaga edukacji i profesjonalnego wsparcia.

Ponieważ jest to dieta trudna, na pewno nie jest przeznaczona dla każdego chorego. I z pewnością musi być prowadzona pod kontrolą dietetyka.

Tak, jej stosowanie bez nadzoru może grozić niedożywieniem. Konieczna jest ścisła kontrola stanu odżywienia pacjentów przed włączeniem diety, jak również przez cały czas trwania terapii. Nie każdy pacjent może z takiej diety skorzystać. Chorzy muszą chcieć i umieć się kontrolować, muszą wyliczać ilość białka w diecie i uzupełniać ją o KA. Dostępnym obecnie preparatem jest Ketosteril. Zalecana dawka Ketosterilu to 1 tabletka na 5 kg masy ciała na dobę przyjmowana w trakcie posiłku. Z drugiej strony Ketosteril jest bardzo dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego i nie daje istotnych działań niepożądanych. Dodatkowa podaż KA ma na celu między innymi zapobieganie niedoborom białka w organizmie i uzupełnienie aminokwasów (leucyna, izoleucyna, walina), niezbędnych do utrzymania prawidłowej masy mięśni. Nie stwierdzano pojawienia się cech niedożywienia w trakcie stosowania diety oraz KA. Terapia z zastosowaniem Ketosterilu oraz diety nisobiałkowej jest obecnie dostępna dla części chorych spełniających kryteria kwalifikacji, nieodpłatnie, w ramach programów lekowych. Coraz więcej placówek w Polsce ma możliwość zaproponowania swoim chorym takiej terapii.

Jeszcze raz chcę podkreślić, że chorzy leczeni dietą nisko- lub bardzo niskobiałkową i suplementowani KA mogą uzyskać nawet kilkanaście miesięcy opóźnienia dializoterapii.

Jacy chorzy mogą najbardziej skorzystać ze stosowania diety niskobiałkowej, wspomaganej ketoanalogami aminokwasów?

Na pewno osoby oczekujące na wyprzedające przeszczepienie nerki, u których zastosowanie diety niskobiałkowej i bardzo niskobiałkowej pozwoli na przedłużenie czasu leczenia zachowawczego, a w niektórych przypadkach na doczekanie przeszczepu przed dializami. Warto, żeby stosowały taką dietę także osoby pracujące, uczące się, aktywne, które są zmotywowane do stosowania diety i przyjmowania nawet kilkunastu tabletek KA, aby zachować dotychczasowy tryb życia. Tacy chorzy potrafią się kontrolować, rozumieją znaczenie przestrzegania zaleceń. Ta metoda leczenia może być także korzystna dla osób starszych, zmotywowanych, ze wsparciem rodziny, chcących uniknąć leczenia dializami. Mogą pozostać na etapie leczenia zachowawczego do końca życia, stosując się do zaleceń i przyjmując KA pod ścisłą kontrolą dietetyka.

Czy istnieją pacjenci, którzy nie skorzystają ze stosowania Ketosterilu?

Oczywiście tak. Pacjenci bez motywacji, niewspółpracujący, nieprzestrzegający zaleceń, nieprzyjeżdżający na wizyty, a także pacjenci bez wsparcia rodziny, obciążeni innymi chorobami oraz ci, którzy nie mogą sobie pozwolić na inną dietę niż reszta rodziny.

Rozmawiała: Elżbieta Borek

Niedokrwistość w przewlekłej chorobie nerek

FOT. ARCHIWUM PRYWATNE

ROZMOWA Z **PROF. DR HAB. N. MED. JOLANTĄ MAŁYSZKO** Z KATEDRY I KLINIKI NEFROLOGII, DIALIZOTERAPII I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO.

Przewlekła choroba nerek (PChN) dołączyła do tzw. cichych zabójców i została również uznana za chorobę cywilizacyjną. Ze statystyk wynika, że dziś może ona dotyczyć 10-15 proc. światowej populacji. W Polsce liczba chorych może wynosić ok. 4 mln, ale najprawdopodobniej jest ich dużo więcej, gdyż choroba rozwija się powoli, latami, długo nie dając żadnych charakterystycznych objawów. A kiedy się pojawią, zwykle choroba jest już mocno rozwinięta. Jednym z objawów jest niedokrwistość, czyli anemia, chyba rzadko kojarzona z PChN…

Tymczasem jest to jeden z najczęstszych i najwcześniejszych objawów przewlekłej choroby nerek. Niedokrwistość w tym schorzeniu występuje co najmniej dwa razy częściej niż u osób w populacji ogólnej. Na ile częściej, to zależy od etapu rozwoju PChN. Np. w fazie schyłkowej u ok. 70 proc. chorych, a u chorych dializowanych nawet u ponad 90 proc.

Dlatego tak ważne są regularnie wykonywane podstawowe badania morfologiczne. Trzeba o tym pamiętać. Jeśli lekarz ich nie zleci, domagać się. A już zwłaszcza, kiedy zaczyna odczuwać się nasilające zmęczenie, osłabienie, duszności, kiedy coraz więcej trudności sprawia wykonywanie czynności, które kiedyś wykonywało się bez problemu. Jeśli objawy są bardzo nasilone, to rozważyć należy zgłoszenie się do szpitala. Chociaż przyczyn anemii może być dużo, to analiza morfologii krwi z rozmazem oraz badanie funkcji nerek, jak ocena stężenia kreatyniny i badanie ogólne moczu, już pokaże, czy wyniki oznaczają, że mamy do czynienia właśnie z PChN. I jeśli tak, lekarz z pewnością skieruje na dalszą diagnostykę.

Na czym polega ten związek niedokrwistości z PChN? Z czego wynika niedokrwistość w tej chorobie?

Niedokrwistość w PChN rozwija się na skutek zaburzonej syntezy erytropoetyny, zaburzeń metabolizmu żelaza, zmniejszenia czasu przeżycia erytrocytów, toczących się stanów zapalnych, ale też utraty krwi. Erytropoetyna jest glikoproteinowym hormonem peptydowym (EPO), wytwarzanym w nerkach, w odpowiedzi na niskie stężenie tlenu we krwi i w tkankach. Jest ona wydzielana do krwi i dostaje się do szpiku kostnego, gdzie stymuluje wzrost i syntezę czerwonych krwinek, przenoszących tlen z płuc do tkanek organizmu, regulowanie poziomu żelaza we krwi. Kiedy szpik kostny produkuje zbyt mało erytrocytów, gdy dochodzi do ich utraty lub gdy są nieprawidłowe, zmniejsza się zdolność krwi do transportu

➤

tlenu i dochodzi do niedokrwistości. W przewlekłej niewydolności nerek stężenie hemoglobiny, hematokrytu i erytrocytów jest znacznie obniżone.

Kiedy nerki są uszkodzone, jak właśnie w przewlekłej chorobie nerek, nie wytwarzają erytropoetyny albo tylko w minimalnej ilości. Dochodzi do anemii, którą określamy jako niedokrwistość nerkopochodną, która może zwiększać ryzyko wielu innych, groźnych dla życia powikłań, m.in. sercowo-naczyniowych. Są sytuacje, w których poziom tego hormonu samoistnie rośnie, np. podczas pobytu na dużych wysokościach, w górach, tam, gdzie organizm jest niedotleniony. Erytropoetyna jest dobrze znana sportowcom, wykorzystującym ją jako doping, ze względu na jej właściwości, zwiększające wytrzymałość organizmu. Ale to zupełnie inny temat.

Można więc powiedzieć, że wzrost stężenia erytropoetyny, w pewnych okolicznościach, kiedy dochodzi do niedotlenienia organizmu, jest jak najbardziej korzystny. Z drugiej strony, jak w przypadku PChN, jest objawem niepożądanym, wymagającym interwencji medycznej?

Dokładnie tak. Trzeba jednak wziąć pod uwagę, że ponieważ niedokrwistość może wynikać z różnych przyczyn, mieć różne podłoże, lekarz najpierw, analizując wyniki badań, powinien wykluczyć te inne przyczyny. Diagnostyka niedokrwistości w PChN jest więc rozpoznaniem z wykluczenia. To będzie decydowało o wyborze terapii.

Jak leczy się tego rodzaju niedokrwistość? Przewlekła choroba nerek dotyczy przede wszystkim osób starszych, które często są już obciążone innymi chorobami, przyjmują inne leki, nierzadko nawet po kilkanaście dziennie.

Czy dołożenie kolejnego – a może kolejnych, nie spowoduje pogorszenia ich stanu zdrowia?

W leczeniu niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek bardzo dużo się zmieniło w ciągu ostatnich lat. Kiedyś podstawą leczenia były preparaty żelaza i przetoczenia krwi. W 1989 roku zatwierdzono przez FDA jedną z pierwszych terapii pochodzenia biologicznego, ludzką rekombinowaną erytropoetynę. Było to kamieniem milowym leczenia niedokrwistości w Kolejnym – i chyba największym, przynajmniej jak dotąd – było odkrycie, jakiego dokonali w 1992 roku dwaj naukowcy – Semenza i Wang. Wyizolowali oni cząsteczkę aktywującą ekspresję genu dla erytropoetyny. To odkrycie otworzyło drzwi do dalszych badań klinicznych, które mogą znaleźć zastosowanie w terapii niedokrwistości. Te cząsteczki to inhibitory hydroksylazy prolilowej czynników niedotlenienia: HIF-PHI to prawdziwa rewolucja. I co jest niezwykle istotne dla pacjenta, mają formę tabletkową, podczas gdy poprzednie terapie lekami stymulującymi erytropoezę były podawanie podskórnie lub dożylnie.

Jedną z takich, niezwykle obiecujących cząsteczek, jest roksadustat, pierwszy doustny lek w swojej klasie, niezwykle silny inhibitor HIF-PHD. Jaki jest mechanizm jego działania?

Roksadustat silnie hamuje działanie enzymu HIF-PHD, zmniejszając degradację HIF-alfa i zwiększając aktywność transkrypcyjną HIF. Zwiększa, w sposób zależny od dawki, stężenie hemoglobiny i znacznie obniża poziom hepcydyny. Poprzez zwiększenie transferyny w surowicę i poprawę jelitowego wchłaniania żelaza wywiera znaczący wpływ na metabolizm żelaza u pacjentów z PChN i niedokrwistością. A jest to bardzo ważne, gdyż wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego u tych chorych jest bardzo upośledzone, szczególnie gdy chorzy ci dodatkowo chorują na cukrzycę, przyjmują inhibitory pompy protonowej etc.

Niezależne badania, prowadzone m.in. w Chinach wykazały, że roksadustat u chorych z towarzyszącą cukrzycą spowalnia proces uszkodzenia nerek.

Niektóre z badań, jak np. badanie ROCKIES, wyraźnie wskazywały, że cząsteczka ta, w porównaniu z dotychczas szeroko stosowaną erytropoetyną alfa, daje większe korzyści także u chorych z aktywnym stanem zapalnym. Jak w kilku zdaniach oceniłaby Pani największe korzyści dla pacjenta wynikające ze stosowania tej cząsteczki?

Znacząco zwiększa poziom hemoglobiny, zwłaszcza u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, korzystnie wpływa na metabolizm żelaza, zwiększa jego wchłanianie z przewodu pokarmowego, obniża poziom cholesterolu, nie podnosi ciśnienia tętniczego, a przeciwnie, może je zmniejszać. Roksadustat w badaniach ROCKIES, SIERRAS and HIMALAYAS (u chorych dializowanych) powodował znamiennie mniejszą częstość zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo naczyniowego niż erytropoetyna alfa. Natomiast u chorych dializowanych roksadustat w badaniach OLYMPUS, ALPS i ANDES nie powodował większej częstości zdarzeń niepożądanych niż placebo.

I zapewne nie jest to koniec zalet tej cząsteczki, bo kolejne badania i jej, i innych cząsteczek z tej klasy wciąż trwają.

Te przełomowe cząsteczki, jak się okazuje, mają więc wiele innych korzystnych, nieerytropoetycznych właściwości...

I właśnie dlatego są takie obiecujące!

Rozmawiała: Bożena Stasiak

Odsunąć w czasie **dialitoterapię**

ROZMOWA Z **PROF. DR. HAB. N. MED. TOMASZEM STOMPOREM**, KIEROWNIKIEM KLINIKI NEFROLOGII, HIPERTENSJOLOGII I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH ORAZ KATEDRY CHORÓB WEWNĘTRZNYCH WYDZIAŁU NAUK MEDYCZNYCH UNIWERSYTETU WARMIŃSKO-MAZURSKIEGO W OLSZTYNIE.

FOT. TOMASZ ADAMASZEK

ADPKD: autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek: co to za choroba, jakie są jej objawy?

Już w samej nazwie kryje się częściowa odpowiedź: „autosomalnie dominująca", czyli związana z mutacją genów, które znajdują się na 16. lub 4. chromosomie. To choroba, która występuje częściej niż wskazywałaby definicja chorób rzadkich. Niektóre statystyki pokazują, że nawet jedna na tysiąc osób rodzi się z tą chorobą, choć ta statystyka wydaje się nieco zawyżona. Wydaje się, że jest to 60 osób na 10 tysięcy; to nie jest mało – w Polsce będą to tysiące pacjentów. Nawet do 15 proc. ogółu pacjentów dializowanych to osoby z ADPKD. Zmutowane geny kodują białka: policystynę 1 i policystynę 2, występujące w błonach komórek cewek nerkowych. Mutacja tych genów powoduje, że w cewkach nerkowych zaczynają tworzyć się „wybrzuszenia", które stopniowo powiększają się – powstaje rodzaj pęcherzyka. Komórki cewek nerkowych, które normalnie resorbują płyn i elektrolity, zaczynają wydzielać płyn i elektrolity do światła tych pęcherzyków. Z mikroskopijnego pęcherzyka stopniowo robi się pęcherzyk coraz większy, w końcu powstaje torbiel, czyli cysta. Takie pęcherzyki, które stają się torbielami, rozwijają się w większości nefronów, oczywiście w obu nerkach. Torbiele początkowo są mikroskopijne, później kilkumilimetrowe, centymetrowe, a mogą osiągać wielkość nawet 10-12 cm (przypomnę, że cała zdrowa nerka ma ok. 11 cm długości). W efekcie miąższ nerkowy jest stopniowo jest zastępowany przez torbiele, które uciskają resztki pozostałego, zdrowego miąższu. Powoduje to niewydolność nerek. Choroba nazywa się wielotorbielowatością nerek, ale torbiele pojawiają się także w innych narządach, m.in. w trzustce, a przede wszystkim w wątrobie. Jednak czynność tych narządów jest rzadko zaburzana, natomiast czynność nerek ulega zazwyczaj upośledzeniu. Efektem jest schyłkowa niewydolność nerek, czyli konieczność przeszczepienia nerki lub dializoterapii.

Zanim do tego dojdzie: jakie są pierwsze objawy, na jakie należy zwrócić uwagę?

Przede wszystkim należy zwracać uwagę na wywiad rodzinny, ponieważ choroba jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, czyli osoba, która zachoruje, powinna mieć jednego chorego rodzica. Ok. 10 proc. mutacji może mieć jednak charakter spontaniczny, czyli w pełni nabyty, nieodziedziczony od rodziców. Jeśli chodzi o wczesne objawy, są to dolegliwości związane z powiększaniem się torbieli, czyli niecharakterystyczne pobolewania w okolicy lędźwiowej, bóle brzucha oraz krwiomocz – torbiele rosną dynamicznie, mogą pękać, często dzieje się to z otwarciem ich zawartości do układu kielichowo-miedniczkowego, dlatego w moczu może pojawić się krew. Kolejnym ważnym, niespecyficznym objawem jest nadciśnienie tętnicze. Dlatego w wytycznych rozpoznawania nadciśnienia tętniczego zwraca się uwagę na to, że lekarz musi palpacyjnie zbadać jamę brzuszną, m.in. po to, by poszukiwać wielotorbielowatych nerek. Hipertensjolodzy zwracają uwagę na ten aspekt.

Czy choroba jest szybko rozpoznawana?

Zdarzają się osoby, które nie wiedzą o chorobie do 70-75. roku życia, dlatego że jej przebieg jest zmienny. Mutacje mogą występować w dwóch różnych genach na chromosomie 16. lub 4. W typie 1 niewydolność nerek wymagająca dializoterapii może pojawić się już w 35-40. roku życia, typ 2 ma znacznie łagodniejszy przebieg, problemy pojawiają się później, w 65-70. roku życia, a część pacjentów dożywa starości, nie mając niewydolności nerek. Każdy, kto ma klinicznie istotną torbielowatość, dowie się o swojej chorobie; niestety, część pacjentów dopiero na etapie zaawansowanej niewydolności nerek. Zdarza się, że wielotorbielowatość nerek jest nadrozpoznawana – warto pamiętać, że ryzyko pojawienia się „spontanicznych", prostych torbieli w nerkach rośnie wraz z każdą dekadą życia; pacjent który ma 50-60 lat ma 50-60 proc. szansę, że będzie miał kilka torbieli. Często w opisie USG jest napisane „pacjent z wielotorbielowatością", a powinno być napisane „pacjent z wieloma torbielami". Nie każda obecność torbieli w nerkach, nawet jeśli jest ich kilka, oznacza wielotorbielowatość. Jeśli pacjent ma chorobę zaawansowaną, klasyczny opis wielotorbielowatości brzmi „w nerkach stwierdza się niepoliczalną liczbę torbieli". Jest ich tak dużo, że nie sposób ich policzyć.

Fizjologicznie prawidłowa nerka ma ok. 11 cm długości. Nerki policystyczne mogą osiągać długość nawet 20 cm i więcej, mogą być tak wielkie, że w brzuchu robi się ciasno, zaczyna brakować miejsca na inne narządy wewnętrzne, dochodzi do ucisku na jelita, żołądek, pojawia się uczucie pełności w jamie brzusznej. Czasem u szczupłych pacjentów wręcz widać, jak powłoki brzuszne są uniesione przez bardzo duże, „rozpychające się" w brzuchu nerki.

Badaniem jamy brzusznej można zdiagnozować chorobę?

Podstawą jest USG; tzw. kryteria Ravina pozwalają podejrzewać z dużym prawdopodobieństwem chorobę na podstawie torbieli u pacjentów bezobjawowych. Jeśli w 20-30. roku życia pacjent ma łącznie 2-3 torbiele w obu nerkach, zwłaszcza w przypadku obciążenia rodzinnego, to już możemy podejrzewać chorobę. Obecność torbieli, nadciśnienia tętniczego plus wywiad rodzinny dają rozpoznanie z tak dużym prawdopodobieństwem, że nie wykonuje się badania genetycznego. Zwłaszcza że to nie jest choroba, w przypadku której wczesne rozpoczęcie terapii, np. w dzieciństwie, zmieni rokowanie. Leczenie podejmuje się dopiero, gdy choroba daje o sobie znać.

Kiedy rozpoczyna się leczenie ADPKD?

Najbardziej zagrożeni są pacjenci, u których dochodzi do równomiernego zajęcia obu nerek przez torbiele i dynamicznego wzrostu objętości torbieli (a więc i nerek). Leczenie rozpoczyna się, gdy pacjent spełnia określone kryteria: jest ono oparte o TK lub rezonans: bierze się pod uwagę objętość całkowitą obu nerek lub długość większej z nich (jeśli przekroczy 16,5 cm proponuje się leczenie). To leczenie mające na celu zahamowanie jednego z mechanizmów sprzyjającemu progresji choroby. Innym ważnym kryterium jest tempo pogorszania filtracji kłębuszkowej, czyli GFR. Jeśli jest on szybkie, to również są wskazania do leczenia.

Jest jeszcze jedna istotna rzecz: w wielotorbielowatości nerek aż 10-krotnie większe jest ryzyko rozwoju tętniaków tętnic wewnątrzczaszkowych w porównaniu do populacji ogólnej. Pęknięcie tętniaka, a więc udar krwotoczny jest obciążone bardzo wysoką śmiertelnością, a w przypadku przeżycia – wysokim zagrożeniem poważną niepełnosprawnością, jeśli pacjent nie znajdzie się błyskawicznie w ośrodku neurochirurgicznym.

Jak leczy się tę chorobę?

Podstawowym sposobem leczenia jest idealne wyrównanie ciśnienia tętniczego do wartości prawidłowych, czyli nawet poniżej 120/80. Jak w większości chorób nerek, tu nadciśnienie tętnicze występuje niemal zawsze. Stopień zaawansowania i nasilenia nadciśnienia tętniczego jest bezpośrednim czynnikiem ryzyka progresji. Jeśli chodzi o leczenie oparte o mechanizmy choroby, to okazało się, że wzrost torbieli jest pobudzany przez hormon antydiuretyczny – wazopresynę. Prowadzono badania nad lekiem, którego pierwotnym zastosowaniem miała być niewydolność serca, tolwaptanem. W niewydolności serca badano całą grupę leków, tzw. waptanów. Pierwotnie ich ideą było zwiększenie wydalania wody; wazopresyna jest hormonem antydiuretycznym, czyli jej brak wywołuje tzw. moczówkę prostą: pacjent wydala bardzo duże ilości maksymalnie rozcieńczonego moczu. Wydawało się, że pacjenci oporni na standardowe leczenie diuretyczne w niewydolności serca po włączeniu leku dodatkowo hamującego działanie wazopresyny i zwiększającego wydalanie wody odniosą korzyść kliniczną. Lek ten nie sprawdził się jednak w niewydolności serca, zauważono jednak w toku badań eksperymentalnych, że zmniejsza on tempo tworzenia torbieli. Po serii badań: eksperymentalnych, przedklinicznych i klinicznych, udowodniono, że tolwaptan, czyli bloker receptorów dla wazopresyny, ewidentnie zmniejsza tempo powiększania się torbieli i zmniejsza tempo ubytku przesączania kłębuszkowego. W praktyce oznacza to, że pacjenci leczeni tym lekiem według współczesnych wytycznych co prawda nie zostaną wyleczeni, ale trafią na dializy 6-8 lat później, niż gdyby go nie otrzymywali.

> *Fizjologicznie prawidłowa nerka ma ok. 11 cm długości. Nerki policystyczne mogą osiągać długość nawet 20 cm i więcej, mogą być tak wielkie, że w brzuchu robi się ciasno, zaczyna brakować miejsca na inne narządy wewnętrzne. U szczupłych pacjentów wręcz widać, jak powłoki brzuszne są uniesione przez bardzo duże, „rozpychające się" w brzuchu nerki.*

Lek spowalnia postęp choroby, można dzięki niemu odsunąć nawet o lata konieczność dializoterapii?

Leczenie hamuje wzrost torbieli i hamuje tempo pogorszenia czynności nerek. Dlatego lek jest wskazany u tych pacjentów, u których torbiele przyrastają szybko, zajmują obie nerki, działa najbardziej korzystnie u pacjentów z dużymi torbielami, u których zajmują one obie nerki mniej więcej symetrycznie. Dzięki takiemu leczeniu można wydłużyć okres do konieczności transplantacji lub przeszczepienia nerek.

W kontekście transplantacji warto dodać, że normalnie, gdy przeszczepiamy nerkę, to własne nerki pozostają w organizmie, nie jest konieczne ich usuwanie. W przypadku torbielowatości nerek często w brzuchu jest tak ciasno, że aby przeszczepić nerkę, najpierw trzeba usunąć przynajmniej jedną nerkę wielotorbielowatą, jest to więc bardziej skomplikowane. Druga kwestia: jeśli dawcą chce być ktoś z rodziny, to musimy mieć pewność, że nie jest obciążony mutacją. Przeszczep nerki oznacza wyleczenie z choroby, to jest dla chorych metoda wyleczenia.

A czy jest leczenie, które zapobiegałoby pęknięciu tętniaka?

To problem bardzo złożony, nie ma jasnych wytycznych. U pacjenta z wielotorbielowatością trzeba bardzo poważnie traktować każdy objaw neurologiczny, jak silne bóle głowy, zaburzenia widzenia, zaburzenia równowagi. Nie można tego lekceważyć, bo może to być początek objawów związanych z tętniakiem śródczaszkowym. Bardzo uważnie należy się też przyglądać i wykonywać badanie rezonansu magnetycznego u pacjentów, żeby poszukiwać torbieli, jeśli pacjent pochodzi z rodziny, w której były krwawienia śródczaszkowe (są bowiem mutacje, a więc i rodziny z wysokim i niskim ryzykiem tworzenia tętniaków). Bardzo ważne jest też, żeby poszukiwać tętniaków u pacjentów, którzy wykonują zawody wysokiego ryzyka, jak np. kierowca autobusu, od którego sprawności zależy życie wielu ludzi. Nie ma jednak zaleceń, żeby u każdego pacjenta z wielotorbielowatościa wykonywać rutynowo rezonans. Wiele tętniaków jest małych, jeśli jednak zmiana przekracza 10 mm, powinna być poddana planowej embolizacji metodą endowaskularną.

Rozmawiała: Katarzyna Pinkosz

Wprowadzenie **kabozantynibu do pierwszej linii leczenia** było istotnym postępem

ROZMOWA Z **DR. HAB. N. MED. JAKUBEM ŻOŁNIERKIEM**, ONKOLOGIEM KLINICZNYM Z NARODOWEGO INSTYTUTU ONKOLOGII W WARSZAWIE ZAJMUJĄCYM SIĘ LECZENIEM CHORYCH NA RAKA NERKI.

FOT. ARCHIWUM PRYWATNE

Rak nerkowokomórkowy to rzadka choroba?

Stosunkowo rzadka – w Polsce mamy rocznie około 5-5,5 tys. przypadków nowych zachorowań. Rzadka z tego względu, że jest na 9-10. miejscu w rankingu częstości zachorowań na nowotwory złośliwe w naszym kraju. Jest to specyficzna choroba, dlatego że w zasadzie nie poddaje się klasycznym formom leczenia zachowawczego – z wykorzystaniem chemioterapii czy radioterapii. Z tym zastrzeżeniem, że ta ostatnia, do niedawna słabo sobie radziła ze zmianami przerzutowymi tego nowotworu. Obecnie, dzięki nowoczesnym technikom zyskuje na znaczeniu jako forma paliatywnego leczenia miejscowego. Dwie dekady temu jedyną skuteczną metodą postępowania była resekcja stwierdzonych zmian nowotworowych, a leczenie systemowe miało bardzo ograniczoną skuteczność.

Jakie są czynniki ryzyka zachorowania na ten nowotwór?

Należy do nich przede wszystkim zamieszkiwanie w krajach raczej wyżej rozwiniętych. Są to również takie czynniki, jak otyłość, nadciśnienie tętnicze, przewlekłe, powtarzające się stany odwodnienia, niektóre leki przeciwbólowe z grupy fenacetyny. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest schyłkowa niewydolność nerek z koniecznością prowadzenia hemodializ. Do czynników ryzyka należy też leczenie immunosupresyjne, np. u chorych po przeszczepach narządowych czy stosowane z innych wskazań, jak też narażenie zawodowe, np. na sole metali ciężkich, narażenia w przemyśle wulkanizacyjnym też ma znaczenie – choć nieco mniejsze.

Jakie znaczenie ma stosowanie w pierwszej linii leczenia chorych z rakiem nerkowokomórkowym monoterapii kabozantynibem?

Kabozantynib należy do grupy tzw. inhibitorów kinaz tyrozynowych. Ma głównie działanie antyangiogenne – czyli hamujące tworzenie naczyń krwionośnych. Leki z tej grupy hamują specyficzne białka – kinazy tyrozynowe, zlokalizowane wewnątrzkomórkowo i związane z receptorami błonowymi dla szeregu czynników wzrostu.

Tak, jak wspomniałem, klasyczna chemia w tej chorobie nie działa. Przez lata poszukiwano skutecznych form terapii. Kilkanaście lat temu stwierdzono, że podawanie leków, których mechanizm polega na hamowaniu tworzenia naczyń odżywczych dla guza, może mieć istotny wpływ na przebieg choroby. Tak się rzeczywiście stało. Pierwsze leki z tej grupy to sunitynib, pazopanib i sorafenib – zarejestrowano już kilkanaście lat temu. W prospektywnych badaniach klinicznych z losowym doborem próby wy-

kazały one przewagę względem immunoterapii starej generacji (interferonu alfa) w odniesieniu do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej – czyli, tak naprawdę, czasu kontrolowania choroby i niedopuszczania do jej postępu. Ponadto były bardziej aktywne, zwiększając odsetek obiektywnych odpowiedzi, występowały one częściej dzięki stosowaniu tych leków niż w trakcie immunoterapii interferonem alfa, obserwowano zmniejszanie się zmian przerzutowych raka nerki. Należy podkreślić, że leki te były testowane głównie u pacjentów, u których guz pierwotny z nerką usunięto, a więc leczono tylko przerzuty.

W czym tkwi siła kabozantynibu?

Kabozantynib to inhibitor kinaz tyrozynowych nowej generacji. Powstał jako lek, który działa nie tylko uszkadzająco na proces tworzenia naczyń, ale również hamuje pewne białka, które mają związek z agresywnym obrazem klinicznym choroby – szybkim wzrostem, dynamicznym namnażaniem się komórek nowotworowych, wczesnym tworzeniem przerzutów... Powstał jako lek, którego celem było przełamywanie oporności na leki antyangiogenne starszej generacji, czyli sunitynib i pazopanib. W tym jego siła. Na początku stosowany był w drugiej i trzeciej linii leczenia sekwencyjnego tej choroby, gdyż badanie kliniczne, na podstawie którego został zarejestrowany, właśnie w tej grupie pacjentów było prowadzone. Porównany do ewerolimusu, ówczesnego standardu terapeutycznego w tej grupie chorych, wykazał dużą przewagę nad tym lekiem w odniesieniu do czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej, odsetka obiektywnych odpowiedzi, ale również wydłużenia czasu przeżycia całkowitego chorych. To jest bardzo ważne.

Po udokumentowaniu jego wysokiej skuteczności na dalszych etapach terapii systemowej podjęto próbę określenia jego aktywności w pierwszej linii leczenia – czyli zaraz po rozpoznaniu rozsianego raka nerki. Porównano go do sunitynibu, ale, co należy podkreślić – w populacji chorych o tzw. pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu.

Jakie były efekty?

Kabozantynib okazał się dużo bardziej skuteczny w odniesieniu przede wszystkim do odsetka obiektywnych odpowiedzi i wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej. Czas całkowitego przeżycia chorych był porównywalny w obu grupach terapeutycznych. Pomimo to stwierdzona przewaga kabozantynibu nad sunitynibem była jednak istotna z punktu widzenia klinicznego. Czas wolny od progresji czy zmniejszenie guza to wartość sama w sobie oraz jeden z najistotniejszych punktów oceny skuteczności leków

Spodziewamy się, że w niedługiej przyszłości będziemy mieli pod opieką chorych żyjących latami, bez progresji rozsianego raka nerki. Leczenie skojarzone znakomicie wydłuża czas przeżycia pacjentów. To naprawdę ogromny postęp.

przeciwnowotworowych. Wobec powyższego kabozantynib uzyskał rejestrację do stosowania również w pierwszej linii leczenia rozsiewu raka nerki, jednak – zgodnie z konstrukcją przeprowadzonego badania – w populacji chorych o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu, podczas, gdy sunitynib pozostaje nadal standardem leczenia w pierwszej linii leczenia raka nerki z korzystnym lub pośrednim rokowaniem. Tym samym spektrum stosowania tych leków trochę się nakłada. Współcześnie uważa się, że kabozantynib, jako lek bardziej agresywny, o porównywalnej z sunitynibem toksyczności, powinien być stosowany również w tych przypadkach, w których rozpoznaje się bardziej agresywne postacie raka nerki.

Co można dziś powiedzieć w kwestii bezpieczeństwa i tolerancji terapii?

Porównując kabozantynib do pozostałych TKI – czyli inhibitorów kinaz tyrozynowych – można stwierdzić, że mają one podobny profil toksyczności, cechując się tzw. toksycznością typową dla klasy terapeutycznej. Są to przede wszystkim: uczucie osłabienia ogólnego, wysypki skórne czy zmiany o typie zespołu „ręka–stopa”, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego, rzadziej nudności czy wymioty, częściej biegunki. Ale można dostrzec też różnice. Na przykład sunitynib jest bardziej toksyczny względem szpiku kostnego i częściej powoduje niedokrwistość czy małopłytkowość. Z kolei w trakcie leczenia kabozantynibem obserwuje się częściej hepatotoksyczność ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi. Lek ten częściej – w porównaniu do sunitynibu – powoduje biegunki, czy wspomniane zmiany skórne określane mianem zespołu „ręka–stopa”. Oczywiście, tolerancja leczenia jest osobniczo zmienna – omawiając tą kwestię operujemy tylko prawdopodobieństwem ich wystąpienia. Biorąc jednak pod uwagę statystyki, te różnice tak właśnie się prezentują. Współcześnie, na podstawie profilu spodziewanych działań niepożądanych, „dopasowujemy” lek do chorego, dążąc do tego, by lek jak najmniej szkody czynił organizmowi, a jak najefektywniej zwalczał guz.

Kabozantynib jest ponadto dużo bardziej aktywny niż inne TKI względem przerzutów raka nerki do kości. Jest też dużo bardziej efektywny niż np. aksytynib w przerzutach do wątroby. Lokalizacja przerzutów też może być pewną sugestią w kwestii doboru leku.

Dla jakich pacjentów zastosowanie monoterapii kabozantynibem stanowi – na tle terapii skojarzonych – odpowiednie rozwiązanie?

Myśląc o terapiach skojarzonych, mówimy o połączeniu opisanych wyżej TKI, jako leków antyangiogennych, z tzw. immunoterapią nowej generacji. Schematy dwulekowe są obecnie standardem leczenia pierwszej linii rozsianego raka nerki na świecie. W pewnych sytuacjach jednak takiego złożonego leczenia nie można zastosować, ponieważ immunoterapia nie może być np. zastosowana u chorych z chorobami autoimmunologicznymi, zwłaszcza u osób nieco starszych. W tej sytuacji naturalnym wyborem u chorych z grupy pośredniego lub niekorzystnego rokowania byłby kabozantynib.

Nowe terapie przynoszą nadzieję nie tylko pacjentom, ale również lekarzom, którzy chcieliby, żeby ich wysiłki przynosiły jak najlepsze efekty. Ogromne znaczenie ma postęp i dostępność nowych terapii...

Tak, odnosząc się do kabozantynibu – jego wprowadzenie do pierwszej linii leczenia było istotnym postępem, ponieważ w tej grupie osób o niekorzystnym rokowaniu rzeczywiście te nasze możliwości terapeutyczne były do niedawna skromne. W zasadzie nie było efektywnych leków, które można było w tej grupie zastosować. Z kolei terapie skojarzone, czyli złożone z immunoterapii nowej generacji oraz leków antyangiogennych, w pierwszej linii leczenia dają ogromną przewagę względem monoterapii TKI czy immunoterapii starszej generacji. Proszę sobie wyobrazić, że w zasadzie ta skuteczność jest dwukrotnie większa. Mamy dwukrotnie wyższy odsetek odpowiedzi obiektywnych – u 50-60 proc. chorych guz się kurczy i to znacznie. Czas trwania odpowiedzi na leczenie skojarzone mierzy się już latami. Spodziewamy się, że w niedługiej przyszłości będziemy mieli pod opieką chorych żyjących bez progresji rozsianego raka nerki latami. Omawiane leczenie skojarzone znakomicie wydłuża czas przeżycia pacjentów. To jest naprawdę ogromny postęp.

Niestety, pomimo to, że te nowoczesne terapie mają, na bazie dowodów ich skuteczności pochodzących z przeprowadzonych badań klinicznych, rejestrację do stosowania w rozsianym raku nerki, i na świecie stosowane są już od wielu lat, w Polsce nadal pozostają leczeniem nierefundowanym. Ministerstwo Zdrowia odwleka moment wpisania tych leków na listę refundacyjną, ściślej – do tzw. programu lekowego. Są to terapie drogie – co stanowi ich główną wadę. Natomiast bez wątpienia stanowią kolejny przełom w leczeniu raka nerki. Ich skuteczność jest naprawdę imponująca – jak wykazywałem: dwukrotnie większa niż leków starszej generacji, leków, które NFZ nadal każe nam traktować w zasadzie jako jedyne dostępne. Ministerstwo od wielu miesięcy zapowiada zmiany i zrefundowanie tych terapii.

Moim zdaniem, walka z chorobami zagrażającymi życiu powinny być naszym priorytetem.

Rozmawiała: Anna Kopras-Fijołek

CMX-PL-001285

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

Nazwa produktu leczniczego: Evrenzo 20 mg, Evrenzo 50 mg, Evrenzo 70 mg, Evrenzo 100 mg, Evrenzo 150 mg, tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletka powlekana zawiera odpowiednio 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg lub 150 mg roksadustatu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera odpowiednio 40,5 mg, 101,2 mg, 141,6 mg, 202,4 mg i 303,5 mg laktozy oraz 0,9 mg, 1,7 mg, 2,1 mg, 2,8 mg i 3,7 mg barwnika aluminiowego Czerwień Allura AC jak również 0,21 mg, 0,39 mg, 0,47 mg, 0,63 mg i 0,84 mg lecytyny sojowej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. ChPL. **Postać farmaceutyczna:** Tabletka powlekana (tabletki). **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Evrenzo jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek (PChN). **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie roksadustatem powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w leczeniu niedokrwistości. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Evrenzo i przed podjęciem decyzji o zwiększeniu dawki należy ocenić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu konkretnego pacjenta przez lekarza. Oprócz występowania objawów niedokrwistości w ocenie przebiegu klinicznego i stanu konkretnego pacjenta istotne mogą być kryteria takie jak tempo spadku stężenia hemoglobiny (Hb), wcześniejsza odpowiedź na leczenie żelazem oraz ryzyko konieczności przetoczenia krwinek czerwonych (RBC). Dawkowanie: Odpowiednią dawkę roksadustatu należy przyjąć doustnie trzy razy w tygodniu, w nienastępujące po sobie dni. Dawkę należy ustalić indywidualnie tak, aby osiągnąć i utrzymać docelowe stężenie Hb w zakresie od 10 do 12 g/dl zgodnie z opisem poniżej. Jeżeli nie osiągnięto istotnego klinicznie wzrostu stężenia Hb nie należy kontynuować leczenia roksadustatem dłużej niż 24 tygodnie od rozpoczęcia terapii. Przed ponownym rozpoczęciem podawania leku Evrenzo należy poszukać alternatywnych przyczyn niewystarczającej odpowiedzi i przeprowadzić ich leczenie. Dawka początkowa rozpoczynająca leczenie: Przed rozpoczęciem leczenia należy upewnić się, że zapasy żelaza są odpowiednie. *Pacjenci, którzy nie są obecnie leczeni czynnikiem stymulującym erytropoezę (ang. erythropoiesis-stimulating agent, ESA)*. W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie, którzy nie byli wcześniej leczeni ESA, zalecana dawka początkowa roksadustatu wynosi 70 mg trzy razy na tydzień u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 100 kg oraz 100 mg trzy razy na tydzień u pacjentów o masie ciała 100 kg i więcej. *Pacjenci dotychczas otrzymujący ESA*: Pacjentom, którzy są obecnie leczeni ESA, można zamienić ESA na roksadustat, jednakże zmianę leczenia u stabilnych pacjentów dializowanych otrzymujących ESA należy rozważać jedynie, gdy występuje ważny powód kliniczny (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL). Nie badano zmiany leczenia u pacjentów niedializowanych, którzy są stabilni przyjmując ESA. Decyzja o leczeniu tych pacjentów roksadustatem powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta. Zalecana dawka początkowa roksadustatu zależy od średniej przepisanej dawki ESA w ciągu 4 tygodni przed zamianą (patrz tabela poniżej). Pierwsza dawka roksadustatu powinna zastąpić kolejną zaplanowaną dawkę stosowanego obecnie ESA. Początkowe dawki roksadustatu, jakie powinny być przyjmowane trzy razy na tydzień w przypadku pacjentów dotychczas otrzymujących ESA zawarte są w poniższej tabeli:

Dożylna lub podskórna dawka darbepoetyny alfa (mikrogramów/tydzień)	**Dożylna lub podskórna dawka epoetyny (j.m./tydzień)**	**Dożylna lub podskórna dawka glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (mikrogramów/miesiąc)**	**Dawka roksadustatu (miligramy trzy razy na tydzień)**
Mniej niż 25	Mniej niż 5 000	Mniej niż 80	70
Od 25 do mniej niż 40	Od 5 000 do 8 000	Od 80 do 120 włącznie	100
Od 40 do 80 włącznie	Od ponad 8 000 do 16 000 włącznie	Od ponad 120 do 200 włącznie	150
Ponad 80	Ponad 16 000	Ponad 200	200

ESA: czynnik stymulujący erytropoezę

Dostosowanie dawki i monitorowanie Hb: Zakresy indywidualnie ustalonej dawki podtrzymującej wahają się od 20 mg do 400 mg trzy razy na tydzień (patrz punkt *Maksymalna zalecana dawka*). Stężenia Hb powinny być monitorowane co dwa tygodnie, aż do osiągnięcia i ustabilizowania pożądanego stężenia Hb od 10 do 12 g/dl, a następnie co 4 tygodnie lub na podstawie oceny stanu klinicznego. Dawkę roksadustatu można dostosowywać stopniowo, zwiększając lub zmniejszając ją w stosunku do dawki początkowej 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia a następnie co 4 tygodnie. Jednak jeżeli stężenie Hb zwiększy się o ponad 2 g/dl należy niezwłocznie zmniejszyć dawkę o jeden stopień. Podczas dostosowywania dawki roksadustatu należy wziąć pod uwagę obecne stężenie Hb i wartość różnicy stężenia Hb w ciągu ostatnich 4 tygodni oraz przestrzegać etapów dostosowywania dawki według algorytmu dostosowywania dawki opisanego w poniższej tabeli. Stopniowe zwiększanie lub zmniejszanie dawki powinno być zgodne z następującą kolejnością wynikającą z dostępnych dawek: 20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg tylko w przypadku pacjentów z PChN poddawanych dializom).

Zasady dostosowywania dawki				
Różnica stężenia Hb w ciągu poprzednich 4 tygodni*	**Obecne stężenie Hb (g/dl):**			
	Poniżej 10,5	**Od 10,5 do 11,9**	**Od 12,0 do 12,9**	**13,0 lub więcej**
Różnica jest wartością większą niż +1,0 g/dl	Brak zmiany	Zmniejszyć dawkę o jeden stopień	Zmniejszyć dawkę o jeden stopień	Wstrzymać dawkowanie, monitorować stężenie Hb i wznowić dawkowanie, gdy stężenie Hb będzie mniejsze niż 12,0 g/dl po dawce zmniejszonej o dwa stopnie
Różnica wynosi od -1,0 do +1,0 g/dl	Zwiększyć dawkę o jeden stopień	Brak zmiany	Zmniejszyć dawkę o jeden stopień	
Różnica jest wartością mniejszą niż -1,0 g/dl	Zwiększyć dawkę o jeden stopień	Zwiększyć dawkę o jeden stopień	Brak zmiany	

Dawka roksadustatu nie powinna być dostosowywana częściej niż raz na 4 tygodnie. Jednak jeżeli stężenie Hb zwiększy się o ponad 2 g/dl w dowolnym momencie 4-tygodniowego okresu, należy niezwłocznie zmniejszyć dawkę o jeden stopień.

*Zmiana stężenia hemoglobiny (Hb) w okresie poprzednich 4 tygodni = (obecna wartość stężenia Hb) – (poprzednia wartość stężenia Hb uzyskana 4 tygodnie temu).

Jeżeli wymagane jest dalsze zmniejszenie dawki u pacjenta już przyjmującego najniższą dawkę (20 mg trzy razy na tydzień) nie należy zmniejszać dawki 20 mg poprzez przełamanie tabletki, ale należy zmniejszyć częstość podawania dawki do dwóch razy na tydzień. Jeżeli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki, można dodatkowo zmniejszyć częstość dawkowania do jednego razu na tydzień. *Dawka podtrzymująca*: Po ustabilizowaniu docelowych stężeń Hb do wartości od 10 do 12 g/dl stężenia Hb należy nadal regularnie monitorować i przestrzegać zasad dostosowywania dawki (patrz tabela Zasady dostosowywania dawki). *Pacjenci rozpoczynający dializowanie podczas leczenia roksadustatem*: Nie jest wymagane szczególne dostosowanie dawki w przypadku pacjentów z PChN, którzy rozpoczynają dializowanie w trakcie leczenia roksadustatem. Należy przestrzegać zasad dostosowywania dawki (patrz tabela Zasady dostosowywania dawki). *Jednoczesne stosowanie roksadustatu z induktorami lub inhibitorami*: Po rozpoczęciu lub odstawianiu jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami (np. gemfibrozyl) lub induktorami (np. ryfampicyna) CYP2C8 lub inhibitorami (np. probenecyd) UGT1A9: należy rutynowo monitorować stężenia Hb i przestrzegać zasad dostosowywania dawki (patrz tabela Zasady dostosowywania dawki oraz punkty 4.5 oraz 5.2 ChPL). *Maksymalna zalecana dawka*: Pacjenci niedializowani nie powinni stosować dawki roksadustatu większej niż 3 mg/kg masy ciała lub 300 mg trzy razy na tydzień, zależnie od tego, która wartość jest mniejsza. Pacjenci dializowani nie powinni stosować dawki roksadustatu większej niż 3 mg/kg masy ciała lub 400 mg trzy razy na tydzień, zależnie od tego, która wartość jest mniejsza. *Pominięta dawka:* W przypadku pominięcia dawki i gdy pozostał ponad 1 dzień do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki, pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej. Jeżeli do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostał jeden dzień lub mniej, pominiętą dawkę należy pominąć, a następną dawkę przyjąć kolejnego zaplanowanego dnia. W każdej z powyższych sytuacji należy następnie wznowić regularny schemat dawkowania. Szczególne grupy pacjentów: *Osoby w podeszłym wieku:* Nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL). *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:* Nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). Należy zachować ostrożność przepisując roksadustat pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Rozpoczynając leczenie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh) należy zmniejszyć dawkę początkową o połowę lub do dawki najbliższej połowie dawki początkowej. Produkt leczniczy Evrenzo nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh), ponieważ w tej grupie pacjentów nie oceniono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). *Dzieci i młodzież:* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności roksadustatu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Sposób podawania: Tabletki powlekane Evrenzo należy przyjmować doustnie z posiłkiem lub bez. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich żuć, łamać, ani kruszyć ze względu na brak danych klinicznych dotyczących takiego sposobu przyjmowania tabletek oraz w celu ochrony wrażliwego na światło rdzenia tabletki przed fotodegradacją. Tabletki należy przyjmować co najmniej 1 godzinę po podaniu środków wiążących fosforany (z wyjątkiem lantanu) lub innych produktów leczniczych zawierających kationy wielowartościowe takie jak wapń, żelazo, magnez lub glin (patrz punkty 4.5 i 5.2 ChPL). **Przeciwwskazania:** Produkt leczniczy Evrenzo jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach: nadwrażliwość na substancję czynną, orzeszki ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL, trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6 ChPL), karmienie piersią (patrz punkt 4.6 ChPL). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ryzyko bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego i śmiertelności: Ogólnie, ryzyko bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz śmiertelności w przypadku leczenia roksadustatem oszacowano jako porównywalne z ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz śmiertelności w przypadku terapii ESA na podstawie danych z bezpośredniego porównania obu terapii (patrz punkt 5.1 ChPL). Ponieważ u pacjentów z niedokrwistością związaną z PChN i nie poddawanych dializom powyższego ryzyka w porównaniu z placebo nie można było oszacować z wystarczającą pewnością, decyzja o leczeniu tych pacjentów roksadustatem powinna opierać się na podobnych ocenach, jakie byłyby stosowane przed leczeniem za pomocą ESA. Ponadto zidentyfikowano kilka czynników które mogą przyczyniać się do spowodowania takiego ryzyka, w tym brak odpowiedzi na leczenie i zmianę leczenia stabilnych pacjentów dializowanych leczonych ESA (patrz punkty 4.2 i 5.1 ChPL). W przypadku braku odpowiedzi, nie należy kontynuować leczenia roksadustatem po 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.2 ChPL). Zmianę leczenia u stabilnych pacjentów dializowanych otrzymujących ESA należy rozważać jedynie, gdy występuje ważny powód kliniczny (patrz punkt 4.2 ChPL). U stabilnych niedializowanych pacjentów z niedokrwistością związaną z PChN otrzymujących ESA nie można było oszacować tego ryzyka, ponieważ tacy pacjenci nie byli badani. Decyzja o leczeniu tych pacjentów roksadustatem powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta. Zakrzepowe zdarzenia naczyniowe: Należy dokładnie rozważyć stosunek zgłaszanego ryzyka zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (ang. thrombotic vascular events, TVE) do korzyści wynikających z leczenia roksadustatem, zwłaszcza u pacjentów z już istniejącymi czynnikami ryzyka TVE, w tym otyłością i wcześniejszymi TVE w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich [ang. deep vein thrombosis, DVT] i zatorowość płucna [ang. pulmonary embolism, PE]). Zakrzepica żył głębokich była zgłaszana jako częsta, a zatorowość płucna jako niezbyt częsta wśród pacjentów w badaniach klinicznych. Większość zdarzeń DVT i PE była ciężka. Zakrzepica dostępu naczyniowego (ang. vascular access thrombosis, VAT) była zgłaszana w badaniach klinicznych jako bardzo częsta wśród pacjentów z PChN poddawanych dializie (patrz punkt 4.8 ChPL). U dializowanych pacjentów z PChN częstość występowania VAT u pacjentów leczonych roksadustatem była najwyższa w pierwszych 12 tygodniach po rozpoczęciu leczenia przy wartościach Hb ponad 12 g/dl i przy wzroście stężenia Hb o ponad 2 g/dl w ciągu 4 tygodni. Aby uniknąć stężeń Hb powyżej 12 g/dl i wzrostu Hb o ponad 2 g/dl w ciągu 4 tygodni zaleca się monitorowanie stężeń Hb i dostosowanie dawki zgodnie z zasadami dostosowywania dawki (patrz tabela Zasady dostosowywania dawki). Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi TVE powinni być niezwłocznie zbadani i leczeni zgodnie ze standardem opieki medycznej. Decyzja o przerwaniu lub odstawieniu leczenia powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta. Napady drgawkowe: Napady drgawkowe były zgłaszane jako częste wśród pacjentów w badaniach klinicznych otrzymujących roksadustat (patrz punkt 4.8 ChPL). Roksadustat należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie (drgawki lub ataki drgawkowe), padaczką lub schorzeniami związanymi z predyspozycją do napadów drgawkowych, takich jak zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Decyzja o przerwaniu lub odstawieniu leczenia powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta. Ciężkie zakażenia: Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami były zapalenie płuc i zakażenia dróg moczowych. Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zakażenia powinni być niezwłocznie zbadani i leczeni zgodnie ze standardem opieki medycznej. Posocznica: Posocznica była jednym z najczęściej zgłaszanych ciężkich zakażeń i obejmowała zdarzenia śmiertelne. Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi posocznicy (np. zakażenia rozprzestrzeniającego się na cały organizm w połączeniu z niskim ciśnieniem krwi i możliwością niewydolności narządowej) powinni być niezwłocznie zbadani i leczeni zgodnie ze standardem opieki medycznej. Niewystarczająca odpowiedź na leczenie: Niewystarczająca odpowiedź na leczenie roksadustatem wymaga szybkiego zidentyfikowania przyczyn. Należy skorygować niedobory żywieniowe. Ponadto reakcja na leczenie może być również zmniejszona w przypadku wystąpienia współistniejących zakażeń, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. W ramach badania należy uwzględnić liczbę retikulocytów. Jeżeli wykluczono typowe przyczyny braku odpowiedzi a pacjent ma retikulocytopenię, należy rozważyć badanie szpiku kostnego. W przypadku braku możliwej do zidentyfikowania przyczyny niewystarczającej odpowiedzi na terapię nie należy kontynuować leczenia Evrenzo dłużej niż 24 tygodnie od rozpoczęcia leczenia. Zaburzenia czynności wątroby: Należy zachować ostrożność podczas przepisywania roksadustatu pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh). Produkt leczniczy Evrenzo nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkt 5.2 ChPL). Ciąża i antykoncepcja: Nie należy rozpoczynać leczenia roksadustatem u kobiet planujących zajście w ciążę, w trakcie ciąży lub gdy w trakcie ciąży rozpoznana zostanie niedokrwistość związana z PChN. W takich przypadkach należy rozpocząć alternatywne leczenie, jeżeli jest to zasadne. Jeżeli ciąża wystąpi w trakcie podawania roksadustatu, należy przerwać terapię i rozpocząć alternatywne leczenie, jeżeli jest to to zasadne. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej jeden tydzień od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Evrenzo (patrz punkty 4.3 i 4.6 ChPL). Niewłaściwe stosowanie: Niewłaściwe stosowanie może prowadzić do nadmiernego wzrostu hematokrytu. Może to być związane z zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego. Substancje pomocnicze: Produkt leczniczy Evrenzo zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Produkt leczniczy Evrenzo zawiera barwnik aluminiowy Czerwień Allura AC (patrz punkt 6.1 ChPL), który może powodować reakcje alergiczne. Produkt leczniczy Evrenzo zawiera śladowe ilości lecytyny sojowej. Pacjenci mający uczulenie na orzeszki ziemne lub soję nie powinni stosować tego produktu leczniczego. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Evrenzo oceniono u 3542 pacjentów niedializowanych (ang. non-dialysis dependent, NDD) oraz 3353 pacjentów dializowanych (ang. dialysis dependent, DD) z niedokrwistością i PChN, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę roksadustatu. Najczęstszymi (≥10%) działaniami niepożądanymi związanymi z roksadustatem były nadciśnienie tętnicze (13,9%), zakrzepica dostępu naczyniowego (12,8%), biegunka (11,8%), obrzęk obwodowy (11,7%), hiperkaliemia (10,9%) i nudności (10,2%). Najczęstszymi (≥1%) ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z roksadustatem były posocznica (3,4%), hiperkaliemia (2,5%), nadciśnienie tętnicze (1,4%) i zakrzepica żył głębokich (1,2%). Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań klinicznych wymieniono poniżej według kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zakażenia i zarażenia pasożytnicze – Często: posocznica; Zaburzenia metabolizmu i odżywiania - Bardzo często: hiperkaliemia; Zaburzenia psychiczne – Często: bezsenność; Zaburzenia układu nerwowego – Często: napady drgawkowe, ból głowy; Zaburzenia naczyniowe - Bardzo często: nadciśnienie tętnicze, zakrzepica dostępu naczyniowego (VAT)*; Często: zakrzepica żył głębokich (DVT); Zaburzenia żołądka i jelit - Bardzo często: nudności, biegunka; Często: zaparcie, wymioty; Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych - Niezbyt często: hiperbilirubinemia; Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej, śródpiersia - Niezbyt często: zatorowość płucna; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania - Bardzo często: obrzęk obwodowy. (*) To działanie niepożądane odnosi się do pacjentów z PChN, którzy byli dializowani podczas przyjmowania roksadustatu. Opis wybranych działań niepożądanych: *Zakrzepowe zdarzenia naczyniowe:* U niedializowanych pacjentów z PChN przypadki DVT były niezbyt częste i występowały u 1,0% (0,6 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem i u 0,2% (0,2 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie placebo. U dializowanych pacjentów z PChN przypadki DVT występowały u 1,3% (0,8 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem i u 0,3% (0,1 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie ESA (patrz punkt 4.4 ChPL). U niedializowanych pacjentów z PChN zatorowość płucną obserwowano u 0,4% (0,2 pacjenta ze zdarzeniem na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem w porównaniu do 0,2% (0,1 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie placebo. U dializowanych pacjentów z PChN zatorowość płucną obserwowano u 0,6% (0,3 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem w porównaniu do 0,5% (0,3 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie ESA (patrz punkt 4.4 ChPL). U dializowanych pacjentów z PChN zakrzepicę dostępu naczyniowego obserwowano u 12,8% (7,6 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem w porównaniu do 10,2% (5,4 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie ESA (patrz punkt 4.4 ChPL). *Napady drgawkowe:* U niedializowanych pacjentów z PChN napady drgawkowe występowały u 1,1% (0,6 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem i u 0,2% (0,2 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie placebo (patrz punkt 4.4 ChPL). U dializowanych pacjentów z PChN napady drgawkowe występowały u 2,0% (1,2 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem i u 1,6% (0,8 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie ESA (patrz punkt 4.4 ChPL). *Posocznica:* U niedializowanych pacjentów z PChN posocznicę obserwowano u 2,1% (1,3 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem w porównaniu do 0,4% (0,3 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie placebo. U dializowanych pacjentów posocznicę obserwowano u 3,4% (2,0 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie leczonej roksadustatem w porównaniu do 3,4% (1,8 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie ESA (patrz punkt 4.4 ChPL). Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa; Tel.: +48 22 4921 301; Faks: +48 22 4921 309; Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl. **Podmiot odpowiedzialny**: Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Holandia. **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**: EU/1/21/1574/001-005 - wydane przez Komisję Europejską. **Kategoria dostępności**: Produkt leczniczy wydawany na receptę - Rp.

Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu lub na stronie www.astellas.com/pl/product-introductions/charakterystyki-produktow-leczniczych

astellas

Dla pacjentów z anemią związaną z przewlekłą chorobą nerek
EVRENZO™ jest jak oddech pełną piersią na dużej wysokości

Poprzez stymulację skoordynowanej odpowiedzi erytropoetycznej, która obejmuje zwiększenie stężenia endogennej erytropoetyny w osoczu, regulację białek transportujących żelazo oraz zmniejszenie stężenia hepcydyny, EVRENZO naśladuje naturalną reakcję organizmu na warunki niskiego stężenia tlenu, jakie występują na dużych wysokościach.[1]

PRODUKT LECZNICZY EVRENZO JEST WSKAZANY W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z OBJAWOWĄ NIEDOKRWISTOŚCIĄ ZWIĄZANĄ Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBĄ NEREK (PChN).[1]

SIMPLICITY THROUGH INNOVATION

Evrenzo™
roksadustat

Referencje:
1. ChPL Evrenzo.

EVZ_2022_0002_PL | Styczeń 2022

astellas