

Anemia and endothelin receptor antagonists – a real risk?

Anémia a antagonisti endotelínových receptorov – reálne riziko?

Kováčová M, Luknár M, Danková M, Lesný P, Šimovičová V, Gonçalvesová E

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Kovacova M, Luknar M, Dankova M, Lesny P, Simovicova V, Gonçalvesova E. **Anemia and endothelin receptor antagonists – a real risk?** Cardiology Lett. 2017;26(1):52–54

Abstract. Endothelin receptor antagonists (ERAs) are linked to anemia development and periodical blood count checkups are recommended with ERA treatment. Pathobiology, characteristics, as well as clinical significance of anemia associated with ERA use, have not been satisfactorily clarified and real-life data are scarce. The aim of our study was to describe the frequency and some other characteristics of anemia and red blood count in a cohort of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) treated by ERAs. Eighty-four consecutive patients (57 women) with PAH treated with ERAs more than four months in a single centre from 2005 to 2016 were included in the retrospective analysis. ERA treatment was associated with a slight, statistically-significant, decrease in hemoglobin levels ($145 \pm 23,0$ vs. $138 \pm 22,9$ g/l, $p < 0,001$). The prevalence of anemia in patients treated by ERA was not increased in comparison with baseline (19% during treatment vs. 18% at baseline). One third of patients showed an Hb drop of >10 g/L. We expect that a slight decrease in hemoglobin levels in patients with PAH may have a negative impact on exercise tolerance and “eliminating” the positive effect of ERA. Caution is warranted in patients with pre-existing anemia as it may further deteriorate with ERA treatment. Fig. 2, Tab. 2, Ref. 4, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

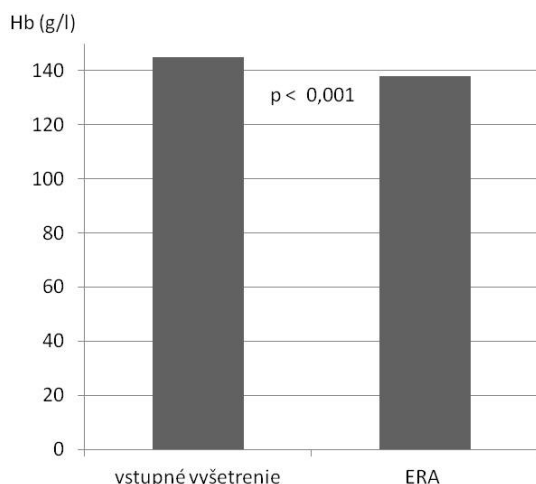
Key words: endothelin receptor antagonists – anemia – pulmonary arterial hypertension

Kováčová M, Luknár M, Danková M, Lesný P, Šimovičová V, Gonçalvesová E. **Anémia a antagonisti endotelínových receptorov – reálne riziko?** Cardiology Lett. 2017;26(1):52–54

Abstrakt. Liečba antagonistami endotelínových receptorov (ERA) je spojená s rozvojom anémie, a preto sa odporúča pravidelná kontrola krvného obrazu počas liečby. Patofyziológia, charakteristika, ako aj klinický význam anémie nie sú doposiaľ uspokojivo objasnené a údaje z reálnej praxe sú nedostatočné. Cieľom našej štúdie bolo stanoviť výskyt a niektoré charakteristiky anémie v súbore pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou liečených ERA.

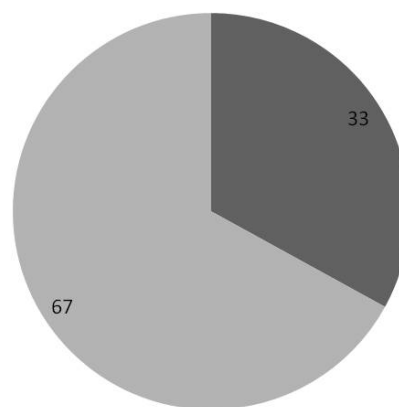
Realizovali sme retrospektívnu analýzu 84 konzekutívnych pacientov (57 žien) sledovaných v našom centre od roku 2005 do roku 2016, ktorí užívali ERA viac ako štyri mesiace. Liečba ERA bola spojená s ľahkým štatisticky významným poklesom hladiny hemoglobínu ($145 \pm 23,0$ vs. $138 \pm 22,9$ g/l, $p < 0,001$). Počas liečby ERA nedošlo u pacientov k zvýšeniu prevalence anémie oproti hodnotám pred liečbou (19 % počas liečby vs. 18 % pred liečbou). U jednej tretiny pacientov sme zaznamenali pokles hladiny hemoglobínu o viac ako 10 g/l. Predpokladáme, že mierny pokles koncentrácie hemoglobínu u chorých s PAH môže mať negatívny vplyv na ich toleranciu záťaže a „eliminovať“ tak pozitívny efekt ERA. Úzkostlivejšie sledovanie sa vyžaduje u pacientov s preexistujúcou anémiou, ktorá sa môže počas liečby ERA prehĺbiť. Obr. 2, Tab. 2, Lit. 4, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: antagonisti endotelínových receptorov – anémia – pľúcna artériová hypertenzia



Obrázok 1 Porovnanie hladiny hemoglobínu pred liečbou a po liečbe ERA

Figure 1 Comparison of hemoglobin level at baseline and after ERA treatment
Hb – hemoglobín, ERA – antagonista endotelínového receptora



Obrázok 2 Podiel pacientov s poklesom hladiny Hb > 10 g/l po liečbe ERA

Figure 2 Proportion of patient with a Hb decrease > 10 g/L after ERA treatment
Hb – hemoglobín, ERA – antagonista endotelínového receptora

Plúcna artériová hypertenzia (PAH) je ochorenie, ktoré pokiaľ nie je včas rozpoznané a liečené, vedie k progresívnemu zlyhávaniu pravej komory a smrti. Endotelín, potentný endogénny vazokonstriktor, je dôležitým faktorom v patogenéze PAH. Liečba antagonistami endotelínových receptorov vedie k zlepšeniu záťažovej kapacity a predĺženiu času do klinického zhoršenia. V súčasnosti sú pre použitie schválené tri rôzne ERA: bosentan, ambrisentan a macitentan. Napriek tomu, že sú všetky všeobecne dobre tolerované, majú nežiaduce

účinky, ktoré je potrebné zobrať na vedomie a monitorovať (1). Znížená hladina hemoglobínu a anémia patria medzi nežiaduce účinky, ktoré môžu vzniknúť počas liečby ERA. Mechanizmus vzniku anémie pri podávaní ERA nie je jasný.

Cieľom práce bolo vyhodnotiť výskyt a riziká vzniku anémie u pacientov s PAH liečených ERA.

Pacienti a metódy

Zaradení boli pacienti liečení v našom centre od roku 2005 do roku 2016. Spolu sme zaradili 84 pacientov, z toho 57 žien. Základné charakteristiky súboru sú uvedené v **tabuľke 1**. Parametre krvného obrazu boli vyšetrované pred začatím liečby ERA a po určitom časovom intervale od začiatku liečby [medián 21,5 (rozsah 6 – 38) týždňov]. Anémia bola definovaná ako hodnota hemoglobínu < 120 g/l, ľahká anémia (Hb 100 – 119 g/l), stredne ťažká (Hb 80 – 99 g/l) a ťažká anémia (Hb < 80 g/l). Na štatistické spracovanie výsledkov sme použili Wilcoxonov párový test.

Výsledky

Liečba ERA sa spájala so štatisticky významným poklesom hladiny hemoglobínu ($145 \pm 23,0$ vs. $138 \pm 22,9$ g/l, $p < 0,001$) (**obrázok 1**), hematokritu ($0,44 \pm 0,07$ vs. $0,42 \pm 0,07$, $p < 0,001$), stredného objemu erytrocytov ($88,4 \pm 9,3$ vs. $86,1 \pm 9,9$ fL, $p < 0,001$) a stredného obsahu hemoglobínu ($28,9 \pm 3,9$ vs. $28,1 \pm 3,6$ pg, $p < 0,05$) v porovnaní s hodnotami pred liečbou. Rozdiely medzi hodnotami leukocytov a trombocytov

Tabuľka 1 Základné charakteristiky súboru pacientov

Table 1 Baseline characteristics of patients

Počet pacientov	84
– z toho ženy (%)	57 (68)
Vek pri začatí liečby (medián a rozpätie)	52 (19 – 81)
PAH podskupiny	
– Idiopatická	50
– CTD-APAH (SSC)	22 (19)
– CHD-APAH	9
– Asociovaná s portálnou hypertenziou	3
ERA	
– Bosentan	45
– Ambrisentan	31
– Macitentan	8
WHO funkčná trieda v čase začatia liečby	$2,7 \pm 0,5$
Konkomitantná PAH liečba	
– Sildenafil	35
– Treprostinil	2

CTD-APAH – plúcna artériová hypertenzia asociovaná s ochorením spojiva, SSC – systémová skleróza, CHD-APAH – plúcna artériová hypertenzia asociovaná s vrodenými chybami srdca, ERA – antagonista endotelínového receptora, WHO – Svetová zdravotnícka organizácia

Tabuľka 2 Zmeny parametrov krvného obrazu po liečbe ERA
Table 2 Changes in selected blood count parameters after ERA treatment

Parameter	Pred liečbou	ERA	P
Hb (g/l)	145 ± 23,045	138 ± 22,9	< 0,001
HCT	0,44 ± 0,070	0,42 ± 0,07	< 0,001
MCV (fl)	88,4 ± 9,3	86,1 ± 9,9	< 0,001
MCH (pg)	28,9 ± 3,9	28,1 ± 3,6	< 0,05
MCHC (g/l)	325 ± 19	326 ± 19	n. s.
WBC (x10 ⁹ /l)	7,6 ± 4,2	7,4 ± 3,5	n. s.
PLT (x10 ⁹ /l)	209 ± 78	204 ± 81	n. s.

Hb – hemoglobín, HCT – hematokrit, MCV – stredný objem erytrocytov, MCH – stredný obsah hemoglobínu, MCHC – stredná koncentrácia hemoglobínu, WBC – leukocyty, PLT – trombocyty, ERA – antagonist endotelínového receptora

neboli štatisticky významné. Parametre krvného obrazu sú uvedené v **tabuľke 2**.

U jednej tretiny pacientov sme zaznamenali pokles hemoglobínu o viac ako 10 g/l (**obrázok 2**). Analýzou vybraných charakteristík (vek, pohlavie, podskupiny PAH, mono- v.s. kombinovaná terapia, bosentan v.s. ambrisentan, NT-proBNP, hladina hepatálnych enzýmov a kreatinínu) sme neidentifikovali prediktívne faktory poklesu hemoglobínu.

Pred začatím liečby sme zaznamenali anémiu u 15 (18 %) pacientov, vo všetkých prípadoch išlo o anémiu na úrovni ľahkého stupňa. Po liečbe ERA bola anémia prítomná u 16 pacientov, u štyroch pacientov išlo o anémiu na úrovni stredne ťažkého stupňa. Zo skupiny pacientov, u ktorých bola zaznamenaná anémia už pred liečbou, došlo k poklesu hemoglobínu < 100 g/l v troch prípadoch, u deviatich pacientov zostala anémia na úrovni ľahkého stupňa.

Diskusia a záver

Liečba ERA sa spájala s miernym klinicky nesignifikantným poklesom hladiny hemoglobínu, ako aj stredného objemu erytrocytov a stredného obsahu hemoglobínu. Prevalencia anémie u pacientov počas liečby ERA nebola zvýšená oproti hodnotám pred liečbou. U jednej tretiny pacientov sme zaznamenali pokles hemoglobínu o viac ako 10 g/l, čo môže mať negatívny vplyv na toleranciu záťaže u pacientov. Úzkostlivé sledovanie sa vyžaduje predovšetkým u pacientov s preexistujúcou anémiou, ktorá sa môže počas liečby ERA prehĺbiť.

V klinických štúdiách sa bosentanom indukovaný pokles hemoglobínu stabilizoval po 4 – 12 týždňoch liečby (2). Ané-

mia bola na úrovni ľahkého stupňa a nevedla k prerušeniu liečby (3).

Všeobecne sa odporúča monitorovanie hladiny hemoglobínu pred začatím liečby, mesačné monitorovanie počas prvých štyroch mesiacov liečby a následne štvrťročne. Kontrola krvného obrazu sa odporúča aj pri liečbe ambrisentanom a macitentanom (2). V štúdií SERAPHIN bola incidencia anémie počas liečby macitentanom 3 mg alebo 10 mg denne a placebom 8,8 %, 13,2 % a 3,2 %, čo poukazuje na dávko- závislý efekt liečby macitentanom (3).

Ukázalo sa, že hladina hemoglobínu úzko súvisí s prežívaním pacientov s pľúcnou hypertenziou a priaznivé ovplyvnenie anémie môže ovplyvniť klinický priebeh ochorenia (4).

Pokles hladiny hemoglobínu počas liečby ERA môže súvisieť s hemodilúciou indukovanou vazodilatáciou a intravaskulárnou retenciou tekutín. Priamy efekt ERA na hematopoézu nebol nikdy dokázaný (2).

Nález anémie u chorých s PAH a jej prehĺbenie pri liečbe ERA treba považovať za významný, pretože sa môže negatívne podieľať na vždy významne redukovanej záťažovej kapacite týchto pacientov a pravdepodobne je tiež signálom zhoršenej prognózy. Z tohto hľadiska má byť odhalenie anémie stimulom k dôslednej diferenciálnej diagnostike a zamyslením sa nad potrebou intenzifikácie liečby PAH.

Poznámka: Poster *Anemia and endothelin receptor antagonists – a real risk?* bol prezentovaný na 8. stredo- európskom mítingu pľúcnej hypertenzie vo Viedni 18. 11. 2016.

Literatúra

1. Aversa M, Porter S, Granton J. Comparative safety and tolerability of endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Drug Saf.* 2015 May;38(5): 419-435.
2. Chaumais MC, Guignabert Ch, Savale L, Jaïs X, Boucly A, Montani D, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Clinical pharmacology of endothelin receptor antagonists used in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015 Feb;15(1):13-26.
3. Wei A, Gu Z, Li J, Liu X, Wu X, Han Y, Pu J. Clinical Adverse Effects of Endothelin Receptor Antagonists: Insights From the Meta-Analysis of 4894 Patients From 24 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trials. *J Am Heart Assoc.* 2016 Oct; 5:e00389.
4. Krasuski RA, Hart SA, Smith B, Wang A, Harrison JK, Bashore TM. Association of anemia and long-term survival in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2011 Aug; 150(3):291-5.