

Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, 2021

(NEFROL DIAL POL. 2021; 25: 33-55)

Bolesław Rutkowski**I. Wstęp**

Niedokrwistość nerkopochodna jest jednym z ważnych zespołów klinicznych pojawiających się w czasie rozwoju przewlekłej choroby nerek (PChN). W najbardziej zaawansowanej postaci dającej uciążliwe dla chorych objawy kliniczne pojawia się w schyłkowej postaci PChN oraz u osób leczonych przy pomocy terapii nerkozastępczej. W pamięci lekarzy, uczestniczących w początkach przewlekłej dializoterapii, do których mam przyjemność się zaliczać, przechowywany jest obraz chorych dializowanych snujących się po korytarzu i przytrzymujących się ściany. Trudno się dziwić, skoro stężenie hemoglobiny rzadko przekraczało u nich 9 g/l, a często oscylowało w granicach 6-8 g/l. Pamiętajmy, że były to lata siedemdziesiąte ubiegłego stulecia a jedynym skutecznym sposobem leczenia niedokrwistości u tych chorych były przetoczenia krwi. Sytuacja uległa zmianie wraz z pojawieniem się pierwszej postaci rekombinowanej erytropoetyny, która została po raz pierwszy zastosowana w roku 1985 równolegle przez zespoły Josepha Eschbacha w Stanach Zjednoczonych oraz Christophera Winearlsa w Wielkiej Brytanii. W Polsce mieliśmy możliwość zastosowania jej u chorych leczonych powtarzanymi hemodializami w roku 1988 w ramach badań klinicznych prowadzonych podówczas w czterech ośrodkach: w Gdańsku, Katowicach i Warszawie u osób dorosłych oraz Centrum Zdrowia Dziecka u dzieci. Szersze zastosowanie tego leku stało się możliwe dzięki pozyskaniu środków na zakupy centralne erytropoetyny w początku lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku. W kolejnych latach do praktyki klinicznej wprowadzone zostały inne postacie erytropoetyny, a następnie czynników stymulujących erythropoetę (ESA) o przedłużonym działaniu. Warto przypomnieć, że w badaniach klinicznych, które umożliwiły rejestrację kolejnych ESA uczestniczyło wiele ośrodków polskich. Stosunkowo wcześniej zaczęły się też pojawiać opracowania europejskie oraz światowe, w których starano się ujedynolicić sposoby diagnostyki oraz terapii niedokrwistości nerkopochodnej. Lata badań i praktyki klinicznej oraz wnioski z nich wypływające nakazywały okresową rewizję tych rekomendacji. Podobnie w Polsce ukazywały się kolejne edycje zaleceń grup

ekspertów dotyczące tego zagadnienia. Rodzi się pytanie czy celowe jest opracowywanie nowego stanowiska w tej sprawie. Czy nie jest ono w dużym stopniu powtórzeniem wcześniej opisanych sposobów postępowania. Oczywiście, że zrab pozostaje ten sam ale jak zwykle „diabeł tkwi w szczegółach”. Wystarczy przytoczyć dwa ważne elementy zaleceń. Pierwsze to docelowe stężenie hemoglobiny, które jak wiemy powinno wynosić powyżej 11,5 g/l, ale nie powinno przekraczać 13 g/l. Jest to ściśle związane z bezpieczeństwem chorych poddawanych terapii ponieważ wiemy, że dążenie do prawidłowych stężeń hemoglobiny może zagrażać zwiększeniem częstości pewnych objawów niepożądanych, takich jak chociażby udar mózgu. Drugim elementem jest stosowanie ESA u osób z chorobą nowotworową. Pamiętajmy, że w początkowym okresie stosowano erytropoetynę w leczeniu niedokrwistości u pacjentów onkologicznych. Wymagało to zresztą użycia „megadawek” nieporównywalnych do tych, które były zalecane w nefrologii. Obecnie wiemy, że nawet u chorych dializowanych, u których współistnieje choroba nowotworowa ESA należy stosować z dużą ostrożnością. Wiadomo bowiem, że jako czynniki wzrostu mogą się one przyczynić do progresji choroby nowotworowej. W kolejnych latach zmianom ulega także polityka dotycząca suplementowania żelaza oraz innych czynników a także metody zapobiegania oporności na ESA. Wszystkie te z pozoru drobne zmiany zostały wprowadzone i szczegółowo uzasadnione w nowym dokumencie. Obecne zalecenia zostały opracowane przez szeroki zespół ekspertów posiadających ogromny zasób wiedzy i wieloletnich własnych doświadczeń w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej. Stanowią one znakomity przykład rekomendacji opartych o zasady EBM. Po dokładnym zapoznaniu się z całością tego opracowania mogę z pełną odpowiedzialnością stwierdzić, że skrót ten w tym przypadku oznacza „evidence based medicine” a nie „eminence based medicine”. Z dużym prawdopodobieństwem można też powiedzieć, że za kilka lat konieczne będzie opracowanie nowych zaleceń, ponieważ można przewidzieć, że do praktyki klinicznej wejdzie nowa grupa leków. Są to doustne leki hamujące aktywność hydroksylazy prolilowej. Jak wynika z prowadzonych badań klinicznych charakteryzują się one wysokim wskaźnikiem bezpieczeństwa dla le-

Andrzej WIĘCEK¹
 Michał NOWICKI²
 Alicja DĘBSKA-ŚLIZIEN³
 Magdalena DURLIK⁴
 Ryszard GELLERT⁵
 Magdalena KRAJEWSKA⁶
 Jolanta MAŁYSZKO⁷
 Teresa NIESZPOREK⁸
 Andrzej OKO⁹
 Bolesław RUTKOWSKI¹⁰
 Tomasz STOMPÓR¹¹

¹Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁵Klinika Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁶Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

⁷Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁸Oddział Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, SPSKM w Katowicach

⁹Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

¹⁰Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

¹¹Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Andrzej Więcek, Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Francuska 20-24, e-mail: awiecek@sum.edu.pl
 Telefon: 32 2552695, fax 32 2553726

czonych pacjentów. Ich produkcja, która nie jest oparta o zasady inżynierii genetycznej, ma pozwolić na znaczne obniżenie kosztów terapii. Oczywiście podstawową zaletą jest możliwość doustnego stosowania tych leków, co pozwoli uniknąć uciążliwych dla chorych iniekcji. Można powiedzieć, że leki z tej grupy stają „ante portas”, ponieważ oczekują na rejestrację przez FDA i EMA. Natomiast niniejsze opracowanie pozwoli w oczekiwaniu na wejście do praktyki tych nowych leków na efektywne stosowanie „klasycznych” ESA z zachowaniem bezpieczeństwa poddawanych tej terapii pacjentów. Nie mam żadnych wątpliwości, że powinni po nie sięgnąć nie tylko młodzi ale też bardziej zaawansowani wiekiem adepci nefrologii.

Michał Nowicki

II. Diagnostyka niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek

Definicja niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek

Prawidłowe stężenia hemoglobiny we krwi u osób zdrowych wykazują różnice zależne od badanej populacji. Niedokrwistość została określona przez ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization - WHO) (zalecenia z roku 2011) w dwojaki sposób. tj. w oparciu o tzw. definicję „laboratoryjną” opartą na wyznaczonych w dużej próbie populacji prawidłowych stężeniach hemoglobiny we krwi u populacji z uwzględnieniem płci, wieku, miejsca zamieszkania i palenia (lub nie) tytoniu. Według tej definicji niedokrwistość to zmniejszenie stężenia hemoglobiny (Hb), hematokrytu (Ht) i liczby erytrocytów we krwi o > 2 odchylenia standardowe od wartości prawidłowych. Z kolei według definicji tzw. „fizjologicznej” niedokrwistość oznacza stan, w którym dochodzi do zmniejszenia liczby krwinek czerwonych we krwi i w następstwie tego do zmniejszenia zdolności przenoszenia przez nie tlenu w takim stopniu, że potrzeby metaboliczne organizmu nie są zaspokajane. Z uwagi na to, że w warunkach codziennej praktyki definicja laboratoryjna jest łatwiejsza do interpretacji, została ona powszechnie przyjęta.

Definicja laboratoryjna niedokrwistości, przyjęta dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przez grupę ekspertów powołanych przez organizację Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) opiera się na tych samych kryteriach jakie zostały wyznaczone przez Światową Organizację Zdrowia w roku 2011. Zgodnie z tą definicją niedokrwistość u osób dorosłych i dzieci powyżej 15. r. ż. należy rozpoznać, jeśli stężenie hemoglobiny we krwi wynosi <13 g/dl (130 g/l) u mężczyzn i <12 g/dl (120 g/l) u kobiet. W populacji kaukaskiej dominującej w krajach europejskich obserwuje się większe stężenia Hb we krwi niż u Afroamerykanów (o 1-2 g/dl). Podobne różnice stężeń Hb we krwi pomiędzy populacjami były obserwowane w badaniu National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III w USA.

Na podstawie bazy Scripp-Kaiser dolna granica prawidłowych stężeń Hb we krwi wynosi 13,7 g/dl u mężczyzn rasy kaukaskiej w wieku 20-60 lat, a 13,2 g/dl dla starszych mężczyzn. W przypadku kobiet granica ta jest niezależna od wieku i wynosi 12,2 g/dl.

Uwzględniając przedstawione powyżej różnice populacyjne przyjęto definicję niedokrwistości opartą o wyniki badań rasy kaukaskiej.

Według European Renal Best Practice (ERBP), tj. grupy ekspertów powołanych przez Europejskie Towarzystwo Nefrologiczne (ERA-EDTA) rozpoznanie niedokrwistości i jej dalsza diagnostyka powinna być podjęta wówczas, jeśli stężenie hemoglobiny we krwi wynosi <13,5 g/dl u dorosłych mężczyzn w wieku do 70 lat, a <13,2 g/dl u mężczyzn w wieku >70 lat i <12,0 g/dl u dorosłych kobiet niezależnie od wieku. Wydaje się, że w Polsce w diagnostyce niedokrwistości odpowiednie są wyżej podane kryteria ERBP 2013 zamiast kryteriów zalecanych przez WHO 2011 lub KDIGO 2012

Badania diagnostyczne zalecane w celu wyjaśnienia przyczyny niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek (PChN)

U chorych z PChN i niedokrwistością należy wykonać następujące badania w ramach tzw. diagnostyki wstępnej:

- morfologia krwi (stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu, liczba krwinek czerwonych, liczba krwinek białych z rozmazem wykonanym metodą automatyczną oraz liczba płytek krwi)
- wskaźniki krwinek czerwonych: średnia objętość krwinki czerwonej (MCV) i średnia zawartość hemoglobiny w krwince (MCH)
- bezwzględna liczba retykulocytów
- stężenie ferrytyny w surowicy
- stężenie żelaza w surowicy i TIBC w celu obliczenia stopnia wysycenia transferyny żelazem (TSAT)
- stężenie witaminy B₁₂ w surowicy
- stężenie kwasu foliowego w surowicy.

Jeżeli stopień niedokrwistości jest nieadekwatnie duży w stosunku do wielkości upośledzenia czynności nerek, należy wykonać rozszerzone badania diagnostyczne. Badania takie należy zaplanować indywidualnie dla każdego chorego. W przypadku podejrzenia utajonego stanu zapalnego wskazane jest oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy przy pomocy czulej metody.

Warto również zwrócić uwagę na potrzebę interpretowania w rutynowych pomiarach laboratoryjnych morfologii krwi również wskaźnika Red Blood Cell Distribution Width (RDW) określającego różnicowanie wielkości erytrocytów (wartość prawidłowa zawiera się w zakresie 11,5-14,5%). Parametr ten jest rutynowo wliczany w metodzie automatycznej oceny morfologii krwi w laboratoriach. Zwiększenie RDW może być pomocne w różnicowaniu tzw. niedokrwistości w chorobach przewlekłych (m.in. w przewlekłej chorobie nerek) od innych przyczyn niedokrwistości

np. z powodu niedoboru żelaza. Częstotliwość wykonywania badań w celu rozpoznania niedokrwistości zależy od stopnia upośledzenia czynności wydalniczej nerek i odpowiednie zalecenia grupy ekspertów zostały podane na końcu tego opracowania w rozdziale „Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w sprawie poszczególnych aspektów leczenia niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek, w roku 2021”.

Piśmiennictwo:

1. Cheng CK, Chan J, Cembrowski GS, Van Assendelft OW. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: stratification by age, sex, and race. *Lab Hematol.* 2004; 10; 42-53.
2. Dz.U. 2013 poz. 1413 z dnia 06 listopada 2013 – załącznik nr 5
3. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Chapter 3: Use of ESAs and other agents to treat anemia in CKD. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2; 299 – 309.
4. Locatelli F, Barany P, Covic A, i wsp. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28; 1346 – 1359.
5. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005; 352; 1011-1123.
6. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>).

Jolanta Małyszko

III. Ocena niedoborów i leczenie preparatami żelaza w przewlekłej chorobie nerek

Stosowanie preparatów żelaza jest ważnym elementem w leczeniu niedokrwistości w PChN, gdyż u chorych tych często występuje bezwzględny jak i czynnościowy niedobór tego pierwiastka w organizmie. Duże znaczenie ma ustalenie stopnia niedoboru żelaza, gdyż po wykryciu niedostatecznych zapasów żelaza odpowiednie leczenie w istotny sposób przyczynia się do wyrównania niedokrwistości oraz zmniejszenia zapotrzebowania na czynniki stymulujące erytropoezę lub też konieczność przetaczania krwi. Stosowanie preparatów żelaza jest szczególnie wskazane wówczas gdy zmniejszone są zapasy żelaza w organizmie. U chorych z PChN leczonych zachowawczo oraz dializowanych otrzewnowo często wystarczającym sposobem uzupełnienia zapasów żelaza jest doustne podawanie preparatów tego pierwiastka. U chorych hemodializowanych żelazo najczęściej podawane jest drogą dożylną. Wg KDIGO leczenie preparatami żelaza można rozważyć wówczas, gdy stężenie ferrytyny w surowicy nie przekracza 500 ng/ml, a wysycenie transferyny żelazem nie przekracza 30%. W trakcie stosowania preparatów żelaza należy stale monitorować stężenie tego pierwiastka w surowicy, TSAT oraz stężenie ferrytyny

w surowicy. Jeżeli TSAT przekroczy 50% lub stężenie ferrytyny w surowicy 800 ng/ml, należy odstawić preparaty żelaza.

Bezwzględny i czynnościowy niedobór żelaza w organizmie

Właściwe zasoby żelaza w organizmie są niezbędne do osiągnięcia maksymalnych korzyści ze stosowania czynników stymulujących erytropoezę (Erythropoiesis Stimulating Agents –ESAs). Oporność na ESAs jest najczęściej spowodowana zmniejszonymi zapasami żelaza w organizmie i/lub zmniejszoną dostępnością tego pierwiastka. Chory dializowany jest stale narażony na utratę żelaza z powodu: krwawień z przewodu pokarmowego, pobierania krwi do badań, i/lub, co najważniejsze, w związku z samą procedurą hemodializy (w warunkach fizjologicznych osoby zdrowe tracą żelazo z potem, złuszczonej komórkami naskórka i prawdopodobnie przez przewod pokarmowy - złuszczone enterocyty). Obecnie wraz z zastosowaniem nowoczesnych dializatorów utrata krwi podczas dializy zmniejszyła się do ok. 2-5 ml krwi co odpowiada 300-750 ml krwi w ciągu roku. Utratę krwi u chorego dializowanego należy powiększyć o krew pobieraną do różnych, nie tylko rutynowych, badań laboratoryjnych. U chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo należy uwzględnić utratę krwi, gdy stężenie ferrytyny w surowicy jest nieproporcjonalnie małe lub gdy nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi erytropoetycznej w trakcie podawania preparatów żelaza lub ESAs.

U większości chorych leczonych ESAs dochodzi do wystąpienia niedoborów żelaza w organizmie, o ile żelazo nie jest uzupełniane w postaci preparatów doustnych lub dożylnych. W pierwszych 3 miesiącach leczenia ESAs, chory hemodializowany wymaga uzupełnienia ok. 1000 mg żelaza (do 30 mg/dobę), z czego 400 mg pokrywa straty związane z dializą i pobieraniem krwi do badań.

Należy także zwrócić uwagę, iż laboratoryjne kryteria niedoboru żelaza u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek są inne niż w populacji osób z prawidłową czynnością nerek. Bezwzględny niedobór żelaza u chorego ze schyłkową niewydolnością nerek występuje wówczas, gdy wysycenie transferryny żelazem (TSAT - obliczane ze wzoru: stężenie żelaza w surowicy podzielone przez całkowitą zdolność wiązania żelaza wyrażone w procentach) zmniejsza się poniżej 20%, a stężenie ferrytyny w surowicy jest niższe od 100 ng/ml u chorego niedializowanego i poniżej 200 ng/ml u chorego leczonego powtarzanymi hemodializami. Takie stężenie ferrytyny w surowicy mieści się w granicach wartości prawidłowych dla populacji ogólnej. Istotna niedokrwistość spowodowana niedoborem żelaza rozwija się u osób z prawidłową czynnością nerek wówczas, gdy stężenie ferrytyny w surowicy jest niższe od 10 ng/ml. Ta różnica w stężeniu ferrytyny w surowicy pomiędzy osobami z prawidłową czynnością nerek i ze schyłkową niewydolnością nerek wynika częściowo ze współistnienia stanu zapalnego u chorych z za-

awansowaną niewydolnością nerek oraz w następstwie wykonywania zabiegów hemodializy. Przyjmuje się zatem, iż niedobór żelaza u chorych z niewydolnością nerek i prawdopodobnie również innymi chorobami przebiegającymi ze stanem zapalnym występuje przy stężeniu ferrytyny <100 ng/ml. U chorych dializowanych otrzewnowo i z przewlekłą chorobą nerek nie leczonych dializami stężenie ferrytyny w surowicy powinno wynosić >100 ng/ml, a u chorych hemodializowanych >200 ng/ml.

W praktyce klinicznej należy zawsze odróżnić tzw. czynnościowy niedobór żelaza, czyli tzw. "blok zapalny" uniemożliwiający wykorzystanie zgromadzonych zapasów żelaza, głównie w układzie siateczkowo-śródbłonkowym (niedokrwistość w chorobach przewlekłych spowodowaną przewlekłym stanem zapalnym). U tych chorych nie dochodzi do poprawy niedokrwistości po zastosowaniu preparatów żelaza. Oznaczanie stężenia ferrytyny w surowicy i TSAT ma ograniczoną wartość w diagnostyce czynnościowego niedoboru żelaza jak również w przewidywaniu odpowiedzi erytropoetycznej po dożylnym podawaniu żelaza. W czynnościowym niedoborze żelaza wysycenie transferryny jest niższe od 20%, a stężenie ferrytyny w surowicy jest podwyższone >100 ng/ml u chorego niedializowanego, a u chorych hemodializowanych >200 ng/ml. Przydatność innych badań takich jak odsetek erytrocytów hipochromicznych czy zawartość hemoglobiny w retykulocytach w różnicowaniu czynnościowego lub bezwzględnego niedoboru żelaza jako przyczyny niedokrwistości nie została ostatecznie ustalona, a ponadto badanie te nie są jeszcze powszechnie wykonywane.

Diagnostyka niedoboru żelaza

U chorego dializowanego należy w pierwszej kolejności ocenić skuteczność dializy (częstość, czas trwania zabiegu i tygodniową dawkę dializy). Należy zawsze wykluczyć inne niż niewydolność nerek przyczyny niedokrwistości, a także ocenić zasoby żelaza w organizmie. Jest to niezwykle istotne, gdyż u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, dializowanych jak i niedializowanych leczenie ESAs powinno się rozpocząć dopiero po uzupełnieniu zasobów żelaza w organizmie. Samo uzupełnienie zasobów żelaza powoduje istotny wzrost stężenia hemoglobiny we krwi u większości tych chorych. Stosowanie ESAs u chorych z niedoborem żelaza jest nieskuteczne oraz nieekonomiczne. Przy ocenie stężenia ferrytyny w surowicy należy również pamiętać o tym, że ferrytyna jest tzw. białkiem ostrej fazy i zakażenie może powodować wzrost ferrytynemii aż do wartości uznawanych za przeładownia organizmu żelazem (nawet 2-4 krotny wzrost przy niewielkim nasileniu stanu zapalnego). Do wzrostu stężenia ferrytyny w surowicy dochodzi również w chorobach nowotworowych oraz w chorobach wątroby. U tych chorych dochodzi do wzrostu uwalniania ferrytyny z układu siateczkowo-śródbłonkowego bez zmian wielkości zapasów żelaza w ustroju. Ciągłe aktualny

i jak dotąd nierozwiązany jest problem wysokiego stężenia ferrytyny w surowicy krwi, który stanowi przeciwwskazanie do dalszego podawania preparatów żelaza. Nadal toczą się dyskusje dotyczące optymalnego stężenia ferrytyny w surowicy. Nie ustalono dotychczas jaka jest górna granica stężenia ferrytyny w surowicy, powyżej której podawanie dożylnych preparatów żelaza jest nieskuteczne, czy może nawet szkodliwe. Przyjmuje się jednak aby w trakcie leczenia preparatami żelaza stężenie ferrytyny w surowicy nie przekraczało 800 ng/ml, chociaż dokładna definicja przeładownia organizmu żelazem nie została jednoznacznie opracowana.

Leczenie doustnymi preparatami żelaza

U chorych z PChN leczonych zachowawczo oraz u chorych dializowanych otrzewnowo straty krwi są mniejsze niż u chorych hemodializowanych. W tych grupach chorych doustna suplementacja żelaza może okazać się wystarczająca dla potrzeb erytropoezy oraz wyrównania strat związanych z utratą krwi. Zalecenia NFK K/DOQI (National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) sugerują, by doustnie podawać żelazo w dawce co najmniej 200 mg elementarnego żelaza dziennie. Najprostszą i najtańszą formą jest siarczan żelaza w dawce 325 mg (105 mg Fe²⁺) podawany dwa razy dziennie. Do innych preparatów doustnych w Polsce należą siarczany żelaza w dawce 320 mg (100 mg Fe²⁺) oraz półtorawodny siarczan żelaza (80 mg Fe²⁺).

Inną możliwością jest podanie preparatów żelaza trójwartościowego w postaci tabletek do żucia, jak i syropu (kompleks wodorotlenku żelaza z polimerem węglowodanowym polimaltozą). Preparaty zawierające żelazo trójwartościowe są lepiej tolerowane przy podawaniu doustnym niż preparaty żelaza dwuwartościowego i mogą być także stosowane u chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz chorych dializowanych otrzewnowo.

W opublikowanym w 2014 roku badaniu FIND-CKD zarówno doustny preparat żelaza, jak i dożylny były skuteczne w osiągnięciu wzrostu stężenia hemoglobiny, ferrytyny czy TSAT. Podawanie dożylnego preparatu żelaza związane było jednak z szybszym wzrostem stężenia hemoglobiny o ponad 1 g/dl u większej liczby pacjentów, w porównaniu do podawania żelaza drogą doustną.

Zasady stosowania doustnych preparatów żelaza:

- Zalecana dawka elementarnego żelaza wynosi co najmniej 200 mg dziennie;
- Preparaty żelaza należy przyjmować pomiędzy posiłkami lub rano na czczo, ewentualnie przed snem;
- Należy unikać przyjmowania preparatów żelaza razem z innymi lekami, gdyż leki zobojętniające, fluorochinolony, tetracykliny – zmniejszają wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego;
- Nie należy stosować preparatów żelaza razem z posiłkiem zwłaszcza produkta-

mi pokarmowymi bogatymi w błonnik, nabiałem, jajami oraz z herbatą i kawą, gdyż powoduje to istotne zmniejszenie wchłaniania żelaza;

- Witamina C w dawce 250 mg może poprawić wchłanianie preparatów żelaza z przewodu pokarmowego.

Objawy uboczne spowodowane podaniem doustnych preparatów żelaza dotyczą głównie przewodu pokarmowego takie jak nudności, wymioty, uczucie pełności w jamie brzusznej, uporczywe zaparcia można zmniejszyć np. stopniowo rozpoczynając leczenie od 1 tabletki dziennie i zwiększając liczbę tabletek lub zmieniając preparat żelaza. W celu poprawy tolerancji można również podawać preparaty żelaza wraz z posiłkami, chociaż jak wspomniano powyżej przyczynia się to do zmniejszenia wchłaniania żelaza.

Leczenie dożylnymi preparatami żelaza

Preparaty dożylne powinny być przeznaczone dla pacjentów nietolerujących nawet niewielkich dawek żelaza jak też dla tych chorych, u których utrata krwi jest większa niż możliwości absorpcji żelaza z przewodu pokarmowego.

Wg KDIGO, jeżeli w ciągu 1-3 miesięcy nie uda się uzupełnić niedoborów żelaza przy stosowaniu preparatów doustnych, to należy rozważyć podanie dożylnych preparatów żelaza.

Przyczyny nie uzyskania odpowiedzi erythropoetycznej w trakcie leczenia doustnymi preparatami żelaza:

- nieprawidłowe rozpoznania (np. zespół mielodysplastyczny),
- współistniejące choroby (niedokrwistość w przebiegu innych chorób przewlekłych),
- brak współpracy chorego z lekarzem (pacjent nie przyjmuje leków),
- znaczne upośledzenie wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego (jednoczesne stosowanie leków zobojętniających kwaśną treść soku żołądkowego, tabletki powlekane uwalniające się w jelicie, zespół złego wchłaniania, przewodnienie),
- utrata żelaza (np. w wyniku utraty krwi) przekraczająca możliwości absorpcji (np. krwawienie z przewodu pokarmowego, pacjent hemodializowany).

Zgodnie z zaleceniami KDIGO stosując preparaty żelaza u chorych hemodializowanych należy uwzględnić korzyści polegające na znacznym ograniczeniu konieczności przetaczania krwi oraz większą skuteczność leczenia ESAs, ale też ryzyko działań niepożądanych związanych z podawaniem żelaza takich jak reakcje anafilaktyczne oraz niekorzystne efekty odległe (np. zwiększenie ryzyka rozwoju infekcji)

Wg KDIGO leczenie dożylnymi preparatami żelaza można rozważyć wówczas, gdy stężenie ferrytyny w surowicy nie przekracza 500 ng/ml, a wysycenie transferryny żelazem nie przekracza 30%. Dalsze dawowanie preparatów żelaza zależne jest zarówno od zmian stężenia hemoglobiny, TSAT, stężenia ferrytyny w surowicy oraz

odpowiedzi na ESAs jak również od współistniejącej utraty krwi oraz stanu klinicznego chorego.

Ocenę parametrów gospodarki żelazem należy prowadzić co 3 miesiące podczas leczenia ESAs. Parametry te powinny być oceniane częściej przy rozpoczęciu leczenia ESA lub przy zmianie dawki ESAs, oraz w stanach zmniejszenia zasobów żelaza w organizmie, np. w wyniku krwawienia.

W chwili obecnej w Europie zarejestrowane są następujące preparaty żelaza przeznaczone do podawania dożylnego:

- glukonian żelaza – zawierający 12,5 mg elementarnego żelaza w 1 ml
- cukrzan żelaza – zawierający 20 mg elementarnego żelaza w 1 ml
- preparat dekstranu żelaza – zawierający 50 mg żelaza w 1 ml
- karboksymaltoza żelazowa – zawierający 50 mg żelaza w 1 ml
- Ferumoxylol – zawierający 30 mg żelaza w 1 ml
- izomaltozyd żelaza – zawierający 100 mg żelaza w 1 ml

Zasady podawania żelaza drogą dożylną

Istnieją dwie strategie dotyczące dożylnego podawania preparatów żelaza u chorych z przewlekłą chorobą nerek i leczonych powtarzanymi hemodializami. Okresowe podawanie żelaza - zaleca się jedynie wówczas, gdy na podstawie badań laboratoryjnych stwierdza się istotne zmniejszenie zasobów żelaza w organizmie (stężenie ferrytyny w surowicy poniżej 100 ng/ml i/lub wysycenie transferryny żelazem poniżej 20%). Druga strategia polega na regularnym podawaniu małych dawek żelaza dożylnie po osiągnięciu adekwatnych zapasów żelaza, aby zapobiec niedoborowi tego pierwiastka w organizmie.

- Gdy zostanie stwierdzony absolutny niedobór żelaza podajemy 1000 mg elementarnego żelaza w postaci:
 - 125 mg preparatu glukonianu żelaza w czasie 8 kolejnych hemodializ,
 - lub 100 mg cukrzanu żelaza w ciągu 10 kolejnych hemodializ.
- Leczenie podtrzymujące
 - 31,25 mg do 125 mg glukonianu żelaza co tydzień lub co 2 tygodnie,
 - lub 25 mg do 100 mg cukrzanu żelaza co tydzień lub co 2 tygodnie

Zamiennie można podawać jednorazowo do 1000 mg ostatnio wprowadzonych preparatów żelaza takich jak karboksymaltoza żelazowa lub izomaltozyd żelaza

Kontynuując leczenie podtrzymujące dożylnymi preparatami żelaza należy dążyć do uzyskania wysycenia transferryny żelazem pomiędzy 20 a 50% oraz stężenia ferrytyny w surowicy pomiędzy 100 a 800 ng/ml. Najczęściej zalecane są dawki 31,25 do 125 mg glukonianu żelaza lub 25 do 100 mg cukrzanu żelaza co tydzień lub co 2 tygodnie. Jeżeli pomimo podawania preparatów żelaza i wyników badań laboratoryjnych wskazujących na właściwe zapasy tego pierwiastka w organizmie (TSAT pomiędzy 20 a 50%, zaś stężenie

ferrytyny w surowicy pomiędzy 100 a 800 ng/ml), nie udaje się uzyskać docelowego stężenia hemoglobiny, należy zwiększyć dawkę ESA. Jeżeli TSAT przekroczy 50% lub stężenie ferrytyny w surowicy 800 ng/ml, należy odstawić preparaty żelaza, a jeżeli ponownie TSAT będzie poniżej 50% i stężenie ferrytyny w surowicy poniżej 800 ng/ml, można włączyć preparaty żelaza w mniejszej dawce (1/3 do 1/2 dawki żelaza poprzednio stosowanej).

U chorych dializowanych otrzewnowo można również rozważyć podanie dożylnych preparatów żelaza pod postacią cukrzanu żelaza w dawce 300 mg lub glukonianu żelaza w dawce 250 mg co 3 miesiące.

Zgodnie z zaleceniami KDIGO podczas podawania pierwszej dawki dekstranu żelaza oraz 60 min. po podaniu leku chory powinien być monitorowany i powinien znajdować się w miejscu, w którym zapewniona jest pełna dostępność sprzętu reanimacyjnego i wyszkolonego personelu. Sugeruje się również, aby podobne postępowanie zastosować przy podawaniu pierwszej dawki preparatów żelaza nie zawierających dekstranu. Podawanie w wywiadach występowania reakcji alergicznych (w odniesieniu do jednego lub wielu leków) może ułatwić przewidzenie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu dożylnym preparatów żelaza. W ostatnich latach częstość poważnych objawów ubocznych (zagrożających życiu) po podaniu dożylnych preparatów żelaza zmniejszyła się znacznie i wynosi 0,6 na milion podanych dawek cukrzanu żelaza, 0,9 na milion dawek glukonianu żelaza, 3,3 na milion dawek niskocząsteczkowego dekstranu żelaza i 11,3 na milion podanych dawek wysokocząsteczkowego dekstranu żelaza.

Dożylne preparaty żelaza są bezpieczne i często stosowane u chorych hemodializowanych w celu uzupełnienia zasobów żelaza podczas stosowania ESAs. Zasady bezpieczeństwa stosowane z rozpoczęciem leczenia dożylnymi preparatami żelaza u chorych leczonych powtarzanymi hemodializami są takie same jak opisano powyżej u chorych leczonych metodą dializy otrzewnowej lub w okresie nie wymagającym jeszcze dializoterapii.

W jednej z opublikowanych ostatnio metaanaliz wykazano, że preparaty żelaza podawane dożylnie pozwalają na bardziej skuteczne leczenie niedokrwistości niż preparaty żelaza podawane doustnie.

Ryzyko powikłań po stosowaniu dużych dawek żelaza drogą dożylną było w ostatnich latach przedmiotem analizy w kilku badaniach klinicznych. I tak u pacjentów z PChN nie leczonych jeszcze dializami przeprowadzono 2 badania FIND-CKD i REVOKE. W badaniu FIND-CKD nie wykazano większej częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zakażeń w dwóch grupach chorych otrzymujących dożylnie karboksymaltozę aż do uzyskania stężeń ferrytyny w surowicy do 400- 600 ng/ml lub w drugiej grupie 100 – 200 ng/ml w porównaniu do chorych otrzymujących preparat doustny żelaza (trzecia

grupa). Pierwotnym punktem końcowym była konieczność rozpoczęcia leczenia erytropoetyną, konieczność przetoczenia krwi lub stężenie Hb we krwi poniżej 10 g/dl pomiędzy 8. a 52. tygodniem leczenia. Pierwotny punkt końcowy stwierdzono u 23,5% w pierwszej grupie, 32,2% w drugiej i 31,8% w trzeciej. Nie obserwowano różnic w częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz zakażeń.

W badaniu REVOKE u pacjentów w stadium 3 i 4 PChN oceniano bezpieczeństwo preparatu doustnego 325 mg siarczanu żelaza podawanego przez 8 tygodni w porównaniu do cukrzianu żelaza podawanego w dawce 200 mg dożylnie co 2 tygodnie (do dawki 2 gramów). Autorzy wykazali zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych, w tym częstszą konieczność hospitalizacji z powodu zakażeń w grupie otrzymującej preparaty żelaza dożylnie w porównaniu do podania żelaza drogą doustną (odpowiednio u 55 oraz u 17 chorych vs 36 oraz 19 chorych (RR 2,51; 1,56-4,04)); częstsze hospitalizacje z powodu zakażeń (RR 2,12; 1,24-3,64), i z tego powodu badanie zakończono przedwcześnie.

W badaniu PIVOTAL oceniano bezpieczeństwo dużych dawek żelaza podawanych dożylnie u chorych z PChN leczonych powtarzanymi hemodializami.

Pierwotne punkty końcowe to: niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udar, hospitalizacje z powodu niewydolności serca lub zgon. Pacjenci w grupie otrzymującej większe dawki żelaza miesięcznie otrzymywali średnio 264 mg w porównaniu do 145 mg w drugiej grupie. W badaniu tym podawano żelazo dożylnie w dawce 400 mg na miesiąc, nie przekraczając stężenia ferrytyny w surowicy 700 ng/ml lub wartości TSAT 40% w porównaniu do podawania żelaza w mniejszej dawce tak, aby stężenie ferrytyny w surowicy nie było mniejsze niż 200 ng/ml lub TSAT mniejsze od 20%. W obydwu grupach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych lub infekcji, a intensywne leczenie preparatami żelaza podawanymi dożylnie wiązało się nawet ze znamiennej mniejszą śmiertelnością z powodu powikłań kardiologicznych niż podawanie dożylnie małych dawek żelaza.

W oparciu o te dowody wielu autorów uważa obecnie, że stosowanie dożylnych preparatów żelaza powinno być rozważane w wielu sytuacjach klinicznych nie tylko w przewlekłej chorobie nerek.

Wg KDIGO należy jednak unikać podawania dożylnych preparatów żelaza u pacjentów z aktywnym procesem zapalnym o charakterze ogólnoustrojowym.

Piśmiennictwo:

1. Agarwall R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88; 905-914.
2. Auerbach M, Gafter-Guili A, Macdougall IC. : Intravenous iron: a framework for changing the management of iron deficiency. *Lancet Haematol* 2020; 7; e342-e350.

3. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, i wsp. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int*. 2021; 99; 1280-1295;
4. Charytan DM, Pai AB, Chan CT, i wsp. Dialysis Advisory Group of the American Society of Nephrology. Considerations and challenges in defining optimal iron utilization in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(6); 1238-1247.
5. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(2); 378-82.
6. KDOQI: IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37 [Suppl 1]; S182-S238.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2; 279-335.
8. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, i wsp. FIND-CKD Study Investigators. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29; 2075-2084.
9. Macdougall IC. Intravenous iron use in the care of patients with kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2019; 14; 1528-1530.
10. Macdougall IC, White C, Anker S, i wsp. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 2019; 380; 447-458.
11. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, i wsp. Iron management in chronic kidney disease: conclusion from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016; 89; 28-39.
12. Roger SD, Gaillard CA, Bock AH, i wsp. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with non-dialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32; 1530-1539.
13. Sheshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, i wsp. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: an update systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016; 68; 677-690
14. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs J, i wsp. British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*. 2013; 161; 639-648.
15. Wish JB, Aronoff GR, Bacon BR, i wsp. Positive Iron Balance in Chronic Kidney Disease: How Much is Too Much and How to Tell? *Am J Nephrol*. 2018; 47(2); 72-83.

Andrzej Oko

IV. Leczenie niedokrwistości u chorych na przewlekłą chorobę nerek leczonych zachowawczo (w okresie niewymagającym jeszcze leczenia nerkozastępczego)

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia niedokrwistość rozpoznaje się wówczas, gdy stężenie Hb we krwi wynosi poniżej 13,0 g/dl u mężczyzn i poniżej 12,0 g/dl u kobiet

U chorych na przewlekłą chorobę nerek (PChN), wraz ze wzrostem stopnia upośledzenia czynności wydalniczej nerek stwierdza się narastającą częstość występowania niedokrwistości, która obej-

muje większość pacjentów w stadium 5. W badaniu NHANES wykazano, że stężenie Hb we krwi < 12 g/dl u mężczyzn i < 11 g/dl u kobiet występuje u 33% chorych z eGFR < 30 ml/min. i u 67% chorych z eGFR < 15 ml/min., pomimo optymalnej terapii preparatami żelaza i erytropoetyną (EPO). Niedokrwistość u chorych z PChN ma charakter normocytarny i normochromiczny i skutkuje obniżeniem jakości życia oraz zwiększeniem chorobowości sercowo-naczyniowej i częstości hospitalizacji. Co więcej, nawet u chorych na PChN z eGFR między 30 a 60 ml/min niedokrwistość wiąże się z 1,7-krotnym wzrostem śmiertelności. W holenderskim badaniu PREPARE wykonanym u 472 pacjentów w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego stwierdzono występowanie niedokrwistości (Hb < 11,0 g/dl) w 48% przypadków. Zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych było związane u tych chorych z przerostem lewej komory serca (LVH). W badaniu kanadyjskim u chorych w różnych stadiach PChN wykazano występowanie LVH już u 26% chorych z klirensem kreatyniny (Ccr) między 50 a 75 ml/min., u 33% chorych z Ccr między 25 a 50 ml/min. i u 41% chorych z Ccr < 25 ml/min. Natomiast u chorych rozpoczynających leczenie dializami LVH stwierdzano aż w 75% przypadków. Chorzy z LVH wykazywali istotnie niższe stężenia Hb we krwi. Biorąc pod uwagę dużą częstość występowania niedokrwistości u chorych z PChN i związany z niedokrwistością znamienny wzrost chorobowości i śmiertelności, wczesne rozpoznanie jej przyczyn i odpowiednie postępowanie terapeutyczne jest bardzo uzasadnione. Wyrównanie niedokrwistości wywiera pozytywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, poprawia wydolność fizyczną pacjentów i ich zdolności poznawcze, a także sprawność seksualną, co przyczynia się do ogólnej poprawy jakości życia. Wytyczne dotyczące diagnostyki niedokrwistości w PChN przedstawiono w rozdziale II. W rozdziale tym omówiono również zalecaną częstotliwość wykonywania badań morfologii krwi oraz ocenę potencjalnych czynników uczestniczących w patogenezie niedokrwistości. Przyczyny niedokrwistości w PChN są złożone i obejmują stany niedoboru żelaza, związane z chorobą inhibitory erythropoezy, niedożywienie, niedobór wit. B12 i kwasu foliowego, infekcje oraz niedostateczne do potrzeb wydzielanie EPO przez nerki. Niedobór żelaza jest obok niedostatecznego wydzielania EPO główną przyczyną niedokrwistości w PChN.

Niedobór żelaza u tych chorych spowodowany jest zmniejszoną jego podażą w diecie, upośledzonym wchłanianiem, utratą krwi przez przewód pokarmowy oraz czynnikami hormonalnymi, takimi jak zwiększone stężenie hepcydyny syntetyzowanej w wątrobie. Zasady rozpoznawania i wyrównywania niedoborów żelaza w organizmie przedstawiono w rozdziale III.

W prospektywnym, obserwacyjnym badaniu skandynawskim NIMO Scandi-

navia przeprowadzonym u 108 chorych w stadiach 2-5 PChN i stężeniem Hb we krwi < 10,0 g/dl zastosowanie izomaltozydu żelaza w dawce ok. 500 mg spowodowało wzrost Hb we krwi o 1,0 g/dl zaledwie u 57% pacjentów, co autorzy tłumaczą zbyt niską w stosunku do oszacowanych potrzeb dawką leku (891 – 1052 mg), a średnie stężenia ferrytyny w surowicy i TSAT po leczeniu wynosiły odpowiednio 171 µg/l i 28,4%. W badaniu tym wykazano natomiast tylko jedno zdarzenie niepożądane: U chorych z PChN i eGFR < 30 ml/min. (a u chorych na cukrzycę eGFR < 45 ml/min.) utrzymywanie się niedokrwistości ze stężeniem Hb we krwi < 10,0 g/dl mimo wyrównania niedoboru żelaza i po wykluczeniu innych przyczyn anemii może stanowić wskazanie do zastosowania czynnika stymulującego erytropoezę. U chorych z PChN w okresie nie wymagającym leczenia nerkozastępczego można stosować zarówno erytropoetyny krótko-działające (alfa i beta), jak i długodziałające (darbepoetyna alfa i glikol metoksy-polietylenowy epoetyny beta), przy czym w stosunku do wszystkich preparatów preferowana jest droga podskórna podawania leku. Ze względów praktycznych najczęściej stosuje się obecnie u tych chorych długodziałające ESAs. Docelowe stężenia Hb we krwi u chorych niedializowanych nie zostały ostatecznie określone. Stanowisko European Renal Best Practice (ERBP) wyznacza docelową wartość Hb we krwi na 11,5 g/dl i nieprzekraczanie wartości 13,0 g/dl, zaleca się przy tym comiesięczną kontrolę morfologii krwi. Opublikowane w 2020 roku badanie japońskie przeprowadzone u 5547 chorych z PChN w okresie nie wymagającym jeszcze dializoterapii i otrzymujących darbepoetynę alfa przez okres 3 lat odnotowało wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych ogółem u 12,6 % pacjentów, częściej jednak w przypadkach z niższymi stężeniami Hb we krwi (7,2% przy Hb < 10,0 g/dl vs 2,0% przy Hb > 11,0 g/dl). Co więcej, chory ze stężeniami Hb we krwi > 11,0 g/dl mieli istotnie dłużej zachowaną czynność wydalniczą nerek własnych. Opublikowana niedawno metaanaliza 13 randomizowanych badań klinicznych porównujących występowanie zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych EPO i osiągających wysokie (12,0-14,0 g/dl) albo niskie (9,0-11,0 g/dl) wartości Hb wykazała istotnie rzadziej zachodzącą konieczność przetoczeń krwi u pacjentów z wysokimi wartościami Hb. Nie zanotowano natomiast różnic w odniesieniu do śmiertelności całkowitej, udaru mózgu czy czasu do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. W uzasadnionych przypadkach i przy braku przeciwwskazań można by więc rozważyć osiąganie wyższych stężeń Hb we krwi, zwłaszcza u osób młodych, aktywnych zawodowo lub w celu poprawy przynajmniej niektórych składowych tzw. jakości życia. W Polsce chorzy z PChN i stężeniem Hb we krwi < 10,0 g/dl mogą korzystać z programu lekowego B.37 „Leczenie niedokrwistości w przewlekłej niewydolności nerek ICD-10 N 18”).

Piśmiennictwo:

1. Astor BC, Muntner P, Levin A, i wsp. Association of kidney function with anaemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). Arch Intern Med. 2002; 162; 1401-1408.
2. Babitt JL, Lin H. Mechanisms of anaemia in CKD. J Am Soc Nephrol 2012; 23; 1631-1634.
3. Gottoib L, Ludicer H, Mines M, Ackerman J: Iron storage in chronic uremic undialyzed patients. Dial Transplant. 1983; 12; 442B-442E.
4. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001.
5. Jensen G, Goransson LG, Fernstrom A, i wsp. Treatment of iron deficiency in patients with chronic kidney disease: A prospective observational study of iron isomaltoside (NIMO Scandinavia). Clin Nephrol. 2019; 1; 246-253
6. KDOQI National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anaemia in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2006; 47 (Suppl 3); S11-S145.
7. Kidney Disease Improving Global Outcomes: KDIGO Clinical Practice Guideline for Anaemia in Chronic Kidney Disease: Summary of recommendation statements. Kidney Int. 2012; 2 (Supl. 2); 283-287.
8. Levin A: How should anaemia be managed in predialysis patients? Nephrol Dial Transplant 1999; 14 (Suppl 2); 66-74.
9. Li S, Foley RN, Collins AJ. Anaemia and cardiovascular disease, hospitalization, end stage renal disease, and death in older patients with chronic kidney disease. Int Urol Nephrol. 2005; 37; 395-402.
10. Liu H, Ye Y, Chen Y, i wsp. Therapeutic targets for the anaemia of predialysis chronic kidney disease: a metanalysis of randomized, controlled trials. J Invest. 2019; 67; 1002-1008
11. Locatelli F, Barany P, Covic A, i wsp. 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; 1345-1359.
12. Tanaka T, Nangaku M, Imai E, i wsp. Safety and effectiveness of long-term use of darbepoetin alfa in non-dialysis patients with chronic kidney disease: a post-marketing surveillance study in Japan. Clin Exp Nephrol. 2019; 23; 231-234.
13. Voormolen N, Grootendors DC, Urlings TAJ, i wsp. Prevalence of anaemia and its impact on mortality and hospitalization rate in predialysis patients. Nephron Clin Pract. 2010; 115; c133-c141.

Alicja Dębska – Ślizię

V. Leczenie czynnikami stymulującymi erytropoezę dializowanych chorych z przewlekłą chorobą nerek

Leczenie niedokrwistości nerkopochodnej (NP) polega zasadniczo na podawaniu czynników stymulujących erytropoezę (*erythropoiesis stimulating agents* - ESAs), suplementacji preparatami żelaza oraz na przetaczaniu krwi. Włączenie terapii ESAs poprzedzone powinno być wnikliwą diagnostyką przyczyn niedokrwistości.

Czynniki stymulujące erytropoezę

Pierwszymi ESAs zastosowanymi w leczeniu niedokrwistości w chorobie nerek były epoetyna alfa i epoetyna beta. Obie

epoetyny mogą być podawane zarówno dożylnie (IV) jak i podskórnie (SC), a ich czas półtrwania wynosi około 6-8 godzin, co wymaga podawania 1-3 razy w tygodniu. Wzrost liczby retykulocytów jest zauważalny już po 3-4 dniach, a znaczący wzrost stężenia hemoglobiny (Hb) we krwi widoczny jest zazwyczaj po około dwóch tygodniach. W ostatnich latach pojawiły się na rynku preparaty biopodobne (*biosimilars*). W przeciwieństwie do leków generycznych leki biopodobne nie są identyczne z produktami oryginalnymi. Zaaprobowane przez European Medicine Agency leki biopodobne mają podobną skuteczność oraz bezpieczeństwo jak leki oryginalne, jednak ich budowa molekularna i właściwości fizykochemiczne różni się względem leku oryginalnego. Przeciwciała przeciw epoetyne mogą pojawić się po wszystkich ESAs, powikłanie w postaci aplazji czerwokrwinkowej (*red blood cell aplasia* - PRCA) występuje nie częściej niż w około 1 przypadku na 10 000. European Medicines Agency wymaga aby stosowanie preparatów biopodobnych odbywało się pod szczególnym nadzorem farmakologicznym z obowiązkiem rejestracji i zgłaszania powikłań.

W latach dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia rozpoczęto badania nad ESA mającym dłuższy niż wspomniane epoetyny czas półtrwania, co zaowocowało wyprodukowaniem epoetynowego analogu, z dodatkowymi pięcioma aminokwasowymi i dwoma dodatkowymi łańcuchami wodorowęglanowymi. Częsteczkę tą nazwano początkowo Novel Erythropoiesis Stimulating Protein (NESP), a następnie darbepoetyną alfa. Lek podawany jest zarówno podskórnie jak i dożylnie z częstotnością od 1x w tygodniu do nawet 1x w miesiącu co wynika z długiego czasu półtrwania (ponad 20 godz.). U większości chorych podawany jest 1x w tygodniu lub 1x na 2 tygodnie. Biologiczne efekty działania darbepoetyny alfa są takie jak epoetyn.

Kolejną częsteczką o jeszcze dłuższym okresie działania jest glikol metoksy-polietylenowy epoetyny beta. Jest to połączenie 30 kDa glikolu polietylenowego z epoetyną. Dodanie do cząsteczki epoetyny beta glikolu metoksy-polietylenowego (PEG -30 kDa) spowodowało istotne wydłużenie okresu półtrwania epoetyny beta. Częsteczkę tę nazwano początkowo Continuous Erythropoietin Receptor Activator (CERA), a następnie glikolem metoksy-polietylenowym epoetyny beta. Lek ten ma bardzo długi okres półtrwania wynoszący około 130 godzin. Biologiczne efekty działania glikolu metoksy-polietylenowego epoetyny beta są takie jak epoetyn i darbepoetyn alfa. Na skutek pegylacji lek ma jednak mniejsze powinowactwo do receptora niż epoetyna beta, wolniej łączy się z receptorem i szybciej dysocjuje od receptora. Aspekt kliniczny tych właściwości powoduje wydłużenie czasu stymulacji erytropoezy, umożliwia rzadsze podawanie leku, mniejszą częstość zmian dawkowania i mniejszą zmienność stężeń hemoglobiny we

krwi. Glikol metoksyepoetylenowy epoetyny beta został wprowadzony do leczenia niedokrwistości w krajach Europy w 2007 roku.

Jeszcze inną cząsteczką jest Peginesatide. Różni się ona od wcześniej omawianych ESAs jest bowiem tzw. *erythropoietin-mimetic peptide*, który ma podobne działanie biologiczne i wywołuje podobny sygnał jak epoetyna, jednak nie ma żadnego strukturalnego podobieństwa z natywną erytropoetyną lub tą, uzyskaną drogą rekombinacji genetycznej. Peginesatide w próbach klinicznych stosowano raz w miesiącu dożylnie lub podskórnym u chorych w okresie leczenia zachowawczego oraz u chorych dializowanych. Dwa randomizowane, kontrolowane badania opublikowane w 2013 roku wykazały, że skuteczność Peginesatide nie była gorsza od epoetyny (alfa i beta) u pacjentów poddawanych dializie (badanie EMERALD) lub darbepoetyny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo (badanie PEARL). U chorych leczonych zachowawczo wykazano jednak więcej powikłań sercowo-naczyniowych i zgonów w porównaniu do otrzymujących darbepoetynę. Lek zarejestrowano w USA do stosowania u chorych hemodializowanych, jednak ze względu na serię ciężkich objawów anafilaktycznych zakończonych zgonem, jakie wywołał w tej grupie chorych, lek ten w lutym 2012 roku został wycofany ze stosowania.

W ostatnich latach trwają badania nad zastosowaniem w terapii niedokrwistości inhibitorów hydroksylazy prolilowej w celu uzyskania stabilizacji czynników indukowanych niedotlenieniem (HIF-PHI). Jednym z mechanizmów zapobiegających skutkom niedotlenienia jest wpływ czynnika HIF (Hypoxia Inducible Factor) na erytropoezę. Czynniki transkrypcyjne stymulowane niedotlenieniem (HIFs), powodują zmiany w ekspresji wielu genów i prowadzą do zmniejszenia zużycia tlenu i do utrzymania homeostazy ustroju, pomimo hipoksemii. Najlepiej zbadanymi czynnikami indukowanymi niedotlenieniem są cząsteczki HIF-1 i HIF-2, zbudowane z podjednostki HIF- α i HIF- β . W warunkach prawidłowego dostępu tlenu podjednostka HIF- α ulega szybkiej degradacji – jej reszty proliłowe podlegają hydroksylacji przez hydroksylazy proliłowe HIF (HIF-PH), a następnie cała hydroksylowana podjednostka HIF- α jest biodegradowana w proteasomach. W warunkach niedotlenienia dochodzi do zahamowania hydroksylacji HIF- α , a przez to do jej kumulacji co prowadzi do wzrostu ekspresji licznych genów, w tym genu dla erytropoetyny.

Nowe leki, HIF-PHI działają na zasadzie antagonizmu kompetycyjnego z jednym z substratów reakcji hydroksylacji powodując uniemożliwienie hydroksylacji reszt proliłowych podjednostki HIF- α co prowadzi do jego akumulacji, podobnie jak to ma miejsce w niedotlenieniu. Efektem, jest stymulacja wydzielania EPO i zwiększenie erytropoezy. Obecnie w badaniach klinicznych znajduje się

kilka cząsteczek HIF-PHI (roxadustat, vadadustat, daprodustat, molidustat) u chorych leczonych zachowawczo, jak i dializowanych.

Przewagą HIF-PHI nad dotychczasowymi sposobami terapii jest możliwość stosowania doustnego, a także bardziej fizjologiczny profil wydzielania EPO po ich zastosowaniu.

Zasady leczenia niedokrwistości przy pomocy ESAs

Po rozpoznaniu niedokrwistości, a przed rozpoczęciem terapii ESAs, wszystkie dające się skorygować przyczyny anemii powinny być usunięte. Do najważniejszych z nich należy niedobór żelaza, stan zapalny, przewlekła utrata krwi o różnej etiologii. Rozpoczynając i utrzymując terapię ESAs wskazane jest wyważenie pomiędzy potencjalnymi korzyściami jakimi są zmniejszenie liczby przetoczeń krwi i objawów klinicznych niedokrwistości a ryzykiem powikłań takiej terapii. Do uznanych czynników ryzyka terapii ESA, w przypadku zbyt szybkiego wzrostu stężenia Hb we krwi lub uzyskania wartości powyżej 12,0 g/dl, zalicza się nadciśnienie tętnicze, udar mózgu, powikłania zakrzepowe w tym zakrzep przetoki tętniczo-żyłnej. Wskazana jest ostrożność w grupach ryzyka sercowo-naczyniowego zwłaszcza u chorych z cukrzycą oraz u chorych z nowotworem w wywiadzie lub aktywnym nowotworem. Wymienione czynniki ryzyka terapii nie są traktowane jako bezwzględne przeciwwskazania do stosowania ESA.

Stanowisko ekspertów (KDIGO, Canadian NS, NKF-KDOQI, ERBP) odnośnie stężenia Hb we krwi, przy którym należy rozpocząć leczenie przy pomocy ESAs przedstawiono w tabeli 1.

U chorych z PChN leczonych dializami należy unikać obniżania stężenia Hb we krwi < 9 g/dl poprzez rozpoczęcie terapii ESAs przy wartościach Hb 9-10 g/dl. Zaleca się indywidualną kwalifikację do tego leczenia u niektórych chorych z Hb >10,0 g/dl, jeśli może to wpłynąć korzystnie na jakość życia.

U chorych małego ryzyka (osoby młode, nie obciążone chorobami towarzyszą-

cymi) oraz u chorych z objawami niedokrwiennej choroby serca indukowanymi anemią, początek terapii można rozważyć przy wyższych stężeniach Hb, ale nie przekraczających 12 g/dl.

Terapia podtrzymująca z zastosowaniem ESA

U chorych z PChN nie zaleca się podawania ESAs w celu utrzymania stężenia Hb we krwi > 11,5 g/dl. Jeśli jednak w celu uzyskania lepszej jakości życia podjęta jest decyzja o docelowych wartościach Hb >11,5g/dl to powinno być świadomie zaakceptowane ryzyko z tym związane. Nie zaleca się stosowania ESAs, w celu zwiększenia stężenia Hb we krwi >13 g/dl.

Istnieje wystarczająco dużo danych pochodzących z dużych badań klinicznych wskazujących na to, że normalizacja stężenia Hb we krwi nie przynosi korzyści u chorych z PChN w porównaniu do jedynie częściowej korekty niedokrwistości, a może nawet zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, zakrzepowo-zatorowych lub przedwczesnej śmierci w przypadku współistnienia choroby nowotworowej.

Zalecane stężenia Hb we krwi w trakcie leczenia ESAs u chorych z PChN przedstawiono w tabeli 2.

U chorych, u których występują czynniki ryzyka opisane w dalszej części tego rozdziału, stężenia Hb we krwi w trakcie leczenia ESAs powinny być niższe od wartości zalecanych w tabeli 2.

Stosowanie ESAs u dializowanych chorych onkologicznych

Stosowanie ESA przez onkologów u chorych onkologicznych i stosowanie ESA u chorych z PChN dializowanych z aktywnym lub wcześniej leczonym nowotworem to dwa różne zagadnienia.

Możliwe powikłania stosowania ESA u chorych z nowotworem i PChN to ryzyko progresji nowotworu, zwiększone ryzyko zakrzepowe, pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego i zwiększone ryzyko udaru. Pierwsze dwa badania dotyczące stosowania ESA u chorych nowotworowych przeprowadzono u chorych z nowotworami głowy i szyi. Założeniem tego leczenia

Tabela 1
Stężenie Hb we krwi przy którym zalecane jest rozpoczęcie leczenia niedokrwistości przy pomocy ESA w PChN.

KDIGO	Canadian SN	NKF-KDOQI	ERBP
9-10 g/dl QL >10 g/dl	9-10 g/dl QL >10 g/dl	9-10 g/dl	>10 g/dl chorzy wysokiego ryzyka 9-10 g/dl
unikanie spadku <9 g/dl		unikanie spadku <10 g/dl	

QL – w przypadku, gdy uwzględnia się wpływ leczenia na jakość życia

Tabela 2
Stanowisko ekspertów dotyczące terapii podtrzymującej ESA u chorych z PChN

KDIGO	Canadian SN	NKF-KDOQI	ERBP
10 – 11,5 g/dl QL >11,5 g/dl jeśli uwzględnia się wpływ leczenia na jakość życia	9,5 – 11,5 g/dl	do 11 g/dl zgodnie z zaleceniem FDA	10 -12 g/dl

było uzyskanie wyższego stężenia Hb we krwi po to, aby lepiej utlenowany guz był bardziej wrażliwy na radioterapię. Badanie ENHANCE - *double-blind placebo-controlled trial* (2003) oceniało wpływ korekty niedokrwistości (>14 vs <12 g/dl u kobiet i >15 vs <13 g/dl u mężczyzn) na odpowiedź na radioterapię. EPO beta podawano w dawce 300 IU/kg s.c. 3 x w tygodniu. W grupie leczonej ESA zaobserwowano jednak szybszą regionalną progresję guza (RR 16,9; P = 0,007) oraz więcej zgonów (RR 1,39; P = 0,02). W badaniu DAHANCA 10 przeprowadzonym w latach 2002 - 2006 z zastosowaniem darbepoetyny alfa, 150 µg s.c. 1x w tygodniu w celu uzyskania stężenia Hb we krwi w zakresie 14,0 – 15,5 g/dl wykazano lepszą o 10% przeżywalność w grupie nieleczonych pacjentów (P = 0,01), co spowodowało wcześniejsze zakończenie badania. W wielośrodkowym badaniu BEST (*randomized, double-blind, placebo-controlled*) u kobiet z przerzutowym guzem piersi otrzymujących pierwszą linię chemioterapii stosowano epoetynę alfa w dawce 40.000 IU jeden raz w tygodniu. Terapię rozpoczynano przy stężeniu Hb we krwi 13 g/dl lub gdy w trakcie badania stężenie Hb we krwi obniżało się poniżej 13g/dl, a stężenie w trakcie badania utrzymywano w granicach 12 - 14 g/dl. Badanie zostało zakończone przedwcześnie, ponieważ 12-miesięczna przeżywalność w grupie leczonych była niższa (70% vs 76%). Różnica wynikała z progresji choroby i incydentów naczyniowych i zakrzepowych w grupie leczonej ESA. Analiza Cochrane 91 badań z udziałem 20 102 pacjentów z nowotworem wykazała większą śmiertelność definiowaną jako zgon w czasie 30 dni od rozpoczęcia aktywnego leczenia ESA. W niedawno przeprowadzonym badaniu obejmującym 2 098 kobiet z przerzutowym rakiem piersi, u których włączano ESA gdy stężenie Hb we krwi obniżyło się poniżej 11g/dl i dążono w trakcie terapii do uzyskania stężenia Hb < 12g/dl nie wykazano gorszych wyników w grupie pacjentek leczonych ESA. Jeszcze mniej danych istnieje na temat wpływu stosowania ESA na powstawanie nowotworu *de novo*. Przekrojowe badanie SEASCAN u 7 415 chorych z PChN stadium 4 do 5 bez ESA lub > 6 miesięcy leczenia ESA nie zaobserwowano różnic w rozpoznawaniu *de novo* nowotworu. W innym badaniu u 4 574 chorych dializowanych badano wpływ ekspozycji na różne dawki darbepoetyny alfa przez okres 6 do 9 miesięcy przed rozpoznaniem nowotworu. W badaniu uczestniczyły cztery grupy chorych: bez ekspozycji, leczeni małą dawką darbepoetyny alfa (<30 µg/tydz.), leczeni umiarkowaną dawką darbepoetyny alfa (30-70 µg/tydz.) i leczeni dużą dawką darbepoetyny alfa (>70 µg/tydz.). Leczenie darbepoetyną alfa wiązało się z ogólnym wyższym ryzykiem raka szczególnie u chorych, którzy otrzymywali duże dawki w porównaniu z osobami nieotrzymującymi tego leku.

Potencjalne mechanizmy progresji nowotworu w czasie terapii ESA to:

1. Wiązanie się ESA z receptorem EpoR na komórkach guza (pobudzenie pro-

liferacji i wzrostu guza, zmniejszenie apoptozy, zwiększenie oporności na leczenie nowotworu).

2. Wiązanie ESA z EpoR na monocytach i makrofagach (powodowanie stanu immunosupresji i promowanie progresji guza).
3. Zmiana utlenowania tkanek guza (może promować wzrost guza i proliferację naczyń limfatycznych).

W zaleceniach ASCO/ASH, ESMO z 2010 r. przeznaczonych dla chorych onkologicznych znajdują się następujące zapisy dotyczące leczenia niedokrwistości:

- ESAs może być stosowana w przypadku niedokrwistości indukowanej chemioterapią kiedy stężenie Hb we krwi obniża się poniżej 10 g/dl;
- ESAs może być stosowana w czasie aktywnej terapii nowotworu a następnie stosowanie ESAs powinno być zakończone (po miesiącu od zakończenia chemioterapii);
- Zalecane są małe stężenia Hb we krwi u chorych onkologicznych w czasie terapii ESAs;
- Autorzy nie podają zaleceń dla chorych z PChN i nowotworem.

W zaleceniach FDA 2007 i 2017 roku wspomina się o ostrożnym stosowaniu ESA u chorych z dodatnimi wywiadami onkologicznymi lub obecnie występującym nowotworem. Stosowanie ESAs możliwe jest w trakcie aktywnej chemioterapii, która prowadzi do powstania niedokrwistości i zaprzestanie stosowania ESAs w okresie miesiąca od zakończenia chemioterapii. Sugeruje się unikania ESAs, jeśli przewiduje się wyleczenie nowotworu. Zalecenia KDIGO z 2012 roku opierają się na rekomendacjach FDA i są następujące:

- ESAs powinna być stosowana ostrożnie u chorych z aktywnym nowotworem lub z wywiadem onkologicznym,
- Jeśli stężenie Hb we krwi > 10 g/dl, nie zalecane jest stosowanie ESA,
- Jeśli stężenie Hb we krwi < 10 g/dl, to stosowanie ESA celem uniknięcia spadku stężenia Hb we krwi < 9 g/dl.

Podsumowując, pacjenci z chorobą nowotworową w wywiadach lub aktywnym procesem nowotworowym powinni otrzymywać najniższą dawkę ESAs, która pozwala na utrzymanie stężenia Hb we krwi ~10 g/dl.

Na podstawie obecnych danych mimo, że ESAs może powodować progresję lub pogorszyć rokowanie u niektórych chorych z nowotworem nie ma przekonujących danych, że ESA spowoduje rozwój nowego nowotworu u chorych dializowanych lub we wcześniejszych stadiach PChN.

Niekorzystne działania ESA obserwowane u chorych onkologicznych wynikały często ze stosowania bardzo dużych dawek leku, leczeniu chorych bez niedokrwistości i osiągnięciu wysokich stężeń Hb we krwi.

Stosowanie ESAs u chorych z ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych

Leczenie powinno być rozpoczęte gdy stężenie Hb we krwi mieści się w grani-

cach 9-10g/dl w celu jej utrzymania ~10g/dl w czasie terapii podtrzymującej.

Szczególnej uwagi wymagają chorzy z cukrzycą i jej powikłaniami, chorzy z chorobą niedokrwinną serca, chorobą niedokrwinną kończyn dolnych, po udarze i inni chorzy z czynnikami ryzyka zakrzepowego. Na ryzyko powikłań narażeni są zwłaszcza pacjenci z opornością na ESA, zwłaszcza wówczas gdy stosowane są duże dawki ESA. W tych grupach pacjentów stężenia Hb we krwi powinny być utrzymywane w niższych zakresach.

Chorzy przewlekle hemodializowani narażeni są na wahania stężenia Hb we krwi związane z przyrostami masy ciała pomiędzy dializami spowodowane gromadzeniem wody w organizmie. Odwadnianie chorego w czasie hemodializy, zwłaszcza gdy przyrosty masy ciała są duże, może być przyczyną spadków ciśnień, niedokrwienia narządów, zakrzepu w obrębie dostępu naczyniowego. Właściwa ocena tzw. „suchej” masy ciała, unikanie nadmiernych ultrafiltracji oraz utrzymywanie stężenia Hb we krwi (badane przed środkową dializą w tygodniu) w niższych zalecanych zakresach może uchronić chorych przed nadmiernym wzrostem stężenia Hb we krwi po hemodializie. Dotyczy to głównie chorych z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Dawkowanie ESAs

Wstępna dawka ESAs powinna być ustalona indywidualnie, w zależności od stężenia Hb we krwi, masy ciała chorego oraz sytuacji klinicznej. Dostosowywanie dawki powinno być dokonywane w oparciu o aktualne stężenie Hb we krwi, szybkość wzrostu stężenia Hb. Należy uwzględnić aktualną dawkę ESAs oraz stan kliniczny pacjenta. Sugeruje się raczej zmniejszanie dawki niż odstawianie ESAs, gdy obserwuje się zbyt szybki wzrost stężenia Hb lub wskazane jest obniżenie stężenia Hb. Należy unikać częstych wahań stężeń Hb we krwi. Szybkość wzrostu stężenia Hb we krwi po rozpoczęciu terapii ESAs powinna mieścić się w granicach 1-2 g/dl w czasie 4 tygodni, a wzrost stężenia Hb we krwi >2,0 g/dl nie jest pożądany. Wielkość początkowej dawki ESAs wynika z rodzaju ESA, a zmiana dawki powinna odbywać się w odstępach czterotygodniowych zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (tabela III). Dawka ESAs powinna być poddana ponownej ocenie jeśli:

- stwierdza się objawy niepożądane mogące mieć związek ze stosowaniem ESAs.,
- wystąpi ostre lub przewlekle schorzenie, które może być przyczyną niedostatecznej odpowiedzi na dotychczasową terapię przy pomocy ESAs.

Dostępne i powszechnie stosowane rodzaje ESAs oraz dawkowanie podano w tabeli 3.

U chorych przewlekle zaadaptowanych do znacznej niedokrwistości wyliczone w tabeli dawki epoetyny alfa i beta oraz darbepoetyny powinny być niższe aby uniknąć gwałtownego wzrostu stężenia Hb we krwi.

Tabela 3

Zalecane początkowe dawki ESAs w leczeniu niedokrwistości w PChN

Epoetyna alfa; Epoetyna beta	20 – 50 IU/kg/mc 3x w tyg. zazwyczaj: dla pacjenta 60 kg 3 x 2000 IU na tydzień
Darbepoetyna alfa	0,45 µg/kg/mc 1x w tyg, lub 0,75 µg/kg m.c. 1 x na 2 tyg. zazwyczaj: dla pacjenta 60 kg 20 µg 1x na tydzień
Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta	0,6 µg/kg/mc 1x na 2 tyg lub 1.2 µg/kg/mc 1x 4 tyg. zazwyczaj: dla pacjenta 60 kg 30-40 µg 1x na 2 tygodnie

ESAs mogą być podawane podskórnie lub dożylnie w zależności od sposobu leczenia przewlekłej choroby nerek

Również chorzy z wyższymi stężeniami Hb we krwi wymagają niższych dawek ESAs na początku leczenia. Chorzy ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi, incydentami zakrzepowo-zatorowymi lub w wysokim ciśnieniem tętniczym powinni otrzymać również otrzymywać początkowo małe dawki ESAs.

Jeśli w trakcie leczenia niedokrwistości stężenie Hb we krwi osiągnęło wartości 11,5 g/dl to dawka ESA powinna być zmniejszona o 25%.

Jeśli stężenie Hb we krwi dalej wzrasta to podawanie ESA powinno być chwilowo wstrzymane aż do chwili gdy stężenie Hb we krwi zacznie się obniżać do wartości zlecanych i wtedy ESAs można włączyć ponownie w dawce o 25% niższej niż poprzednia. U niektórych chorych stężenie Hb we krwi spada częściej (np. co tydzień) w celu ustalenia bezpiecznego dawkowania.

Przekraczanie tygodniowej dawki 12 000 IU epoetyny i 40 µg darbepoetyny nie jest zalecane.

Droga podawania ESA

Zalecenia KDIGO wskazują, że u pacjentów z PChN hemodializowanych (PChN - HD) oraz leczonych za pomocą hemofiltracji lub hemodiafiltracji ESAs powinny być podawane dożylnie lub podskórnie. U pacjentów z PChN niedializowanych (PChN - ND) oraz leczonych metodą dializy otrzewnowej (PChN - DO) ESAs powinny być podawane podskórnie. Częstość podawania ESAs powinna być uzależniona od stopnia zaawansowania PChN, rodzaju terapii nerkozastępczej, przewidywanej skuteczności terapii, tolerancji przez pacjenta i jego preferencji oraz od rodzaju ESAs. U chorych z PChN – HD, niektóre wytyczne również sugerują stosowanie preparatów epoetyny alfa drogą podskórną. U chorych z PChN leczonych hemodializami, u których przy podaży podskórnie występuje ból, u chorych wyniszczonych lub z zaburzeniami krzepnięcia dopuszczalna jest stosowanie ESAs drogą dożylną.

Rodzaje ESAs

Przy wyborze ESAs zalecane jest kierowanie się farmakodynamiką, informacją o bezpieczeństwie stosowania, wynikami leczenia, kosztami i dostępnością preparatu ESA. Zalecane jest stosowanie prepa-

ratów ESAs zaaprobowanych przez niezależne agencje rejestracyjne co szczególnie dotyczy leków biopodobnych.

Na przestrzeni lat, w leczeniu niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek za pomocą ESAs obserwuje się większą dostępność preparatów o coraz dłuższym czasie działania (darbepoetyna alfa, CERA), co umożliwia ich podawanie w większych odstępach czasu. Długodziałające ESAs można podawać raz na 4 tygodnie, daje to większy komfort choremu i ułatwia pracę personelu. Po zastosowaniu preparatów długodziałających obserwuje się większą stabilność stężenia hemoglobiny we krwi i konieczność rzadszego dostosowywania dawek leku. CERA jest preparatem o najdłuższym okresie półtrwania.

Stosowanie ESAs o długim okresie półtrwania wymaga dużego doświadczenia w dawkowaniu, ponieważ u niektórych chorych może dojść do gwałtownego wzrostu stężenia Hb we krwi. Obniżenie dawki ESAs lub wstrzymanie stosowania tego preparatu odniesie skutek dopiero po zakończeniu czasu działania wcześniej podanej dawki, czyli w przypadku preparatów długodziałających nawet po kilku lub kilkunastu dniach.

Preparaty o krótkim okresie półtrwania są wygodniejsze do stosowania u chorych w niestabilnym stanie klinicznym, wymagającym częściej zmiany dawkowania.

Podsumowanie dotyczące terapii ESA u chorych dializowanych

Zasada ogólna

Wyważenie pomiędzy potencjalnymi korzyściami jakimi są zmniejszenie liczby przetoczeń krwi i objawów niedokrwistości a ryzykiem powikłań terapii, zwłaszcza przy uzyskaniu wyższych stężeń Hb we krwi.

Grupy ryzyka - u tych chorych stosowanie ESAs ze szczególną ostrożnością:

- udar mózgu w wywiadach,
- choroba nowotworowa (aktywna lub w wywiadach),
- choroby układu sercowo-naczyniowego,
- cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi,
- problemy z dostępem naczyniowym,
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

Cel terapii ESAs u chorych dializowanych z PChN:

- unikanie obniżenia stężenia Hb we krwi < 9 g/dl, poprzez rozpoczęcie terapii ESA przy Hb 9-10g/dl,
- poprawa jakości życia,
- rozpoczęcie terapii gdy stężenie Hb we krwi mieści się w granicach 9-10g/dl w celu jej utrzymania ~10g/dl w czasie terapii podtrzymującej.

Zaleca się indywidualną kwalifikację do leczenia ESAs u niektórych chorych z Hb > 10,0 g/dl, jeśli może to wpłynąć korzystnie na jakość życia. U chorych z małym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych (w młodym wieku, nie obciążeni chorobami towarzyszącymi, leczeni zachowawczo) oraz u chorych z objawami niedokrwiennej choroby serca indukowanymi niedokrwistością, początek terapii ESAs można rozważyć już przy wyższych stężeniach Hb we krwi, ale nie przekraczających 12g/dl.

U chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, w tym również u pacjentów z bezobjawową chorobą serca, leczenie ESAs powinno być rozpoczęte przy stężeniu Hb we krwi 9-10 g/dl.

Szczegółowej uwagi wymagają chorzy z cukrzycą i jej powikłaniami, chorzy z chorobą niedokrwinną serca, chorobą niedokrwinną kończyn dolnych, po udarze, i inni chorzy z czynnikami ryzyka zakrzepowego w tym z nowotworem.

Na ryzyko powikłań narażeni są pacjenci z opornością na ESAs, zwłaszcza gdy stosowane są duże dawki ESAs.

W tych grupach pacjentów stężenia Hb powinny być utrzymywane w niższych zakresach (~10g/dl).

Terapia podtrzymująca ESA u chorych dializowanych

ESAs nie powinny być stosowane w celu utrzymania stężenia Hb we krwi > 11,5 g/dl:

- jeśli stężenie Hb we krwi > 11,5g/dl to jedynie wtedy, jeżeli celem takiego leczenia jest poprawa jakości życia i ze świadomą akceptacją ryzyka,
- rekomenduje się nie stosowanie ESAs aby celowo podwyższać stężenie Hb we krwi > 13 g/dl.

Stosowanie ESAs w grupach ryzyka Pacjenci z nowotworem w wywiadzie lub nowotworem aktywnym

Powinni otrzymywać najniższą dawkę, która pozwala na utrzymanie Hb ~10 g/dl.

Na podstawie obecnych danych mimo, że ESAs może powodować progresję lub pogorszyć rokowanie u niektórych chorych z nowotworem nie ma przekonujących danych na to, że ESAs spowoduje rozwój nowego nowotworu u chorych dializowanych lub na wcześniejszych stadiach PChN.

Stosowanie ESAs u chorych z dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych

Szczegółowej uwagi wymagają chorzy z cukrzycą i jej powikłaniami, chorzy z cho-

robą niedokrwinną serca, chorobą niedokrwinną kończyn dolnych, po udarze, i inni chorzy z czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowych. Na ryzyko powikłań narażeni są zwłaszcza pacjenci z opornością na ESAs, zwłaszcza gdy stosowane są duże dawki ESAs. W tych grupach pacjentów stężenia Hb we krwi powinny być utrzymywane w niższych zalecanych zakresach.

Piśmiennictwo:

1. Clinical Practice Guideline Anaemia of Chronic Kidney Disease Updated-130220-Anaemia-of-Chronic-Kidney-Disease-1-1.pdf (renal.org)
2. Fishbane S, Spinowitz B. „Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018”. Am J Kidney Dis. 2018; 71(3); 423-435.
3. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Chapter 3: Use of ESAs and other agents to treat anemia in CKD. Kidney Int Suppl. 2012; 2; 299 – 309.
4. Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS, i wsp.. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for anemia in CKD. Am J Kidney Dis. 2013; 62; 849 – 859.
5. Latcha S. Seminars in Dialysis. Anemia management in cancer patients with chronic kidney disease. 2019; 32; 513–519.
6. Locatelli F, Barany P, Covic A, i wsp. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28; 1346 – 1359.
7. Locatelli F, Fishbane S, Block GA, Macdougall IC. Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients Am J Nephrol 2017;45;187–199.
8. Locatelli F, Hannedouche T, Sishbane S, i wsp. Cardiovascular safety and all-cause mortality of metoxy polietylene glycol-epoetin beta and other erythropoiesis stimulating agents in anemia of CKD. A randomized noninferiority trial. CJASN; 2019; 14; 1701-1710.
9. Macdougall, IC, Robson R, Opatrna S, i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. Clinical Journal of American Society of Nephrology. 2006; 1; 1211-1215.
10. Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, i wsp. PEARL Study Groups. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. New England Journal of Medicine. 2013; 368; 320-332.
11. Mann JF, de Francisco A, Nassar G, Canaud B. Fewer dose changes with once- monthly C.E.R.A. in patients with chronic kidney disease. Clin Nephrol. 2011; Jul;76(1); 9-15.
12. Moist LM, Troyanov S, White CT, i wsp. Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for anemia in CKD. Am J Kidney Dis. 2013; 62; 860 – 873.
13. Porta C, Bamias A, Danesh F, i wsp. KDIGO Controversies Conference on Onco-Nephrology. Understanding Kidney Impairment and Solid-Organ Malignancies and Managing Kidney Cancer. Kidney Int. 2020; 98(9); 1108-1119.
14. Rene E, Lazrak HH, Laurin LP, i wsp.. Association of the erythropoiesis-stimulating agents and the incidence risk of cancer diagnosis among chronic dialysis patients: a nested case-control study. Nephrol Dial Transplant. 2017; 32(6); 1047-1052.
15. Thavarajah S, Choi MJ. The use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with CKD and cancer: a clinical approach. Am J Kidney Dis. 2019; 74(5); 667-674.

Magdalena Krajewska

VI. Oporność na leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę u chorych na PChN

Brak adekwatnego wzrostu stężenia erytropoetyny w surowicy w odpowiedzi na hipoksję to jedna z głównych przyczyn rozwoju niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek (PChN). Powszechnie obecnie stosowane leczenie środkami stymulującymi erytropoezę (*erythropoiesis-stimulating agents ESAs*) zmniejsza potrzebę transfuzji krwi, śmiertelność, liczbę powikłań sercowo-naczyniowych i hospitalizacji, a także poprawia jakość życia chorych.

Zbyt intensywne wyrównywanie niedokrwistości przy użyciu ESAs niesie jednak ze sobą wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, w tym dostępu naczyniowego i pogorszenia przebiegu nadciśnienia.

Obecnie zalecane jest u chorych z PChN utrzymywanie zakresu stężeń hemoglobiny w zakresach 11 – 12 g/dl i nie przekraczanie wartości 13 g/dL. Cel ten powinien być osiągnięty jak najmniejszymi dawkami ESAs.

Mimo postępu technologii (szczególnie dotyczy to hemodializoterapii) chorobowość i śmiertelność pacjentów z PChN jest wysoka. Udowodniony w wielu badaniach wpływ zwiększenia stężenia hemoglobiny ponad zalecane wartości zwiększa ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych, ale znaczenie ma także prawdopodobnie wpływ wyższych dawek ESAs stosowanych dla osiągnięcia celów terapeutycznych. Należy także podkreślić, że takie postępowanie może zwiększyć ryzyko rozwoju nowotworów w następstwie promowania angiogenezy i mechanizmów antyapoptotycznym. Nie bez znaczenia są również wysokie koszty takiego leczenia.

Oporność lub upośledzoną (obniżoną) odpowiedź na leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę (ESAs) rozpoznajemy wówczas, gdy mimo stosowania wyższych niż przeciętnie zalecane dawek ESAs nie udaje się uzyskać u pacjenta pożądanego stężenia hemoglobiny we krwi.

Kryteria rozpoznawania oporności na ESAs nie są jednoznacznie określone. Wg obowiązujących od 2001 r. zaleceń KDOQI oporność na ESAs to niemożność osiągnięcia lub utrzymania zamierzonego stężenia hemoglobiny we krwi przy stosowaniu erytropoetyny w dawce 450 j/kg/tydzień dożylnie lub 300 j/kg/tydzień podskórnym (około 20 tys. j na tydzień). Nie zostały jednoznacznie określone kryteria dla pozostałych czynników stymulujących erytropoezę (darbepoetyna, glikol metoksy polietylenowy epoetyny beta), ale należy przyjąć, że jeśli zastosowanie tygodniowo 45000 j/tydzień epoetyny odpowiada w przybliżeniu zastosowaniu 100 mcg darbepoetyny na tydzień, to granicę stanowi zastosowanie 1,5 mcg/kg/tydzień darbepoetyny alfa (około 100 mcg/tydzień). Inne kryteria to brak wzrostu stężenia hemoglobiny po miesiącu właściwego dawkowania ESA i konieczność dwukrotnego zwiększenia dawki wcześniej wystarczającej. Z praktycznego punktu widzenia rozpoznanie

oporności możemy postawić wówczas, gdy pacjent wymaga większej dawki ESAs niż 90% leczonych pacjentów. Dane na temat częstości występowania oporności na ESAs u dializowanych nie są aktualne (dotyczą lat 90-tych). Oporność na ESAs wydaje się być mniej częsta u pacjentów dializowanych otrzewnowo, którzy najczęściej wymagają mniejszych dawek ESAs niż chorzy hemodializowani. W 2016 r. opublikowano badanie, w którym u 12,5% hemodializowanych chorych rozpoznano oporność na leczenie ESAs, przyjmując za kryteria stężenie hemoglobiny mniejsze niż 10 g/dl przy stosowaniu dawki minimum 7700 j. na dawkę.

Oporność na ESAs związana jest ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności i chorobowości ogólnej, a także z przyczyn sercowo-naczyniowych, rozwojem przerostu lewej komory serca, obniżeniem jakości życia – w tym potrzeby przetoczeń krwi i konieczności hospitalizacji.

Zwiększona śmiertelność w wielu przypadkach wynika bezpośrednio z przyczyny, która powoduje wyjściowo oporność na ESAs, ale część badań sugeruje związek ze stosowaniem dużych dawek leku. Zakładają one, że nadmierna stymulacja szeroko rozpowszechnionych, ale mniej specyficznych i o niższym powinowactwie receptorów ESAs albo wzrost ciśnienia krwi związany z wysokimi dawkami mogą stanowić mechanizm leżący u podstaw tego niepożądanego działania.

Do najczęstszych przyczyn oporności na ESAs należą niedobór żelaza (bezwzględny lub czynnościowy - zależny od stosowania ESAs lub niedokrwistości chorób przewlekłych) oraz stan przewlekłego zapalenia, związany między innymi z obecnością cewników, nieczynnym przeszczepem nerki, a także zakażeniami wirusowymi (CMV, HIV, *parvovirus B-19*). Użycie ultraczystej wody do produkcji płynu dializacyjnego poprawia odpowiedź na ESAs. Wśród patomechanizmów oporności na ESAs związanych z obecnością stanu przewlekłego zapalenia wymienia się hamowanie erytropoezy przez prozapalne cytokiny, przyspieszoną destrukcję erytrocytów w makrofagach, spadek wytwarzania erytropoetyny i upośledzoną dostępność żelaza (między innymi wzrost ekspresji hepcydyny powoduje zmniejszenie wchłaniania i mobilizacji żelaza).

Warunkiem prawidłowej odpowiedzi na ESAs jest odpowiednia dawka dostarczonej dializy. Przyczynę oporności stanowią mogą niedobory kwasu foliowego i witaminy B12, a także leczenie lekami z grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę I i sartanami. Mechanizmy wpływu tych leków na rozwój niedokrwistości nie są do końca poznane, za ważne uważa się hamowanie uwalniania EPO indukowanego przez angiotensynę, a także wzrost poziomu w osoczu czynników, które upośledzają rekrutację pluripotencjalnych hemopoetycznych komórek macierzystych. Przynajmniej część tych efektów może być uwarunkowana genetycznie.

Indywidualne zmiany odpowiedzi na ESAs mogą być też, jak się uważa, powo-

dowane przez polimorfizmy genetyczne. Zarówno endogenna, jak i erytropoetyna uzyskana metodą rekombinacji genetycznej stymulują erytropoezę przez wiązanie się z receptorem dla EPO. Alternatywny *splicing mRNA* może prowadzić do powstania rozpuszczalnej postaci receptora (bez domeny transbłonowej). Istnieją koncepcje wiążące obecność wysokich poziomów tych form receptora z podawaniem dużych dawek ESAs. Większe powinowactwo wolnego receptora do ESAs miałyby prowadzić do oporności na leczenie.

Pozostałe potencjalne przyczyny to zaawansowana nadczynność przytarczyc, procesy nowotworowe, w tym szczególnie szpiczak plazmocytowy, zespół mielodysplastyczny, a także rzadko obecnie występująca akumulacja glinu w organizmie. Niedożywienie u pacjentów dializowanych (małe stężenie cholesterolu w surowicy i mały wskaźnik masy ciała (*body mass index - BMI*) są związane ze złymi wynikami leczenia hemodializą, także z opornością na ESAs. Czynnikiem stymulującym erytropoezę poprzez wytwarzanie hematopoetycznych czynników wzrostu i poprawę biodostępności żelaza jest również testosteron. Nie ma jednak pewności, czy obniżenie poziomu testosteronu w surowicy może przyczynić się do oporności na ESAs u mężczyzn.

Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek wywołana przez przeciwciała przeciwko erytropoetynie występuje niezmiernie rzadko po stosowaniu niektórych preparatów ESAs.

Po wykluczeniu/wyleczeniu wszystkich przyczyn mogących powodować oporność na ESAs, w tym przede wszystkim niedoboru żelaza, obecności infekcji, niedostatecznej dawki dializy oraz zaawansowanej postaci nadczynności przytarczyc podawanie ESAs powinno być wstrzymane, bądź utrzymane w zmniejszonych dawkach w celu ograniczenia konieczności przetoczeń krwi. Niewykluczone, że nowe leki -

inhibitory hydroksylazy prolilowej czynnika indukującego hipoksję (HIF) zwiększające wytwarzanie endogennej erytropoetyny okażą się skuteczne w leczeniu niedokrwistości u tych pacjentów. Leki te poprawiają funkcjonalny status żelaza bez potrzeby nadmiernego podawania żelaza i jednocześnie wysokiego dawkowania ESAs – z potencjalnym zmniejszeniem ryzyka zachorowalności oraz kosztów leczenia. Obecnie oczekujemy na publikacje dużych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tych preparatów.

Piśmiennictwo:

1. Brines M: The therapeutic potential of erythropoiesis-stimulating agents for tissue protection: A tale of two receptors. *Blood Purif.* 2010; 29: 86 - 92.
2. Carrero JJ, Barany P, Yilmaz MI, i wsp. Testosterone deficiency is a cause of anaemia and reduced responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in men with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 709 -715.
3. Chapter 1: Diagnosis and evaluation of anemia in CKD. *Kidney Int Suppl (2011)* 2012; 2: 88.
4. Hsu PY, Lin CL, Yu CC, i wsp. Ultrapure dialysate improves utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients – a prospective cross-over study. *J Nephrol.* 2004; 17: 693 -700.
5. Jeong KH, Lee TW, Ihm CG, i wsp. Polymorphisms in two genes, IL-1 B and ACE, are associated with erythropoietin resistance in Korean patients on maintenance hemodialysis. *Exp Mol Med.* 2008; 40: 161 –166.
6. Johnson DW, Pollock CA, Macdougall IC: Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *Nephrology.* 2007; 12: 321 -330.
7. Kaplan JM, Sharma N, Dikdan S. Hypoxia-Inducible Factor and its role in the management of anemia in chronic kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 389.
8. Khankin E, Mutter W, Tamez H, i wsp. Soluble erythropoietin receptor contributes to erythropoietin resistance in end-stage renal disease. *PLoS ONE.* 2010; 5: e9246.
8. Kiss Z, Ambrus C, Kulcsar I, i wsp. Effect of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and angiotensin-converting enzyme

inhibition on erythropoiesis in patients on haemodialysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015; 16: 1021-1027.

10. Luo J, Jensen DE, Maroni BJ, Brunelli SM. Spectrum and burden of erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness among contemporary hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68: 763 - 771.
11. Sibbel SP, Koro CE, Brunelli SM, Cobitz AR: Characterization of chronic and acute ESA hyporesponse: a retrospective cohort study of hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 144.
12. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, i wsp. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1146 - 1146
13. Sykes P, Paul G, Zeig S, Cobitz AR. An exploratory study of daprodustat in erythropoietin-hyporesponsive subjects. *Kidney Int. Reports.* 2018; 3: 841 - 850.

Magdalena Durlik

VII. Leczenie niedokrwistości u biorców przeszczepu nerkowego

Niedokrwistość jest częstym powikłaniem u biorców nerki przeszczepionej, a częstość występowania niedokrwistości zwiększa się wraz z pogarszającą się funkcją przeszczepu. Obok opóźnionej funkcji nerki drugą najważniejszą przyczyną niedokrwistości u tych chorych są długotrwale stosowane leki immunosupresyjne. Niedokrwistość u biorców przeszczepu ma istotny wpływ na przebieg potransplantacyjny, przeżywalność pacjenta i przeszczepu, na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych oraz pogarsza jakość życia chorych. U chorych po przeszczepieniu nerki należy podjąć leczenie preparatami stymulującymi erytropoezę (ESAs), po wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości i uzupełnieniu ewentualnych niedoborów żelaza. Wskazana jest również modyfikacja leczenia immunosupresyjnego.

Definicja

Pacjenci po zabiegu przeszczepienia nerki traktowani są jako grupa chorych z PChN. Definicja niedokrwistości zalecana przez WHO niekoniecznie jest właściwa dla pacjentów z PChN. Według opublikowanego w 2013 roku stanowiska European Renal Best Practice (EBRP), u chorych z PChN (także po transplantacji nerki) niedokrwistość rozpoznajemy u mężczyzn przy stężeniu Hb we krwi <13,5 g/dL (13,2 g/dL u mężczyzn >70. roku życia) a u kobiet <12,0 g/dL.

Epidemiologia

Niedokrwistość jest częstym powikłaniem u biorców nerki przeszczepionej, według danych literaturowych występuje ona we wczesnym okresie po transplantacji u 45-72% chorych, a w późnym u 30-50% pacjentów. Naturalny przebieg niedokrwistości cechuje się obniżonym stężeniem hemoglobiny (Hb) we krwi w pierwszym miesiącu po transplantacji (wczesna) a następnie poprawą w ciągu pierwszego roku. Częstość występowania niedokrwistości po przeszczepieniu nerki zwiększa się wraz z pogarszającą

Przyczyny oporności na leczenie ESAs u pacjentów z PChN
Niedobór żelaza (bezwzględny lub czynnościowy)
Przewlekły stan zapalny
Nieadekwatna dializoterapia
Niedobory kwasu foliowego i witaminy B12
Leczenie inhibitorami konwertazy lub sartanami
Choroby nowotworowe
Akumulacja glinu
Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek

Postępowanie w przypadku stwierdzenia oporności na leczenie ESAs
Wnikliwa diagnostyka potencjalnych przyczyn
Indywidualizacja terapii (odstawienie lub kontynuowanie ESAs nie przekraczając maksymalnych dawek)
Przetoczenia krwi

się funkcją przeszczepu. Przyczyny występującej we wczesnym okresie po przeszczepieniu niedokrwistości to anemia przed przeszczepieniem, okołoperacyjna utrata krwi, niedostateczne wytwarzanie erytropoetyny spowodowane niezadawalającą jeszcze czynnością przeszczepu. Mechanizm niedokrwistości potransplantacyjnej występującej w późnym okresie (PTA, *posttransplant anemia*) jest bardziej złożony, wywoływany przez wiele nakładających się czynników (tabela 1).

Patogeneza

Uważa się, że główną przyczyną niedokrwistości potransplantacyjnej (PTA) jest upośledzona czynność przeszczepionej nerki. Mechanizm PTA jest spowodowany niedoborem endogennej erytropoetyny, analogicznie jak w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Ocenia się, że u ponad 60% biorców przeszczepów występuje upośledzona czynność nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). W największym europejskim badaniu obserwacyjnym *Transplant European Survey on Anemia Management* (TRESAM), obejmującym dane 4263 pacjentów, stwierdzono, że u chorych ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 2,0 mg/dl niedokrwistość występowała 3,48-krotnie częściej (u 62,9%) niż u biorców ze stężeniem kreatyniny w surowicy < 2,0 mg/dl (29%). Karthikeyan i wsp. stwierdzili istotny wzrost występowania niedokrwistości wraz z narastaniem upośledzenia funkcji przeszczepu. W stadium 3. przewlekłej choroby nerek niedokrwistość występowała u 7% biorców, w stadium 4. przewlekłej choroby nerek — u 27%, a w stadium 5. aż u 33% chorych. W kolejnym dużym brytyjskim badaniu obserwacyjnym obejmującym 1500 pacjentów, PTA zaobserwowano u 45,6% biorców i była ona związana z istotnie niższymi wartościami GFR. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że GFR w badanej grupie chorych był najsilniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia PTA. Wielu badaczy podkreśla jednak fakt, że niedokrwistości u biorców nerki nie można tłumaczyć jedynie upośledzoną czynnością nerek. Chadban i wsp. przeprowadzili analizę porównawczą populacji biorców przeszczepu nerki z dobranymi pod względem czynności nerek pacjentami z przewlekłą chorobą nerek i stwierdzili, że anemia występowała 10-krotnie częściej u pacjentów po transplantacji (30,8%) w porównaniu z chorymi z przewlekłą chorobą nerek (3,4%). Nie ulega wątpliwości, że nie tylko czynność nerki wpływa na patogenезę PTA. Sinna-mon i wsp. badali związek między stężeniem erytropoetyny w surowicy a występowaniem niedokrwistości i upośledzonej funkcji przeszczepu nerkowego. Wykazali, że stężenie erytropoetyny w surowicy i wskaźnik filtracji kłębuszkowej są niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju niedokrwistości. Bezpośrednio po przeszczepieniu stężenie erytropoetyny w surowicy rośnie, a następnie obniża się do wartości prawidłowych.

Po przeszczepieniu może się rozwinąć oporność na erytropoetynę spowodowana:

niedoborem żelaza, nadczynnością przyszczy, przewlekłym stanem zapalnym, hamującym wpływem leków immunosupresyjnych na erytropoezę.

Obok upośledzonej funkcji przeszczepionej nerki drugą najważniejszą przyczyną niedokrwistości są długotrwałe stosowane leki immunosupresyjne (tabela 2).

Leki immunosupresyjne

Leki antyproliferacyjne w sposób bezpośredni hamują podziały komórek, w tym układu czerwono-krwinkowego. Azatiopryna, obecnie rzadko stosowana, hamuje aktywność enzymów biorących udział w syntezie kwasów nukleinowych. Azatiopryna jest imidazolowym analogiem puryn, prolekiem dla 6-merkaptopuryny (6MP). Kwas mykofenolowy (MPA), którego prekursorami są mykofenolanu mofetylu (MMF) i mykofenolanu sodu (MPS), jest specyficznym, silnym, niekompetycyjnym, odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy monofosforanu inozyny (IMPDH). Enzym ten odgrywa kluczową rolę w syntezie zasad purynowych. Kwas mykofenolowy hamuje proliferację, powodując delecję wewnątrzkomórkowej puli GTP (guanozynotrójfosforan). Kuyper w 5-letnim prospektywnym badaniu oceniającym ekspozycję na MMF i związek z występowaniem działań niepożądanych stwierdzili większą częstość PTA w grupie pacjentów, u których pole pod krzywą (*area under a curve*) dla MPA wynosiło powyżej 60 mg/l (64,3% v. 35,7%). W zakresie zalecanych zakresów wartości AUC 30–60 mg/l częstość występowania anemii była porównywalna. Natomiast nie wykazano korelacji pomiędzy C₀ dla MPA a częstością występowania niedokrwistości. W badaniu TRESAM łącznie podawanie azatiopryny z inhibitorami kalcyneuryny nie zwiększało częstości występowania PTA w porównaniu z chorymi nieotrzymującymi azatiopryny, natomiast obserwowano istotną zależność w przypadku podawania MMF z inhibitorem kalcyneuryny (CNI) w porównaniu z biorcami nieleczonymi MMF. W całej badanej populacji podawanie MMF lub azatiopryny zwiększało częstość występowania anemii o 25%. W badaniu brytyjskim Shah i wsp. stwierdzili istotnie niższe stężenie Hb we krwi w grupach otrzymujących MMF, MMF + CNI, syrolimus w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi tych leków. Syrolimus jest inhibitorem kinazy mTOR i odgrywa wiodącą rolę w regulacji wzrostu i proliferacji wielu komórek. Częstość występowania niedokrwistości w przebiegu terapii syrolimusem jest wysoka i w przeprowadzonych badaniach klinicznych wynosi 32–43%. Ostatecznie nie poznano dokładnego mechanizmu powstawania niedokrwistości w przebiegu leczenia syrolimusem lub ewerolimusem. Istnieje kilka hipotez tłumaczących to zjawisko. I tak, syrolimus powoduje mikrocytozę, niezależnie od występowania anemii. Inni badacze obserwowali obniżone stężenie żelaza w surowicy, przy prawidłowym stężeniu ferrytyny w surowicy i podwyższonych stężeniach prozapalnych cytokin, co może przemawiać za tym

że stan zapalny jest odpowiedzialny za niedokrwistość spowodowaną inhibitorami mTOR. Maiorano sugeruje natomiast bezpośredni wpływ leku na gospodarkę żelazową, niezależnie od efektu antyproliferacyjnego. Z obserwacji jego zespołu wynika, że małe stężenie hepcydyny w surowicy nie potwierdza udziału stanu zapalnego w patogenезie niedokrwistości u tych chorych. U chorych, u których zastąpiono leczenie CsA syrolimusem, autorzy zauważyli istotny spadek stężenia Hb we krwi, żelaza w surowicy i wartości TSAT przy niezmiennym stężeniu ferrytyny w surowicy. Podawanie preparatów żelaza nie wpływało korzystnie na stężenia Hb we krwi lub żelaza w surowicy. Przypuszcza się, że interakcja mTOR z kinazą 3-fosfoinozytoli jest potrzebna do różnicowania się komórek progenitorowych i ich proliferacji zależnej od receptora dla erytropoetyny, a inhibitor mTOR może powodować wczesne różnicowanie się prekursorów komórek erytroidalnych i zmniejszoną produkcję globiny, a w konsekwencji mikrocytarną niedokrwistość. Inhibitory kalcyneuryny cyklosporyna i takrolimus nie powodują u biorców nerki istotnej klinicznie niedokrwistości.

Leki blokujące układ renina–angiotensyna–aldosteron

Oprócz leków immunosupresyjnych najczęściej niedokrwistość po transplantacji wiąże się ze stosowaniem leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron — inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny (ACE) lub leków blokujących receptor dla angiotensyny I (ARB). Angiotensyna II jest czynnikiem wzrostowym, działając bezpośrednio przez receptor AT1, stymuluje proliferację komórek progenitorowych. Nasila także sekrecję erytropoetyny, przez co przedłuża przeżycie komórek progenitorowych w mechanizmie hamowania ich apoptozy. Te mechanizmy oddziaływania tłumaczą rozwój niedokrwistości w przypadku stosowania leków blokujących układ RAA. Efekt ten jest zależny od dawki.

Mikroangiopatia zakrzepowa

Mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) i hemoliza może wystąpić jako nawrót atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS), który miał miejsce przed transplantacją (uwarunkowana genetycznie, zależna od dopełniacza), ale częściej rozwija się *de novo*. Częstość występowania TMA po transplantacji wynosi 1–20%. W około 60% przypadków TMA rozwijają się objawy zespołu hemolityczno-mocznicowego. Bardzo wiele czynników może powodować uszkodzenie śródbłonka prowadzące do TMA. Należą do nich: uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne, proces ostrego odrzucania przeszczepu, zakażenia wirusowe (Parwovirus B19, CMV, HHV6), obecność przeciwciał antykardiolipinowych, nowotwory, niektóre leki. Inhibitory kalcyneuryny sprzyjają uszkodzeniu śródbłonka w mechanizmie niedokrwienia poprzez swój efekt kurczący naczyń, sprzyjają agregacji płytek krwi, a także aktywują inhibitor aktywatora

plazminogenu (PAI), co nasila aktywność prozakrzepową. Inhibitory mTOR mogą upośledzać naprawę komórek śródbłonka poprzez zmniejszoną aktywność czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF) oraz nasilenie apoptozy komórek progenitorowych śródbłonka. Do innych leków mogących powodować TMA należą: leki przeciwwirusowe, ortoklon, globulina antytymocytarna, klopidogrel. To, że tylko u niektórych pacjentów, mimo istniejących czynników ryzyka, rozwija się TMA, tłumaczy się obecnością dodatkowych osobniczych cech, takich jak niedobór czynnika H układu dopełniacza lub obecność przeciwciał przeciwko ADAMTS13.

Zakażenia wirusowe

Parwovirus B19 (PV B19) wywołujący u dzieci rumień zakaźny może być także przyczyną groźnego powikłania, jakim jest anemia aplastyczna. Wywołuje on przemijającą anemię aplastyczną poprzez uszkodzenie, lizę erytroidalnych komórek progenitorowych szpiku kostnego. Uważa się, że ten DNA wirus może być odpowiedzialny za oporną na ESA niedokrwistość po transplantacji. Zakażenie PV B19 stwierdzono u 40% pacjentów z PTA oporną na ESA, kiedy w pozostałej populacji biorców nerki częstość zakażenia była istotnie niższa (12%). Leczenie niedokrwistości spowodowanej PV B19 polega na podawaniu i.v. ludzkich immunoglobulin i zmniejszeniu immunosupresji. Dożylna podaż immunoglobulin powoduje wzrost w surowicy cytokin IL- 17, IL- 22, IL- 23, które poprawiają klirens wirusa. Produkowane przez limfocyty CD4 cytokiny promują przeżycie komórek erytroidalnych poprzez modulację receptorów kinazy tyrozynowej: c-, kit, i ich ligandów.

Wirus CMV bezpośrednio hamuje wytwarzanie erytropoetyny w komórkach nerek. Mechanizm działania został wyjaśniony przez Butler i wsp., którzy stwierdzili że wirus cytomegalii hamuje konstytutywną produkcję mRNA dla czynnika transkrypcyjnego HIF2 α (czynniki indukowany niedotlenieniem). HIF2 α uważany jest za główny regulator transkrypcji genu erytropoetyny. Wykazano, że w komórkach zakażonych CMV dochodzi do zahamowania kumulacji HIF2 α a nasilenie hamowania koreluje z ekspresją białka CMV. Autorzy uważają, że zakażenie komórek nerek przez wirusa cytomegalii może indukować lub nasilać niedokrwistość u pacjentów z PChN.

Niedobór żelaza

Częstą przyczyną niedokrwistości u chorych po transplantacji nerki jest niedobór żelaza. Szacuje się, że dotyczy on 10–50% biorców nerki w zależności od badanych populacji. Na niedobór żelaza składa się wiele przyczyn, takich jak zabieg operacyjny, częste pobrania krwi do badań we wczesnym okresie po transplantacji, niedostateczne zasoby żelaza w momencie zabiegu przeszczepienia, zwiększone zużycie żelaza w związku z poprawiającym się składem morfologicznym krwi przy poprawiającej się czynności nerki, czynnościowy niedobór żelaza spo-

wodowany upośledzonym wchłanianiem żelaza z przewodu pokarmowego jako konsekwencja wzrostu stężenia w surowicy hepcydyny i IL-6, prozapalnych cytokin. Ciekawe wyniki badań nad niedoborem żelaza u biorców nerki opublikowali autorzy holenderscy. U 700 biorców nerki niedobór żelaza obserwowano w 30% przypadków. Podczas 3,1-letniej obserwacji stwierdzono, że niedobór żelaza jest istotnym, niezależnym od niedokrwistości czynnikiem ryzyka śmiertelności po transplantacji (HR=1,77, p<0,01). Badacze podkreślają, że niedobór żelaza jest modyfikowalnym czynnikiem śmiertelności, stąd jego wyrównanie może wpłynąć na poprawę przeżywalności biorców nerki.

Wpływ PTA na stan chorego w odległym okresie po transplantacji

Niedokrwistość u biorców przeszczepu, podobnie jak u chorych z przewlekłą chorobą nerek, ma istotny wpływ na przebieg kliniczny, zwłaszcza na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, choroba niedokrwienności serca, przerost lewej komory), PTA ma znaczenie rokownicze dla przeżywalności pacjenta i przeszczepu, a także wpływa na jakość życia biorców. Niedokrwistość prowadzi do przerostu lewej komory serca, który jest również związany z przewlekłą chorobą nerek i nadciśnieniem tętniczym. W następstwie tego rozwija się ostatecznie niewydolność serca. Zdarzenia sercowo-naczyniowe częściej występują u chorych z PTA niż u chorych bez współistniejącej niedokrwistości. W badaniu obejmującym 2071 biorców populacji europejskiej, obserwowanych przez 15 lat, oceniającym czynniki powikłań sercowo-naczyniowych, nie wykazano jednak wpływu PTA na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych. Natomiast PTA była czynnikiem ryzyka śmiertelności ogólnej w badanej populacji. Wartość hematokrytu poniżej 30% wiązała się ze wzrostem śmiertelności. Wykazano także, że wartość hematokrytu powyżej 38,2% przestaje mieć znaczenie ochronne i staje się niekorzystnym czynnikiem ryzyka. Imogene-Oyedeki i wsp. oceniali występowanie niedokrwistości 12 miesięcy po transplantacji u 626 biorców leczonych między innymi MMF i jej wpływ na odległe przeżycie. Niedokrwistość potransplantacyjną opisano u 72% biorców miesiąc po transplantacji, po 3 miesiącach — u 40%, a po 12 miesiącach — u 20,3%. Obecność PTA po 3 miesiącach okazała się najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym niedokrwistości po 12 miesiącach. Niedokrwistość potransplantacyjna po 12 miesiącach wiązała się z gorszym przeżyciem pacjentów, większą częstością zgonów sercowo-naczyniowych (6,3% v. 2,2%) i większym ryzykiem utraty przeszczepu. Rigatto i wsp. przeprowadzili 7-letnią obserwację u 638 biorców nerki, u których rok po transplantacji nie stwierdzano zastoinowej niewydolności krążenia. Niedokrwistość okazała się w tej grupie chorych niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju *de novo* zastoinowej niewydolności krą-

żenia w ciągu 7 lat obserwacji. Badacze austriaccy, obserwując 825 pacjentów po transplantacji przez 8 lat, stwierdzili, że niedokrwistość nie wiązała się ze śmiertelnością ogólną, ale o 25% zwiększała ryzyko utraty przeszczepu. Z kolei Molnar i wsp. w prospektywnym 4-letnim badaniu obejmującym 938 biorców stwierdzili istotny niekorzystny wpływ niedokrwistości na przeżycie pacjentów (HR 1,690) i przeszczepu (HR 2,465). Polscy autorzy analizując dane 385 chorych obserwowanych średnio 5 lat stwierdzili zależność pomiędzy występowaniem niedokrwistości i większym ryzykiem utraty przeszczepu nerkowego. Chhabara i wsp., analizując retrospektywnie dane 1023 chorych obserwowanych przez 9 lat, stwierdzili, że niedokrwistość po 3 miesiącach po transplantacji jest czynnikiem ryzyka zgonu, utraty przeszczepu i wystąpienia procesu ostrego odrzucania. Kamar i Rostaing opisali PTA u 31,8% biorców leczonych inhibitorami kalcyneuryny i MMF 12 miesięcy po transplantacji. Po 69 miesiącach obserwacji w grupie z PTA wystąpiła istotnie większa częstość zgonów i utraty przeszczepu w porównaniu z chorymi, u których nie obserwowano anemii. Jones i współpracownicy z Baltimore w materiale 530 biorców nerki obserwowali niedokrwistość w dniu transplantacji u 89,4% chorych, u 49,2% po roku i 44,3% po 2 latach. Po 24 miesiącach 8,2% chorych otrzymywało ESAs, wśród których u 30,9% - 51,2% występowała ciężka niedokrwistość. Preparaty żelaza otrzymywało 21,0% - 29% chorych. Czynniki mającymi niezależny wpływ na stężenie Hb we krwi były: płeć męska, GFR, stężenie wodorowęglanów w surowicy, stosowanie ACEi/ARB, ESA, żelaza, prednizonu. Mężczyźni ze stężeniem Hb we krwi poniżej 9 g/dl i kobiety poniżej 8 g/dl obarczeni byli 5,25 razy większym ryzykiem utraty przeszczepu nerki w porównaniu z biorcami bez niedokrwistości. Stopień niedokrwistości zwiększał także 2,2-4,8 razy ryzyko zgonu. Niedokrwistość zwiększała więc ryzyko zgonu i utraty przeszczepu, a stosowanie preparatów ESAs i żelaza było niewystarczające. Kainz i wsp. przeanalizowali dane austriackie 1441 chorych (1990-2008), 683 z nich otrzymywało ESAs w dniu transplantacji. Stężenie Hb we krwi oceniano jako średnie z każdych 3 miesięcy obserwacji pacjentów przez cały okres funkcjonowania przeszczepu. Wykazano, że większa zmienność wartości Hb jest czynnikiem ryzyka śmiertelności po transplantacji. Hiszpańskie wieloośrodkowe badanie obserwacyjne ANEMIART obejmujące 639 biorców wykazało częstość anemii u 84% biorców w 7 dniu, u 77% po miesiącu, u 41% po 2 miesiącach oraz 16%, 14%, 18% odpowiednio po 12, 24, 36 miesiącach. ESAs otrzymywało po 7 dniach, 1 miesiącu, 3, 6, 12, 24, 36 miesiącach odpowiednio 52%, 49,6%, 28,7%, 22,6%, 13,8%, 12,6%, 15,2% biorców. Preparaty żelaza otrzymywało 56% biorców. Stężenie Hb we krwi <11 g/dl mimo stosowania ESAs opisano u 75,2%, 41,9%, 18,6% 14,1%, 17,2%,

11,0%, 32,9% odpowiednio po 7 dniach, 1 miesiącu i 3, 6, 12, 24 i 36 miesiącach po transplantacji. Większość pacjentów, u których niedokrwistość wystąpiła w pierwszym miesiącu po przeszczepie prezentowała ją również w kolejnych latach. Biocy, u których uzyskano korekcję niedokrwistości we wczesnym okresie po transplantacji cechowali się lepszym przebiegiem potransplantacyjnym. Niedokrwistość w pierwszym miesiącu okazała się istotnym czynnikiem ryzyka utraty przeszczepu, ale nie zgonu niezależnie od czynności nerki, cech dawcy i biocy, immunosupresji czy procesu odrzucania. Autorzy skandynawscy przeprowadzili prospektywną obserwację 2102 biorców uczestniczących w badaniu ALERT, oceniali oni wpływ PTA na przeżycie pacjenta, przeszczepu i występowanie powikłań sercowo-naczyniowych. Chorzy nie otrzymywali EPO, średni czas obserwacji wynosił 6,7 lat. PTA stwierdzono u 29% kobiet i 30% mężczyzn, stężenie Hb we krwi nie było związane z śmiertelnością sercowo-naczyniową ani ogólną, natomiast było niezależnym czynnikiem ryzyka utraty przeszczepu. Francuskie badanie retrospektywne DIVAT objęło 4217 biorców nerki (1990-2009), PTA obserwowano u 41,4% chorych, czynnikami ryzyka były upośledzona czynność nerki, wiek dawcy, leczenie indukcyjne i inhibitorami mTOR. PTA była czynnikiem ryzyka śmiertelności ogólnej biorców w okresie 1, 2 i 3 PChN, śmiertelności sercowo-naczyniowej tylko w stadium 1 i 2 PChN. Przeżycie pacjenta i przeszczepu w stadiach 4 i 5 nie różniły się pomiędzy grupami z PTA i bez PTA. Nie stwierdzono wpływu PTA na czynność nerki bez względu na stopień zaawansowania PChN. Metaanaliza 11 badań obserwacyjnych (11 632 biorców) opublikowana przez Kamara i Rostainga w 2012 roku wykazała, że PTA jest czynnikiem ryzyka utraty przeszczepu, natomiast wpływ na śmiertelność biocy zależy od kryteriów rozpoznania anemii i uwzględnienia dodatkowych czynników ryzyka.

Majernikowa i wsp. przeprowadzili prospektywną, dziesięcioletnią obserwację wpływu PTA występującej w pierwszych 6 miesiącach po transplantacji na przeżywalność biorców przeszczepu. Pacjentów podzielono na 3 podgrupy w zależności od stężenia Hb we krwi: bez niedokrwistości (Hb > 12,0 g/dl), umiarkowana (Hb 10-12 g/dl) i ciężka (Hb < 10 g/dl) oraz stratyfikowano w zależności od stadium PChN ocenianego wzorem CKD EPI: podgrupa PChN 1-2 i podgrupa PChN 3-5. Na śmiertelność biorców w stadium 1-2 PChN istotny wpływ miało występowanie łagodnej lub ciężkiej niedokrwistości a u biorców 3-5 PChN występowanie ciężkiej niedokrwistości. Wczesna umiarkowana niedokrwistość sześciokrotnie zwiększała ryzyko śmiertelności a ciężka niedokrwistość dziesięciokrotnie podczas 10-letniej obserwacji u biorców w stadiach 1-2 PChN. Zdaniem autorów leczenie wczesnej niedokrwistości u pacjentów w stadium 1-2 PChN może zmniejszyć ryzyko śmiertelności w odległym okresie po transplantacji.

Gafter-Gvill i wsp. z Izraela przeprowadzili retrospektywną analizę częstości występowania PTA po 6 miesiącach po KTx (51,3%) i po 2 latach (36,6%) oraz wpływu PTA na losy pacjenta i przeszczepu. Biocy z wczesną anemią mieli także niedokrwistość po 2 latach po KTx. Wczesna i późna niedokrwistość była związana z większą śmiertelnością w porównaniu z pacjentami bez PTA w ciągu 4 lat obserwacji. Pacjenci z późną PTA cechowali się pogarszaniem eGFR i ryzykiem utraty przeszczepu większym w porównaniu z chorymi bez PTA.

Japońskie Konsorcjum Akademickie opublikowało wyniki badania związku PTA z czynnością nerki przeszczepionej u 1307 biorców nerki obserwowanych przez średnio 7 lat. Niedokrwistość w ciągu 7 lat stwierdzono u 43,6% biorców, PTA miała związek z czynnością przeszczepu nerkowego. Spadek stężenia Hb w czasie był związany ze zwiększonym ryzykiem niewydolności przeszczepu (HR=1,83; p<0,001). Przeprowadzono analizę wpływu PTA w podgrupach eGFR powyżej i poniżej 45 ml/min/1,73 m². Siedmioletnia częstość utraty przeszczepu w grupie biorców z niedokrwistością i wyższym eGFR wynosiła 7,7%, a w grupie niższego eGFR wynosiła 19,9%. Autorzy zwracają uwagę, że niekorzystny wpływ PTA na losy przeszczepu był istotnie związany z gorszą funkcją nerki. W planowaniu terapii PTA należy uwzględnić nie tylko stężenie Hb we krwi, ale także eGFR.

Schechter A. i wsp. badali występowanie PTA i jej wpływ na przeżycie pacjentów i przeszczepu w retrospektywnej obserwacji u 1139 biorców nerki (w latach 2002-2016), którzy przeżyli z czynnym przeszczepem pierwsze 18 miesięcy po transplantacji. Anemię definiowano jako stężenie Hb we krwi poniżej 12 g/dL u kobiet i poniżej 13 g/dL u mężczyzn (kryteria WHO). Ciężką niedokrwistość rozpoznawano przy stężeniu Hb we krwi < 11 g/dL. Wczesna PTA była rozpoznawana przed upływem 1251 dni po KTx. W badanej kohorcie PTA stwierdzono u 412 (36,2%) biorców, a 134 (11,7%) z nich miało ciężką PTA. Wieloczynnikowa analiza wykazała istotny związek ciężkiej PTA z przeżywalnością pacjenta i przeszczepu we wczesnym okresie po KTx (3 lata) (HR= 6,26; p<0,001). PTA związana z AKI i ostrym odrzucaniem (11,9%) lub zakażeniem (16,7%) również miała związek z przebiegiem klinicznym w ciągu pierwszych 3 lat po KTx. Autorzy podsumowują, że PTA ma wpływ na przeżycie biocy i przeszczepu w ciągu pierwszych 3 lat po KTx. Ciężkość PTA nasila ten związek.

Autorzy australijscy Lim i wsp. przeprowadzili przekrojowe badanie występowania PTA u 336 biorców nerki po 6 i 12 miesiącach po KTx. Jako umiarkowaną/ciężką PTA uznano Hb < 11 g/dL. Częstość występowania umiarkowanej/ciężkiej PTA wynosiła 27,4% po 6 miesiącach oraz 15,2% po 12 miesiącach po KTx. Stwierdzono związek występowania PTA z gorszą czynnością przeszczepu, płcią żeńską, saturacją transferyny poniżej 10% i białkomoczem zarówno po 6, jak i po 12 miesiącach po transplantacji. Podanie dożylnie immuno-

globulin miało związek z PTA po 6 miesiącach. Zakażenia i proces ostrego odrzucania wpływały na wystąpienie PTA po 12 miesiącach. Autorzy nie znaleźli związku występowania PTA ze stosowaniem MMF, azatiopryny, inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokerów receptora angiotensyny lub walgancyklowiru. Zwracają uwagę na wpływ inhibitorów pompy protonowej na rozwój PTA (prawdopodobnie upośledzone wchłanianie żelaza), jednak w analizie wieloczynnikowej nie osiągnięto istotności statystycznej, jedynie w jednoczynnikowym modelu. W ciągu pierwszych 3 miesięcy 20% pacjentów otrzymało przetoczenia krwi. ESAs otrzymywało 17,3% chorych po 6 miesiącach i 7,3% po 12 miesiącach. Autorzy zwracają uwagę, że występowanie PTA jest związane ze stanem klinicznym a nie farmakoterapią.

Reasumując, przedstawione prace w zależności od badanych populacji, czasu obserwacji, okresu, w którym wykonano zabieg transplantacji, stosowanych kryteriów rozpoznania niedokrwistości przedstawiają odmienne wyniki, jednak większość wskazuje na istotny niekorzystny wpływ PTA na przeżycie biocy i przeszczepu nerki.

Leczenie PTA, wpływ na przeżycie biorców i czynność przeszczepu nerkowego

Leczenie preparatami stymulującymi erytropoezę (ESAs) należy rozpocząć po wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości i uzupełnieniu ewentualnych niedoborów żelaza. Wskazana jest modyfikacja leczenia immunosupresyjnego. Doniesienia o leczeniu ESA biorców przeszczepu nie są liczne, zwłaszcza w aspekcie badań randomizowanych. Mimo odmienności populacji biorców przeszczepu nerki, wytyczne KDIGO *Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients* z 2009 roku zalecają leczenie niedokrwistości w taki sam sposób jak w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek własnych. Zalecenia KDIGO *Kidney Disease Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease* z 2012 roku oraz ERBP *Position Statement* z 2013 nie uwzględniają w ogóle biorców nerki jak odrębnej grupy terapii. Podkreśla się także fakt, że PTA występuje w przebiegu przewlekłej choroby nerki przeszczepionej wcześniej i wyrównanie niedokrwistości może wymagać wyższych dawek ESAs ze względu na oporność związaną ze stosowanym leczeniem immunosupresyjnym.

W 2009 roku ukazała się publikacja Heninze i współpracowników oceniająca śmiertelność biorców nerki leczonych ESAs z powodu niedokrwistości. Do kohorty włączono 1794 biorców (1992-2004), którzy przeżyli co najmniej 3 miesiące po transplantacji. Średni czas obserwacji wynosił 5,6 lat. Leczenie ESAs otrzymywało 805 chorych, kryterium podania leku było stężenie Hb we krwi < 12,5 g/dl. 10-letnie przeżycie biorców było istotnie niższe w grupie leczonej ESAs w porównaniu z nieleczonymi (57% vs 78%). Po uwzględnieniu w analizie innych czynników ryzyka stwierdzono, że rosnące stężenie Hb we krwi > 12,5 g/

dl było związane ze wzrostem śmiertelności u leczonych ESAs i osiągnęło istotność przy stężeniu Hb we krwi 14,0 g/dl, ale nie dotyczyło to chorych nieleczonych ESAs, natomiast przy stężeniu Hb we krwi >14,7 g/dl pacjenci leczeni ESAs mieli większe ryzyko zgonu niż nieleczeni. Autorzy sugerują, że biorcy ze stężeniem Hb we krwi >12,5 g/dl nie powinni otrzymywać ESAs.

Pierwsze randomizowane badanie francuskie, o akronimie CAPRIT, wpływu całkowitej lub częściowej korekcji niedokrwistości przy pomocy epoetyny- β na czynność przeszczepu nerkowego opublikowano w 2012 roku. U 63 biorców założono całkowite wyrównanie niedokrwistości (Hb 13,0-15,0 g/dl), a u 62 biorców częściowe (Hb 10,5-11,5 g/dl). U włączonych do badania pacjentów stężenia Hb we krwi były niższe od 11,5 g/dl (wynosiły średnio 10,5 g/dl) i GFR < 50 ml/min/1,73 m². Po dwóch latach obserwacji stężenie Hb we krwi wynosiło odpowiednio 12,9 g/dl i 11,3 g/dl. Klirens kreatyniny obniżył się u chorych z całkowitym wyrównaniem niedokrwistości o 2,4 ml/min/1,73 m², a w grupie częściowej korekcji niedokrwistości o 5,9 ml/min/1,73 m² (p=0,03). Istotnie mniejsza liczba chorych osiągnęła schyłkową niewydolność przeszczepu (3 vs 13 p<0,01), przeżycie przeszczepu było istotnie lepsze w grupie całkowitej korekcji Hb we krwi w porównaniu z częściową (95% vs 80%). Częstość powikłań sercowo-naczyniowych była porównywalna. Stwierdzono także lepszą jakość życia pacjentów w grupie, w której uzyskano pełną korekcję niedokrwistości. ESAs otrzymywało 89,1% w grupie pierwszej i 60,9% w grupie drugiej, głównie raz w tygodniu, średnia tygodniowa dawka po 24 miesiącach wynosiła 5498 j. i 4595 j. Autorzy na podstawie otrzymanych wyników podkreślają, że wyniki badań w zakresie leczenia niedokrwistości w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek własnych nie powinny być przeniesione na populację biorców przeszczepu.

Grupa hiszpańska przedstawiła wyniki retrospektywnego badania leczenia niedokrwistości darbepoetyną alfa u biorców nerki we wczesnym okresie po transplantacji. Obserwowano 129 biorców nerki przez 9 miesięcy po transplantacji, w tym u 60 (46,5%) podano w pierwszym tygodniu po transplantacji darbepoetynę, średnie stężenie Hb we krwi wynosiło u nich 12,7 g/dl. Średnia dawka leku w pierwszym tygodniu wynosiła 56,0 μ g (20-120 μ g), lek podawano zgodnie z praktyką kliniczną i nie było to wskazanie wynikające z niedokrwistości przed przeszczepieniem. Niedokrwistość w pierwszym miesiącu występowała istotnie rzadziej w grupie leczonych darbepoetyną (25,0% vs 40,6%, p=0,045) natomiast już w drugim i szóstym miesiącu różnice te nie występowały. Nie wykazano różnic w częstości występowania opóźnionej czynności przeszczepu, jedynie w podgrupie chorych, którzy otrzymali nerki pobrane od dawcy po zatrzymaniu krążenia zaznaczyła się tendencja na korzyść darbepoetyny. Czynność nerki przeszczepionej i częstość występowania epizodów sercowo-naczyniowych była porównywal-

na pomiędzy grupami. Zdaniem autorów, podanie darbepoetyny jest u tych chorych uzasadnione ponieważ normalizuje niedokrwistość w pierwszym miesiącu i zmniejsza zapotrzebowanie na przetoczenia krwi.

Grupa niemiecka przedstawiła wyniki badania prospektywnego, obserwacyjnego leczenia niedokrwistości u biorców przeszczepów preparatem glikolu metoksy-polietylenowego erytropoetyny beta (CERA) podawanym raz w miesiącu. Badaniem objęto 279 biorców nerki, średnio 7,2 lat po transplantacji ze średnim eGFR 36,3 ml/min, 55 (19,7%) chorych otrzymało CERA *de novo*, u pozostałych była to kontynuacja CERA (16,1%) lub konwersja z innych preparatów ESAs (pacjenci leczeni około 20 miesięcy do konwersji). Punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających stężenie Hb we krwi 11-12 g/dl na każdej wizycie pomiędzy 7-9 miesiącem. Chorych obserwowano przez 15 miesięcy. Średnie stężenie Hb we krwi w czasie rozpoczęcia obserwacji wynosiło 11,1 g/dl, a następnie 11,5 g/dl po 7 miesiącach, 11,6 g/dl po 9 miesiącach, 11,4 g/dl po 15 miesiącach. Od 7 do 9 miesiąca stężenie Hb we krwi w granicach 11-12 g/dl obserwowano u 20,7%, a wartości 10-13 g/dl u 64,8%. Leczenie przerwano u 2,5% pacjentów z powodu działań niepożądanych. Podawanie CERA pozwoliło uzyskać stabilne stężenie Hb we krwi bez konieczności modyfikacji dawki u 43% stabilnych biorców. Lek podawany podskórnym raz w miesiącu przez samego pacjenta wydaje się optymalnym rozwiązaniem dla osób prowadzących po transplantacji normalne życie.

Również hiszpańska grupa *Anemia Trans Study* przedstawiła wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego leczenia niedokrwistości za pomocą CERA. Grupa badana objęła 318 biorców, 32 z nich bezpośrednio po przeszczepieniu i 286 w późniejszym okresie (44 - dotychczas bez ESAs a 242 chorych skonwertowanych z ESAs do CERA). Pacjenci leczeni bezpośrednio po przeszczepieniu odpowiedzieli wzrostem stężenia Hb we krwi w pierwszym miesiącu z 9,9 do 11,5 g/dl. Pacjenci nie leczeni wcześniej ESAs odpowiedzieli istotnym wzrostem Hb we krwi z 10,1 do 11,7 g/dl, 94,7% osiągnęło w ciągu 6 miesięcy obserwacji stężenie Hb we krwi >11,0 g/dl. U pacjentów po konwersji utrzymanie Hb we krwi w granicach 11-13 g/dl osiągnięto w takim samym odsetku jak przed konwersją (61% vs 62,4%). Średnia dawka CERA wynosiła bezpośrednio po przeszczepieniu 134,4 μ g, u chorych nie leczonych wcześniej ESAs 81,3 μ g, a u konwertowanych - 93,0 μ g. Leczenie CERA stosowano u biorców od 2 do 5 stadium PChN, najwięcej w 4 i 5 stadium, 86 -92 miesięcy po transplantacji, stężenie kreatyniny w surowicy w grupie nie leczonych wcześniej ESAs chorych wynosiło 2,5 mg/dl, a w grupie konwertowanej 2,0 mg/dl.

Badacze japońscy w trzyletnim randomizowanym badaniu klinicznym oceniali czy utrzymanie stałego wysokiego poziomu Hb (12,5-13,5 g/dl, n=64) w trakcie leczenia darbepoetyną alfa lub epoety-

ną beta pegylowaną spowolni progresję utraty funkcji przeszczepu w porównaniu z docelowymi niższymi stężeniami Hb we krwi (10,5-11,5 g/dl, n=63). Stężenie Hb we krwi wzrosło >12 g/dl po 3 miesiącach, osiągnęło docelowe wartości po 18 miesiącach. Po 36 miesiącach docelowe stężenia Hb we krwi wynosiły 12,8 \pm 0,7 g/dl w grupie badanej i 11,5 \pm 1,2 g/dl w grupie kontrolnej. Ubytek eGFR był istotnie większy w grupie niskich stężeń Hb we krwi (-5,1 \pm 9,5ml/min/1,73 m²) w porównaniu z grupą badaną wyższych stężeń Hb we krwi (-1,0 \pm 8,4ml/min/1,73 m²) (p=0,002). Jedynie u nielicznych chorych z grupy wyższych stężeń Hb we krwi wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe, nie obserwowano tych powikłań w grupie niskich stężeń Hb. Badanie wykazało, że wyrównanie PTA do docelowych wartości Hb (12,5-13,5 g/dl) spowalnia ubytek filtracji kłębuszkowej w 3-letniej obserwacji i jest bezpieczne.

Meta-analizę nefroprotekcijnego wpływu czynników stymulujących erytropozę przedstawił w 2017 roku Steve Elliott i wsp. ESAs mają poprawiać żywotność tkanki nerkowej poprzez bezpośrednią aktywację receptorów EPO na komórkach nerek i redukcję ich apoptozy lub pośrednio poprzez większą dostawę tlenu dzięki wzrostowi liczby erytrocytów zawierających hemoglobinę. Te działania mogłyby hamować progresję choroby nerek i poprawiać ich funkcję. Do analizy włączono 32 badania kontrolowane z zastosowaniem ESAs w 3 kategoriach: AKI (7 badań), biorcy nerki (7 badań) i pacjenci z PChN, niedializowani (18 badań). W żadnej kategorii nie uzyskano istotnego korzystnego wpływu stosowania ESAs na czynność nerek. U biorców nerki stosowanie ESAs nie wpłynęło na zmniejszenie częstości występowania DGF (opóźniona czynność przeszczepionej nerki) lub poprawę rocznego przeżycia przeszczepu. Ta metaanaliza nie wykazała korzystnego efektu nefroprotekcijnego ESAs. Autorzy podkreślają jednak małą liczebność grup z małą liczbą zdarzeń przyjętych jako punkt końcowy.

Podsumowanie

Niedokrwistość potransplantacyjna występuje u 30-50% biorców po upływie trzeciego miesiąca po transplantacji.

Patogeneza niedokrwistości jest złożona — najczęściej spowodowana jest upośledzoną czynnością przeszczepionej nerki lub/i stosowaniem leków immunosupresyjnych.

Niedokrwistość potransplantacyjna wywiera niekorzystny wpływ na przeżycie pacjentów i przeszczepów, jakość życia, zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Kontrowersyjne są wyniki badań oceniających wpływ leczenia ESAs na losy biorców i przeżycie przeszczepu. Jedno opublikowane badanie z randomizacją (CAPRIT) wskazało na korzystny wpływ korekcji niedokrwistości na czynność nerki przeszczepionej, drugie, japońskie wskazuje na utrzymanie wyższych docelowych wartości Hb dla spowolnienia ubytku filtracji kłębuszkowej.

Tabela 1

Przyczyny niedokrwistości potransplantacyjnej

Starszy wiek biorcy i dawcy
Pleć żeńska
Utrata krwi
Hemoliza
Nowotwory
Zapalenie i stres oksydacyjny
Infekcje wirusowe: <ul style="list-style-type: none"> • Parvovirus B19 • CMV • HHV 6
Upośledzona czynność nerki przeszczepionej (GFR): <ul style="list-style-type: none"> • ostra • przewlekła
Niedobór żelaza: <ul style="list-style-type: none"> • całkowity • czynnościowy (zapalenie, mocznicza)
Niedobór witaminy B ₁₂ , kwasu foliowego
Leki immunosupresyjne
Inhibitory ACE/ARBs
Inne leki (gancyklowir, trimetoprim/sulfametoksazol, lamivudyna, interferon, rybawiryna)

Tabela 2

Leki immunosupresyjne które mogą powodować niedokrwistość

Leki immunosupresyjne	Mechanizm działania
Leki przeciwo proliferacyjne <ul style="list-style-type: none"> • mykofenolan mofetylu • mykofenolan sodu Azatiopryna - niedokrwistość makrocytarna	Bezpośredni wpływ na proliferację komórek krwiotwórczych
Inhibitory mTOR - niedokrwistość mikrocytarna <ul style="list-style-type: none"> • syrolimus • ewerolimus 	Mechanizm niejasny

Piśmiennictwo:

- Bambola OF. Spectrum of anemia after kidney transplantation: pathophysiology and therapeutic implications. *Clin Transplant*. 2016; 30; 1185-1194.
- Budde K, Rath T, Kliem V. Anemia control in kidney transplant recipients using once-monthly continuous erythropoietin receptor activator: a prospective, observational study. *J Transplantation*. 2014; 1790705.
- Butler LM, Dzabic M, Bakker F, i wsp. Human cytomegalovirus inhibits erythropoietin production. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 2; 1669-1678.
- Choukroun G, Kamar N, Dussol B, i wsp. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23; 360-369.
- Eisenga MF, Minović I, Berger SP, i wsp. Iron deficiency, anemia, and mortality in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2016; 29; 1176-1183.
- Gafter-Gvili A, Ayalon-Dangur I, Cooper L, i wsp. Posttransplantation Anemia in Kidney Transplant Recipients. A retrospective cohort study. *Medicine*. 2017; 96; 32; e7735.
- Majernikova M, Rosenberger J, Prihodova I, i wsp. Posttransplant Anemia as a Prognostic Factor of Mortality in Kidney-Transplant Recipients. *Biomed Res Int*. 2017; 2017; 6987240.
- Okumi M, Okabe Y, Unagami K, i wsp. Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK). The interaction between post-transplant anemia and allograft function in kidney transplantation: The Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation-II study. *Clin Exp Nephrol*. 2019; 23; 1066-1075.
- Pascual J, Jimenez C, Franco A, i wsp. Early-onset anaemia after kidney transplantation is an independent factor for graft loss: a multicenter observational Cohort Study. *Transplantation*. 2013; 96; 717-725.
- Schechter A, Gafter-Gvili A, Shepshelovich D, i wsp. Post renal transplant anemia: severity, causes and their association with graft and patient survival. *BMC Nephrol*. 2019; 20; 51.
- Tsujita M, Kosugi T, Goto N, i wsp. The effect of maintaining high hemoglobin levels on long-term kidney function in kidney transplant recipients: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34; 1409-1416.
- Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, i wsp. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant*. 2003; 3; 835-845.

Tomasz Stompór

VIII. Przetoczenia krwi w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej

Od czasu ukazania się poprzedniego stanowiska Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego problem przetoczeń w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej nie był przedmiotem szczególnego zainteresowa-

nia badaczy – ukazało się jedynie kilka publikacji odnoszących się do tej kwestii. Najważniejsze z nich zostały omówione pod koniec tej części publikacji. Wobec braku istotnego przełomu wiodące grupy ekspertów międzynarodowych nie aktualizowały swoich stanowisk.

Zalecenia KDIGO i innych grup ekspertów dotyczące przetoczeń krwi w PChN

Kidney Disease Improving Global Outcomes odniosło się do zagadnień związanych z przetoczeniami krwi u chorych z PChN w 4 punktach:

- Przetoczeń należy unikać tam, gdzie to tylko możliwe, aby zmniejszyć zagrożenia związane z tą formą terapii.
- Zalecenia dotyczące unikania przetoczeń powinny dotyczyć w sposób szczególny pacjentów będących kandydatami do przeszczepienia nerki ze względu na uczulający wpływ tej formy leczenia, mogący wpływać w przyszłości na szansę dobrego doboru immunologicznego narządu do przeszczepienia.
- Istnieją szczególne sytuacje kliniczne, w których korzyści wynikające z przetoczenia krwi mogą przewyższać ryzyko z nim związane:
 - gdy leczenie ESAs jest nieskuteczne (np. w hemoglobinopatiach, uszkodzeniu szpiku kostnego, w oporności na ESAs);
 - gdy ryzyko stosowania ESAs przekracza spodziewane korzyści (np. u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową lub z przebytym udarem mózgu).

Decyzja o przetoczeniu w sytuacji, gdy niedokrwistość nie ma charakteru nagłego, nie powinna być podejmowana na podstawie arbitralnie ustalonego stężenia hemoglobiny, lecz na podstawie objawów wywołanych niedokrwistością.

Stanowisko ekspertów europejskich

Eksperci skupieni w grupie ERBP, powołując się na wytyczne *the American Association of Blood Bank* (AABB) dotyczące przyjęcia bardziej restrykcyjnych wskazań do przetoczeń, zaproponowali, aby rozważyć przetoczenie krwi u stabilnych hemodynamicznie, hospitalizowanych pacjentów ze stężeniem Hb we krwi $\leq 7,0$ g/dl (i Hb $\leq 8,0$ g/dl w okresie pooperacyjnym).

Uznano, aby w przypadku występowania chorób układu sercowo-naczyniowego należy rozważyć przetoczenie krwi u pacjenta hospitalizowanego przy stężeniu Hb we krwi $\leq 8,0$ g/dl (oraz w przypadku wystąpienia objawów niedokrwistości). Eksperti European Renal Best Practice (ERBP) zwrócili szczególną uwagę na ryzyko związane z nadmiernym gromadzeniem żelaza u chorych, u których powtarzalne transfuzje byłyby podstawą terapii niedokrwistości. Wskazali także na fakt, że długotrwałe leczenie niedokrwistości za pomocą powtarzalnych przetoczeń oznacza, iż pacjenci przez większość czasu leczenia mają suboptymalne stężenie hemoglobiny we krwi i wysokie ryzyko prze-

rostu lewej komory serca. Podobnie jak inne grupy ekspertów, odnieśli się także do ryzyka immunizacji. Warto podkreślić, że wytyczne AABB, do których nawiązali eksperci ERBP, zostały zaktualizowane w roku 2016. Wytyczne te w zasadzie pokrywają się z wcześniejszymi publikacjami, mówiąc o wskazaniu do transfuzji u stabilnych hemodynamicznie pacjentów przy obniżeniu się stężenia Hb we krwi poniżej 7 g/dl (poniżej 8 g/dl – u chorych poddawanych zabiegom ortopedycznym, kardiochirurgicznym, oraz z chorobami serca i naczyń). Co ciekawe, AABB uważa niższe zalecenia za uniwersalne, z wyłączeniem trzech grup pacjentów (co wynika z braku danych klinicznych): chorych z ostrym zespołami wieńcowymi, pacjentów ze znacząco małopłytkowością (leczonych z przyczyn onkohematologicznych, mających duże ryzyko krwawienia) oraz pacjentów z niedokrwistością przewlekłą, zależną od przetoczeń. Do tej ostatniej grupy chorych niewątpliwie część pacjentów z niedokrwistością nerkopochodną. Druga aktualna rekomendacja AABB dotyczy czasu przechowywania preparatów krwi: stwierdza ona dobitnie, że każdy preparat posiadający ważność jest równie bezpieczny (zatem przetwarzanie krwi krótko przechowywanej nie ma żadnych specjalnych zalet). Komentarz odnośnie tego zagadnienia zamieszczamy poniżej. Autorzy dodają także, że - wpisując się w restrykcyjne podejście do przetoczeń – u wielu chorych warto ograniczyć się do przetoczenia jednej jednostki, zamiast rutynowo przetaczać co najmniej dwie.

Stanowisko ekspertów brytyjskich (The Renal Association, akredytowane przez NICE - National Institute for Health and Care Excellence)

Te niezwykle pragmatyczne i bardzo lapidarne wytyczne dotyczące leczenia niedokrwistości nerkopochodnej ukazały się w czerwcu 2017 roku. Grupa ekspertów brytyjskich ograniczyła się do trzech punktów dotyczących przetoczeń (zalecenia 5.1. – 5.3. oryginalnego dokumentu):

- rekomenduje się, aby u pacjentów z PChN i niedokrwistością, zwłaszcza tych, dla których opcją terapeutyczną jest przeszczepienie nerki, unikać przetoczeń, jeżeli tylko to możliwe, z uwagi na ryzyko immunizacji,
- rekomenduje się, aby w przypadkach, w których przetoczenie jest niezbędne (zazwyczaj w przypadku ostrej hemolizy lub ciężkiej sepsy), przetaczać krew w oparciu o lokalne, uniwersalne wytyczne dotyczące przetoczeń (tj. bez specyficznych wskazań dla pacjentów z PChN)
- rekomenduje się, aby biocy przeczepów, osoby na liście biorców oraz pacjenci otrzymujący immunosupresję otrzymywali produkty krwiopochodne ujemne pod względem wzv E.

Jak widać, powyższe wytyczne nie wnoszą istotnych nowości do dotychczasowej praktyki, niemniej jednak przytoczamy je jako najnowsze.

Zagrożenia związane z przetoczeniami krwi

Do najważniejszych powikłań związanych z przetwarzaniem krwi należy zaliczyć:

- reakcje anafilaktyczne (1 epizod na 20 000 – 50 000 jednostek krwi);
- masywna, zagrażająca życiu hemoliza (1/1 500 000 – 2 000 000 jednostek);
- inne reakcje hemolityczne (1/6000 jednostek);
- ostre uszkodzenie płuc związane z przetoczeniem (TRALI, *transfusion-related acute lung injury* - 1/5000 – 1/12 000 jednostek);
- reakcje gorączkowe (1/50 – 300 jednostek);
- pokrzywka i inne odczyny skórne (1/250 jednostek).

Częstość niezgodności ABO/Rh przy przetoczeniu ocenia się na 1/15 000–40 000 transfuzji.

W związku z znacznymi postępami we wczesnej diagnostyce zakażeń wirusowych u dawców krwi ryzyko przeniesienia drogą transfuzji zakażeń krwiopochodnych jest istotnie mniejsze. Ryzyko zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), wirusami zapalenia wątroby typu C i typu B ocenia się na odpowiednio 1 na 1,5 - 3 milionów przetoczeń, 1 na 1 - 2 milionów przetoczeń i 1 na 0,8 – 1,2 mln. przetoczeń. Mniej niż 0,1% preparatów krwi zawiera kontaminację bakteryjną, natomiast ryzyko zgonu wywołanego posocznicą wtórną do przetoczenia ocenia się na 1 przypadek na milion przetoczeń. Przy przetwarzaniu dużych objętości preparatów krwiopochodnych może dojść do TACO (*transfusion associated circulatory overload*). Zdarza się ono w około 1% przetoczeń. Choć nie ma na to danych obiektywnych, można przypuszczać, że pacjenci dializowani (z oligurią lub anurią) mogą być bardziej podatni na takie powikłanie. Powszechna praktyka przetwarzania krwi podczas hemodializy pozwala uniknąć tego zjawiska przy „planowych” przetoczeniach; minimalizuje ona także ryzyko hiperkaliemii poprzetoczeniowej. Hiperkaliemia może być realnym zagrożeniem, zwłaszcza przy przetwarzaniu choremu dializowanemu dużych ilości krwi - stężenie potasu w „świeżym” preparacie koncentratu krwinek czerwonych wynosi bowiem około 4 mmol/l, natomiast pod koniec okresu przechowywania może wzrosnąć nawet do 50 mmol/l. U chorych dializowanych często sugeruje się wybór preparatów krótko przechowywanych, lecz obecny stan wiedzy nie stwarza mocnych podstaw dla takiej strategii.

Po opublikowaniu w 2015 roku zaleceń PTN, ukazało się kilka publikacji analizujących problem bezpieczeństwa przetoczeń w zależności od czasu przechowywania krwi. Za najbardziej doniosłą uznać należy pracę Heddl i wsp. opublikowaną w N Engl J Med., w której aż 20 858 pacjentów z różnymi wskazaniami do transfuzji (wyłącznie grup 0 i A), randomizowano do przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych o najkrótszym lub najdłuższym czasie przechowywania, dostępnych w banku krwi. Uzyskano w ten sposób grupy pacjentów, u których

przetaczano krew przechowywaną średnio przez 13 ± 7,6 dni oraz przez 23,6 ± 8,9 dni (ponad 10 dni różnicy; stąd ograniczenie badania do pacjentów grup 0 i A – w grupach B i AB nie było możliwe uzyskanie grup różniących się tak znacząco czasem przechowywania przetwarzanych preparatów). Badanie nie wykazało żadnych korzyści wynikających z zastosowania krwi przechowywanej krócej (tj. śmiertelności wewnątrzszpitalnej i czasu od przyjęcia do zgonu) zarówno dla całej grupy badanej, jak i chorych w podgrupach (OIOM, kardiochirurga, pacjenci z nowotworami). Wcześniej przeprowadzono nie mniej, niż 13 badań randomizowanych (największe liczyło 2412 pacjentów) oraz opublikowano kilka opartych o nie metaanaliz – jak dotąd nie wykazano korzyści wynikających ze stosowania krwi krócej przechowywanej. Na niekorzystny wpływ krwi długo przechowywanej na śmiertelność chorych, np. z chorobami serca i naczyń, wskazywały wcześniej badania obserwacyjne i rejestry transfuzjologiczne.

Jak zwracają uwagę autorzy kanadyjscy, problem ten nigdy nie został jednak poddany systematycznej analizie w grupie pacjentów z zaawansowaną lub skrytkową PChN. Bello i wsp. analizując praktyki przetwarzania krwi w 10 ośrodkach dializ w Kanadzie stwierdzili, że średni czas przechowywania koncentratu krwinek czerwonych przed przetoczeniem wynosił 24,9 ± 10 dni, przy czym był on statystycznie zmiennie krótszy w przypadku najpopularniejszej grupy krwi, 0 (22,1 ± 9,2 dni) w porównaniu do biorców z pozostałymi grupami krwi (nie-0; 28,2 ± 9,1 dni; p < 0,001) Autorzy nie przeanalizowali jednak wpływu czasu przechowywania krwi na ewentualne powikłania po przetoczeniu.

Przetaczanie krwi jako leczenie niedokrwistości u pacjentów z nowotworem lub przebytą chorobą nowotworową

Jak wspomniano powyżej, leczenie ESAs powinno być prowadzone ze szczególną ostrożnością u chorych z aktywną chorobą nowotworową (szczególnie, jeżeli przewidywane jest wyleczenie) oraz u pacjentów z nowotworem w wywiadzie. Mogłoby to oznaczać, że przetwarzanie krwi jest – poza nielicznymi wyjątkami – leczeniem z wyboru w leczeniu niedokrwistości u pacjentów z PChN i chorobą nowotworową przebytą lub aktywną (o ile jest szansa na wyleczenie). Na marginesie, w źródłach nie wymienia się okresu, jaki musi upłynąć od wyleczenia nowotworu, który pozwalałaby na stosowanie ESAs według zasad ogólnych.

Najnowsze, opublikowane w czerwcu 2019 wytyczne American Society of Clinical Oncology/American College of Hematology (ASCO/ACH) podzielają sformułowany powyżej pogląd, dodając jednak, że ESAs można oferować pacjentom z nowotworem wyłącznie wówczas, gdy niedokrwistość wynika z chemioterapii (są to wytyczne dla pacjentów z nowotworami ogółem, nie odnoszące się osobno do chorych z PChN). A zatem u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową ESAs stosować można tylko

wtedy, gdy spełnione są jednocześnie dwa warunki:

- a) pacjenci otrzymują chemioterapię;
- b) chemioterapia nie ma na celu wyleczenia nowotworu.

Wyjątkiem od tej reguły (tj. stosowania ESAs u pacjentów z nowotworem przy braku stosowania chemioterapii) jest wg ASCO/ACH leczenie zespołów mielodysplastycznych małego ryzyka. Poza tym wyjątkiem, ESAs nie powinny być stosowane do leczenia niedokrwistości u chorych z nowotworem nie otrzymujących chemioterapii paliatywnej. Identyczne stanowisko jak ASCO/ACH zajmują także eksperci FDA. Wytyczne KDIGO nie są zatem zgodne ze stanowiskiem ASCO/ACH, ponieważ nie wspominają wprost o konieczności podawania chemioterapii, jako warunku stosowania ESAs.

Eksperti ASCO/ACH wskazują także konieczność szybkiego rozpoznawania oporności na ESAs i odstawiania tych preparatów, gdy po 6 - 8 tygodniach nie dojdzie do wzrostu stężenia Hb o 1 - 2 g/dl i/lub nie zmniejszy się zapotrzebowanie na transfuzje.

Zdaniem ekspertów zwiększone ryzyko progresji chorób nowotworowych, a zwłaszcza powikłań zakrzepowo-zatorowych u osób z chorobą nowotworową leczonych ESAs udowodniono jedynie w przypadkach, w których dążono do uzyskania „wysokich” prawidłowych wartości Hb (> 13 g/dl) i stosowano duże dawki ESAs (trudno bowiem, zwłaszcza w przypadku powikłań zakrzepowo - zatorowych, oddzielić wpływ ESAs *per se* od wpływu wysokich wartości Hb i Hct). Ponadto nie ma danych pozwalających na porównanie ryzyka związanego z powtarzaniem przetoczeniami krwi ze stosowaniem małych dawek ESAs i wpływem tych dwóch strategii na przeżycie chorych z zaawansowaną PChN i nowotworem aktywnym lub przebyłym. Stąd można spotkać się ze stanowiskiem, że u chorych z wywiadem w kierunku choroby nowotworowej uznanej za wyleczoną, a nawet u pacjentów z aktywnym nowotworem, nie otrzymujących chemioterapii a wymagających licznych przetoczeń można stosować ESAs w dawce pozwalającej na osiągnięcie stężenia Hb we krwi w granicach 10 g/dl przy intensywnym monitorowaniu. Podkreśla się rolę uzupełnienia żelaza w leczeniu niedokrwistości u pacjentów z nowotworami (i współistniejącą PChN). Jak zawsze w przypadku tego rodzaju kontrowersji podkreśla się konieczność rozważenia korzyści i potencjalnych zagrożeń wynikających zarówno z przetoczeń, jak i stosowania ESAs.

Wpływ zmian w wytycznych dotyczących leczenia niedokrwistości nerkopochodnej na trendy dotyczące transfuzji u chorych z PChN

Przedmiotem kilku publikacji, jakie ukazały się po roku 2015 jest analiza wpływu zmian w wytycznych dotyczących leczenia niedokrwistości nerkopochodnej (w tym zwłaszcza - zmian w docelowych wartościach Hb) na praktyki przetaczania krwi. Autorzy wskazują, że wiarygodne analizy

są bardzo trudne do przeprowadzenia ze względu na nieprecyzyjne „kodowanie” przyczyny przetoczenia, a więc trudności z rozróżnieniem pomiędzy przetoczeniem z powodu niedokrwistości nerkopochodnej od przetoczenia z innych przyczyn (np. chirurgicznych, krwawienia z przewodu pokarmowego itp.). Ponadto w USA na zmiany wytycznych wynikające ze ściśle medycznych przesłanek nałożyły się zmiany zasad finansowania leczenia niedokrwistości (i dializoterapii w ogóle). Tzw. *bundle payment* wprowadzony w USA w roku 2011 pokrywa łącznie koszty leczenia nerkozastępczego (w tym - terapii żelazem i ESAs), podczas, gdy koszty przetoczeń krwi nadal można rozliczać osobno. Powszechnie odstępuje się także od przetaczania krwi w stacjach dializ - transfuzje w szpitalu to dodatkowa okazja do „pozbycia się” kosztów z nią związanych. Te uwarunkowania mogą sprzyjać częstszemu wyborowi przetoczeń ze wskazań pozamedycznych.

Cytowana powyżej publikacja z Kanady wskazuje, że w pierwszym roku leczenia nerkozastępczego co najmniej jedno przetoczenie otrzymuje 30% chorych dializowanych, przy czym zaznacza się tu bardzo znaczna różnica pomiędzy okresem pierwszych 90 dni i pozostałymi miesiącami. Zapotrzebowanie na transfuzję w pierwszych trzech miesiącach leczenia wyniosło w analizowanej grupie pacjentów z 10 ośrodków dializ 148,4 przetoczeń (1 lub więcej jednostek) na 100 pacjentów w przeliczeniu na 1 rok, podczas, gdy w miesiącach 4 - 12 po rozpoczęciu dializ - 62,6 przetoczeń u 100 pacjentów w ciągu roku. Krew przetaczano przy wartości Hb oscylującej w przedziale 7,53 - 7,86 g/dl i w większości przypadków (92,2%) kierowano się samą wartością Hb, a nie objawami klinicznymi.

Dane amerykańskie (analiza Medicare za lata 2007 - 2011; publikacja w roku 2015) wskazują, że wraz ze spadkiem dawek i częstości podawania ESA oraz spadkiem wartości Hb zapotrzebowanie na przetoczenia wzrosło w opisywanym okresie o 22,9% u chorych dializowanych otrzewnowo i o 26,3% u chorych hemodializowanych (wynosząc w roku 2011 odpowiednio, 3 przetoczenia na 100 pacjentów na miesiąc i 3,3 przetoczenia na 100 pacjentów na miesiąc). Podobną analizę (praktyka w leczeniu niedokrwistości w latach 2000 - 2011; dane Medicare) przeprowadzono także dla chorych hemodializowanych z nowotworami. Stwierdzono, że do roku 2002 rósł odsetek pacjentów otrzymujących ESAs, a do roku 2004 - dawki ESAs u tych, którzy otrzymywali te preparaty; do roku 2004 obserwowano także wzrost średniej Hb u pacjentów otrzymujących ESAs. Później, tj. po roku 2002 - 2004, obserwowano stały spadek tych wskaźników, obserwując jednocześnie wzrost liczby przetoczeń krwi: w roku 2000 otrzymało je 6,3% chorych z nowotworami, a w roku 2011 - 11,7% (zapotrzebowanie na transfuzje było wyższe u pacjentów z nowotworami krwiopochodnymi w porównaniu do pozostałych nowotworów).

Przetoczenia krwi u pacjentów z niedokrwistością nerkopochodną w dobie zagrożeń epidemicznych

Pandemia SARS-CoV-2 każe spojrzeć na problem przetoczeń u pacjentów z zaawansowaną PChN w nowym świetle. Wydaje się, że doświadczenie nabyte podczas tej pandemii dodatkowo wzmacnia zwolenników restrykcyjnego podejścia do transfuzji - dokonywanego u objawowych pacjentów lub przy wystąpieniu „ostrzych” wskazań do przetoczenia. Być może jest także „wymuszonym” argumentem na rzecz ostrożnego, lecz częstszego stosowania ESAs w miejsce przetoczeń u pacjentów z aktywną lub przebytą chorobą nowotworową (wobec braku jednoznacznych dowodów na rzecz szkodliwości stosowania niskich dawek leków z tej grupy i wartościach oscylujących wokół 10 g/dl). Zmniejszona dostępność dawców krwi skutkująca jej pogłębiającym się deficytem, niemożność przeprowadzania ratujących życie zabiegów wobec jej braku oraz nowe, nie w pełni dziś zdefiniowane zagrożenia związane z transmisją wirusa, a tym samym - ryzyko dla dawców i biorców mogą stanowić kolejne przesłanki do ograniczania roli transfuzji w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej.

Piśmiennictwo:

1. Bello AK, Ribic CM, Cournoyer SH, i wsp. Transfusion Management of Incident Dialysis Patients in Canada: A Prospective Observational Study. *Can J Kidney Health Dis.* 2018; 5; 2054358118778564.
2. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, i wsp. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2019; 37; 1336-1351.
3. Butler AM, Kshirsagar AV, Olshan AF, i wsp. Trends in Anemia Management in Hemodialysis Patients 42; 206-215.
4. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, i wsp. A. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA.* 2016; 316; 2025-2035.
5. Eikelboom JW, Cook RJ, Liu Y, Heddle NM. Duration of red cell storage before transfusion and in-hospital mortality. *Am Heart J.* 2010; 159; 737-743
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA. Aktualizacja z 29 kwietnia 2020
7. Food and Drug Administration. Updated Information for Blood Establishments Regarding the Novel Coronavirus Outbreak: Aktualizacja z 11 maja 2020
8. Heddle NM, Cook RJ, Arnold DM, i wsp. Effect of Short-Term vs. Long-Term Blood Storage on Mortality after Transfusion. *N Engl J Med.* 2016; 375; 1937-
9. Mikhail A, Brown C, Williams JA, i wsp. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol.* 2017; 18; 345.
10. Thavarajah S, Choi MJ. The Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients With CKD and Cancer: A Clinical Approach. *Am J Kidney Dis.* 2019; Nov 74(5); 667-674.
11. Wetmore JB, Peng Y, Monda KL, i wsp. Trends in anemia management practices in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis: a retrospective cohort analysis. *Am J Nephrol.* 2015; 41(4-5); 354-361

- World Health Organization. Interim guidance 20 March 2020. Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19). Aktualizacja z 10 lipca 2020

Andrzej Więcek

IX. Co zmienia w leczeniu niedokrwistości w chorobach nerek doustne leki hamujące aktywność hydroksylazy prolilowej ?

Stosowanie czynników stymulujących erytropoezę (ESAs) jest obarczone licznymi ograniczeniami takimi jak nadal wysoka cena tych leków, konieczność przechowywania w niskiej temperaturze, pozajelitowa droga podawania oraz zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych przy nadmiernym wzroście stężenia Hb we krwi. Badania podstawowe nad reakcją organizmu w warunkach hipoksemii, za które w 2019 roku dwóch Amerykanów William G. Koelin Jr i Gregg L. Semenza oraz Brytyjczyk sir Peter J. Ratcliff otrzymali nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii, umożliwiły syntezę cząsteczek, które zapobiegają biodegradacji cytoplazmatycznego czynnika transkrypcyjnego HIF α (hypoxia inducible factor α), wytwarzanego przez większość komórek organizmu i odpowiedzialnego za zwiększenie ekspresji tzw. genów tlenozależnych, w tym również genu dla erytropoetyny (EPO). Proces ten został już dobrze poznany i przebiega w następujący sposób: w warunkach normoksemii, 3 podjednostki HIF α (HIF-1 α , HIF-2 α i HIF-3 α) są szybko rozkładane przy udziale białka VHL (von Hippel-Lindau), które ułatwia proces przyłączenia ubikwityny i transportu do proteosomów, gdzie HIF α ulega biodegradacji. W warunkach niedoboru tlenu (hipoksja) dochodzi do stabilizacji podjednostki HIF, która ulega dimeryzacji z HIF β . Kompleks HIF β uczestniczy w regulacji ekspresji genów zależnych od hipoksji, w tym aktywacji transkrypcji genu EPO. Biodegradacja HIF w warunkach prawidłowego dostarczenia tlenu do tkanek jest regulowana przez proces hydroksylacji reszt prolinowych HIF. Ta reakcja jest katalizowana przez swoistą hydroksylazę prolilową. W ostatnich latach poznano wiele drobnocząsteczkowych związków, które hamując aktywność hydroksylazy prolilowej zmieniają reakcję organizmu w kierunku podobnym jak w przypadku hipoksji. Dochodzi wówczas do zwiększonej ekspresji wielu dziesiątków (a może i setek) genów, które aktywują szlaki metaboliczne mające zapobiegać skutkom niedoboru tlenu w tkankach – w tym także dochodzi do wzrostu syntezy EPO w nerkach i w wątrobie. W następstwie stosowania inhibitorów hydroksylazy prolilowej (PHI) oprócz wzrostu syntezy EPO, obserwuje się również zwiększenie wchłaniania żelaza w przewodzie pokarmowym, wzrost ekspresji receptora dla EPO w tkankach oraz wzrostu liczby receptorów dla transferyny na proerytocytach, co umożliwi wykorzystanie żelaza przez te komórki w procesie erytropoezy.

PHI wywierają również pośredni wpływ hamujący na wydzielanie hepcydyny w wątrobie. W procesie erytropoezy (znacznie zwiększonej po zastosowaniu PHI) dochodzi do wydzielania erytroferonu (ERFE), hormonu który w wątrobie przyczynia się do hamowania wytwarzania hepcydyny. Powyższe mechanizmy działania PHI wskazują, że cząsteczki te mogą wpływać stymulująco na erytropoezę na drodze wielu mechanizmów, między innymi zwiększania stężenia EPO w surowicy (ale w granicach zbliżonych do poziomów fizjologicznych, w odróżnieniu od bardzo wysokich i niefizjologicznych stężeń EPO w surowicy obserwowanych po stosowaniu ESAs) oraz zwiększenia wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego i wykozystania tego pierwiastka w procesie erytropoezy (nawet w przypadku współistniejących stanów zapalnych). Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że PHI ze względu na swoją stosunkowo prostą budowę mogą być podawane doustnie i nie wymagają przechowywania w warunkach niskich temperatur (jak to ma miejsce w przypadku ESAs). Ponadto drobnocząsteczkowa struktura PHI może sugerować, że leki te będą tańsze niż ESAs, których wytwarzanie jest oparte o technologie inżynierii genetycznej.

Aktualnie prowadzone są badania kliniczne (część z nich została już zakończona) z zastosowaniem kilku, podawanych doustnie preparatów PHI: wadadustatu (AKB-6548), daprodustatu (GSK-1278863), roksadustatu (FG-4592) i molidustatu (BAY 85-3934), enarodustatu (JTZ-951).

Najbardziej zaawansowane są badania trzech doustnych czynników stymulujących erytropoezę:

Roksadustat: zakończone badania 3 fazy u chorych dializowanych i w okresie nie wymagającym dializoterapii. Preparat zarejestrowany już w Chinach (dla chorych niedializowanych i dializowanych) i w Japonii (dla chorych dializowanych). Oczekuje na rejestrację przez FDA i EMEA.

Wadadustat: zakończone badania 3 fazy u chorych dializowanych (u chorych rozpoczynających dializy i w okresie odległym dializoterapii) oraz u chorych nie wymagających dializoterapii.

Daprodustat: zakończone badania 3 fazy u chorych dializowanych (u chorych rozpoczynających dializy i w okresie odległym dializoterapii). U chorych nie wymagających dializoterapii – badanie 3 fazy w toku. Preparat zarejestrowany w Japonii.

Opublikowane wyniki badań z zastosowanie PHI są bardzo zachęcające i wskazują na wysoką skuteczność tych cząsteczek w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej (uzyskane wyniki nie są gorsze, a niekiedy nawet lepsze w porównaniu do dotychczas stosowanych ESAs). Dodatkowo, bardzo ważna jest ocena bezpieczeństwa w związku ze zastosowaniem tych cząsteczek w szerokiej praktyce klinicznej, szczególnie uwzględniając fakt, że PHI mogą zwiększać ekspresję bardzo licznych genów z potencjalnie niekorzystnymi następstwami.

Piśmiennictwo:

- Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y. i wsp. Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator (darbepoetin alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(7): 1628-1639.
- Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, i wsp. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2021; 99: 1280-1295.
- Chen N., Hao C., Peng X. i wsp. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1001-1010.
- Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, i wsp. Vadadustat in Patients with Anemia and Non-Dialysis-Dependent CKD. *N Engl J Med.* 2021; 384(17):1589-1600.
- Coyne D W, Roger S R, Shin S K. i wsp. Roxadustat for CKD-related Anemia in Non-dialysis Patients. *Kidney Int. Rep.* 2020; 6(3): 624-635
- Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, i wsp. Safety and efficacy of Vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2021; 384(17): 1601-1612
- Fishbane S. El-Shahawy, Pecoits-Filho R. i wsp., Roxadustat for treating anemia in patients with CKD not on dialysis: Results from a randomized phase 3 study. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32(3): 737-755.
- Gupta N., Wish J. B. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69(6): 815-826.
- Kurata Y., Tanaka T. Nangaku M. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor in the treatment of anemia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol. Hypertens.* 2020; 29: 414-422.
- Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12(3): 157-168.
- Provenzano R, Shutov E, Ereemeeva L, i wsp. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; w druku
- Singh AK, Blackorby A, Cizman B, i wsp. Study design and baseline characteristics of patients on dialysis in the ASCEND-D trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; w druku
- Shutov E, Sulowicz W, Esposito C, i wsp. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2021; w druku

Ryszard Gellert

X. Leczenie niedokrwistości w ramach „Koordynowanej opieki nefrologicznej”

Leczenie niedokrwistości powinno odbywać się zgodnie z aktualnymi zaleceniami krajowymi, a w przypadku ich braku zaleceniami europejskimi i światowymi. Wytyczne te dają lekarzom pogląd, w jaki sposób uzyskiwać najkorzystniejszy dla pacjenta wynik leczenia. Określają one kolejność trzech etapów dochodzenia do kontroli niedokrwistości – po pierwsze zniwelować utratę erytrocytów, po drugie uzupełnić niedobory pierwiastków i substancji niezbędnych do erytropoezy, po trzecie – tylko jeśli dotychczasowe postępowanie nie przyniosło oczekiwanego efektu, podać egzogenne czynniki

stymulujące erytropoezę (ESA). Dróg do pożądanego celu wskazanego w wytycznych jest wiele, i to pacjent wraz z lekarzem, a nie urzędnik, muszą wytyczyć tę najkorzystniejszą w danych warunkach finansowania. Obecnie, możliwości spełnienia kryteriów jakościowych leczenia niedokrwistości jakie sugerują wspomniane wytyczne tylko częściowo zależą od wysiłku nefrologów. Poprawa tej sytuacji leży w interesie nie tylko pacjentów, ale również systemu opieki zdrowotnej, a zatem i społeczeństwa.

Częstość występowania w Polsce niedokrwistości u chorych z PChN

Powszechnie wiadomo, że spośród 4,2 mln Polaków (13% dorosłych) z przewlekłą chorobą nerek tylko 5% (200 tysięcy) znajduje się pod opieką Poradni Nefrologicznych. Ponadto 0,5% jest leczonych dializami (21 tysięcy). Niedokrwistość występuje u 15,4% tej populacji (u 647 tysięcy osób), głównie w zaawansowanym jej stadium. Niestety, 95% chorych na PChN nie wie o swojej chorobie, a tym samym nie wie o konieczności leczenia niedokrwistości. Najistotniejszą przyczyną tego stanu rzeczy wydaje się być mała rozpoznawalność PChN w Polsce.

Podobny jak w Polsce problem leczenia niedokrwistości w PChN występuje też w innych krajach - na przykład w badaniu NHANES 2007-2010 podano, że w USA niedokrwistość w przewlekłej chorobie nerek jest leczona tylko u 22,8% pacjentów, a mediana czasu od rozpoznania niedokrwistości do rozpoczęcia leczenia ESA wynosi 138 dni (około 20 tygodni, co odpowiada 4,5 miesiącom). Niestety, częstość występowania niedokrwistości nerkopochodnej w polskiej populacji nie jest znana. Można ją jednak oszacować korzystając z danych z innych krajów.

W USA w zaawansowanej PChN (stadium 4 i 5) niedokrwistość stwierdza się u 50% pacjentów, w tym 31% stanowią pacjenci otrzymujący leczenie (odpowiednio 20,7% i 43,0% w fazie 4. i 5.), z czego 7,1% wymaga podania ESA. Ponieważ w tym stadium znajduje się 0,5% dorosłej populacji Polski (164 000 osób) to leczenia niedokrwistości może wymagać - zakładając rozkład podobny do populacji amerykańskiej - co najmniej 25420 osób, z których 1800 wydaje się wymagać leczenia ESA.

Jednocześnie w 3 fazie PChN jest w USA co drugi pacjent, w tym 17,4% osób ma niedokrwistość, która wymaga leczenia ESA u 26,5% pacjentów. Przenosząc ten rozkład na populację Polski można ocenić, że leczenia wymagałoby dodatkowe 96,8 tysiąca osób, w tym 6875 może wymagać leczenia egzogennymi czynnikami stymulującymi erytropoezę. Wskutek małej, pięcioprocentowej, wykrywalności można ocenić, że w Polsce powinno być aktualnie leczonych odpowiednio 4840 i 344 takich osób.

Łącząc wyniki powyższych estymacji można ocenić, że wśród dorosłych w Polsce, u których eGFR jest mniejsze niż 60 ml/min/1,73m² osób z niedokrwistością

może być 30260 osób (25420 + 4840), z których ESA powinny otrzymywać 2144 osoby (1800 +344). Tymczasem w programach leczenia niedokrwistości u pacjentów z niewydolnością nerek finansowanych przez NFZ terapię ESA otrzymuje tylko 1500 osób. Przyczyny tej rozbieżności z pewnością wymagają wyjaśnienia, choć najłatwiej przyjąć założenie o zbyt późnym objęciu opieką nefrologiczną, bardziej rygorystycznym niż w USA podejściu do wskazań do leczenia ESA lub większej w Polsce skuteczności diagnozowania i leczenia substytucyjnego niedokrwistości u osób z PChN.

Uwagę zwraca też fakt, że skoro odsetek wszystkich osób z PChN, które mają niedokrwistość wynosi w USA 15,4%, to w Polsce - jeśli przyjąć podobny do amerykańskiego rozkład leczenia niedokrwistości - niedokrwistość może mieć nawet 647 tysięcy dorosłych z przewlekłą chorobą nerek, a leczenia niedokrwistości może wymagać 147,5 tysiąca osób, w tym terapii ESA 10,5 tysiąca osób. Oznaczałoby to, że penetracja opieki nefrologicznej w Polsce wynosi 14% (1,5 tysiąca leczonych ESA wobec 10,5 tysiąca wymagających tego leczenia), a 86% chorych z PChN może nie otrzymywać należytej opieki medycznej.

Leczenie niedokrwistości obecnie i w ramach koordynowanej opieki nefrologicznej

Przyczyny rozbieżności między oszacowanym powyżej na podstawie danych z USA zapotrzebowaniem na leczenie niedokrwistości w PChN w Polsce a liczbą rzeczywiście leczonych w programach terapeutycznych NFZ nie są jasne, choć mogą - poza wskazanymi wcześniej - przynajmniej częściowo, odzwierciedlać odmienny rozkład osób w poszczególnych stadiach niedokrwistości, różnice etniczne, czy sposób finansowania leczenia w obu krajach. Niestety, dane z Włoch wydają się potwierdzać zbyt małą liczbę osób otrzymujących ESAs w Polsce, co może, ale nie musi być spowodowane zbyt krótkim czasem opieki nefrologicznej w następstwie późnego kierowania do niej przez lekarzy rodzinnych, diabetologów i kardiologów.

Stan ten można poprawić zwiększając dostępność do opieki nefrologicznej. Dostępność ta jest obecnie zadowalająca tylko w części powiatów, ponieważ w większości powiatów liczba poradni nefrologicznych i leczących tam lekarzy jest zbyt mała. Utrudniony dostęp do opieki nefrologicznej w żaden sposób nie usprawiedliwia jednak tego, że ponad połowa pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze nie miała nigdy wcześniej rozpoznanej choroby nerek, mimo wieloletniego leczenia u różnych specjalistów.

Brak aktywnego podejścia do dyspensaryzacji dorosłych z chorobami układu moczowego powoduje, że pacjenci z przewlekłą chorobą nerek kierowani są do opieki nefrologicznej głównie w ostatnich 11 miesiącach przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego. Wydaje się, że jest to okres zwykle wystarczający do

uzupełnienia niedoborów żelaza i witamin, ale zbyt krótki by skutecznie leczył tych, którzy wymagają wdrożenia leczenia ESA.

Nie ulega zatem wątpliwości, że obecny model świadczeń nefrologicznych nie w pełni zaspokaja potrzeby właściwej terapii niedokrwistości w przebiegu PChN. Wydaje się, że główną tego przyczyną jest zbyt późne kierowanie pacjentów do nefrologa, co sprawia, że czas pod opieką nefrologa wystarcza jedynie na uzupełnienie stwierdzonych niedoborów żelaza i witamin, a pacjent uzyskuje pełne spektrum terapii niedokrwistości dopiero w trakcie leczenia dializami.

Koordynowana opieka nefrologiczna ma ten niekorzystny stan zmienić. Jej założeniem jest stworzenie mechanizmu finansowego, który wprowadza odpłatność *per capita* zamiast dotychczasowej *fee for service*. Ośrodek leczący ma otrzymywać, jak lekarz rodzinny, kwotę miesięczną na leczenie pacjentów. Ustalono zostały normy jakości, zgodne z wytycznymi, natomiast lekarzowi pozostawi się dobór środków do osiągnięcia tych celów. Innymi słowy płatnik finansuje usługę i wynik leczenia, a nie tylko usługę. Mechanizm płacenia przewiduje też premiowanie za osiąganie dobrych wyników.

Dzięki niewielkiemu, dodatkowemu finansowaniu ośrodek powinien umożliwić dostęp do dietetyka, rehabilitanta i psychologa, a także zapewnić sprawną współpracę ze specjalistami innych dziedzin lekarskich, w tym przede wszystkim chirurgii naczyniowej, kardiologii, hematologii i reumatologii. Należy się tym samym spodziewać zmniejszenia zapotrzebowania na usługi w ramach hospitalizacji na rzecz zwiększenia liczby świadczeń ambulatoryjnych - w tym badań obrazowych. Te same zasady mają obowiązywać w leczeniu dializami - wybór metody leczenia będzie zależał od potrzeb pacjenta, a nie kontraktu określanego przez NFZ, bowiem finansowanie dializ otrzewnowych, hemodializ i hemodiafiltracji on-line będzie identyczne. Wdrożenie opieki koordynowanej przyniesie wydłużenie czasu pod opieką nefrologa, spowoduje wcześniejsze wdrożenie właściwych terapii - nie tylko niedokrwistości - oraz znieśnie biurokratyczne obciążenia jakie niosą programy leczenia, zwłaszcza leczenia niedokrwistości. Ułatwienia obejmą także parenteralne podawanie preparatów żelaza. Koordynowana opieka nefrologiczna - pełniejsza i wcześniejsza - pozwoli tym samym na szybsze rozpoznawanie i leczenie przyczyn niedokrwistości, a tym samym na szybkie niwelowanie zagrożeń jakie ona sprawia. Uzyskany zostanie w ten sposób system w pełni zorientowany na potrzeby pacjenta, w tym na wczesną diagnostykę i leczenie substytucyjne niedokrwistości, która istotny problem stanowi już w grupie osób z eGFR<45ml/min/1,73m².

Piśmiennictwo:

1. Stauffer M.E., Fan T., Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States, *PLoS One*, 2014; 9(1):e84943.

Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w sprawie leczenia niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek, w roku 2021

DIAGNOSTYKA NIEDOKRWISTOŚCI W PRZEWLEKŁEJ CHOROBIE

- Definicja niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek:
Grupa ekspertów przyjęła kryteria European Renal Best Practice (ERBP) w celu rozpoznania niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek tj.: stężenie hemoglobiny we krwi <13,5 g/dl u dorosłych mężczyzn w wieku do 70 lat a <13,2 g/dl u mężczyzn w wieku >70 lat i <12,0 g/dl u dorosłych kobiet niezależnie od wieku.
- U chorych z PChN i niedokrwistością należy wykonać następujące badania w ramach tzw. diagnostyki wstępnej:
 - morfologia krwi z rozmazem (metodą automatyczną)
 - wskazniki krwinek czerwonych: średnia objętość krwinki czerwonej (MCV) i średnia zawartość hemoglobiny w krwince (MCH)
 - bezwzględna liczba retykulocytów
 - stężenie ferrytyny w surowicy
 - stężenie żelaza w surowicy i TIBC w celu obliczenia stopnia wysycenia transferyny żelazem (TSAT)
 - stężenie witaminy B₁₂ w surowicy
 - stężenie kwasu foliowego w surowicy.
- Częstość wykonywania badań morfologii krwi:
Chorzy z PChN w stopniu 1-2 bez wcześniej rozpoznanej i leczonej niedokrwistości
 - badania zgodnie z potrzebami klinicznymi (bez określenia częstości)Chorzy z PChN w stopniu 3 bez niedokrwistości
 - badanie morfologii krwi co 12 miesięcy lub częściejChorzy z PChN w stopniu 4-5 jeszcze niedializowani bez niedokrwistości
 - badanie morfologii krwi co 6 miesięcy lub częściejChorzy z PChN w stopniu 5 już dializowani bez niedokrwistości
 - badanie morfologii krwi co 1 miesiącChorzy z PChN z rozpoznaną niedokrwistością nieleczeni dotychczas czynnikami erytropoetycznymi
 - badania zalecane zgodnie z potrzebami klinicznymi (bez określenia częstości)Chorzy z PChN stopnia 3-5 (jeszcze niedializowani) i stopnia 5 (dializowani otrzewnowo)
 - badanie co 3 miesiące lub częściejChorzy z PChN stopnia 5 (hemodializowani)
 - badanie co 1 miesiąc

OCENA NIEDOBORÓW I LECZENIE PREPARATAMI ŻELAZA W PRZEWLEKŁEJ CHOROBIE NEREK

- Zgodnie z zaleceniami KDIGO u chorych z PChN i niedokrwistością (niezależnie od wieku i stadium PChN) należy wykonać następujące badania laboratoryjne odnośnie gospodarki żelazowej:
 - Morfologia krwi obwodowej, wraz ze stężeniem hemoglobiny, liczbą erytrocytów, objętość krwinki czerwonej-MCV, zawartość hemoglobiny w krwince - MCH (ocena rodzaju niedokrwistości),
 - Odsetek retykulocytów (ocena aktywności erytropoetycznej),
 - Stężenie ferrytyny w surowicy (ocena zasobów żelaza),
 - Wysycenie transferyny żelazem (TSAT),
- U chorych z PChN przed rozpoczęciem leczenia ESAs należy dążyć do wyrównania niedoboru żelaza w organizmie. W tym celu stężenie ferrytyny w surowicy powinno być wyższe od 100 ng/ml u niedializowanych, wyższe od 200 ng/ml u hemodializowanych, a wysycenie transferyny żelazem (TSAT) większe od 20%
- Dostępne badania kliniczne u chorych z PChN wskazują na korzystniejszy efekt preparatów żelaza podawanych dożylnie niż drogą doustną.
- Bezpieczeństwo dużych dawek żelaza podawanego dożylnie zostało potwierdzone w badaniu PIVOTAL, ale konieczne są dalsze długotrwałe badania u chorych z PChN.

LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI U CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ CHOROBY NEREK LECZONYCH ZACHOWAWCZO (W OKRESIE NIE WYMAGAJĄCYM JESZCZE LECZENIA NERKOZASTĘPCZEGO)

U wszystkich chorych z PChN nie wymagających leczenia nerkozastępczego i stężeniem Hb we krwi < 11,0 g/dl należy przeprowadzić diagnostykę przyczyn niedokrwistości

- W przypadkach stwierdzenia niedoboru żelaza należy zastosować preparaty żelaza doustnie, a w przypadku braku poprawy po 3 miesiącach leczenia preparaty dożylne.
- Brak poprawy w zakresie niedokrwistości mimo wyrównania niedoborów żelaza wykluczeniu innych jej przyczyn uzasadnia zastosowanie w terapii ESAs u chorych ze stężeniem Hb we krwi <10,0 g/dl.
- Zgodnie z aktualnymi wytycznymi w trakcie leczenia ESAs nie zaleca się przekraczania wartości Hb > 13,0 g/dl, a ocenę morfologii krwi należy przeprowadzać przynajmniej 1 x w miesiącu.

LECZENIE CZYNNIKAMI STYMULUJĄCYMI ERYTROPOEZĘ DIALIZOWANYCH CHORYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK

1. Zasady rozpoczynania leczenia ESAs u chorych dializowanych

Celem terapii ESAs jest:

- a) unikanie spadku stężenia Hb we krwi < 9g/dl poprzez rozpoczynanie terapii ESA przy wartościach Hb 9-10g/dl;
- b) poprawa jakości życia, zmniejszenie objawów klinicznych niedokrwistości;
- c) unikanie przetoczeń krwi.

Rozpoczęcie terapii gdy stężenie Hb we krwi mieści się w granicach 9-10g/dl w celu jej utrzymania ~10g/dl w czasie terapii podtrzymującej.

U chorych z małym ryzykiem oraz u chorych z objawami niedokrwiennej choroby serca indukowanymi anemią rozpoczęcie terapii można rozważyć przy wyższych stężeniach Hb we krwi ale nie przekraczających 12g/dl.

U chorych wysokiego ryzyka oraz u chorych z bezobjawową chorobą serca leczenie ESAs powinno być rozpoczęte przy stężeniu Hb we krwi 9-10g/dl.

2. Zasady leczenia ESAs

a) Terapia podtrzymująca u chorych dializowanych:

ESAs nie powinny być stosowane w celu utrzymania stężenia Hb we krwi > 11,5 g/dl.

Jeżeli stężenie Hb we krwi >11,5g/dl to celem podniesienia jakości życia i ze świadomą akceptacją ryzyka.

Rekomenduje się nie stosowanie ESA, aby celowo podwyższać stężenie Hb we krwi >13 g/dl.

b) Stosowanie ESAs w grupach ryzyka:

Chorzy z nowotworem w wywiadzie lub nowotworem aktywnym powinni otrzymywać najniższą dawkę która pozwala na utrzymanie stężenie Hb we krwi ~10 g/dl.

U chorych z dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych stężenia Hb we krwi powinny być utrzymywane w niższych zalecanych zakresach stężeniach Hb we krwi ≈ 10 g/dl.

c) Dawkowanie ESAs:

Wstępna dawka ESAs powinna być ustalona indywidualnie.

Wielkość początkowej dawki wynika z rodzaju ESA.

Dostosowywanie dawki powinno być dokonywane w oparciu o aktualne stężenie Hb we krwi i szybkość wzrostu stężenia Hb w trakcie leczenia.

Sugeruje się raczej zmniejszanie dawki niż odstawianie ESA. Należy unikać częstych wahań stężeń Hb we krwi.

Dawka ESA powinna być poddana ponownej ocenie jeśli:

- u pacjenta stwierdza się objawy niepożądane mogące mieć związek ze stosowaniem ESAs;
- u pacjenta występują ostre lub przewlekłe schorzenia, które mogą być przyczyną niedostatecznej odpowiedzi na dotychczasową terapię.

Nie wskazana jest akceleracja dawki ESA.

d) Droga podawania ESAs:

U chorych na PChN hemodializowanych (PChN - HD) oraz leczonych za pomocą hemofiltracji lub hemodiafiltracji ESAs powinny być podawane IV lub S.C.

U chorych z PChN niedializowanych (PChN - ND) oraz leczonych metodą dializy otrzewnowej (PChN - DO) ESAs powinny być podawane SC.

Częstość podawania ESAs zależy przede wszystkim od rodzaju ESAs.

OPORNOŚĆ NA LECZENIE CZYNNIKAMI STYMULUJĄCYMI ERYTROPOEZĘ U CHORYCH NA PCHN

1. Najczęstsze przyczyny oporności na ESAs:

- a) niedobór żelaza (bezwzględny i czynnościowy);
- b) przewlekły stan zapalny;
- c) nieadekwatna dializoterapia;
- d) niedobór kwasu foliowego i witaminy B12;
- e) leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub sartanam;
- f) zaawansowana wtórna nadczynność przytarczyc.

2. Postępowanie w przypadku stwierdzenia oporności na leczenia ESAs:

- a) wnikliwa diagnostyka potencjalnych przyczyn;
- b) indywidualizacja leczenia: odstawienie ESAs lub kontynuacja ESAs nie przekraczając maksymalnych dawek;
- c) przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych.

LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI U BIORCÓW PRZESZCZEPU NERKOWEGO

1. Nie ustalono odrębnych zaleceń leczenia niedokrwistości dla chorych po transplantacji, zaleca się takie samo postępowanie jak u chorych z przewlekłą chorobą nerek własnych.
2. W diagnostyce niedokrwistości u chorych po przeszczepieniu nerki należy uwzględnić inne czynniki specyficzne dla tej grupy chorych.

PRZETOCZENIA KRWI W LECZENIU NIEDOKRWISTOŚCI NERKOPOCHODNEJ

1. Przetoczeń krwi należy unikać tam, gdzie to tylko możliwe, aby zmniejszyć zagrożenia związane z tą formą terapii (immunizacja?).
2. Sytuacje kliniczne, w których korzyści wynikające z przetoczenia krwi mogą przewyższać ryzyko z nim związane: nieskuteczność leczenia ESAs oraz gdy ryzyko stosowania ESAs przekracza spodziewane korzyści (np. aktywna choroba nowotworowa, przebyty udar mózgu).

CO ZMIENIA W LECZENIU NIEDOKRWISTOŚCI W CHOROBYCH NEREK DOUSTNE LEKI HAMUJĄCE AKTYWNOŚĆ HYDROKSYLAZY PROLILOWEJ?

1. Zwiększają stężenie Hb we krwi przy stężeniach endogennej EPO w surowicy zbliżonych do wartości fizjologicznych.
2. Ułatwiają wchłanianie żelaza i wykorzystanie tego pierwiastka w procesie erytropoezy.
3. Potencjalnie zmniejszają koszty leczenia.
4. Podawanie doustne jest bardziej korzystne u chorych w okresie nie wymagającym dializ oraz u chorych dializowanych otrzewnowo.
5. Nie wymagają chłodzenia w czasie transportu oraz podczas przechowywania.
6. Wstępne wyniki badań 3 fazy wskazują, że leki doustne leki hamujące hydroksylazę proliłową wykazują nie gorszą, a niekiedy nawet lepszą skuteczność w wyrównywaniu niedokrwistości u chorych z PChN w porównaniu do dotychczas stosowanych ESAs.
7. Bezpieczeństwo stosowania inhibitorów hydroksylazy proliłowej jest obecnie oceniana na podstawie wielu zakończonych już badań fazy 3 u chorych z PChN zarówno leczonych dializami jak w okresie nie wymagającym jeszcze dializoterapii.

LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI W RAMACH „KOORDYNOWANEJ OPIEKI NEFROLOGICZNEJ”

Ponieważ właściwe leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek jest możliwe tylko pod warunkiem wczesnego rozpoznania ich obu to objęcie pacjentów opieką nefrologiczną jest wskazane już w fazie 3. PChN, a wydaje się konieczne w fazie 3b. Aby to zapewnić rekomenduje się wdrożenie następujących rozwiązań organizacyjnych:

1. Należy dążyć do jak najwcześniejszego rozpoznawania chorób nerek i jej powikłań, w tym niedokrwistości przez lekarzy wszystkich specjalności, a przede wszystkim lekarzy rodzinnych, kardiologów, diabetologów i geriatrów poprzez usprawnienie dostępu do konsultacji nefrologicznych i wprowadzenie mechanizmów promujących wykonywanie badania ogólnego moczu oraz eGFR.
2. Należy szczególną opieką nefrologiczną objąć pacjentów w okresie 4. i 5. przewlekłej choroby nerek, tak by dzięki holistycznej opiece dietetycznej, farmakologicznej i psychologicznej maksymalnie odroczyć konieczność leczenia nerkozastępczego, utrzymując przy tym pacjenta w dobrej kondycji psychofizycznej do czasu ewentualnego przeszczepienia nerki, zwłaszcza dzięki wczesnemu rozpoznawaniu i leczeniu niedokrwistości i zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej.
3. Należy zwiększyć dostępność ambulatoryjnych świadczeń nefrologicznych oraz rozszerzyć sieć poradni nefrologicznych.
4. Należy zwiększyć liczbę nefrologów poprzez wielokierunkowe działania na rzecz poprawy atrakcyjności, finansowej jak i organizacyjnej, specjalizowania się w tej dziedzinie.
5. Należy dążyć do koncentracji rozproszonych elementów leczenia chorób nerek i terapii nerkozastępczych (zamienić system płacenia za świadczenie medyczne na rzecz płacenia za wynik leczenia), co najlepiej zapewni koordynowana opieka nefrologiczna.