

Leczenie niedokrwistości u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek w Polsce

Niedokrwistość jest częstym i niebezpiecznym powikłaniem przewlekłej choroby nerek (PChN). Skala tego zjawiska w Polsce nie jest znana. Przeprowadzono analizę dokumentacji medycznej 887 dorosłych pacjentów z zaawansowaną PChN (eGFR<30 ml/min/1,73 m²) pod kątem występowania niedokrwistości. Wyniki zestawiono z opublikowanymi danymi epidemiologicznymi na temat zapadalności i chorobowości z powodu niedokrwistości w przebiegu PChN u niedializowanych pacjentów nieotrzymujących czynników stymulujących erythropoezę (ESA). Analizę uzupełniono o dane pozyskane z GUS i NFZ. Obejmowały one rozkład rozpoznań ICD10 N18 w dorosłej populacji Polski i czas leczenia w ambulatoryjnej opiece nefrologicznej. Na tej podstawie oszacowano liczbę osób w Polsce mających wskazania do leczenia ESA na poszczególnych etapach PChN. Stwierdzono, że liczba pacjentów z PChN wzrosła w ostatnich latach o 10% i sięgnęła 4,68 mln. Chorobowość z powodu niedokrwistości była w polskiej populacji trzykrotnie niższa niż w innych krajach, co wydaje się przemawiać za dobrą opieką lekarską we wczesnych fazach PChN. Z powodu niedokrwistości w przebiegu PChN 1500 osób otrzymywało ESA, a dalsze 9750 osób mogło mieć wskazania do tej terapii. Dostęp do świadczeń nefrologicznych był ograniczony do 50% pacjentów z ustalonym rozpoznaniem, a czas trwania opieki nefrologicznej w Polsce był bardzo krótki, jednak wystarczający do wdrożenia leczenia ESA.

W porównaniu do innych krajów, leczenie niedokrwistości w Polsce w zaawansowanych stadiach PChN było nie gorsze, a we wczesnych nawet bardziej skuteczne. Najistotniejszą przyczyną niedostatecznego leczenia nasilonej niedokrwistości wydaje się uciążliwość podawania czynników erythropoetycznych u pacjentów ambulatoryjnych.

(NEFROL DIAL POL. 2021; 25: 33-40)

Treatment of anemia in patients with advanced chronic kidney disease in Poland

Anemia is a common and dangerous complication of chronic kidney disease (CKD). The scale of this phenomenon in Poland is unknown. The medical records of 887 adult patients with advanced CKD (eGFR <30 ml / min / 1.73 m²) were analyzed for anemia. The results were compared with published epidemiological data on the incidence and morbidity of CKD-related anemia in non-dialysed patients not receiving erythropoiesis stimulating agents (ESAs). The analysis was supplemented with data obtained from the Central Statistical Office and the National Health Fund. They included the distribution of ICD10 N18 diagnoses in the adult population of Poland and the duration of treatment in outpatient nephrological care. On this basis, the number of people in Poland who have indications for ESA treatment at particular stages of CKD was estimated. It was found that the number of CKD patients has increased by 10% in recent years, reaching 4.68 million. The incidence of anemia was three times lower in the Polish population than in other countries, which seems to favor good medical care in the early stages of CKD. Due to CKD-related anemia, 1,500 people received ESAs, and a further 9,750 could be indicated for this therapy. Access to nephrological services was limited to 50% of patients with established diagnosis, and the duration of nephrological care in Poland was very short, but sufficient to implement ESAs treatment.

Compared to other countries, the treatment of anemia in Poland in the advanced stages of CKD is not worse, and in the early stages even more effective. The most important cause of insufficient treatment of severe kidney anemia seems to be the inconvenience of administering erythropoietic factors in outpatients.

(NEPHROL DIAL POL. 2021; 25: 33-40)

Ryszard GELLERT¹
Agnieszka KALINOWSKA²
Tomasz PRYSTACKI³
Dorota DANIEWSKA¹
Wojciech POLAK⁴

¹Klinika Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Centrum Medycznego Kształcenia
Podyplomowego;

²MAHTA Sp. z o.o.

³Fresenius Medical Care Polska S.A.

⁴Astellas Pharma, Sp. z o.o.

Udział w przygotowaniu manuskryptu:

Ryszard Gellert – pomysł i metodyka, ekstrakcja danych z piśmiennictwa, opracowanie wyników i ich interpretacja, przegląd literatury przedmiotu, przygotowanie manuskryptu i jego akceptacja,

Agnieszka Kalinowska – opracowanie wyników badania, piśmiennictwo, przygotowanie manuskryptu, krytyczna ocena wyników, akceptacja manuskryptu,

Tomasz Prystacki – metodyka badania, ekstrakcja danych klinicznych, literatura przedmiotu, krytyczna ocena manuskryptu,

Dorota Daniewska – interpretacja wyników, przegląd literatury, krytyczna analiza manuskryptu,

Wojciech Polak – pomysł i metodyka, przegląd piśmiennictwa, krytyczna analiza manuskryptu i jego akceptacja.

Ta praca została sfinansowana przez Astellas Pharma Sp. z o.o.

Słowa kluczowe:

- przewlekła choroba nerek
- przewlekła niewydolność nerek
- niedokrwistość
- czynniki stymulujące erythropoezę

Key words:

- chronic kidney disease
- chronic kidney failure
- anemia
- erythropoietin stimulating agents

Adres do korespondencji:

Ryszard Gellert
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa
e-mail: rgellert@cmkp.edu.pl

Wprowadzenie

Przewlekła choroba nerek (PChN) – definiowana jako utrzymujące się co najmniej 3 miesiące nieprawidłowości struktury lub funkcji nerek i mające istotne znaczenie dla zdrowia [1-4] - występuje globalnie u 8% - 16% populacji [5-7], średnio 13,4% dorosłej populacji, i stale w Polsce wzrasta [8]. Odsetek osób z chorobami nerek waha się w Polsce w granicach 18% [9, 10]. U chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą PChN może dotyczyć ponad połowy subpopulacji [11]. Częstość występowania niedokrwistości w populacji ogólnej World Health Organization (WHO) ocenia na 12%-30% dorosłej populacji [12], średnio 24,8% [13]. Oba te stany współwystępują u 38,0% - 55,9% pacjentów z PChN [14, 15].

Niedokrwistość jest jednym z najczęstszych objawów zaawansowanej przewlekłej choroby nerek (PChN), pogarsza jakość życia i przebieg choroby, a także zwiększa śmiertelność [16, 17] i przyspiesza progresję chorób, w tym PChN [18]. Z tego powodu żaden z pacjentów leczonych odpowiednio długo w Poradniach Nefrologicznych nie powinien mieć stężenia hemoglobiny (Hb) poniżej 10,0 g/dL. Niedokrwistość rozpoznaje się, gdy stężenie hemoglobiny we krwi prawidłowo nawodnionego pacjenta zmniejszy się poniżej arbitralnie przyjętej wartości - 13,0 g/dL u mężczyzn i 12,0 g/dL u kobiet [19].

Przyczyną niedokrwistości u pacjentów z PChN w zaawansowanych stadiach jest zwykle względny niedobór endogennej erytropoetyny i dlatego niezbędne bywa wtedy podanie egzogennych czynników stymulujących erythropoezę (ESA, ang. Erythropoiesis Stimulating Agent). W Polsce do wdrożenia leczenia ESA w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek (ICD-10 N18.0, N18.6, N18.8)” Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) upoważnia jedynie rozpoznanie niedokrwistości nerkopochodnej w stopniu co najmniej umiarkowanym (Hb<10 g/dL), co wymaga uprzedniego wykluczenia wszelkich innych niż przewlekła niewydolność nerek (PNN) przyczyn niedokrwistości, w tym niedoboru żelaza i zatrucia glinem [20]. Tak zdefiniowane wymagania sprawiają, że proces kwalifikacji do podania ESA może być długotrwały. Tym samym uzasadnione staje się podejrzenie, że w Polsce nie wszyscy pacjenci z zaawansowaną PChN uzyskują w Poradniach Nefrologicznych optymalne leczenie niedokrwistości przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego, co zdarza się w innych krajach [21].

Wiedza o skali nieoptymalnej terapii niedokrwistości u osób zagrożonych z tego powodu przedwczesnym rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego i jego wielokrotnie większymi kosztami mogłaby się przyczynić do zweryfikowania procedur diagnostyczno-terapeutycznych finansowanych przez NFZ. Podjęcie takich działań korygujących byłoby szczególnie uzasadnione w przypadku wykazania, że

zjawisko nieoptymalnej terapii niedokrwistości u osób z PChN istotnie w Polsce występuje. Narodowy Fundusz Zdrowia - płatnik świadczeń opieki zdrowotnej w Polsce - nie gromadzi danych klinicznych pacjentów i tym samym nie posiada informacji ani o strukturze zaawansowania PChN w populacji osób leczonych w Poradniach Nefrologicznych, ani też o tym jak duża część tej populacji spełnia tylko częściowo kryteria włączenia do programu leczenia ESA. NFZ nie jest też znana częstość występowania poszczególnych stadiów PChN i towarzyszącej jej niedokrwistości w populacji ogólnej Polski. W związku z tym wydaje się uzasadnione podjęcie próby oszacowania liczby osób, które nie otrzymują wystarczającej korekacji niedokrwistości przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego – zarówno w populacji ogólnej jak i objętych specjalistyczną opieką nefrologiczną. Celem pierwotnym przeprowadzonego badania była ocena liczby osób z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek w Polsce potencjalnie wymagających leczenia ESA z powodu niedokrwistości („obraz realistyczny”). Celami wtórnymi były 1) porównanie uzyskanych wyników z danymi z piśmiennictwa i 2) określenie czy czas opieki nefrologicznej ma wpływ na wielkość tego zjawiska.

Materiał i metodyka

Metodyka

Badanie składało się z trzech części – 1) określenia liczby osób potencjalnie wymagających leczenia ESA u niedializowanych pacjentów z rozpoznaną zaawansowaną PChN (G4-G5), 2) określenia na podstawie przeglądu piśmiennictwa liczebności populacji ogólnej zagrożonej niedokrwistością nerkopochodną w Polsce i liczby takich osób w Poradniach Nefrologicznych, oraz 3) określenie liczby osób pozostających pod opieką Poradni Nefrologicznych wystarczająco długo by skutecznie wdrożyć terapię ESA.

Materiał

Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzono na podstawie analizy dokumentacji medycznej wszystkich niedializowanych i nieotrzymujących ESA dorosłych pacjentów z eGFR poniżej 30 ml/min/1,73m² (PChN G4-G5ND) pozostających pod opieką Poradni Nefrologicznych Fresenius Medical Care Polska S.A. Ocenie poddano ostatnie stężenie hemoglobiny we krwi i, wielkość filtracji kłębuszkowej (eGFR metodą MDRD) i leczenie ESA. Jako potencjalnie wymagających leczenia ESA kwalifikowano pacjentów ze stężeniem hemoglobiny <10,0 g/dL. Za pacjentów z niedokrwistością uznano wszystkich spełniających kryteria kwalifikowania włączonych do badania, u których stężenie hemoglobiny było mniejsze niż 13,0 g/dL.

Liczbę osób w populacjach ogólnej i dorosłych w Polsce zaczerpnięto z opublikowanych danych Głównego Urzędu Statystycznego [22]. Częstość występowania poszczególnych stadiów PChN i niedokrwistości w zaawansowanych jej

stadiach określono na podstawie opublikowanych danych dla USA oraz metaanaliz dla Europy i świata [5, 23, 24]. Dane dotyczące liczby osób z rozpoznawaną w Polsce PNN i otrzymujących świadczenia medyczne w 2018 roku, liczby osób objętych specjalistyczną opieką nefrologiczną w roku 2018, czasu od pierwszego rozpoznania PNN do objęcia opieką nefrologiczną i czasu od objęcia opieką nefrologiczną pacjentów Poradni Nefrologicznych z rozpoznaniem ICD10 N18 do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w roku 2018 lub do 31.12.2018 pozyskano dodatkowo z NFZ.

Definicje

Jako populację dorosłych z PChN określono wszystkie osoby spełniające co najmniej jedno z dwu kryteriów zwiększonego ryzyka wg KDIGO G3-G5 i A2-A3 [2], a subpopulację osób z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) określały fazy G3-G5 ND wg tej klasyfikacji. Za pacjentów z zaawansowaną PNN uznawano pacjentów w fazie G4 i G5 ND.

Jako pacjentów z rozpoznaną PNN kwalifikowano w zasobach NFZ jedynie osoby, u których w roku 2018 choć raz wpisano kody ICD10 N18.0, N18.6 i N18.8. Pominięto kody ICD10 N99.0, I13.0, I13.2, O07.32, O04.82, O03.32, O03.82, O08.4, i P96.0 z powodu małej liczby osób z tymi rozpoznaniem. Pominięto też osoby z ICD10 N18.1 i N18.2, ponieważ te rozpoznania nie upoważniają do rozpoznania niedokrwistości nerkopochodnej, oraz z rozpoznaniem N19 (nieokreślona niewydolność nerek), które obejmuje także ostre uszkodzenie nerek. Jako niedokrwistość co najmniej umiarkowaną traktowano stężenia Hb<10 g/dL, a jako nieznaczną - stężenia hemoglobiny 10,0 -12,9 g/dL.

Metody statystyczne

Rozkład częstości rozpoznań N18.x w populacji wg wieku ustalono jako ilorzad liczby chorych z PNN w danym wieku zarejestrowanych w NFZ jako będących lub nie pacjentami Poradni Nefrologicznych i danych GUS dla liczby żywych osób z każdego rocznika urodzenia na dzień 31.12.2017. Rozkład czasu od rozpoznania PNN do 31.12.2018 oceniano jako ilorzad liczby osób w danym dniu i wszystkich pacjentów z tym rozpoznaniem. Zagregowane dane uzyskano z Departamentu Analiz i Strategii NFZ.

Różnice rozkładu pacjentów z niedokrwistością pomiędzy dwiema badanymi fazami PChN oceniono testem Chi² dla tabel wielopolowych.

Wyniki

1) Ocena liczby dorosłych z PChN G4-G5 z niedokrwistością nieznaczną i co najmniej umiarkowaną (Hb<10 g/dL) W badanej przez nas grupie 887 dorosłych obojga płci niedializowanych pacjentów Poradni Nefrologicznych z zaawansowaną PChN (G4-G5), niedokrwistość stwierdzono u 18,9% osób nieotrzymujących ESA. Liczba osób włączonych do badania przekraczała

liczbę 500 typową dla badań rynkowych. Badana grupa osób stanowiła 0,39% wszystkich 225.000 dorosłych pacjentów z rozpoznaną PNN w Polsce i 0,71% pacjentów z PNN w Poradniach Nefrologicznych.

Niedokrwistość występowała u co trzeciej osoby w fazie G5 PChN i była znacznie częstsza niż w fazie G4 (Tabela 1). Również co najmniej umiarkowaną niedokrwistość (stężenie Hb <10,0 g/dL) znacznie częściej obserwowano w fazie G5 niż w fazie G4 choroby. Występowała ona w tej fazie choroby u co ósmego pacjenta, w tym u 38,6% chorych z niedokrwistością. Proporcja pacjentów w fazie G5 do obserwowanych w fazie G4 była jak 1:5

2) Ocena liczby chorych z PChN i PNN w populacji ogólnej

W roku 2019 populacja w Polsce liczyła 38.382.600 osób, w tym 31.434.000 dorosłych [22].

Zestawienie rozkładu liczebności populacji z poszczególnymi fazami

PChN w różnych regionach świata przedstawiono w Tabeli 2. Porównanie danych dotyczących występowania PChN globalnie, w Europie, i w USA pozwoliły ustalić, że rozkład częstości występowania faz PChN dla USA jest pośredni pomiędzy danymi dla świata i Europy, a liczba chorych z PChN szacowana na ich podstawie dla populacji Polski najbardziej zbliżona do danych uzyskiwanych w Polsce [9,10].

W zestawieniu z danymi USRDS o liczebności populacji osób o zwiększonym ryzyku wśród wszystkich chorych z PChN w USA [24] oceniono, że w Polsce takich osób jest 4.678.600. Przyjmując proporcjonalnie dla Polski liczebności osób w poszczególnych stadiach PChN występujące w USA określono, że w Polsce subpopulacja dorosłych z PNN (faza G3-G5) liczy 2.198.000, w tym 0,5% dorosłej populacji ma PChN G4-G5, co oznacza subpopulację 157.170 osób z zaawansowaną PNN (w Tabeli podano wyniki zaokrąglone do 1000 osób).

3) Rozpoznawanie PChN i PNN w dorosłej populacji Polski zależności od wieku i płci

W Polsce w roku 2018 kod przewlekłej niewydolności nerek (G3-G5) wpisano u 225.000 osób, które zgłosiły się do lekarza z dowolnego powodu. Stanowi to 10,2% liczby oszacowanej dla całej populacji (Tabela 2).

Rozkład częstości występowania PNN (ICD10 N18.0, N18.6 i N18.8) w zależności od wieku i płci przedstawiono na Rycinie 2. Rozkłady dla populacji objętej i nieobjętej opieką nefrologiczną były jednakowe dla każdej płci. Oznacza to, że subpopulacja objętych opieką nefrologiczną stanowi 50% wszystkich, u których postawiono rozpoznanie ICD10 N18 (PNN). Zarówno mężczyźni jak i kobiety objęci opieką wydają się być nieznacznie młodszy od pozostałych. Rozkład wieku u obu grup chorych u obu płci miał charakter dwumodalny wskazując na istnienie co najmniej dwu subpopulacji pacjentów z zaawansowaną PChN (Rycina 2).

Tabela 1

Odsetek pacjentów z niedokrwistością nieznaczną i co najmniej umiarkowaną (<10 g/dL) u niedializowanych pacjentów nie otrzymujących ESA w zależności od zaawansowania przewlekłej choroby nerek (eGFR<30 ml/min).

Proportion of patients with mild to at least moderate anemia (<10 g / dL) in non-dialysed patients not receiving ESA by severity of chronic kidney disease (eGFR <30 ml / min).

PChN (CKD)	G4+G5	G4	G5
Wszyscy (All)	887	745	142
Hb<13,0 g/dL (% wszystkich; % of all)	168 18,9	124 16,6	44*** 31,0
Hb 10,0-12,9 g/dL (% wszystkich; % of all) % z niedokrwistością (% with anemia)	124 14,0 73,8	97 13,0 78,2	27*** 19,0 61,4
Hb<10,0 g/dL (% wszystkich; % of all) % z niedokrwistością (% with anemia)	44 5,0 26,2	27 3,6 21,8	17* 12,0 38,6

*- G4 vs G5; p<0,05

*** - G4 vs G5; p<0,001

Tabela 2

Porównanie liczby pacjentów w poszczególnych stadiach przewlekłej choroby nerek w Europie, na świecie i w USA i Polsce.

Comparison of the number of patients in each stage of chronic kidney disease in Europe, in the world, and in the USA and Poland.

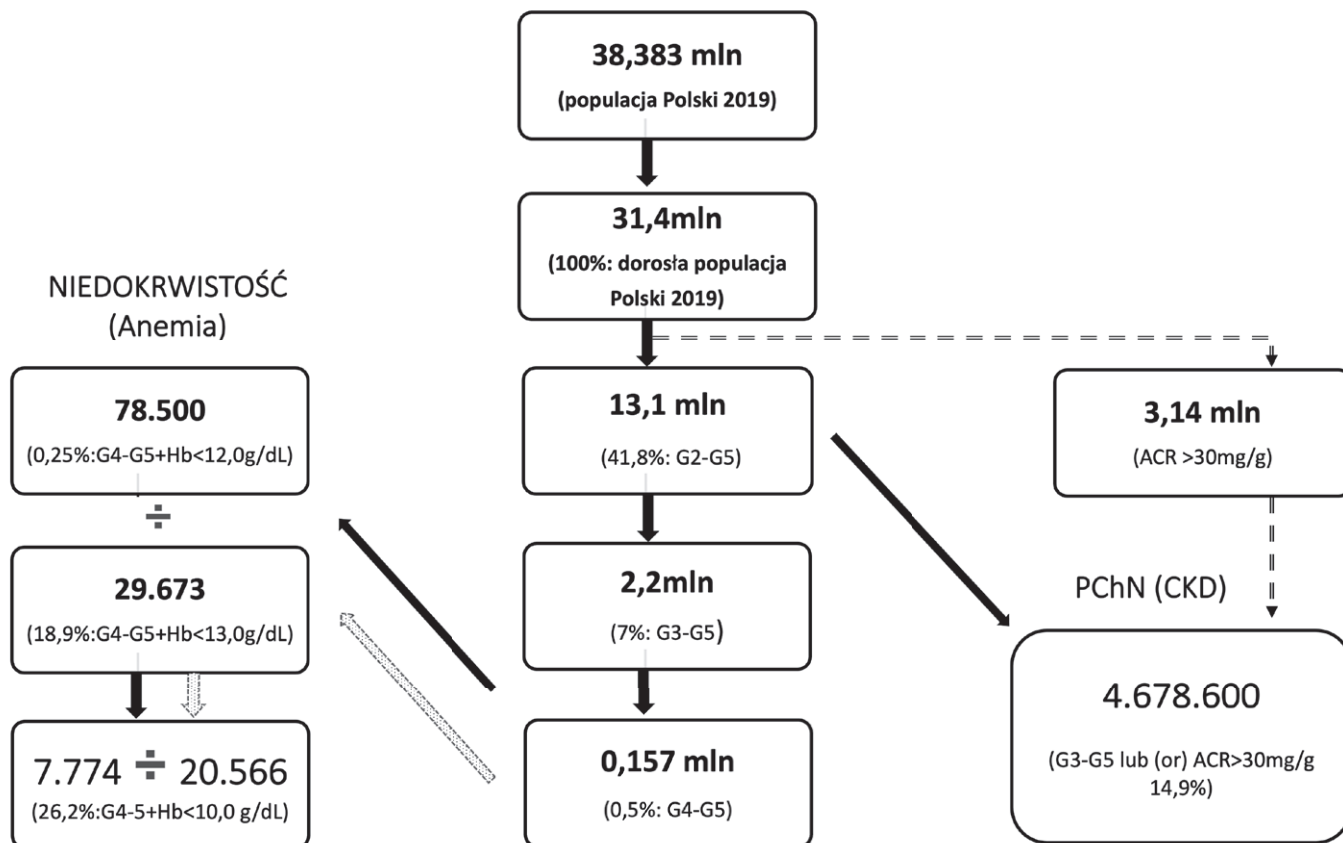
Stadium PChN (CKD)	% POPULACJI (PRZEDZIAŁ UFNOŚCI/NIEPEWNOŚCI) % OF POPULATION (CONFIDENCE/UNCERTAINTY INTERVAL)				Dorośla populacja Polski z PChN adult CKD patients in Poland (31,4 mln)	
	EUROPA EUROPE [5]	ŚWIAT WORLD [5]	ŚWIAT WORLD [23]	USA [24]	%	N= [22]
G3	-	7,6** (6,4 - 8,9)	3,9 (3,5 - 4,3)	6,4	6,4	2 041 000
G4	-	0,4** (0,3-0,5)	0,2 (0,1 - 0,2)	0,4	0,4	125 600
G5	-	0,1** (0,1-0,1)	0,07 (0,06-0,08)	0,1	0,1	31 400
G3-G5	11,9 (9,9-13,8)	10,6*** (9,2-12,2)	4,1* (3,9 - 4,9)	6,9	6,9	2 198 000

[5], [22], [23], [24]

* - interval presented as the sum of the relevant interval limits

** - countries reporting data for CKD stages 1-5

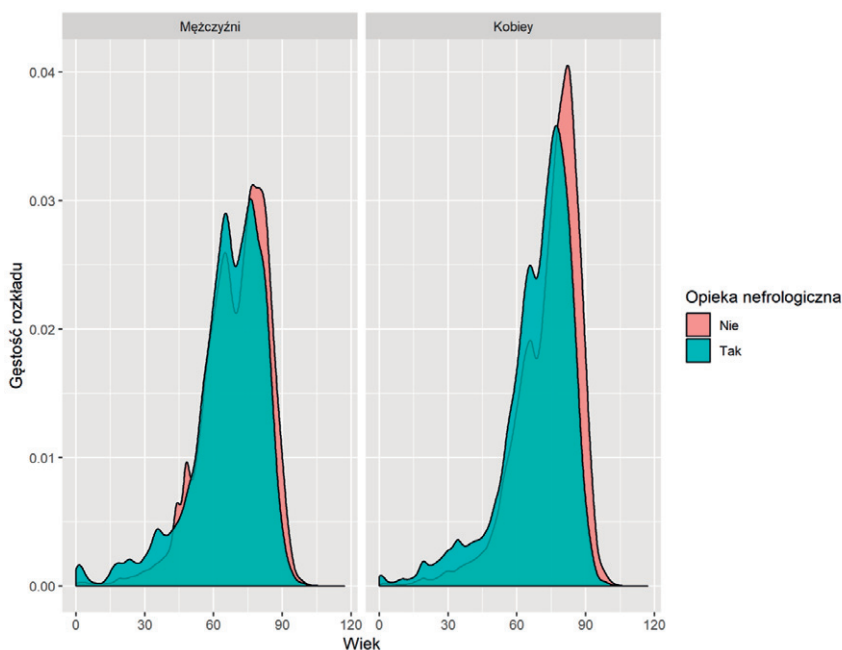
*** - countries reporting data exclusively for CKD stages 3-5



Rycina 1
Występowanie przewlekłej choroby nerek, przewlekłej niewydolności nerek i niedokrwistości u dorosłych w Polsce szacowane na podstawie danych dla USA (najbliższych prawdopodobnemu rozkładowi tych schorzeń w Polsce)

The prevalence of chronic kidney disease, chronic renal failure and anemia in adults in Poland based on data for the USA (closest to the probable distribution of these diseases in Poland)

4,678 mln dorosłych ma zwiększone ryzyko zdrowotne związane z przewlekłą chorobą nerek (stwierdza się filtracją G3-G5 i/lub albuminurią A2-A3), w tym 7.774 do 20.566 osób ma niedokrwistość co najmniej umiarkowaną (26,2% z połowy oszacowanej liczby osób z G4-G5, u których stwierdza się niedokrwistość vs 26,2% osób wśród 18,9% z niedokrwistością nieotrzymujących ESA w Polsce zgodnie z wynikami badania „obrazu realistycznego”)



Rycina 2
Rozkład częstości osób z rozpoznaniem N18 (PChN zaawansowana) w populacji objętej opieką nefrologiczną i nie.
The frequency distribution of people diagnosed with N18 (advanced CKD) in the population covered by nephrological care and not.

(dwugarbny rozkład sugeruje 2 populacje – najprawdopodobniej miejską i pozamiejską; dominują chorzy po 45 roku życia, połowa z nich ma ponad 60 lat; niezależnie od płci, wieku i populacji tylko co 2. pacjent z PChN jest pod opieką nefrologiczną, pacjenci objęci opieką nefrologiczną są nieco młodszy od pozostałych)

4) Ocena liczby chorych z niedokrwistością w ogólnopolskiej populacji dorosłych chorych z PChN

W ogólnej populacji USA niedokrwistość występuje dwukrotnie rzadziej niż u osób z PChN i sięga 15,4%, w tym nieco ponad 50% w fazie G4 - G5ND [25]. Po 64 rż stwierdza się ją u 10,6% osób [25,26]. W Polsce częstość występowania niedokrwistości w grupie osób powyżej 65 roku życia ocenia się na 10,8% [27]. Ponieważ większość osób w okresie przeddiagnostycznym ma ponad 65 lat przyjęto, że w Polsce rozkład częstości występowania niedokrwistości w przebiegu PChN jest taki jak w populacji USA. Dostępna literatura pozwoliła na opracowanie 4 scenariuszy oceny występowania niedokrwistości towarzyszącej PChN dla Polski, co przedstawiono w Tabeli 3.

Według piśmiennictwa osób z niedokrwistością towarzyszącą PChN G4-G5 może być w Polsce 78.585-86.414 (średnia z trzech scenariuszy wynosi 81.648). Według danych uzyskanych z NFZ ESA otrzymuje 1500 z nich [8].

Scenariusz 1

Odsetek pacjentów z niedokrwistością wśród osób z PChN G5 stwierdza się w USA u 53,4% a w fazie G4 u 50,3% osób [25], co przeniesione na grunt Polski oznacza 79.945 chorych, z czego 16.768 w fazie G5 oraz 63.177 w fazie G4

Scenariusz 2

W USA niedokrwistość występuje u 15,4% osób z PChN G1-G5 [26], tym częściej im wyższe stadium PChN i im większa albuminuria. Oznacza to, że osób z niedokrwistością i PChN może być w Polsce nawet 720.504, z czego - uwzględniając wyniki ze Scenariusza 1 – u 355.134 stwierdza się PChN G3. Scenariusz 3

Zgodnie z literaturą przedmiotu niedokrwistość stwierdza się u co drugiej osoby z zaawansowaną PNN (G4-G5) [24], co oznaczałoby dla Polski liczbę 78.585 osób z niedokrwistością towarzyszącą PChN w fazie G4-G5 (Rycina 1).

Scenariusz 4

W metaanalizie 254.666 pacjentów z PChN obserwowanych w różnych krajach [28] u osób bez cukrzycy i bez albuminurii niedokrwistość stwierdzano u 60,6% pacjentów w fazie G4 (eGFR

15-29 ml/min). Wskazywałyoby to, że w Polsce osób z niedokrwistością towarzyszącą PChN G4 może być co najmniej 76.114.

- 5) Ocena liczby potencjalnych kandydatów do rozpoczęcia leczenia ESA w populacji dorosłych w Polsce oraz w populacji chorych z PNN objętych opieką Poradni Nefrologicznych. Uogólniając wyniki naszego badania na 155.670 nieleczonych ESA spośród 157.170 osób z PNN G4-G5 można określić, że jest wśród nich 29.421 (18,9%) osób z niedokrwistością, w tym 7.708 (26,2%) osób wymagających lub mogących wymagać podania ESA (Hb<10 g/dL). Łącznie osób z niedokrwistością towarzyszącą zaawansowanej PNN mogącą wymagać leczenia ESA może być zatem w Polsce 9.208 osób. Osoby leczone ESA w fazie G4-G5 PChN stanowią 16,3% wszystkich pacjentów z PNN G4-G5 i Hb<10,0 g/dL w Polsce i 0,95% wszystkich 157.170 osób z zaawansowaną PNN. Według danych piśmiennictwa 14% - 26.1% [4; 21] osób z niedokrwistością w fazie G3-G5 PChN otrzymuje ESA. Oznacza to, że w Polsce spośród

424.780 takich osób 59.469 – 110.867 może mieć wskazania do tej terapii. Otrzymuje ją 1500 osób, czyli 1,4% - 2,5% potrzebujących [dane z NFZ, 8].

- 6) Ocena czasu obserwacji w Poradniach Nefrologicznych
Spośród 89.000 niedializowanych pacjentów Veterans Health Administration 7,1% rozpoczęło terapię ESA w ciągu roku od jej rozpoznania, a mediana czasu od rozpoczęcia tego leczenia wyniosła 138 dni (19 tygodni i 5 dni = 1,5 kwartału) [29]. W innym badaniu stwierdzono, że po 2 latach od rozpoznania niedokrwistości ESA otrzymywało 33% pacjentów z PChN w fazie G4 [30]. Przeniesienie tych danych na pacjentów w Polsce, oznaczałoby, że po pierwszym roku powinno ją otrzymać 4.486-5.404 osób, z czego około połowa (2.243-2.702) już po pierwszych 4 miesiącach od rozpoznania niedokrwistości. Po 2 latach obserwacji otrzymywać ESA powinno 20.848 - 25.118 osób tylko w fazie G4, i dodatkowo 5.212-6.280 w fazie G5 (zachowując proporcje G4:G5 w populacji Polski jak 4:1) - łącznie 26.060 – 31.400 osób.

Tabela 3

Cztery scenariusze występowania niedokrwistości u chorych z PChN w Polsce

The four scenarios of anemia in patients with CKD in Poland

Scenariusz / Faza PChN (Scenario/CKD phase)	Liczba osób z niedokrwistością i PChN w Polsce zgodnie z wzorcem USA wg analizowanych scenariuszy The number of people with anemia and CKD in Poland by the US pattern according to the analyzed scenarios					
	1	2	3	4	(1-5 median)	%
G1-G5		720.504			720.504	100
G1-2					278.956	38,7
G3		355.134			355.134	49,3
G4	63.177			76.114	69.646	9,7
G5	16.768				16.768	2,3
G4-G5	79.945		78.585		79.265	11,0
G3-G5					424.780	59,0
G4+G5 (kol. 1- 5)					86.414	12,0

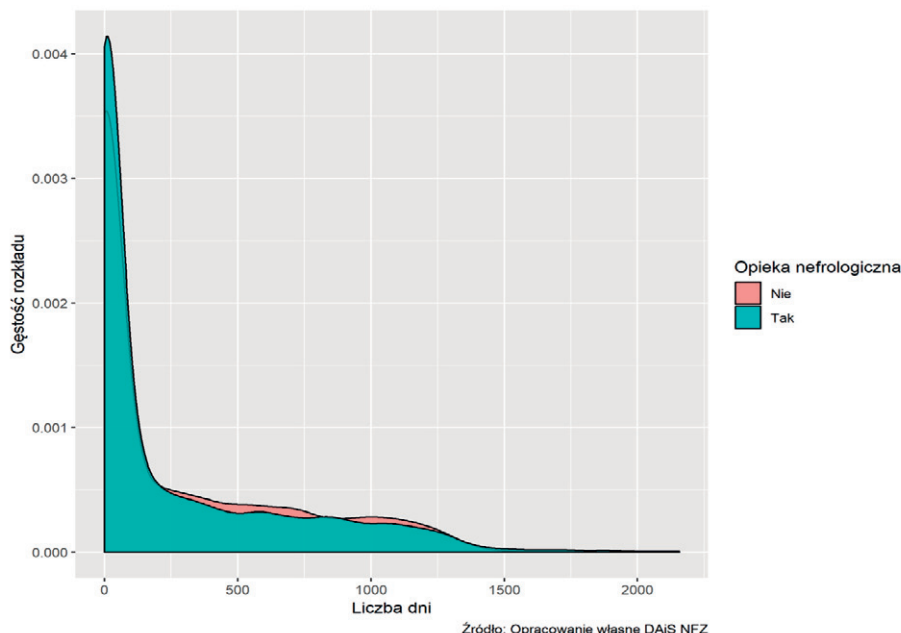
Tabela 4

Liczba niedializowanych osób z niedokrwistością nieleczoną ESA i PChN w fazie G4-G5 (eGFR<30 ml/min/1,73 m²) w populacji Polski z Tabeli 2 – Scenariusz oparty o wyniki przeprowadzonego badania z Tabeli 3 („obraz realistyczny”)

Number of non-dialysed people with untreated ESA anemia and CKD G4-G5 (eGFR <30 ml / min / 1.73 m²) in the Polish population from Table 2 - Scenario based on the results of the study from Table 3 („realistic image”)

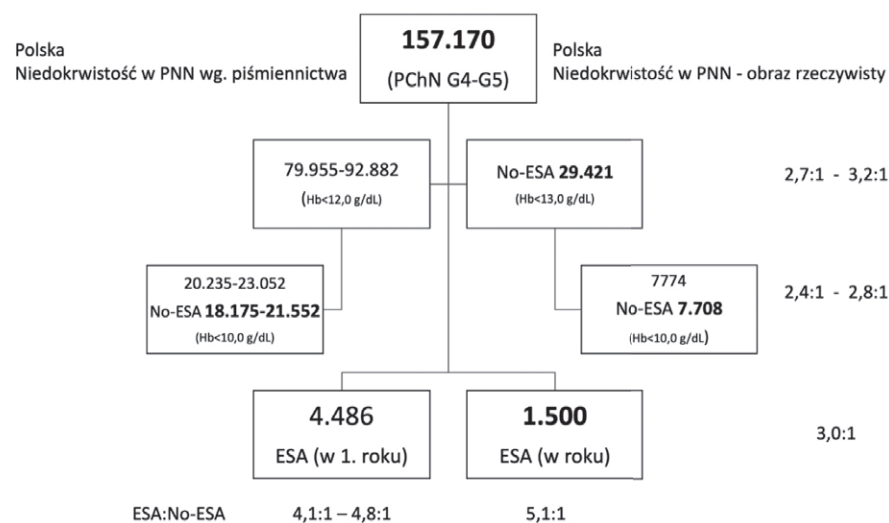
Faza PChN (CKD phase)	Populacja (Population)		
	Hb<13,0g/dL	Hb10,0 -12,9g/dL	Hb<10,0 g/dL
Scenariusz A (Scenario A) - wg Tabeli 2 „scenariusz 1”			
G4	63.177	49.421	13.756
G5	16.768	10.289	6.479
G4+G5	79.945	59.710	20.235
Scenariusz B (Scenario B) – wg Tabeli 2 „scenariusz 1 i 4”			
G4	76.114	59.541	16.573
G5	16.768	10.289	6.479
G4+G5	92.882	69.830	23.052

Według statystyk NFZ ESA otrzymuje 1500 (1,3%) ze 112500 pacjentów Poradni Nefrologicznych, z których PNN ma około 61750 ??? (55%)



Rycina 3
Czas pozostawania pod opieką nefrologiczną pacjentów z PChN (ICD10 N18.x) w roku 2017
 Duration of nephrological care for CKD patients (ICD10 N18.x) in 2017

W Poradniach Nefrologicznych leczono w 2017 roku 112500 osób z rozpoznaniem ICD10 N18.0, N18.6, N18.9 (w tym: 0-200 dni 83500; 201-365 dni 8500, 1 rok- 3 lat 15000, >3 lata 5500; rozkład czasów obserwacji osób z rozpoznaniem PChN objętych opieką nefrologiczną i nie byli bardzo podobny



Rycina 4
Porównanie oszacowań na podstawie literatury i badania grupy 887 osób z PNN nie otrzymujących ESA i proporcji świat/Polska
 The comparison of estimates based on the literature and a group of 887 people with PNN not receiving ESA and the world / Poland ratios

W Polsce rzeczywista częstość występowania niedokrwistości nieznacznej i co najmniej umiarkowanej jest 2,5 razy mniejsza a odsetek osób otrzymujących ESA jest o 20% większy niż w innych krajach.

W Polsce znakomita większość pacjentów z PNN (82%) otrzymywała specjalistyczną opiekę nefrologiczną krócej niż rok, w tym 74,2% było leczonych krócej niż 7 miesięcy. Na Rycinie 1. przedstawiono rozkład częstości czasu pozostawania od rozpoznania PNN do 31.12.2018 225.000 osób będących i nie będących pacjentami Poradni Nefrologicznych, w zależności od czasu od rozpoznania przewlekłej choroby

nerek (N18.x). Obie krzywe mają podobny przebieg, co ponownie sugeruje, że pacjenci z PNN w Poradniach Nefrologicznych stanowią połowę wszystkich osób z rozpoznaną chorobą. Te 112.500 osób z PNN to około 55% wszystkich leczonych w Poradniach Nefrologicznych.

7) Ocena liczby osób pod opieką Poradni Nefrologicznych w Polsce potencjal-

nych kandydatów do rozpoczęcia leczenia ESA

Ponieważ populacje osób objętych i nie objętych opieką nefrologiczną nie różnią się istotnie ani wiekiem, ani czasem obserwacji od rozpoznania choroby, należy też przyjąć, że występowanie wskazań do leczenia ESA w Poradniach Nefrologicznych nie różni się istotnie od obserwowanego w populacji ogólnej. Zatem, zgodnie z wynikami naszego badania, spośród 112.500 pacjentów z PNN G3-G5 pod opieką Poradni Nefrologicznych niedokrwistość mają 21.263 osoby (18,9%), z czego 5.625 (5%) w fazie G4-G5 (Tabela 4). W ramach programu świadczeń gwarantowanych leczenia ESA leczonych jest tylko 1500 osób (26,7% potencjalnie kwalifikujących się w fazie G4-G5 oraz 7,1% w fazie G3-G5, lecz faza G3 nie kwalifikuje do programu leczenia ESA). Mimo wskazań (Hb<10,0 g/dL) nie otrzymuje ESA 4.125 pacjentów Poradni Nefrologicznych (73,3%). Liczbę wszystkich osób w Polsce, które nie otrzymują leczenia ESA mimo potencjalnych wskazań do tej terapii w ramach programu lekowego NFZ, należy określić na 9750 (86,7%), z których 5625 nie jest objętych ambulatoryjną specjalistyczną opieką nefrologiczną.

Dyskusja

Liczba osób z PChN w Polsce wydaje się sięgać 4,68 mln dorosłych (14,7% dorosłych), choć dotychczas oceniano ją na 4,2 mln (13,4% dorosłej populacji) [8]. Liczba ta od lat rośnie we wszystkich krajach [8] i obecnie spośród 2,2 mln osób z PChN w fazie G3-G5 (eGFR<60 ml/min/1,73 m²) w Polsce tylko 225.000 (15%) ma ustalone rozpoznanie PNN. Połowa tych chorych (7,5% wszystkich osób z PNN) otrzymuje opiekę nefrologiczną – niezależnie od wieku, płci i, jak się wydaje, miejsca zamieszkania. Jest to zgodne z obserwacjami poczynionymi w wielu krajach, że tylko 10% chorych z PChN wie o swojej chorobie [31]. Pacjenci z PChN G3-G5 wydają się stanowić 55% wśród około 400.000 pacjentów Poradni Nefrologicznych w Polsce [dane z NFZ, 8].

Częstość występowania niedokrwistości w zaawansowanej PNN jest w Polsce znacznie mniejsza (2,4 - 3,0 krotnie) niż w innych krajach, choć ESA otrzymywał zbliżony odsetek pacjentów (20% pacjentów z Hb<10 g/dL) - Rycina 4. Metodyka pracy nie pozwala precyzyjnie określić przyczyny tej niewątpliwie korzystnej sytuacji, choć można przyjąć za istotny zarówno wpływ poziomu życia i związanej z nim adekwatnej podaży witamin i żelaza, jak i wysoki poziom opieki lekarskiej nad populacją. Sugestie te wymagają jednak potwierdzenia w odpowiednio zaplanowanych badaniach.

Jednym z istotnych powodów niewdrażania leczenia ESA wydaje się być powszechna niechęć do terapii ESA w okresie przeddializacyjnym – 53% pacjentów rozpoczyna leczenie ESA tuż przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego, a 47% wkrótce po rozpoczęciu dializ [32].

Przyczyną tego stanu rzeczy może być uciążliwość zarówno diagnostyki niedokrwistości nerkopochodnej, jak i parenteralnej terapii ESA. Z drugiej strony krótki czas pobytu pod opieką nefrologiczną osób z PChN w Polsce mógłby również istotnie wpływać na obserwowaną sytuację. Ten ostatni czynnik nie wydaje się jednak mieć istotnego wpływu na wdrażanie leczenia ESA. Można tak sądzić, ponieważ znakomita większość pacjentów jest wprawdzie kierowana do opieki nefrologicznej w ostatnich 11 miesiącach przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego, a połowa z nich takiej opieki nie otrzymuje aż do rozpoczęcia leczenia dializami, ale odsetek osób, u których wdrożono to leczenie jest taki jak w USA [29]. Późne kierowanie do nefrologa nie wydaje się zatem wpływać na tempo kwalifikowania do leczenia ESA.

Można byloby przypuszczać, że wcześniejsze kierowanie pacjentów do opieki nefrologicznej pozwoliłoby na zwiększenie odsetka osób, które mają dobrą kontrolę niedokrwistości przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego. Wydaje się to jednak mało prawdopodobne - zgodnie z wynikami naszego badania aż 38,6% pacjentów z PNN i Hb<10 g/dL leczonych w Poradniach Nefrologicznych (1500 z 3887) ma przeprowadzony długotrwały, wymagający, pełny proces diagnostyczno-terapeutyczny uzasadniający włączenie leczenia ESA, mimo krótkiego czasu obserwacji. Stanowi to 7,1% wszystkich pacjentów z PChN G3-G5 w Polsce. Są to wyniki zbliżone do obserwowanych w USA, gdzie w ciągu pierwszych 4 miesięcy wdrożenie terapii ESA wśród 89.000 niedializowanych pacjentów Veterans Health Administration (VHA) nastąpiło u 3,55% osób, a 7,1% rozpoczęło terapię ESA w ciągu roku od jej rozpoznania [29]. Zatem mimo późnej zgłaszalności do specjalistycznej opieki nefrologicznej można określić jakość opieki nefrologicznej w Polsce nad pacjentem z niedokrwistością jako dobrą. Z drugiej strony nadal jednak 80,7% pacjentów nie ma dostępu do leczenia ESA.

Kolejnym, po późnym kierowaniu do opieki nefrologicznej, istotnym elementem ograniczającym dostęp do terapii ESA wydaje się ograniczony dostęp do ambulatoryjnych świadczeń nefrologicznych. Zgodnie z danymi NFZ ma do nich dostęp tylko 50% pacjentów. Jest to spowodowane zarówno zbyt małą liczbą poradni nefrologicznych, jak i niedoborem specjalistów w tej dziedzinie [8]. W wyniku koincydencji opisanych warunków leczenia nefrologicznego w Polsce, 9.750 osób nie otrzymuje adekwatnego leczenia niedokrwistości nerkopochodnej. Można sądzić, że zwiększenie dostępu do nefrologa mogłoby zaowocować dwukrotnym wzrostem leczonych, a tym samym zmniejszeniem liczby osób nieadekwatnie leczonych z powodu niedokrwistości nerkowopochodnej.

Niniejsze badanie ma liczne ograniczenia - opiera się o dane szacunkowe zweryfikowane w Polsce tylko częściowo w lokalnych badaniach epidemiologicznych [3,9,10]. Jednak powtarzalność

ocen odsetka osób z PChN w różnych krajach pozwala przypuszczać z bardzo dużym podobieństwem, że przedstawione szacunki nie zbyt się różnią od realiów. Zostały one zweryfikowane w retrospektywnym badaniu realnej sytuacji sporej 887 osobowej grupy pacjentów. Mimo wielośrodkowego charakteru badanie to było ograniczone do tylko jednego świadczeniodawcy, co mogło wpłynąć na ocenę stopnia niedokrwistości. Nie mierzyliśmy też zależności nasilenia niedokrwistości i stosowania ESA od czasu przebywania pod opieką nefrologiczną. Większość pacjentów w Polsce przebywa pod opieką nefrologiczną w Polsce bardzo krótko, tym niemniej co najmniej połowa leczonych ESA w okresie przeddializacyjnym może mieć włączone takie leczenie już w pierwszych czterech miesiącach od rozpoznania niedokrwistości. Przyjmując taką proporcję można ocenić, że 1500 leczonych ESA na 3887 pacjentów wydających się wymagać tej terapii (38,6%) to niezły wynik, nawet jak na warunki amerykańskie (VHA) choć z całą pewnością nadal 60% pacjentów nie jest gotowych, tak jak w innych krajach Europy Centralnej i Wschodniej otrzymać optymalnego leczenia niedokrwistości nerkowopochodnej przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego.

Wydaje się zatem, że przeprowadzone badanie i przegląd literatury zarysowują skalę istotnego zjawiska nieoptymalnej terapii niedokrwistości nerkopochodnej, ale nie pozwalają ocenić jego przyczyn, a tym samym uzasadniają dalsze ukierunkowane badania w tym zakresie. Ich przeprowadzenia mogłoby też ocenić przydatność oceny niezaspokojonego zapotrzebowania na leczenie ESA w okresie przeddializacyjnym jako jednego z mierników jakości systemu opieki nefrologicznej w Polsce. Tym niemniej wydaje się bardzo prawdopodobne, że w Polsce dostępność terapii ESA jest ograniczona dostępnością świadczeń nefrologicznych i niską rozpoznawalnością PChN z jednej strony oraz uciążliwością samej terapii w trybie ambulatoryjnym z drugiej. Nowe, doustne formy leczenia niedokrwistości nerkopochodnej niosą nadzieję na dalszą poprawę leczenia niedokrwistości w okresie przeddializacyjnym.

Wnioski

Przeprowadzona analiza piśmiennictwa dotyczącego epidemiologii niedokrwistości u osób z przewlekłą chorobą nerek wskazuje na lepsze niż w innych krajach jej leczenie w fazie G1-G3 i nie gorsze w fazie G4-G5. Czynnikiem ograniczającym dostęp do terapii ESA wydają się obecnie dostępność leczenia nefrologicznego i uciążliwość parenteralnej terapii ESA. Z kolei nawet bardzo późne objęcie opieką nefrologiczną nie ogranicza dostępu do tej terapii. Nowe formy leczenia ESA i zwiększenie dostępności do opieki nefrologicznej są zatem kluczowe do zmniejszenia odsetka osób rozpoczynających leczenie nerkozastępcze z niedokrwistością umiarkowaną lub ciężką.

Piśmiennictwo:

1. Levey A.S., Eckhardt K.-U., Tsukamoto Y. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67; 2089-2100.
2. Kidney Disease Improving Global Outcome, KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013; 3; 1-163.
3. Król E., Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek – klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Forum Nefrologiczne.* 2008; 1; 1-6.
4. National Kidney Foundation, Informacje na temat przewlekłej choroby nerek. Poradnik dla pacjentów i ich rodzin. 2007 https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/11-50-1601_fai_patbro_aboutckd_pharmanet_polish_june08.pdf
5. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016; 11; e0158765.
6. Bello A.K., Levin A., Tonelli M., et al. Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe. International Society of Nephrology 2017, Brussels, Belgium
7. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K., et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382; 260-272.
8. Dostęp do świadczeń nefrologicznych w Polsce. 2019, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2019.
9. Król E., Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek wyzwaniem nefrologii XXI wieku. Wkład gdańskiej szkoły nefrologii Nefrologia i Dializoterapia Polska. 2014, 18; 153-156.
10. Kozłowska-Trusewicz D., Małyżko J. Częstość występowania przewlekłej choroby nerek w populacji pacjentów leczonych w „NZOZ OL-MED” przychodni podstawowej opieki zdrowotnej w Olsztynie. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; 14; 121-126.
11. Rutkowski B. z Zespołem Konsultanta Krajowego i Grupą Ekspertów. Stanowisko Zespołu Konsultanta Krajowego ds. nefrologii w sprawie edukacji pacjentów nefrologicznych. *Forum Nefrologiczne.* 2009; 2; 137-140.
12. de Benoist B McLean E., Egli I., Cogswell M., eds. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia Geneva, World Health Organization, 2008
13. McLean E., Cogswell M., Egli I., et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and mineral nutrition information system, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009; 12; 444-54.
14. McClellan W., Aronoff S.L., Bolton W.K., et al. The Prevalence of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Curr Med Res Opin.* 2004; 9; 1501-10.
15. Wong M.M.Y., Tu C., Li Y., et al. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3-5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. *Clinical Kidney Journal.* 2020; 13; 613-624.
16. Astor B.C., Coresh J., Heiss G., Pettitt D. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am Heart J.* 2006; 151; 492-500.
17. Kovesdy C.P., Trivedi B.K., Kalantar-Zadeh K., Anderson J.E. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 69; 560-4.
18. Robert E., Smith Jr. The Clinical and Economic Burden of Anemia. *Am J Manag Care.* 2010;16; S59-S66.

19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2012; Suppl.2; 279–335.
20. Załącznik B.37 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-kwietnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2021-r>.
21. Minutolo R., Locatelli F., Gallieni M., et al, for the Report of Comorbidities in non-Dialysis Renal Disease Population in Italy (RECORD-IT) Study Group, Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multi-centre prospective study in renal clinics, *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2013; 28; 3035–3045.
22. Cierniak-Piotrowska M., Dąbrowska A., Stelmach K. Population. Size and structure and vital statistics in Poland by territorial division in 2020. As of 30th June. Statistical information. Statistics Poland. Warsaw 2020.
23. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2017.
24. United States Renal Data System. 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2020.
25. Stauffer, Melissa E., Tao F. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS one* vol. 9,1 e84943. 2 Jan. 2014.
26. Portolés J., Martín L., Broseta J.J., Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne).* 2021;8; 642296.
27. Styszynski A., Mossakowska M., Chudek J., et al. Prevalence of anemia in relation to socio-economic factors in elderly Polish population: the results of PolSenior study. *J Physiol Pharmacol.* 2018; 69; 75-81.
28. Inker L.A., Grams M.E., Levey A.S., et al. Relationship of Estimated GFR and Albuminuria to Concurrent Laboratory Abnormalities: An Individual Participant Data Meta-analysis in a Global Consortium. *Am J Kidney Dis.* 2019;73; 206-217.
29. Lawler E.V., Gagnon D.R., Fink J., et al. Initiation of anaemia management in patients with chronic kidney disease not on dialysis in the Veterans Health Administration. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25; 2237-44.
30. Thamer M., Zhang Y., Kshirsagar O., et al. Erythropoiesis-stimulating agent use among non-dialysis-dependent CKD patients before and after the trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) using a large US health plan database. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64; 706-713.
31. National Kidney Foundation, Kidney Disease: The Basics; <https://www.kidney.org/news/newsroom/fsindex>.
32. Malyszko J., Drozd M., Zolkiewicz A., Rutkowski B. Renal anemia treatment with ESA in hemodialysis patients in relation to early versus late referral in everyday clinical practice in Central and Eastern European countries: baseline data. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 35; 58-67.