

## Leczenie niedokrwistości przewlekłej choroby nerek czynnikami stymulującymi erytropoezę, w którym miejscu jesteśmy po 25 latach

Marian KLINGER

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny  
Transplantacyjnej AM we Wrocławiu  
Kierownik: prof. Marian Klinger

### Słowa kluczowe:

- czynniki stymulujące erytropoezę
- niedokrwistość przewlekłej choroby nerek
- dożylny preparaty żelaza
- cele terapeutyczne

### Key words:

- erythropoiesis stimulating agents
- chronic kidney disease anemia
- intravenous iron compounds
- therapeutic targets

25 lat stosowania czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w leczeniu niedokrwistości przewlekłej choroby nerek przyniosło setkom tysięcy dializowanych chorych uwolnienie od konieczności transfuzji i poprawę jakości życia. Zebrane w toku badań klinicznych doświadczenia wykazały, że właściwym celem terapeutycznym jest częściowe wyrównanie niedokrwistości. Pełna korekta niedokrwistości może być w przewlekłej chorobie nerek szkodliwa, zwłaszcza gdy odbywa się za cenę przełamania oporności wysokimi dawkami ESA. Z tych obserwacji powinna wypływać rozważa w stosowaniu dożylnych preparatów żelaza. Rozsądna terapia dożylnymi preparatami żelaza ma charakter substytucyjny, tak jak leczenie ESA i nie służy do pokonywania funkcjonalnego niedoboru z wysokimi wartościami ferrytyny.

(NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 130-133)

## Chronic kidney disease anemia treatment with erythropoiesis stimulating agents, where we are after 25 years

25 years of the application of the erythropoiesis stimulating agents (ESA) in the treatment of chronic kidney disease anemia brought hundreds thousands dialysis patients freedom from blood transfusions and improvement of a life quality. The experiences from randomized controlled trials proved that the appropriate therapeutic target is a partial anemia correction. A complete correction of chronic kidney disease anemia can be even harmful, especially when high ESA doses are used to overcome resistance. These observations should incline to prudence in administration intravenous iron compounds. Judicious therapeutic use of iron compounds is for the substitution, similarly to ESA treatment, and should not be directed to surmount functional deficiency with high ferritin values.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 130-133)

### Wprowadzenie, trochę historii

8 stycznia minęło 25 lat od przełomowej publikacji *Josepha Eschbacha* i wsp. [9], która otworzyła drogę do skutecznego leczenia niedokrwistości przewlekłej choroby nerek u setek tysięcy chorych na całym świecie. Dr *J. Eschbach* zmarł przedwcześnie przed 5-laty w 75 roku życia z powodu raka płuca, choć nigdy nie palił. Jest w tym smutnym paradoksie pewne odniesienie do terapeutycznych zastosowań czynników stymulujących erytropoezę (ESA), które - obok niewątpliwych korzyści dla chorych - dostarczyły również niemało przykrych zaskoczeń. Myślę, że sporej części można by uniknąć, gdyby dokładnie pamiętać, co pisali przed ćwierćwieczem *Eschbach* i koledzy w *New England Journal of Medicine*. Ich obserwacje dotyczyły 25 chorych, którym podawano dożylnie 3 x w tygodniu erytropoetynę alfa w dawkach od 15 do 500 j/kg. Odpowiedź terapeutyczną uzyskano u 3 spośród 4 chorych leczonych najniższymi dawkami, od dawki 50 j/kg korekcja niedokrwistości następowała u wszystkich chorych. Warto przyjrzeć się charakterystyce klinicznej tych

chorych. Warunkiem włączenia do badania, był co najmniej trzymiesięczny okres dializoterapii, stabilny stan kliniczny, nieobecność nadciśnienia tętniczego, a w przypadku jego występowania dobra kontrola farmakologiczna. Średnie wartości hematokrytu przed podaniem erytropoetyny wynosiły  $19.7 \pm 2.7\%$ , a więc początek leczenia następował przy wartościach hemoglobiny (Hb) ok. 6,6 g/dl. 18 spośród 25 chorych wymagało przetoczeń krwi w okresie czterech miesięcy poprzedzających stosowanie erytropoetyny alfa, a 12 było transfuzjozależnych, tj. wymagało przetoczenia jednostki krwi co najmniej jeden raz w odstępie dwóch tygodni. W dyskusji autorzy podkreślali, że najważniejszym efektem stosowania rekombinowanej erytropoetyny alfa była eliminacja konieczności transfuzji krwi. Zwrócili uwagę, że przy wzroście Ht > 30% (Hb > 10 g/dl) wskutek poprawy apetytu wzrastały przeddializacyjne stężenia mocznika i potasu. Już w tej pionierskiej publikacji pojawił się problem nadciśnienia. Długookresowe obserwacje od trzech do siedmiu miesięcy leczenia erytropoetyną alfa objęły 17

### Adres do korespondencji:

Prof. Marian Klinger  
Katedra i Klinika Nefrologii  
i Medycyny Transplantacyjnej AM,  
ul. Borowska 213, 50 -556 Wrocław,  
Tel. + 48 71 733 25 00; Faks + 48 71 733 25 09  
e-mail: klinger@wp.pl

chorych. Ze wzrostem Hb > 10g/dl pojawiło się u 2 uprzednio normotensyjnych chorych nadciśnienie, u 2 dalszych nasiliła się ciężkość wcześniej istniejącego nadciśnienia. W sumie nadciśnienie stało się problemem klinicznym u 23% chorych. W dyskusji znalazła się także wzmianka o funkcjonalnym niedoborze żelaza, który ujawnił się w trakcie leczenia i wymagał dożylnego uzupełnienia u ponad 60% chorych. Wspomniano również, że niedobór erytropoetyny w schyłkowej niewydolności nerek ma przynajmniej u części chorych względny charakter, ponieważ u ok. 40% stężenia hormonu są dwa do trzech razy wyższe od normy. To spostrzeżenie przywołano w kontekście występowania w mocznicy inhibitorów erytropoezy jako jednego z mechanizmów oporności na efekty erytropoetyny. Publikacja w *N. Engl. J. Med.* przyniosła dr *Eschbachowi* liczne zaproszenia do wykładów. Miałem szczęście znaleźć się już po kilku miesiącach w gronie słuchaczy na wykładzie w Uniwersytecie Południowej Kalifornii w Los Angeles, w którym pracowałem naukowo pod kierunkiem jednego z najwybitniejszych amerykańskich nefrologów dr *Shaula Massry'ego*. Do dzisiaj dźwięczy mi w uszach nieco sarkastyczny, wypowiedziany półszepem komentarz mego mentora. „Jeśli wszystkie objawy mocznicy ulegają tak dużej poprawie po wyrównaniu niedokrwistości, to dlaczego chorzy na niedokrwistość nie mają objawów mocznicy”. Bodźcem do tej szczypty ironii była wiedza, że leczenie erytropoetyną przynosi chorym wielką poprawę samopoczucia.

Gwoli historycznej ścisłości trzeba wspomnieć, że Europa na polu wprowadzenia erytropoetyny alfa do leczenia niedokrwistości u hemodializowanych chorych wyprzedziła Stany Zjednoczone. Pierwsze doświadczenia europejskie zostały opublikowane niespełna dwa miesiące wcześniej 22 listopada 1986 roku w *Lancecie* [19]. Opierały na obserwacjach u 10 chorych, u których Hb wzrosła po 12 tygodniach do średniej wartości 10,3 g/dl (zakres 9,5 do 12,8 g/dl). U nich również zaznaczył się problem nadciśnienia, w jednym przypadku w formie ostrej encefalopatii nadciśnieniowej. Odnotowano ponadto u 2 chorych zakrzepicę przetoki tętniczo-żylniej.

### **Rozwój czynników stymulujących erytropoezę w ciągu następnych dwudziestu lat**

Wyniki przytoczonych badań spowodowały, że w 1988 r. Europejska Agencja Medyczna i w 1989 r. amerykańska FDA zatwierdziły erytropoetynę alfa do leczenia niedokrwistości u chorych na przewlekłą niewydolność nerek. Wkrótce potem, w 1990 r. na europejskim i azjatyckim rynku pojawiła się erytropoetyna beta, różniąca się od poprzedniczki większym stopniem glikozylacji białkowej cząsteczki i wskutek tego dłuższym okresem połowicznej eliminacji. Dla erytropoetyny alfa wynosił on przy drodze dożylniej 6,8 godz., a dla erytropoetyny beta 8,8 godz. Eliminacja obu cząsteczek ulegała znacznemu wydłużeniu przy drodze podskórnej z okresami połowicznej eliminacji odpowiednio 19 i 24 godz. Kolejną nową cząsteczkę ESA, darbepoetynę alfa wprowadzono do praktyki klinicznej w 2001r. Uważa się ją za ESA drugiej generacji, po-

nieważ do aktywnej biologicznie części białkowej dołączono reszty cukrowe zwiększające masę cząsteczkową i wydłużające czas półtrwania do 25 godz. (podanie dożylnie) i 49 godz. (podanie podskórnie). Efektem dalszego postępu technologicznego było wytworzenie poprzez pegylację erytropoetyny beta preparatu długotrwale stymulującego receptor (ang. *continuous erythropoietin receptor activator* - C.E.R.A.). Preparat ten uzyskał akceptację Europejskiej Agencji Medycznej w 2007 r., w badaniach klinicznych, będących podstawą rejestracji znaczącą rolę odegrało wiele polskich ośrodków. Dzięki pegylacji osiągnięto przedłużenie okresu półtrwania do 134 godz. przy stosowaniu dożylnym i do 139 godz. przy podawaniu podskórnym. C.E.R.A. może być podawana w fazie wyrównania niedokrwistości w odstępach dwutygodniowych, a dla podtrzymania efektu jeden raz w miesiącu. Najnowsze badania nad ESA dotyczą syntetycznego pegylowanego peptydu o nazwie peginesatide, aktywnego długotrwale receptora erytropoetynowego, co pozwala na stosowanie w leczeniu niedokrwistości przewlekłej niewydolności nerek, dożylnie lub podskórnie jeden raz w miesiącu. Drugi nowy, mniej zaawansowany kierunek badawczy obejmuje zastosowanie związków stabilizujących tzw. czynnik indukowany hipoksją (ang. *hypoxia inducible factor* - HIF). Jeden z tych związków, będący już w próbach klinicznych, podawany jest drogą doustną i skutecznie zwiększa, hamując rozkład HIF, syntezę endogennej erytropoetyny [11].

Lata dziewięćdziesiąte ubiegłego stulecia stały się okresem wielkiego sukcesu ESA. Wskazania do ich stosowania rozszerzyły się na niedokrwistość przewlekłej choroby nerek u pacjentów, nie wymagających jeszcze dializoterapii, niedokrwistość u osób dotkniętych procesami nowotworowymi, zakażeniem wirusem HIV, niewydolnością krążenia.

Jednym z następstw rozszerzenia wskazań był wzrost zainteresowania podskórną drogą podawania ESA, bardziej dogodną w leczeniu poza programem hemodializ. Okazało się, że ta droga jest nawet bardziej efektywna niż dożylna w wyrównywaniu niedokrwistości. W wielośrodkowym badaniu z randomizacją wykazano, że dawki erytropoetyny alfa potrzebne do wyrównania niedokrwistości u leczonych przewlekłe hemodializami do zakresu Hb 10-11g/dl były przy podawaniu podskórnym o 32% niższe w stosunku do drogi dożylniej [14]. W ówczesnych warunkach amerykańskich dawało to oszczędność ponad 1100 dolarów rocznie w przeliczeniu na jednego pacjenta. Podobne obserwacje poczyniono w stosunku erytropoetyny beta [4]. Rachunek ekonomiczny czynił więc z drogi podskórnej atrakcyjną alternatywę także u chorych hemodializowanych.

Wraz z rosnącym upowszechnieniem ESA w leczeniu niedokrwistości przewlekłej choroby nerek pojawiły się opinie: dążmy do pełnego wyrównania niedokrwistości, dlatego nasi pacjenci mają mieć niższe wartości Hb niż ludzie zdrowi, bez choroby nerek. Słyszałem takie głosy wybitnych nefrologów na międzynarodowych konferencjach. ESA uchodziły wówczas za leki bezpieczne, pozbawione immunogenności, nie wpły-

wające na rozwój procesów nowotworowych. Łatwo więc było ulec pokusie coraz większego dawkowania, skoro niższe nie wystarczało do osiągnięcia wyższych celów Hb. Pierwszy niepokój wzbudziły doniesienia o rosnącej liczbie przypadków czystej aplazji czerwonych krwinek (ang. *pure red cell aplasia* - PRCA), wykrytych między 1998-2004 rokiem, których podłożem było wytworzenie przeciwciał neutralizujących erytropoetynę. Wśród chorych, u których wystąpiło to bardzo ciężkie powikłanie, była zdecydowana nadreprezentacja osób otrzymujących podskórnie preparat erytropoetyny alfa (Epex). Za główną przyczynę tego zjawiska uznano zmianę w procesie technologicznym, której skutkiem było wyplukiwanie z gumowego korka organicznych cząsteczek, podnoszących immunogenność preparatu. Trzeba jednak wspomnieć, że - aczkolwiek znacznie rzadziej - przypadki PRCA obserwowano również u pobierających inny preparat erytropoetyny alfa (Epogen), erytropoetynę beta i darbepoetynę alfa [5]. Warto dodać, że wolne od zagrożenia rozwoju PRCA jest - z racji odmiennej struktury molekularnej - stosowanie syntetycznego peptydu peginesatide, który w próbach klinicznych podawano z dobrym skutkiem terapeutycznym jako terapię ratunkową u chorych na PRCA [16]. Trzeba jednak również zauważyć, że są już pojedyncze obserwacje o wytworzeniu przeciwciał neutralizujących działanie tego syntetycznego mimityku [16]. Jest to zgodne z oczywistą prawidłowością immunologiczną, że każdy związek chemiczny może zawierać antygeny wobec których skieruje się odpowiedź aparatu odpornościowego. Nie ma w istocie leków, o których można ze stuprocentową pewnością powiedzieć, że są neutralne dla układu immunologicznego, pozbawione immunogenności. Należy więc z ostrożnością podchodzić do takich zapewnień

Później, bo już w pierwszych dekadzie bieżącego stulecia badania kliniczne ujawniły szybszą progresję nowotworu i wyższą śmiertelność przy stosowaniu ESA u chorych na raka piersi z przerzutami, otrzymujących chemioterapię, w rakach głowy i szyi poddawanych radioterapii, w nowotworach układu chłonnego oraz raku szyjki macicy. W efekcie marcu 2008 FDA podjęła decyzję o niestosowaniu ESA w rakach piersi, szyi i głowy, a w innych rodzajach nowotworów dopuściła wspomagające podawanie ESA wyłącznie przy zaawansowaniu procesu, uniemożliwiającym pełne wyleczenie, jedynie w celu ograniczenia transfuzji. Rozważanym mechanizmem negatywnego wpływu ESA było oddziaływanie na receptory niezwiązane z komórkami macierzystymi układu czerwonych krwinek, w tym na występujące w nowotworach [1].

W 2004 roku wygasła w Europie ochrona patentowa erytropoetyny alfa, a w 2006 erytropoetyny beta. Otworzyło to drogę do wytworzenia preparatów biopodobnych, ang. termin *biosimilars*. Określenie to zakłada, że w procesie biotechnologicznym zawsze mogą nastąpić jakieś różnice w porównaniu do wcześniejszych preparatów i ewentualność taka jest bardziej prawdopodobna niż w przypadku syntezowanych leków odtwórczych. W Polsce dostępne są dwa preparaty biopodobnej erytropoetyny

alfa. Ograniczeniem ich stosowania w leczeniu niedokrwistości przewlekłej choroby nerek jest rejestracja wyłącznie do drogi dożylniej [7]. Potwierdzeniem słuszności stwierdzenia, że nie ma leków całkowicie pozabawionych zagrożenia immunogennością było przedwczesne przerwanie próby klinicznej sprawdzającej bezpieczeństwo i efektywność biopodobnej erytropoetyny alfa podawanej podskórnie z powodu wystąpienia dwóch przypadków PRCA. Postępowanie wyjaśniające wskazało, że w procesie napełniania strzykawkę mogło dojść do uwolnienia cząsteczek wolframu, wywołującego agregację erytropoetyny alfa, podnoszącą immunogenność preparatu [12].

### **Przestrogi z badań klinicznych, w których podejmowano próby pełnego wyrównania niedokrwistości przewlekłej choroby nerek**

Przytoczone wcześniej opinie o potencjalnie korzystnym wpływie pełnego wyrównania niedokrwistości na chorobowość sercowo-naczyniową i przeżycie osób dotkniętych przewlekłą chorobą nerek miały swoje źródło w badaniach obserwacyjnych, w których z wyższymi wartościami Hb wiązała się mniejsza częstość hospitalizacji i niższa śmiertelność.

Pierwsze ostrzeżenie przyszło już w 1998 r. [3]. Przyniosło je przeprowadzone z randomizacją badanie, w którym porównano zdrowotne efekty dwóch celów Hb, częściowej korekty do 10 g/dl i pełnej korekty do 14/dl. Badanie rozpoczęto u 1200 hemodializowanych chorych najwyższego zagrożenia sercowo-naczyniowego, obciążonych zastoinową niewydolnością serca lub chorobą niedokrwinną serca. Planowane na okres trzech lat, zostało przerwane przedwcześnie, po 14 miesiącach, ponieważ liczba zgonów i niezakończonych śmiercią zawałów serca była większa w grupie prawidłowej Hb, wskazując, że dążenie do pełnego wyrównania niedokrwistości nie przyniesie chorym korzyści. Pojawiły się tłumaczenia, że wybrano do badania zbyt ciężko chorych i z tego powodu nie ujawniły zalety pełnego wyrównania niedokrwistości. Zaczęto popularyzować pogląd, że do pełnego wyrównania niedokrwistości przewlekłej choroby nerek należy dążyć wcześniej, zanim rozwinię się schyłkowa niewydolność, bo w okresie dializoterapii trudno o pozytywne efekty ze względu na mnogość obciążeń sercowo-naczyniowych. Z myślą o udowodnieniu słuszności tej tezy podjęto badania u niedializowanych chorych w 3 i 4 okresie przewlekłej choroby nerek. W wielośrodkowym badaniu europejskim porównywano u chorych z filtracją kłębuszkową 15-35 ml/min efekty utrzymywania Hb w dwóch zakresach 10,5 - 11,5 g/dl i 13,0 - 15,0 g/dl [8]. W trzyletniej obserwacji nie wystąpiły pomiędzy grupami częściowego i pełnego wyrównania niedokrwistości istotne różnice w częstości powikłań sercowo-naczyniowych, natomiast w grupie wysokich wartości Hb znamienne wyższy był odsetek chorych, u których zaszła konieczność rozpoczęcia dializoterapii. W drugim wielośrodkowym badaniu amerykańskim zestawiono ze sobą dwa cele Hb 11,3 g/dl i 13,5 g/dl [18]. W tym badaniu osiągnięcie wyższego celu Hb łączyło się ze znamienne

częstszym wystąpieniem złożonego punktu końcowego (zgon, zawał serca, hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca, udar). W dodatkowych analizach stwierdzono, że czynnikiem zwiększonego ryzyka był nie tyle wysoki cel wartości Hb, lecz wielkość dawki erytropoetyny alfa użytej do jego osiągnięcia  $\geq 20000$  j./tydzień. W istocie śmiertelność była najwyższa u chorych, którzy mimo wysokiej dawki ESA nie osiągnęli założonego celu Hb 13,5 g/dl. Ostateczne rozstrzygnięcie z poglądem, że uzyskanie normalizacji Hb jest zawsze korzystne w przewlekłej chorobie nerek, nastąpiło po ogłoszeniu wyników badania „Treat” w 2009 r. [2, 11, 16]. Badanie to [17] objęło ponad cztery tysiące chorych na cukrzycę typu 2 ze średnim ubytkiem filtracji kłębuszkowej do 34 ml/min, z randomizacją do grupy otrzymującej darbepoetynę alfa z zamiarem osiągnięcia Hb 13 g/dl i grupy otrzymującej placebo, z możliwością zastosowania darbepoetyny alfa przy spadku Hb do 9 g/dl. W ciągu czterech lat zgonu i powikłania sercowo-naczyniowe wydarzyły się ze zbliżoną częstością w obu grupach. W szczegółowej analizie wykazano znamienne większą częstość udarów wśród leczonych darbepoetynę alfa. W grupie tej większa była ponadto śmiertelność u chorych z przeszłością chorobą nowotworową z powodu jej progresji.

### **Stosowanie preparatów żelaza w leczeniu niedokrwistości przewlekłej choroby nerek, wezwanie do ostrożności**

Skoro używanie wysokich dawek ESA dla osiągnięcia założonych celów Hb bywa szkodliwe, to zaczął być promowany pogląd, żeby intensywnie uzupełniać zasoby żelaza, że niemal zawsze można go podać więcej i jest to najlepsza droga do obniżenia dawek ESA. Myślę, że do takich opinii należy podchodzić z wielką powściągliwością. Nie podzielam poglądu, że uzasadnione jest przełamywanie funkcjonalnego niedoboru żelaza u chorych ze stężeniami ferrytyny  $> 500$  ng/ml i średnim CRP 27 mg/l wysokimi dożylnymi dawkami żelaza (po 125 mg glukonianu żelaza w ciągu 8 kolejnych dializ), jak czyniono to w badaniu „Drive” [6]. Jest to równie нефизиologiczna próba korygowania niedokrwistości jak stosowanie bardzo wysokich dawek ESA. Nie są znane następstwa długookresowego podawania dożylnych preparatów żelaza chorym z wysokimi stężeniami ferrytyny. Są już jednak obserwacje, że dożylnie preparaty żelaza nasilają u chorych dializowanych stres oksydacyjny, wywołując uszkodzenie DNA w komórkach. Najsilniejszy negatywny wpływ obserwowano u chorych ze stężeniami ferrytyny  $> 500$  ng/ml [9, 15].

### **Podsumowanie, w którym miejscu jesteśmy po 25 latach stosowania ESA**

Leczenie niedokrwistości przewlekłej choroby nerek za pomocą ESA należy niewątpliwie do największych osiągnięć współczesnej nefrologii. Po upływie ćwierćwiecza wracamy do przesłania pionierów tej terapii, że głównym celem jest uwolnienie chorych od konieczności transfuzji i stworzenie im lepszej jakości życia [13]. Rozumiemy, że lepsze rokowanie u chorych z wyższymi

wartości Hb w badaniach obserwacyjnych wynikało z ich lepszego ogólnego stanu zdrowia. Dla dobrego efektu ESA niezbędne są adekwatna dawka dializy, dostateczne zasoby ustrojowego żelaza, nieobecność nasilonej reakcji zapalnej. Przed podniesieniem dawki ESA należy wnikliwie przeanalizować przyczyny braku dostatecznej odpowiedzi. Wyrównywanie niedokrwistości nie powinno odbywać się za cenę gorszej kontroli ciśnienia tętniczego. Wkrótce ukażą się nowe światowe wytyczne leczenia niedokrwistości przewlekłej choroby nerek. Według dostępnych informacji definiują one zakres docelowych wartości Hb u dializowanych chorych otrzymujących ESA między 10,5-11,5 g/dl, z dopuszczalnym przedziałem 10 -12 g/dl. Myślę jednak, że powinno być miejsce na indywidualizację i u młodszych aktywnych chorych odpowiadających na małe dawki ESA, 4000 - 8000 j/tygodniowo, stężenie Hb 13 g/dl jest również rozsądnym celem terapeutycznym.

### **Piśmiennictwo**

1. Aapro M., Spivak J.L.: Update on erythropoiesis-stimulating agents and clinical trials in oncology. *The Oncologist* 2009, 14(Suppl. 1), 6.
2. Berns S.J.: Are the implications from the trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy study for anemia management in dialysis patients? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010, 19, 567.
3. Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. et al.: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N. Engl. J. Med.* 1998, 339, 584.
4. Besarab A.: Optimizing anemia management with subcutaneous administration of epoetin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20(Suppl. 6), 10.
5. Boven K., Knight J., Bader F. et al.: Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving mystery. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20(Suppl. 3), 33.
6. Coyne D.W., Kaolin T., Suki W. et al.: Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the dialysis patient's response to IV iron with elevated ferritin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 975.
7. Covic A., Cannata-Andia J., Cancarini G. et al.: Biosimilars and biopharmaceuticals: what the nephrologists need to know - a position paper by the ERA-EDTA Council. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 2, 3731.
8. Drüeke T.B., Loccatelli F., Clyne N. et al.: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 2071.
9. Eschbach J.W., Egrie J.C., Downing M.R. et al.: Correction of anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N. Engl. J. Med.* 1987, 316, 73.
10. Fleming R.E., Ponka P.: Iron overload in human disease. *N. Engl. J. Med.* 2012, 366, 348.
11. Goldsmith D.: 2009: a requiem for rHuEPOs - but should we nail down the coffin in 2010. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 5, 929.
12. Haag-Weber M., Eckardt K.U., Hörl W.H. et al.: Safety, immunogenicity and efficacy of subcutaneous biosimilar epoetin-alfa (HX575) in non-dialysis patients with renal anemia: a multicenter, randomized, double blind study. *Clin. Nephrol.* 2012, 77, 8.
13. Johansen K.L., Finkelstein F.O., Revicki D.A. et al.: Systemic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012, 27, 2418.
14. Kaufmann J.S., Reda D.J., Fye C.L. et al.: Subcutaneous compared with intravenous epoetin in pa-

- tients receiving hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 1998, 339, 578.
15. **Kuo K.I., Hung S.C., Wei Y.H., Tarng D.C.:** Intravenous iron exacerbates oxidative DNA damage in peripheral blood lymphocytes in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 19, 1817.
16. **Macdougall I.C., Rossert J., Casadevall N. et al.:** A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 1848.
17. **Pfeffer M.A., Burdmann E.A., Chen C.Y. et al.:** A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 2019.
18. **Singh A.K., Szczec L., Tang K.L. et al.:** Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 2085.
19. **Winearls C.G., Pippard M.J., Downing M.R. et al.:** Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet* 1986, 328, 1175.