

**נייר עמדה של האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויל"ד בנושא שימוש בתרופות מסוג**

**ESA בחולים עם מחלת כליה כרונית**

אנמיה חמורה היא תופעה שכיחה ביותר בקרב חולים הסובלים ממחלת כליה כרונית (CKD – Chronic Kidney Disease). אבן היסוד בטיפול בה היא מתן תכשירים המגרים ייצור של כדוריות אדומות (Erythropoiesis Stimulating Agents, להלן ESA).

בחולים שאינם מטופלים בדיאליזה ובחולים המטופלים בדיאליזה צפקית דרך המתן המומלצת של ה-ESA היא תת-עורית:

- א. מתן תת-עורי קל ובטוח יותר.
- ב. מתן תת-עורי מצמצם את הפגיעה בוורידים (הבלתי נמנעת בהזרקה תוך ורידית) ומשמר את הורידים לצורך התקנת גישה לכלי-דם להמודיאליזה בעתיד.
- ג. בשימוש בתכשירים קצרי הטווח, המינון התת-עורי נמוך משמעותית מהמינון התוך-ורידי הנדרש להשגת שיפור דומה בערכי ההמוגלובין.

במטופלים בהמודיאליזה, דרך המתן המקובלת היא "תוך-ורידי", שבה למעשה ה-ESA מוזרק למחזור הדם דרך מכשיר הדיאליזה ולא ישירות לווריד החולה, במהלך טיפול הדיאליזה. לכן, בניגוד למתן תת-עורי היא:

- א. אינה כרוכה בכאב.
  - ב. אינה כרוכה בהגברת הסיכון לדימום תת-עורי עקב מתן אנטי-קואגולציה במהלך הדיאליזה.
- דרך מתן ESA שלא במהלך המודיאליזה היא בגישה תת-עורית (פחות מומלצת).

התחלת טיפול בהמודיאליזה בחולה שאינו מטופל בדיאליזה או בחולה המטופל בדיאליזה צפקית, מצריך מעבר מטיפול תת-עורי לטיפול תוך-ורידי:

- א. במתן ESA קצרי-טווח: המעבר דורש שינוי במינון, בדרך כלל עליה במינון, ומעקב הדוק אחרי ספירת דם בשל תנודות ברמת ההמוגלובין הנגרמות לעתים קרובות.
- ב. במתן ESA ארוכי טווח: לרוב ניתן לעבור ממתן תת-עורי למתן תוך ורידי ללא שינויים במינון.

ישנן עדויות המצביעות על כך שתנודות רחבות ברמת ההמוגלובין קשורות לתוצאים (Outcomes) חמורים, מבחינת תחלואה ותמותה. שימוש בתכשירי ESA ארוכי טווח הוכח שמקטין את התנודותיות הזו ועל כן מקטין את הסיכונים הכרוכים בה. לפיכך, במתן תת-עורי לתכשיר הניתן לעיתים רחוקות יותר, אחת ל 2-4 שבועות, יש יתרון חד משמעי על תכשיר הניתן 1-3 פעמים בשבוע, לרבות: פחות דקירות וכאבים, פחות ביקורי מרפאה, פחות ציוד נלווה, פחות סיכון של סיבוכים דוגמת זיהום. גם במתן תוך ורידי קיים יתרון לתכשיר ארוך טווח, הניתן אחת ל 2-4 שבועות, מאחר והוא שומר לרוב על יציבות ערכי ההמוגלובין, מפשט את הטיפול, מקטין את העומס על הצוות הרפואי והסיעודי, מפחית את השימוש בציוד נלווה ומקטין את הסיכון לזיהום במהלך הטיפול.

בהתבסס על האמור לעיל עמדת האיגוד היא:

- א. 1א. כלל, החלטות על תחילת טיפול ב-ESA, לרבות שם התכשיר, שינוי במינון או צורת הטיפול ב-ESA והפסקת הטיפול בו – הן החלטות שבסמכותו הבלעדית של הרופא הנפרולוג המטפל ותתקבלנה על סמך שיקולים רפואיים בלבד ולטובת בריאותו ואיכות חייו של החולה.

יו"ר : ד"ר טליה וינסטיין  
 המחלקה לנפרולוגיה ויל"ד  
 מרכז רפואי תל-אביב  
 ע"ש סוראסקי

President:  
**Dr. Talia Weinstein**  
 Dept. of Nephrology  
 & Hypertension  
 Tel-Aviv Sourasky Medical  
 Center, Tel-Aviv  
 Tel: 972-3-6973270  
 Fax: 972-3-5469825  
 Taliaw@tasmc.health.gov.il

סגן יו"ר : ד"ר ויקטור פראוויק  
 המחלקה לנפרולוגיה ויל"ד  
 מרכז רפואי כרמל, חיפה

Vice-President  
**Dr. Victor Frajewicki**  
 Dept. of Nephrology  
 & Hypertension  
 Carmel Medical Center  
 Haifa  
 Tel: 972-4-8250342  
 Fax: 972-4-8250698  
 vfraje@clalit.org.il

מזכ"ל: ד"ר נעה ברר-ינאי  
 מכון נפרולוגי  
 מרכז רפואי הלל יפה, חדרה

Secretary-General:  
**Dr. Noa Berar-Yanay**  
 Nephrology Institute  
 Hille-Yaffe Medical  
 Center.  
 P.O.B 169 Hadera 38100  
 Tel: 972-4-6304115  
 Fax: 972-4-6304819  
 NoaB@hy.health.gov.il

גזבר: ד"ר גיל צ'רנין  
 המחלקה לנפרולוגיה ויל"ד  
 מרכז רפואי תל-אביב  
 ע"ש סוראסקי

Treasurer:  
**Dr. Gil Chernin**  
 Dept. of Nephrology  
 & Hypertension  
 Tel-Aviv Sourasky Medical  
 Center, Tel-Aviv  
 Tel: 972-3-6973270  
 Fax: 972-3-5469825

חברי הנהלה:  
 ד"ר א. גולן – יו"ר יוצא  
 פרופ' ד. שוורץ  
 ד"ר ג. מורדוכוביץ  
 ד"ר ע. ששן  
 ד"ר ס. אסדי

Executive Board:  
**Dr. E. Golan –Past President**  
**Prof. D. Schwartz**  
**Dr. G. Morduchowicz**  
**Dr. A. Sasson**  
**Dr. S. Assady**

- א2.** אין לשנות את התכשיר שנקבע ע"י הרופא שלא בהוראה מפורשת של הרופא, בכלל זה, אין בסמכותו של רוקח להחליף את התכשיר שנקבע ע"י הרופא.
- ב.** בחולים טרום דיאליטיים ובחולים המטופלים בדיאליזה צפקית מומלץ, ככלל, מתן תת-עורי של תכשירי ESA. חלק הארי של החולים ייהנה מהיתרונות שבמתן תכשירי ארוכי-טווח.
- ג.** בחולים המטופלים בהמודיאליזה, כלל, מומלץ מתן תוך ורידי של תכשירי ESA. חלק הארי של החולים ייהנה מהיתרונות שבמתן תכשירים ארוכי-טווח.
- ד.** בחולים יציבים הן בטרום - דיאליזה והן בדיאליזה לסוגיה, השומרים על רמת המוגלובין בטווח המטרה תוך תנודות במינון ESA שאינן עולות על 25%, אין לשנות את סוג התכשיר, אלא בהתאם לצורך רפואי ברור ובהוראת הרופא המטפל.
- ה.** בחולים הנזקקים לשינוי במתן ESA, השינוי יעשה ע"י הקטנה או הגדלה של מנת התכשיר או שינוי במרווחי הזמן בין מנות התכשיר ולא ע"י שינוי סוג התכשיר, אלא אם יש לכך צורך רפואי ברור.
- ו.** הטיפול בשלב הטרום-דיאליטי והדיאליטי הם רצף טיפולי אחד, על כן אין לשנות את התכשיר, אלא אם יש לכך צורך רפואי מובהק.

## ספרות

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. (suppl) 2012;2:1-335.*
2. Mikhail A, Shrivastava R, Richardson D. UK Renal Association. *Clinical Practice Guidelines- Anemia of CKD. 5<sup>th</sup> Edition 2009-2012.*
3. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, Hörl W, London G, Vanholder R, Van Biesen W; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. Nephrol Dial Transplant. 2013 ;28:1346-59.*
4. National Kidney Foundation. *KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis (suppl 3) 2006; 47:S1-S146.*
5. Hahn D, Cody JD, Hodson EM . *Frequency of administration of erythropoiesis-stimulating agents for the anaemia of end-stage kidney disease in dialysis patients. Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 28;5*
6. Rottembourg JB, Kpade F, Tebibel F, Dansaert A, Chenuc G. *Stable hemoglobin in hemodialysis patients: forest for the trees-a 12-week pilot observational study. BMC Nephrol. 2013;14:243*
7. Drüeke TB, Parfrey PS. *Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s). Kidney Int. 2012;82:952-60*
8. Di Lullo L, Floccari F, Granata A, Malaguti M. *Low-Dose Treatment with Erythropoiesis-Stimulating Agents and Cardiovascular Geometry in Chronic Kidney Disease: Is Darbepoetin-α More Effective than Expected? Cardiorenal Med. 2012;2:18-25.*
9. Mann J, Kessler M, Villa G, Martinez-Castelao A, Feldt-Rasmussen B, Cruz J, Hörl WH, Mattin C, Praml C, Wilkie M. *Darbepoetin alfa once every 2 weeks for treatment of anemia in dialysis patients: a combined analysis of eight multicenter trials. Clin Nephrol. 2007 Mar;67(3):140-8..*



י"ר : ד"ר טליה וינשטיין  
המחלקה לנפרולוגיה ויל"ד  
מרכז רפואי תל-אביב  
ע"ש סוראסקי

President:  
**Dr. Talia Weinstein**  
Dept. of Nephrology  
& Hypertension  
Tel-Aviv Sourasky Medical  
Center. Tel-Aviv  
Tel: 972-3-6973270  
Fax: 972-3-5469825  
Taliaw@tasmc.health.gov.il

סגן י"ר : ד"ר ויקטור פראוויק  
המחלקה לנפרולוגיה ויל"ד  
מרכז רפואי תל-אביב  
ח"פ  
Vice-President  
**Dr. Victor Frajewicki**  
Dept. of Nephrology  
& Hypertension  
Carmel Medical Center  
Haifa  
Tel: 972-4-8250342  
Fax: 972-4-8250698  
vfrage@clalit.org.il

מזכ"ל : ד"ר נעה ברר-יאני  
מכון נפרולוגי  
מרכז רפואי תל-אביב, חדרה  
Secretary-General:  
**Dr. Noa Berar-Yanay**  
Nephrology Institute  
Hille-Yaffe Medical  
Center.  
P.O.B 169 Hadera 38100  
Tel: 972-4-6304115  
Fax: 972-4-6304819  
NoaB@hy.health.gov.il

גזבר : ד"ר גיל צ'רנין  
המחלקה לנפרולוגיה ויל"ד  
מרכז רפואי תל-אביב  
ע"ש סוראסקי  
Treasurer:  
**Dr. Gil Chernin**  
Dept. of Nephrology  
& Hypertension  
Tel-Aviv Sourasky Medical  
Center. Tel-Aviv  
Tel: 972-3-6973270  
Fax: 972-3-5469825

חברי הנהלה :  
ד"ר א. גולן – י"ר יוצא  
פרופ' ד. שוורץ  
ד"ר ג. מורדוכוביץ  
ד"ר ע. ששן  
ד"ר ס. אסדי

Executive Board:  
**Dr. E. Golan** –Past President  
**Prof. D. Schwartz**  
**Dr. G. Morduchowicz**  
**Dr. A. Sasson**  
**Dr. S. Assady**

10. Bock HA, Hirt-Minkowski P, Brünisholz M, Keusch G, Rey S, von Albertini B; Swiss EFIXNES trial investigators. Darbeopetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:301-8.
11. Bommer J, Asmus G, Wenning M, Bommer G. A comparison of haemoglobin levels and doses in haemodialysis patients treated with subcutaneous or intravenous darbepoetin alfa: a German prospective, randomized, multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:4002-8.
12. Disney A, Jersey PD, Kirkland G, Mantha M, Charlesworth JA, Gallagher M, Harris D, Gock H, Mangos GJ, Macmillan J, Liu W, Viswalingam A. Darbeopetin alfa administered monthly maintains haemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: a multicentre, open-label, Australian study. *Nephrology (Carlton)*. 2007;12:95-101.
13. Fukuhara S, Akizawa T, Morita S, Koshikawa S; KRN321 A08 Study Group. Quality of life improvements in dialysis patients receiving darbepoetin alfa. *Ther Apher Dial*. 2008;12:72-7.
14. Charlesworth EC, Richardson RM, Battistella M. Cost savings using a protocol approach to manage anemia in a hemodialysis unit. *Am J Nephrol*. 2014;39:509-14.
15. Bonafont X, Bock A, Carter D, Brunkhorst R, Carrera F, Iskedjian M, Molemans B, Dehmel B, Robbins S. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2009; 2: 347–353.
16. Burnier M, Douchamps JA, Tanghe A, Demey J, Perrault L, Foster CE, Robbins S. Less frequent dosing of erythropoiesis stimulating agents in patients undergoing dialysis: a European multicentre cost study. *J Med Econ*. 2009;12:77-86.
17. Boudville NC, Djurdjev O, Macdougall IC, de Francisco AL, Deray G, Besarab A, Stevens PE, Walker RG, Ureña P, Iñigo P, Minutolo R, Haviv YS, Yeates K, Agüera ML, MacRae JM, Levin A. Hemoglobin variability in nondialysis chronic kidney disease: examining the association with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 ;4:1176-82.
18. Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1205-10.
19. Portolés JM, de Francisco AL, Górriz JL, Martínez-Castelao A, López-Gómez JM, Arias M, de la Cruz JJ, Cases A, Fernández E, Aljama P. Maintenance of target hemoglobin level in stable hemodialysis patients constitutes a theoretical task: a historical prospective study. *Kidney Int Suppl*. 2008; 111 :S82-7.
20. Chazot C, Terrat JC, Dumoulin A, Ang KS, Gassia JP, Chedid K, Maurice F, Canaud B; Conference Medical Group. Randomized equivalence study evaluating the possibility of switching hemodialysis patients receiving subcutaneous human erythropoietin directly to intravenous darbepoetin alfa. *Ann Pharmacother*. 2009;43:228-34.
21. Silver MR, Agarwal A, Krause M, Lei L, Stehman-Breen C. Effect of darbepoetin alfa administered once monthly on maintaining hemoglobin levels in older patients with chronic kidney disease. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008;6:49-60.
22. Trachsler J, Glück Z, Dickenmann M, Gauthier T, Brünisholz M, Martin PY, Burnier M, Wahl C, Wüthrich RP. Parameters for successful monthly extended dosing of darbepoetin-alpha in patients undergoing hemodialysis. *Clin Nephrol*. 2009;71:697-702.