

Leczenie niedokrwistości w chorobach nerek - Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego

Polskie Towarzystwo Nefrologiczne przedstawia własne stanowisko dotyczące leczenia niedokrwistości w chorobach nerek w oparciu o zalecenia przygotowane przez ekspertów KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), ERA-EDTA (*European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association*) i innych Towarzystw Nefrologicznych. Przedstawiono zalecenia dotyczące diagnostyki niedokrwistości, stosowania preparatów żelaza, czynników stymulujących erytropoezę u chorych na przewlekłą chorobę nerek zarówno leczonych zachowawczo jak i leczonych dializami oraz u chorych po transplantacji nerki. Ponadto, w pracy omówiono też przyczyny niedostatecznej odpowiedzi na stosowane leczenie oraz sposoby zmniejszenia oporności na leczenie ESAs. Szczególne miejsce w tym opracowaniu poświęcono nowoczesnym aspektom przetaczania krwi u chorych na przewlekłą chorobę nerek, podkreślając zarówno wskazania (w przypadku zwiększonego ryzyka wynikającego ze stosowania ESAs) jak i możliwe niekorzystne następstwa.

(NEFROL. DIAL. POL. 2015, 19, 12-26)

Polish Society of Nephrology position statement on the anaemia management in patients with chronic kidney disease

Polish Society of Nephrology presents its own position statement paper on the anaemia management in patients with chronic kidney disease based on the guidelines prepared by KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), ERA-EDTA (*European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association*) and other societies. In this position statement paper the diagnosis and management of anaemia, including therapy with iron, erythropoiesis stimulating agents (ESAs) in CKD (chronic kidney disease) non-dialysis and dialysis patients and renal transplant recipients are described. Additionally, resistance to ESAs and the current methods used to improvement of ESAs responsiveness are discussed. Finally, large part of this paper is dedicated to the modern aspects of blood transfusion in patients with chronic kidney disease, focusing both on the indications (in patients with increased risk related to treatment with ESAs) and potential adverse consequences.

(NEPROL. DIAL. POL. 2015, 19, 12-26)

Wstęp

Niedokrwistość jest jednym z najistotniejszych następstw przewlekłej choroby nerek (PChN), zwłaszcza w jej zaawansowanych stadiach. Wprowadzenie ludzkiej erytropoetyny uzyskanej metodą rekombinacji genetycznej i jej zmodyfikowanych postaci (leki stymulujące erytropoezę – *Erythropoiesis Stimulantig Agents, ESAs*) zrehabilitowało leczenie niedokrwistości nerkopochodnej (NP). Przed rokiem 1989 u większości pacjentów z zaawansowaną postacią PChN (stadia 4 i 5) stężenie hemoglobiny we krwi mieściło się najczęściej w zakresie 6–8 g/dl; stosowane wówczas metody terapii były w większości nieskuteczne i tylko dokonywane co kilka tygodni przetoczenia krwi pozwalały na utrzymanie chorych przy życiu (nie zapewniając jednak dostatecznej jego jakości).

Zastosowanie ESAs w leczeniu pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek postawiło jednak przed środowiskiem nefrologicznym kolejne wyzwania. I tak początkowo dążono do pełnej normalizacji parametrów morfologii krwi (w pierwszym

rzędzie u chorych leczonych dializami, ale także we wcześniejszych stadiach PChN). Prospektywne, randomizowane badania kliniczne, w których porównywano wyniki „całkowitego” i „częściowego” wyrównania niedokrwistości przyniosły jednak rozczarowanie. Wykazano w nich bowiem, że pełna korekta niedokrwistości rozumiana jako stężenie hemoglobiny we krwi w zakresie 13-15 g/dl nie przyczyniała się do dłuższego przeżycia lub zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo –naczyniowych. Nawet tak jednoznacznie oczekiwanej korzyści płynącej z wyrównania niedokrwistości, jak poprawa jakości życia, nie udało się uzyskać we wszystkich przeprowadzonych badaniach. Niektóre zaś powikłania (na przykład udary mózgu lub utrata dostępu naczyniowego) pojawiały się częściej u pacjentów z lepiej wyrównaną niedokrwistością. Nie można wykluczyć, że ESAs stosowane w dużych dawkach, niezbędnych do całkowitej korekty niedokrwistości, mogą znamienne zwiększyć ryzyko nawrotu lub progresji choroby nowotworowej oraz sprzyjać większej częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych

Zespół ekspertów:

Prof. dr hab. Andrzej Więcek¹ (przewodniczący)
Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień²
Prof. dr hab. Magdalena Durlik³
Prof. dr hab. Jolanta Małyżko⁴
Dr hab. Teresa Nieszporek¹
Prof. dr hab. Michał Nowicki⁵
Prof. dr hab. Bolesław Rutkowski²
Prof. dr hab. Tomasz Stompór⁶

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

Kierownik: Prof. Andrzej Więcek

²Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik: Prof. Bolesław Rutkowski

³Klinika Medycyny Transplantacyjnej Instytutu Transplantologii im. T. Orłowskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik: Prof. Magdalena Durlik

⁴II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik: Prof. Jolanta Małyżko

⁵Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kierownik: Prof. Michał Nowicki

⁶Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Kierownik: Prof. Tomasz Stompór

Słowa kluczowe:

- niedokrwistość
- przewlekła choroba nerek
- erytropoetyna
- czynniki stymulujące erytropoezę
- żelazo
- ferrytyna
- przetaczanie krwi
- transplantacja nerki

Key words:

- anaemia
- chronic kidney disease
- erythropoietin
- erythropoiesis stimulating agents
- iron
- ferritin
- blood transfusion
- kidney transplantation

Adres do korespondencji:

Prof. Andrzej Więcek
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych SUM,
40-027 Katowice ul. Francuska 20-24
e-mail: awiecek@sum.edu.pl

u chorych z nowotworami.

Uwzględniając fakt, że w ostatnich latach opublikowano przez KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) - zasady leczenia niedokrwistości w chorobach nerek [1] oraz komentarz do tych zaleceń z perspektywy Europejskiego Towarzystwa Nefrologicznego (*European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA*) przygotowany przez grupę ekspertów pracujących w ramach ERBP (*European Renal Best Practice*) [2], jak również wiele zaleceń lub stanowisk narodowych towarzystw nefrologicznych na różnych kontynentach np. Kanadyjskiego Towarzystwa Nefrologicznego [3], również Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN) postanowiło opracować własne stanowisko w sprawie tak ważnej jak diagnostyka i leczenie niedokrwistości u chorych na przewlekłą chorobę nerek zarówno leczonych zachowawczo oraz leczonych dializami lub po transplantacji nerki. Niniejsze „Stanowisko” PTN w dużej mierze jest zgodne z zaleceniami proponowanymi przez KDIGO lub ERBP, jednakże w niektórych zagadnieniach odpowiada bardziej polskim możliwościom organizacyjnym lub finansowym.

I. Diagnostyka niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek (PChN)

Niedokrwistość często jest pierwszą, stwierdzaną laboratoryjnie nieprawidłowością świadcząca o występowaniu różnych chorób u badanych osób. Oznaczanie stężenia hemoglobiny (Hb) we krwi należy do rutynowych badań w ocenie stanu zdrowia populacji niezależnie od współistnienia przewlekłej choroby nerek. Nasilenie niedokrwistości u chorych z upośledzoną, lecz stabilną PChN wymaga wyjaśnienia, gdyż może świadczyć o utracie krwi lub upośledzeniu tworzenia krwinek czerwonych. Definicja niedokrwistości w PChN zmieniła się w okresie ostatnich 10 lat. Obecnie przyjmuje się definicję niedokrwistości ustaloną przez Światową Organizację Zdrowia.

Definicja niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek

Prawidłowe stężenia hemoglobiny we krwi u osób zdrowych wykazują różnice zależne od badanej populacji. Stężenie hemoglobiny we krwi, które stanowi podstawę do rozpoznania niedokrwistości przyjęte w zaleceniach KDIGO [1] zostało oparte na definicji niedokrwistości przyjętej przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) [4]. Zgodnie z tą definicją niedokrwistość u osób dorosłych i dzieci powyżej 15. r. ż. należy rozpoznać wówczas, jeśli stężenie hemoglobiny we krwi wynosi <13 g/dl u mężczyzn i <12 g/dl u kobiet. W populacji kaukaskiej dominującej w krajach Europejskich obserwuje się wyższe stężenia Hb we krwi niż u Afroamerykanów (o 1-2 g/dl) [5]. Podobne różnice stężeń Hb we krwi pomiędzy populacjami obserwowano również w badaniu NHANES III w USA [6].

Na podstawie bazy Scripp-Kaiser [5] dolna granica prawidłowych stężeń Hb we krwi wynosi 13,7 g/dl u mężczyzn rasy kaukaskiej w wieku 20-60 lat oraz 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.

Rozpoznanie niedokrwistości i jej dalsza diagnostyka powinna być podjęta wówczas, jeżeli stężenie hemoglobiny we krwi wynosi <13,5 g/dl u dorosłych mężczyzn w wieku do 70 lat oraz <13,2 g/dl u mężczyzn w wieku >70 lat i <12,0 g/dl u dorosłych kobiet niezależnie od wieku.

Zalecane badania diagnostyczne w celu wyjaśnienia przyczyny niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek (wg KDIGO 2012) [1]

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

- morfologia krwi z rozmazem (metodą automatyczną)
- wskaźniki krwinek czerwonych: średnia objętość krwinki czerwonej (MCV) i średnia zawartość hemoglobiny w krwince (MCH)
- bezwzględna liczba retikulocytów
- stężenie ferrytyny w surowicy
- stężenie żelaza w surowicy i całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC) w celu obliczenia stopnia wysycenia transferryny żelazem (TSAT)
- TSAT wyliczane jest: stężenie żelaza w surowicy x 100/TIBC
- stężenie witaminy B₁₂ w surowicy
- stężenie kwasu foliowego w surowicy.

Morfologia krwi dostarcza informacji zarówno o stopniu niedokrwistości jak i o czynności szpiku kostnego. Stężenie hemoglobiny we krwi jest lepszym wskaźnikiem oceniającym stopień niedokrwistości niż wartość hematokrytowa. Oznaczanie wartości hematokrytowej może być obciążone błędem laboratoryjnym, gdyż wynik tego badania zależy od rodzaju zastosowanego analizatora automatycznego. Niedokrwistość w przewlekłej chorobie nerek ma charakter normochromiczny, normocytowy, a zatem pod względem morfologicznym nie różni się od niedokrwistości w innych chorobach przewlekłych. Niedobór kwasu foliowego lub witaminy B₁₂ może być przyczyną makrocytozy, natomiast niedobór żelaza oraz wrodzone zaburzenia tworzenia hemoglobiny (np. talasemia) mogą prowadzić do zmniejszenia wymiarów krwinki czerwonej, czyli do mikrocytozy. Długotrwały niedobór żelaza powoduje niedobarwliwość krwinki czerwonej co manifestuje się zmniejszeniem zawartości żelaza w krwince (MCH). Makrocytoza w połączeniu z leukopenią i trombocytopenią sugerują uogólnione zaburzenia hematopoezy, które najczęściej spowodowane są przez toksyny, niedobory pokarmowe (np. niedobór wit. B₁₂ lub kwasu foliowego) lub mielodysplazję. W przypadku stwierdzenia takich zaburzeń konieczna jest dalsza diagnostyka hematologiczna.

Zmniejszona erytropoeza jest jedną z najważniejszych przyczyn niedokrwistości w PChN i jest następstwem niedostatecznej stymulacji wytwarzania krwinek czerwonych przez erytropoetynę. Oznaczanie stężenia erytropoetyny w surowicy nie należy jednak do rutynowych badań w diagnostyce przyczyny niedokrwistości w PChN [8]. Najprostszą metodą oceny efektywności erytropoezy jest oznaczenie bezwzględnej

liczby retikulocytów. Zwiększona liczba retikulocytów oznaczona w analizatorach automatycznych występuje u chorych z aktywnym krwawieniem lub hemolizą, natomiast u chorych z niedokrwistością spowodowaną zmniejszeniem erytropoezy liczba retikulocytów jest obniżona.

Należy wyodrębnić dwa ważne niezależne aspekty oceny gospodarki żelazowej w organizmie; ocenę wielkości zapasów żelaza oraz ocenę zdolności wykorzystania ustrojowego żelaza do erytropoezy. Najczęściej używanym badaniem oceniającym wielkość zapasów żelaza w organizmie jest stężenie ferrytyny w surowicy. Wysycenie transferryny żelazem (TSAT) jest najczęściej używanym parametrem do oceny zdolności do wykorzystywania zapasów żelaza w procesie erytropoezy. Na stężenie ferrytyny w surowicy wpływa stan zapalny, gdyż jest to tzw. białko „ostrej fazy”, zatem interpretacja stężenia ferrytyny w surowicy u chorych z PChN musi być ostrożna, zwłaszcza u chorych dializowanych, u których często występują zakażenia subkliniczne. Stężenie ferrytyny w surowicy <30 ng/ml zawsze wskazuje jednak na duży niedobór żelaza a nawet brak zapasów żelaza w szpiku kostnym. Stężenia ferrytyny >30 ng/ml nie zawsze świadczą o prawidłowych lub odpowiednich zapasach żelaza w organizmie [9]. Wykonane badania nie ustaliły dotychczas jakie stężenia ferrytyny u chorych z PChN świadczą o dostatecznych zapasach żelaza w organizmie. U większości chorych, w tym u chorych hemodializowanych o prawidłowych zapasach żelaza świadczy najczęściej stężenie ferrytyny w surowicy >300 ng/ml [10]. Stężenie ferrytyny w surowicy łącznie z wartością TSAT służą do oceny zapasów żelaza, rozpoznania niedoborów żelaza oraz przewidywania odpowiedzi erytropoetycznej na suplementację preparatami żelaza. Inne badania oceniające przemianę żelaza takie jak odsetek hipochromicznych krwinek czerwonych i zawartość hemoglobiny w retikulocytach mogą być też przydatne, jeżeli tylko są dostępne do wykonania. Nie wykazano dotąd większej przydatności klinicznej oznaczania stężenia hepcydyny w surowicy w ocenie przemiany żelaza w ustroju [11].

Niedobór witaminy B₁₂ oraz kwasu foliowego są to rzadkie, ale bardzo ważne przyczyny niedokrwistości. Częstość występowania niedokrwistości spowodowanej niedoborem tych witamin w całej populacji chorych z PChN nie jest znana, natomiast w populacji chorych hemodializowanych niedobory te występują w ok. 10%. Ocena stężenia kwasu foliowego w surowicy należy do zalecanych badań u chorych z niedokrwistością w przebiegu PChN, zwłaszcza, gdy występuje makrocytoza. W wątpliwych przypadkach zaleca się oznaczenie stężenia kwasu foliowego w erytrocytach [12]. Niedobór witaminy B₁₂ może świadczyć też o innym, współistniejącym procesie chorobowym.

Gdy 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.

Częstość wykonywanych badań podstawowych

Chorzy z PChN 1-2 bez współistniejącej niedokrwistości

- badania zgodnie z potrzebami klinicznymi (bez określenia częstości)

Chorzy z PChN 3 bez współistniejącej niedokrwistości

- badanie morfologii krwi co 12 miesięcy lub częściej

Chorzy z PChN 4-5 nieleczeni dializami bez niedokrwistości

- badanie morfologii krwi co 6 miesięcy lub częściej

Chorzy z PChN 5 dializowani bez niedokrwistości

- badanie morfologii krwi co 3 miesiące lub częściej

Chorzy z PChN z rozpoznaną niedokrwistością nieleczeni dotychczas ESAs

- badania zalecane zgodnie z potrzebami klinicznymi (bez określenia częstości)

Chorzy z PChN 3-5 (nieleczeni dializami) i PChN 5 (dializowani metodą dializy otrzewnowej)

- badanie morfologii krwi co 3 miesiące lub częściej

Chorzy z PChN 5 (leczeni powtarzanymi hemodializami)

- badanie morfologii krwi co 1 miesiąc

II. 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 żelaza. Duże znaczenie ma diagnostyka 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 oraz na przetaczanie krwi. Stosowanie preparatów żelaza jest przede wszystkim uzasadnione 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. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji należy rozważyć podawanie doustnych preparatów żelaza. U chorych hemodializowanych żelazo najczęściej podawane jest drogą doustną. 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 podtrzymującego stosowania preparatów żelaza należy stale monitorować stężenie żelaza w surowicy, TSAT oraz stężenie ferrytyny w surowicy. Jeżeli TSAT przekroczy 50% lub stężenie ferrytyny 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 ESAs [13]. Dotyczy to także chorych dializowanych otrzewnowo oraz z osób z przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo. Oporność na te leki jest głównie spowodowana zmniejszonymi zapasami żelaza i/lub zmniejszoną jego dostępnością. Chorzy dializowani ciągle jest 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 przewód pokarmowy - złuszczone enterocyty) [14]. Obecnie wraz z zastosowaniem nowoczesnych dializatorów utrata krwi podczas dializy zmniejszyła się do ok. 2-5 ml krwi co odpowiada 300-750 ml krwi rocznie [15,16]. 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 jest nieproporcjonalnie niskie lub gdy nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi erytropoetycznej w trakcie podawanie żelaza czy ESAs.

U większości chorych leczonych ESAs rozwija się niedobór żelaza, 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 transferyny 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 [15]. 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 zaawansowaną niewydolnością nerek oraz w następstwie wykonywania zabiegów hemodializy [17]. W praktyce klinicznej należy zawsze odróżnić tzw. czynnościowy niedobór żelaza, czyli tzw. "blok zapalny" to znaczy niedokrwistość w chorobach przewlekłych spowodowaną przewlekłym stanem zapalnym. W tym ostatnim przypadku nie dochodzi do poprawy niedokrwistości po zastosowaniu preparatów żelaza [18]. Oznaczenie stężenia ferrytyny i TSAT ma ograniczoną wartość w diagnostyce czynnościowego niedoboru żelaza jak również w przewidywaniu odpowiedzi erytropoetycznej na doustne podawanie żelaza

[10,19-21]. W czynnościowym niedoborze żelaza wysycenie transferyny jest niższe od 20%, a stężenie ferrytyny najczęściej jest podwyższone (pomiędzy 300-800 ng/ml). Przydatność innych badań takich jak odsetek erytrocytów hipochromicznych czy zawartość hemoglobiny w retikulocytach w różnicowaniu tych dwóch przyczyn niedokrwistości nie została ostatecznie ustalona, a zatem oznaczenia te nie są jeszcze szeroko stosowane.

Diagnostyka niedoboru żelaza

Zgodnie z zaleceniami KDIGO u chorych z PChN i niedokrwistością (niezależnie od wieku i stadium PChN) należy wykonać następujące badania laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej, wraz ze stężeniem hemoglobiny, liczbą erytrocytów, objętość krwinki czerwonej-MCV, zawartość hemoglobiny w niej - MCH (ocena rodzaju niedokrwistości), liczba leukocytów z rozmazem, liczba płytek krwi, liczba retikulocytów (ocena aktywności erytropoetycznej), stężenie ferrytyny w surowicy (ocena zasobów żelaza), wysycenie transferyny żelazem (TSAT), stężenie witaminy B₁₂ i kwasu foliowego [1].

U chorego dializowanego należy ocenić częstość i 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 chorych. Ponadto, podawanie erytropoetyny u chorych z niedoborem żelaza jest nieskuteczne oraz nieekonomiczne. Przy ocenie stężenia ferrytyny w surowicy należy również pamiętać, że jest ona tzw. białkiem ostrej fazy i zakażenie może powodować wzrost ferrytynemii aż do wartości uznawanych za przeładowanie żelazem (nawet 2-4 krotny wzrost przy niewielkim stanie zapalnym) [22]. Do wzrostu stężenia ferrytyny dochodzi też w chorobach nowotworowych oraz w chorobach wątroby [23,24]. W stanach tych dochodzi do wzrostu uwalniania ferrytyny z układu siateczkowo-śródbłonkowego bez zmian w zapasach żelaza w ustroju [25]. Ciągłe aktualny i jak dotąd nierozwiązany jest problem zbyt wysokiego stężenia ferrytyny w surowicy krwi, który stanowi przeciwwskazanie do dalszego podawania preparatów żelaza. Toczą się dyskusje dotyczące optymalnego stężenia ferrytyny, Nie ustalono dotychczas jaka jest górna granica stężenia ferrytyny w surowicy, powyżej której podawanie doustnych preparatów żelaza jest nieskuteczne, czy może nawet szkodliwe. W chwili obecnej nie ma precyzyjnej definicji przeładowania żelazem, aczkolwiek ostatnie badania wskazują na ważność tego problemu u chorych dializowanych [26,27].

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 [14]. Najczęściej stosowaną postacią jest siarczan żelaza w dawce 325 mg (105 mg Fe²⁺) podawany dwa razy dziennie (np. Hemofer prolongatum). Do innych preparatów dostępnych w Polsce należą Sorbifer durules (100 mg Fe²⁺) oraz Tardyferon (80 mg Fe²⁺).

Inną możliwością jest podanie preparatów żelaza trójwartościowego w postaci tabletek do żucia jak i syropu dostępnego w Polsce pod nazwą Ferrum Lek (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 niedawno opublikowanym badaniu FIND-CKD zarówno doustny preparat żelaza jak i dożylny były skuteczne w osiągnięciu wzrostu stężenia hemoglobiny, ferrytyny czy TSAT, aczkolwiek podawanie dożylnego preparatu żelaza związane było z szybszym osiągnięciem wzrostu stężenia hemoglobiny o ponad 1 g/dl u większej liczby pacjentów.

Zasady przyjmowania 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
- Nie należy przyjmować preparatów żelaza razem z posiłkiem zwłaszcza - produktami pokarmowymi bogatymi w błonnik, nabiałem, jajami oraz z herbatą i kawą, gdyż powoduje to zmniejszenie wchłaniania żelaza.
- Witamina C w dawce 250 mg może poprawić wchłanianie preparatów żelaza.

Działania niepożądane spowodowane podawaniem doustnych preparatów żelaza dotyczące głównie przewodu pokarmowego takie jak nudności, wymioty, uczucie pełności w jamie brzusznej 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, aczkolwiek przyczynia się to do zmniejszenia wchłaniania żelaza [29].

Leczenie dożylnymi preparatami żelaza

Preparaty dożylnie 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 [1].

Przyczyny braku odpowiedzi erytropoetycznej na leczenie doustnymi preparatami żelaza:

- nieprawidłowe rozpoznania (np. zespół mielodysplastyczny),
- współistniejące choroby (niedokrwistość w przebiegu innych chorób przewlekłych),
- brak współpracy chorego (pacjent nie przyjmuje leków),
- znaczne upośledzenie wchłaniania żelaza (jednoczesne stosowanie leków zobojętniających, 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 znaczym ograniczeniu przetaczania krwi oraz większą skuteczność leczenia ESAs, ale też ryzyko działań niepożądanych związanych z podawaniem żelaza takich jak reakcje anafilaktyczne oraz niekorzystne efekty odległe. 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%. Dalsze dawkowanie preparatów żelaza zależne jest zarówno od zmian stężenia hemoglobiny, TSAT, ferrytyny 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 rozpoczynaniu leczenia ESA lub przy zmianie dawki ESAs, oraz w stanach zmniejszenia zasobów żelaza np. w wyniku krwawienia.

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

- glukonian żelaza (Ferrelcit, Sanofi, Francja) – zawierający 12.5 mg elementarnego żelaza w 1 ml
- cukrzan żelaza (Venofer, Vifor, Francja) – zawierający 20 mg elementarnego żelaza w 1 ml
- preparat dekstranu żelaza – (Cosmofer- kompleks wodorotlenku żelaza Fe³⁺ z dekstranem, (Pharmacosmos, Dania) zawierający 50 mg żelaza w 1 ml
- karboksymaltoza żelazowa (Ferinject, Vifor, Francja) – zawierający 50 mg żelaza w 1 ml
- Ferumoxytol (Rienso, Takeda, Japonia) – zawierający 30 mg żelaza w 1 ml
- izomaltozyd żelaza: Monover (Pharmacosmos, Dania) – zawierający 100 mg

żelaza w 1 ml, oraz Diafer (Pharmacosmos, Dania) – zawierający 50 mg żelaza w 1 ml.

Zasady podawania dożylnego żelaza

Istnieją dwie strategie dotyczące dożylnego podawania preparatów żelaza u chorych z przewlekłą chorobą nerek i dializowanych. Przerwywane podawanie żelaza - zaleca się wówczas, gdy na podstawie badań laboratoryjnych stwierdzone zostanie istotne zmniejszenie zasobów żelaza (stężenie ferrytyny poniżej 100 ng/ml i/lub wysycenie transferyny poniżej 20%). Druga strategia polega na regularnym podawaniu małych dawek żelaza dożylnie po osiągnięciu adekwatnych zapasów żelaza, aby zapobiec niedoborowi tego pierwiastka.

- Gdy zostanie stwierdzony absolutny niedobór żelaza podajemy 1000 mg elementarnego żelaza w postaci:

- a) 125 mg preparatu glukonianu żelaza w czasie 8 kolejnych hemodializ
 - b) 100 mg cukrzanu żelaza w ciągu 10 kolejnych hemodializ
- Leczenie podtrzymujące
- a) 31,25mg do 125 mg glukonianu żelaza co tydzień lub co 2 tygodnie
 - b) lub 25mg 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 (Ferinject), Ferumoxytol (Rienso) lub izomaltozyd żelaza (Monover, Pharmacosmos).

Kontynuując leczenie podtrzymujące dożylnymi preparatami żelaza należy dążyć do uzyskania wysycenia transferyny żelazem pomiędzy 20 a 50% oraz stężenia ferrytyny 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 jego zapasy w organizmie (TSAT pomiędzy 20 a 50%, zaś stężenie ferrytyny pomiędzy 100 a 800 ng/ml), nie udaje się uzyskać docelowego stężenia hemoglobiny, należy zwiększyć dawkę ESA. Jeżeli TSAT przekroczy 50% lub stężenie ferrytyny 800 ng/ml, należy odstawić preparaty żelaza, a jeżeli ponownie TSAT będzie poniżej 50% i stężenie ferrytyny 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. UWAGA:

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 związków 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 działań niepożądanych (zagrożających życiu) po podaniu dożylnych preparatów żelaza zmniejszyła się znacznie i wynosi 0,6 na milion podanych dawek cukrzynu 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 bardzo szeroko stosowane u chorych hemodializowanych, są one niezbędne do uzupełnienia zasobów żelaza i utrzymania ich podczas leczenia erytropoetyną lub darbepoetyną. Są one bezpieczne, ale jak w przypadku podania każdego leku, mogą wystąpić objawy niepożądane [30], aczkolwiek istnieje ogromna potrzeba perspektywnych badań randomizowanych u pacjentów dializowanych [31].

Wg KDIGO należy unikać podawania dożylnych preparatów żelaza u pacjentów z aktywnym zakażeniem ogólnoustrojowym.

III. Leczenie czynnikami stymulującymi erytropoezę i innymi lekami

Leczenie niedokrwistości nerkopochodnej polega zasadniczo na podawaniu czynników stymulujących erytropoezę, suplementacji preparatami żelaza oraz na przetaczaniu krwi. Podawanie innych substancji takich jak hormony (np. androgeny), witaminy (C, D, E), L-karnityna lub pentoksyfilina nie jest zalecane lub ma znaczenie marginalne.

Czynniki stymulujące erytropoezę

Pierwszymi wyprodukowanymi ESAs były epoetyna alfa i epoetyna beta. Obie okazały się bardzo skuteczne w leczeniu anemii NP. 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 retikulocytów może być zauważalny już po 3-4 dniach a znaczący wzrost stężenia hemoglobiny (Hb) widoczny jest zazwyczaj po około dwóch tygodniach. W ostatnich latach pojawiły się na rynku preparaty biopodobne (*biosimilar*) do ESAs. Zaaprobowane przez European Medicines Agency leki biopodobne mają podobną skuteczność oraz bezpieczeństwo jak produkty oryginalne, jednak ich struktura molekularna i właściwości fizykochemiczne różnią się względem leku oryginalnego. W Europie dwie różne biopodobne molekuly epoetyny zostały zaaprobowane i są produkowane pod następującymi nazwami: Retacrit®, Silapo®, Binocrit®, Hexal®, i Abseamed®). Posiadają one podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne jak leki oryginalne [32]. Przeciwciała przeciw epoetyne mogą pojawić się po wszystkich ESAs, powikłanie w postaci aplazji czerwonych (red blood cell aplasia - PRCA) występuje nie częściej niż w około 1 przypadku na 10 000. European Medicines Agency wymaga aby stosowanie leków biopodobnych odbywało się pod szczególnym nadzorem farmakologicznym z obowiązkiem rejestrowania i zgłaszania powikłań.

W latach dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia rozpoczęto badania nad ESAs mającym dłuższy niż wspomniane epoetyny czas półtrwania co zaowocowało wprowadzeniem epoetynowego analogu, z dodatkowymi pięcioma aminokwasowymi i dwoma dodatkowymi łańcuchami wodoro-węglanowymi [33]. Cząsteczkę tą nazwano początkowo Novel Erythropoiesis Stimulating Protein (NESP), a następnie darbepoetin alfa (Aranesp®). Lek podawany jest zarówno SC jak i IV z częstością od 1x w tygodniu do nawet 1x w miesiącu co wynika z długiego czasu półtrwania (ponad 20 godz.) [34, 35]. U większości chorych Aranesp® podawany jest 1x w tygodniu lub 1x na 2 tygodnie. Biologiczne efekty działania darbepoetin alfa są takie jak epoetyn.

Kolejną cząsteczką o jeszcze dłuższym okresie działania jest glikol metokspolietylenowy epoetyny beta. Jest to połączenie 30 kDa glikolu polietylenowego z epoetyną. Molekułę tą nazwano początkowo Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.), a następnie glikolem metokspolietylenowym epoetyny beta (Mircera®) [36]. Lek ten ma bardzo długi okres półtrwania wynoszący około 130 godzin [37]. Biologiczne efekty działania glikolu metokspolietylenowego epoetyny beta są takie jak epoetyn i darbepoetyny alfa [36].

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 endogenną erytropoetyną lub uzyskaną metodą rekombinacji genetycznej. Lek zarejestrowano w USA w 2012 pod nazwą Omontys® do stosowania u chorych hemodializowanych, jednak ze względu na serię ciężkich objawów anafilaktycznych zakończonych zgonem, lek ten w lutym 2012 roku został wycofany ze stosowania w USA. Peginesatide, nie ma właściwości immunogennych epoetyn i

istnieje pojedyncze doniesienie o jego zastosowaniu u chorych z PRCA, u których mimo obecności przeciwciał lek ten stymulował erytropoezę i chorzy nie wymagali przetoczeń krwi [38].

Inne substancje wykorzystywane w terapii niedokrwistości NP

Androgeny

Przed erą ESAs w leczeniu NP stosowano androgeny, jednak obecnie w większości krajów w tym celu nie są one podawane. Istnieją dane na ich skuteczność w zmniejszeniu zapotrzebowania na przetoczenia krwi, a w późniejszych latach na ESAs [39,40]. Androgeny mogą zwiększyć erytropoezę poprzez pobudzenie wytwarzania endogennej erytropoetyny oraz bezpośrednio poprzez wpływ na komórki we wczesnym okresie rozwoju układu czerwono-krwinkowego w szpiku [41,42]. Stosowanie androgenów wiąże się z objawami niepożądanymi takimi jak wirylicacja, oraz z uszkodzeniem mięśni i wątroby [43].

Witaminy

Metaanalizy oraz wyniki niewielkich randomizowanych badań klinicznych wskazują, że podawanie witaminy C może zwiększyć stężenie Hb we krwi i ograniczyć zużycie ESAs [44]. Witamina C zwiększa uwalnianie żelaza z układu siateczkowo-śródbłonkowego i jego wykorzystanie w procesie erytropoezy [45]. Doniesienia o wspomagającym erytropoezę działaniu witaminy D, E, kwasu foliowego, L-karnityny i pentoksyfiliny dotyczą małych grup chorych i nie można na ich podstawie formułować odpowiednich zaleceń.

Rozpoczynanie terapii ESAs

– zalecenia KDIGO

Po rozpoznaniu niedokrwistości, zanim rozpocznie się terapię ESAs, wszystkie dające się skorygować przyczyny anemii powinny być leczone (włączając niedobór żelaza i stan zapalny). Rozpoczynając i

Tabela I

Stanowisko innych ekspertów dotyczące rozpoczynania terapii ESAs u chorych z PChN.

Recommendations of other experts concerning the initiating of ESAs therapy in patients with CKD.

KDIGO	Canadian CSN	NKF-KDOQI	ERBP
Hb 9-10g/dl Hb > 10g/dl (QL)	Hb 9-10g/dl Hb > 10g/dl (QL)	Hb 9-10g/dl	>10g/dl chorzy dużego ryzyka Hb 9-10g/dl
unikanie obniżenia Hb < 9g/dl		unikanie obniżenia Hb < 10g/dl	

QL - indywidualnie gdy brana jest pod uwagę jakość życia

Tabela II

Stanowisko innych ekspertów dotyczące terapii podtrzymującej ESAs u chorych z PChN.

Recommendations of other experts concerning the maintaining of ESAs therapy in patients with CKD.

KDIGO	Canadian CSN	NKF-KDOQI	ERBP
Hb 10–11,5 g/dl Hb > 11,5 g/dl (QL)	Hb 9,5–11,5 g/dl Wartość docelowa Hb 10,0–11,0 g/dl	do Hb 11 g/dL (zgodnie z FDA)	Hb 10–12 g/dL

QL - indywidualnie gdy brana jest pod uwagę jakość życia

Tabela III

Zalecane początkowe dawki ESAs.

Recommended initial doses of ESAs.

Epoetin alfa; Epoetin beta	20–50 IU/kg/mc 3x w tyg.
Darbepoetyn alfa	0,45 µg/kg/mc 1x w tyg.
Mircera	0,6 µg/kg/mc 1x na 2 tyg. lub 1,2 µg/kg/mc 1x 4 tyg.

utrzymując terapię ESAs wskazane jest wyważenie pomiędzy potencjalnymi korzyściami (zmniejszenie liczby przetoczeń krwi i objawów niedokrwistości) a ryzykiem (t.j. udar, zakrzepnięcie dostępu naczyniowego, nadciśnienie tętnicze). Leczenie przy użyciu ESAs powinno być prowadzone ze szczególną ostrożnością u chorych z aktywną chorobą nowotworową (szczególnie gdy wyleczenie jest przewidywane), udarem w wywiadzie oraz nowotworem w wywiadzie.

Eksperti NFK-KDOQI (*National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) [46] i Kanadyjskiego Towarzystwa Nefrologicznego (*Canadian CNS*) [3] przychylają się do zaleceń KDIGO [1].

W zaleceniach ERBP (*European Renal Best Practice*) [2] wymienione uwarunkowania są brane pod uwagę przy balansowaniu pomiędzy ryzykiem a korzyściami, ale nie są traktowane jako bezwzględne przeciwwskazania do ESA. Decyzja powinna być podjęta indywidualnie w porozumieniu z chorym. PTN przychyliła się do stanowiska ERBP.

U chorych z PChN niedializowanych (CKD ND - *chronic kidney disease non dialysis*) nie należy rozpoczynać leczenia ESAs gdy Hb $\geq 10,0$ g/dl, a u chorych z Hb $< 10,0$ g/dl decyzja powinna być indywidualna oparta na szybkości obniżania się Hb, ryzyku ewentualnych przetoczeń krwi, ryzyku związanym z terapią ESAs oraz obecności objawów niedokrwistości.

U chorych z PChN dializowanych (CKD 5D *chronic kidney disease dialysis*) należy unikać obniżania stężenia Hb < 9 g/dl poprzez rozpoczęcie terapii ESAs przy Hb 9-10g/dl. Zaleca się indywidualną kwalifikację do tego leczenia u niektórych chorych z Hb $> 10,0$ g/dl, gdy brana jest pod uwagę jakość życia.

Stanowisko innych ekspertów dotyczące rozpoczęcia terapii ESAs w PChN przedstawiono w tabeli I.

Stanowisko PTN: **U chorych PChN zaleca się unikanie spadku Hb < 9 g/dl, czyli wskazane jest rozpoczęcie terapii ESA gdy Hb 9-10g/dl. Wyższe wartości Hb indywidualnie w zależności od etapu PChN, QL (quality of life, jakość życia) i czynników ryzyka.**

Terapia podtrzymująca z zastosowaniem ESA – zalecenia KDIGO

U chorych z PChN ESAs nie powinny być stosowane w celu utrzymania Hb $> 11,5$ g/dl jeśli decyzja o Hb $> 11,5$ g/dl to celem podniesienia QL i ze świadomą akceptacją ryzyka.

Rekomenduje się nie stosowanie ESAs, aby celowo podwyższyć stężenie Hb > 13 g/d.

Stanowisko innych ekspertów dotyczące terapii podtrzymującej ESAs w PChN przedstawiono w tabeli II. **PTN przychyliła się do stanowiska ERBP.**

Dawkowanie ESAs – zalecenia KDIGO

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 stężenia 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 $> 2,0$ g/dl jest niepożądany. Wielkość początkowej dawki ESAs wynika z rodzaju ESAs, a zmiana dawki powinna odbywać się w odstępach czterotygodniowych zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (tabela III).

Dawka ESAs powinna być poddana ponownej ocenie jeśli:

- u pacjenta stwierdza się objawy niepożądane mogące mieć związek ze stosowaniem ESAs.

- pacjent cierpi na ostre lub przewlekłe schorzenia, które mogą być przyczyną niedostatecznej odpowiedzi na dotychczasową terapię (patrz. zalecenie KDIGO Brak odpowiedzi na terapię ESAs).

Stanowisko innych ekspertów w tym PTN jest podobne.

Droga podawania ESAs – zalecenia KDIGO

U pacjentów z PChN hemodializowanych (CKD 5HD) oraz leczonych za pomocą hemofiltracji lub hemodiafiltracji ESAs powinny być podawane IV lub S.C. U pacjentów z PChN niedializowanych (CKD ND) oraz leczonych metodą dializy otrzewnowej (CKD 5PD) ESAs powinny być podawane SC. 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. Stanowisko Kanadyjskiego Towarzystwa Nefrologicznego sugeruje u chorych hemodializowanych chorych z PChN (CKD 5HD) stosowanie preparatów epoetyny alfa SC ze względu na aspekt farmakoeconomiczny. U chorych, u których przy podaży SC występuje ból, wyniszczonych, z zaburzeniami krzepnięcia dopuszcza stosowanie ESAs drogą IV. **Stanowisko pozostałych grup ekspertów w tym PTN jest podobne do KDIGO.**

Rodzaje ESAs – zalecenia KDIGO

Przy wyborze ESAs zalecane jest kierowanie się farmakodynamiką, informacją o bezpieczeństwie stosowania, wynikami leczenia, kosztami i dostępnością. Zalecane jest stosowanie preparatów ESAs zaaprobowanych przez niezależne agencje rejestracyjne co szczególnie dotyczy leków biopodobnych. **Stanowisko innych ekspertów w tym PTN jest podobne.**

Tabela IV

Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Dawki ESA, których nie powinno się przekraczać. Maximal doses of ESAs according to Canadian Society of Nephrology Guidelines.

ESAs	tygodniowa dawka dla osoby o masie ciała 80 kg	
	wyjściowa	Maksymalna
epoetin alfa rekomendowana dawka 3x w tyg. 20-50 IU	3 x 1 600-4 000 IU	3 x 3 200-8 000 IU
darbepoetin alfa rekomendowana dawka 1x w tyg. 0,45 µg	1x 40 µg	1x 80 µg

Ocena odpowiedzi na ESA oraz postępowanie w przypadku utrzymującego się braku odpowiedzi na ESA – zalecenia KDIGO

Częstość monitorowania

W czasie terapii inicjującej ESAs, oznaczanie stężenia Hb we krwi powinno być wykonywane przynajmniej raz w miesiącu. U chorych z PChN niedializowanych (CKD ND) w czasie terapii inicjującej pomiar stężenia Hb powinien być wykonywany przynajmniej co miesiąc.

U chorych z PChN dializowanych (CKD 5D) w czasie terapii podtrzymującej ESA stężenie Hb powinno być oznaczane przynajmniej raz na 3 miesiące. Eksperti KDOQI zgadzając się generalnie z zaleceniami KDIGO i podkreślają, że w czasie terapii inicjującej częstsze niż co dwa tygodnie oznaczenie stężenia Hb nie jest uzasadnione ze względu na mało prawdopodobny wzrost stężenia Hb przed upływem tego okresu. Stanowisko innych ekspertów w tym PTN jest podobne.

Pierwotnie niedostateczna odpowiedź na ESAs - zalecenia KDIGO

Niedostateczna odpowiedź na ESAs polega na nieuzyskaniu wzrostu stężenia Hb we krwi po pierwszym miesiącu terapii przy zastosowaniu odpowiednich dawek ESA w przeliczeniu na masę ciała. U pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na ESAs sugeruje się unikanie zwiększania dawki ESA powyżej podwojenia dawki wyjściowej, wyliczonej w oparciu o masę ciała. Stanowisko KDOQI sugeruje najkrótszy, dwumiesięczny okres obserwacji zanim definitywnie rozpozna się u pacjenta pierwotną niedostateczną odpowiedź na ESAs. W tym okresie eksperti KDOQI sugerują ponowne poszukiwanie przyczyny nieskuteczności ESAs i w przypadku jej zidentyfikowania odpowiednie postępowanie (patrz. zalecenie KDIGO Brak odpowiedzi na terapię ESA). Eksperti PTN przychylają się do opinii KDOQI.

Wtórnie niedostateczna odpowiedź na ESAs (utrata odpowiedzi na ESAs) – zalecenia KDIGO

Utrata odpowiedzi na ESAs rozpoznawana jest wówczas gdy po okresie leczenia dawkami ESAs zapewniającym stabilny poziom Hb we krwi, pacjent wymaga dwukrotnego zwiększania dawki (o 50% w stosunku do wcześniej wystarczającej dawki) w celu utrzymania stabilnego stężenia Hb we krwi. U chorych z wtórną niedostateczną odpowiedzią na ESAs sugeruje się unikanie zwiększania dawki powyżej podwojonej dawki, przy której wcześniej uzyskano stabilny poziom hemoglobiny we krwi. Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Nefrologicz-

nego podają konkretne dawki ESA, których nie powinno się przekraczać (tabela IV). Stanowisko ekspertów PTN sugeruje nie przekraczanie tygodniowej dawki 12 000 IU epoetyny i 40 µg darbepoetyny.

Postępowanie w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na ESA – zalecenia KDIGO

Należy przeprowadzić postępowanie diagnostyczne zarówno w przypadku pierwotnej jak i wtórnej niedostatecznej odpowiedzi na ESAs oraz leczyć chorego w zależności od konkretnej przyczyny braku reakcji na ESA. U chorych, którzy nadal nie odpowiadają na terapię ESAs sugeruje się indywidualizację terapii biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko i ewentualne korzyści wynikające z:

- obniżenia stężenia Hb we krwi
- kontynuowanie ESA w celu utrzymania stężenia Hb, z uwzględnieniem wymaganych dawek ESA

- przetoczenia krwi

Stanowisko innych ekspertów w tym PTN jest podobne.

Leczenie wspomagające – zalecenia KDIGO

Rekomenduje się niewspomaganie terapii ESAs podawaniem androgenów. Rekomenduje się niewspomaganie terapii ESAs podawaniem: witaminy C, witaminy D, witaminy E, kwasu foliowego, L-karnityny i pentoksyfiliny. **Stanowisko innych ekspertów, w tym PTN jest podobne**

Ocena w kierunku występowania aplazji czerwonych krwinek (PRCA) - zalecenia KDIGO

Należy przeprowadzić diagnostykę w sytuacji, gdy u pacjenta otrzymującego ESAs przez okres powyżej ośmiu tygodni dochodzi do:

- nagłego spadku stężenia Hb we krwi w tempie od 0,5 do 1,0 g/dl w okresie jednego tygodnia lub
- konieczności przetoczenia od 1 do 2 jednostek krwi i
- gdy jednocześnie w morfologii krwi obwodowej liczba PLT i WBC jest prawidłowa i
- bezwzględna liczba retikulocytów wynosi poniżej 10 000/ml

Rekomendowane jest zaprzestanie terapii ESAs u pacjenta, u którego wystąpiła zależna od przeciwciał przeciw erytropoetynie aplazja czerwonych krwinek. W przeszłości zalecano stosowanie peginesatide u chorych z PRCA.

Eksperti Kanadyjskiego Towarzystwa Nefrologicznego, KDQOI oraz PTN obecnie nie zalecają jednak stosowania peginesatide u tych chorych. Lek został wycofany i nie jest stosowany w leczeniu niedokrwistości u chorych z PChN ze względu na obserwowane objawy niepożądane, w tym skutkujące zgonem reakcje anafilaktyczne.

IV. Przetoczenia krwi w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej

Wyniki randomizowanych badań klinicznych, w których wykazano, że ESAs stosowane w dużych dawkach, niezbędnych do całkowitej korekty niedokrwistości, mogą znacząco zwiększyć ryzyko nawrotu

lub progresji choroby nowotworowej oraz sprzyjać większej częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z nowotworami spowodowały, że transfuzje krwi, metoda leczenia która mogła wydawać się w leczeniu niedokrwistości reliktem przeszłości stały się ponownie obiektem zainteresowania nefrologów. Innym następstwem badań klinicznych, w których porównywano częściową i pełną korektę niedokrwistości w towarzyszącej PChN, było dokonanie zmian w dokumentach rejestracyjnych ESAs oraz stanowiskach formułowanych przez agendy nadzorujące bezpieczeństwo leków (np. amerykańską *Food and Drug Administration - FDA*), nakazujących większą ostrożność w stosowaniu tej grupy leków i definiowaniu niższych, niż u ludzi zdrowych docelowych wartości hemoglobiny we krwi. Taka zmiana stanowiska spowodowała konieczność stworzenia lub aktualizacji rekomendacji dotyczących leczenia niedokrwistości.

Zalecenia KDIGO i innych grup ekspertów, dotyczące przetoczeń krwi w PChN

KDIGO odniosło się do zagadnień związanych z przetoczeniami krwi u chorych z PChN w czterech punktach [1]:

1. Przetoczeń należy unikać tam, gdzie to tylko możliwe, aby zmniejszyć zagrożenia związane z tą formą terapii.

2. Zalecenia dotyczące unikania przetoczeń powinny dotyczyć w sposób szczególny pacjentów będących kandydatami do przeszczepienia nerki - z uwagi na uczulający wpływ tej formy leczenia, mogący wpływać w przyszłości na szansę dobrego doboru immunologicznego narządu do przeszczepienia.

3. Istnieją szczególne sytuacje kliniczne, w których korzyści wynikające z przetoczenia krwi mogą przewyższać ryzyko z nim związane:

a) gdy leczenie ESAs jest nieskuteczne (np. w hemoglobinopatiach, uszkodzeniu szpiku kostnego, w oporności na ESAs)

b) gdy ryzyko stosowania ESAs przekracza spodziewane korzyści (np. u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową lub z przebyłym udarem mózgu)

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

Komentarz Kanadyjskiego Towarzystwa Nefrologicznego

Kanadyjskie Towarzystwo Nefrologiczne opublikowało systematyczny komentarz do wytycznych KDIGO, każdy punkt opatrząc jedną z trzech opinii: „popieramy”, „popieramy z komentarzem” (dyskutowano tu między innymi stopień dostosowania wytycznych do realiów opieki zdrowotnej w Kanadzie) lub „nie popieramy” (także z uzasadnieniem). Zalecenia dotyczące transfuzji nie wywołały kontrowersji wśród ekspertów kanadyjskich – Towarzystwo poparło w pełni wszystkie cztery punkty wytycznych [3].

Stanowisko ekspertów amerykańskich

Eksperti amerykańscy skupieni w grupie KDOQI również uznali wytyczne za

„kompletne i dobrze wyważone”. Podkreślili oni znaczenie immunizacji potencjalnych biorców poprzez podawanie preparatów krwiopochodnych oraz brak odpowiednich badań, które pozwalałyby ocenić rzeczywisty wpływ przetoczeń krwi na rokowanie pacjentów z PChN lub jakość ich życia. Stwierdzili ponadto, że ta interwencja terapeutyczna zapewne na zawsze pozostanie przedmiotem indywidualnych, opartych na zdrowym rozsądku decyzji, ponieważ niezwykle trudno jest zweryfikować jej przydatność za pomocą prospektywnych badań klinicznych. Powołali się także na wytyczne dotyczące transfuzji w leczeniu przewlekłej niedokrwistości towarzyszącej innym chorobom przewlekłym (gdzie – przy braku objawów – przetoczenia krwi zaleca się przy spadku Hb we krwi dopiero do 7 g/dl), podkreślili, że nie sposób jednak wyznaczyć granicy, przy której transfuzja powinna być przeprowadzona u chorych z niedokrwistością nerkopochodną [42]. Ankieta przeprowadzona wśród dyrektorów medycznych ośrodków dializ biorących udział w amerykańskiej części badania DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) jest niezwykle ciekawą ilustracją dla powyższych rozważań. W roku 2011 aż 47% respondentów uznało, że wskazaniem do przetoczenia u chorych bez cukrzycy i choroby wieńcowej będących kandydatami do przeszczepienia nerki jest spadek Hb we krwi poniżej 7 g/dl. Interesujące, że u chorych bez cukrzycy i choroby wieńcowej, ale nie będących kandydatami do transplantacji spadek Hb we krwi poniżej 7 g/dl uznało za wskazanie do transfuzji aż 49% respondentów. Hb < 8 g/dl uznano natomiast za wskazanie do przetoczenia u pacjentów z chorobą wieńcową nie będących kandydatami do przeszczepienia nerki w 62% stacjach dializ [47].

Stanowisko ekspertów europejskich

Zapewne najważniejszy z europejskiej perspektywy jest komentarz grupy *European Renal Best Practice* (ERBP) [2]. Rekomendacje KDIGO dotyczące transfuzji uznano za „mądre i warte zaakceptowania”. W szczególności wskazano na pewne różnice poglądów. Uznano między innymi, że dowody na rzecz zwiększonego ryzyka powtórnego udaru u chorych leczonych darbepoetyną są niedostateczne; nie należy spodziewać się u chorych po udarze, że korzyści z przetaczania krwi będą większe, niż potencjalne zagrożenia. Zakres wartości Hb, przy której należałoby podjąć decyzję o „planowym” przetoczeniu krwi u stabilnego pacjenta z PChN autorzy określili mianem „szarej strefy”. Eksperti ERBP powołując się na wytyczne *the American Association of Blood Bank* (AABB), dotyczące przyjęcia bardziej restrykcyjnych wskazań do przetoczeń zajęli bardziej zdecydowane stanowisko, niż ich koledzy z KDIGO i KDOQI. Zasugerowali oni, aby rozważyć przetoczenie u stabilnych hemodynamicznie, hospitalizowanych pacjentów z Hb ≤ 7,0 g/dl (i Hb ≤ 8,0 g/dl w okresie w okresie pooperacyjnym). Uznano, aby w przypadku obecności chorób układu sercowo-naczyniowego rozważyć przetoczenie krwi u pacjenta hospitalizowanego przy Hb ≤ 8,0 g/dl (oraz w przypadku wystąpienia objawów niedokrwistości). Autorzy

kilkrotnie i zdecydowanie wypowiedzieli się przeciwko liberalnej strategii przetaczania krwi, choć warto podkreślić, że jako jedyna grupa ekspertów podała konkretne stężenia Hb we krwi, przy których transfuzja może być wskazana u chorych z PChN, zanim wystąpią objawy niedokrwistości [2]. Rekomendacje ERBP są dokładnym odzwierciedleniem zaleceń AABB z roku 2012, które mówią, że podstawowym wskazaniem do transfuzji jest obecność objawów klinicznych, a nie jedynie poziom hemoglobiny we krwi. Niemniej jednak, u stabilnych pacjentów hospitalizowanych (także w OIOM) transfuzję można rozważać przy spadku stężenia Hb < 7 g/dl (postawę taką uzasadniają mocne dowody z badań klinicznych, głównie przeprowadzone u chorych w OIOM, gdzie przetaczanie krwi przy kryteriach „restrykcyjnych” skutkowało lepszym przeżyciem 30-dniowym, niż wówczas, gdy stosowano kryteria „liberalne”). Eksperti AABB uważają, że u stabilnych (bezobjawowych) chorych ze współistniejącą wcześniej chorobą układu sercowo – naczyniowego transfuzję można rozważyć przy Hb < 8 g/dl (ale jakość i siła dowodów naukowych jest tu zdecydowanie słabsza); w związku z brakiem danych nie można natomiast zaproponować stężenia Hb we krwi, przy której należy przetoczyć krew u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Nie ustalono dotąd, czy i w jakim stopniu dane te można odnieść do pacjentów PChN, ponieważ eksperci AABB nie ustosunkowali się do tej grupy chorych [48]. Komentarz do wytycznych AABB przestrzega również przed uproszczeniami, jakie znalazły się w tym dokumencie: w badaniach nad porównaniem „restrykcyjnych” i „liberalnych” strategii przetoczeń w niedostatecznym stopniu uwzględniono bowiem charakterystykę kliniczną chorych leczonych transfuzjami (zwłaszcza obecność chorób współistniejących). Zwrócono także uwagę na bardzo małą specyficzność objawów niedokrwistości, które miałyby być wskazaniem do transfuzji – występują one zazwyczaj także wskutek współistnienia i progresji wielu innych chorób [49].

W końcowych akapitach swojego komentarza eksperci 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 suboptymalny poziom hemoglobiny i wysokie ryzyko przerostu lewej komory serca. Podobnie, jak inne grupy ekspertów, odnieśli się także do ryzyka immunizacji [2].

Zagrożenia związane z przetoczeniami krwi

Rozwój transfuzjologii doprowadził do znacznej poprawy bezpieczeństwa przetoczeń. Należy jednak pamiętać o kilku nadal aktualnych niebezpieczeństwach związanych z tą metodą leczenia. Niektóre z powikłań zdarzyć się mogą u każdego biorcy krwi lub preparatów krwiopochodnych, niezależnie od liczby przetoczeń; inne dotyczą wyłącznie biorców wielokrotnych, którzy otrzymują przetoczenia z powodu

nieuleczalnej choroby przewlekłej; są też wśród nich takie, które należy uznać za zagrażające głównie chorym dializowanym. Do najważniejszych powikłań zaliczyć należy [1,48,50,51]:

- reakcje anafilaktyczne (1 epizod na 20 reakcje anafilaktyczne (1 epizod na 20 000–50 000 jednostek krwi)
- masywna, zagrażająca życiu hemoliza (1/1 000 000–1 500 000 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 (1/50 – 100 jednostek)

Częstość niezgodności ABO/Rh przy przetoczeniu ocenia się na 1/15 000 – 40 000 transfuzji. Jest to aspekt leczenia krwią najbardziej podatny na ludzkie błędy. Pomimo wielu poziomów zabezpieczeń tragiczne pomyłki związane z przetoczeniem krwi niezgodnej grupowo niestety nadal się zdarzają. W związku ze znacznymi postępiami we wczesnej diagnostyce zakażeń wirusowych u dawców krwi istotnie spadło ryzyko przeniesienia drogą transfuzji zakażeń krwiopochodnych. Ryzyko zakażenia wirusem HIV, 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 100–350 tys. przetoczeń. Mniej, niż 0,1% preparatów krwi zawiera kontaminację bakteryjną, natomiast ryzyko zgonu wywołanego sepsą wtórną do przetoczenia ocenia się na 1 przypadek na milion przetoczeń [1,49,50]. Przy przetaczaniu dużych objętości preparatów krwiopochodnych może dojść do objętościowego przeciążenia układu krążenia (powikłanie to jest określane jako TACO – (*Transfusion Associated Circulatory Overload*). Zdarza się ono w ok. 4% 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 przetaczania krwi podczas hemodializy pozwala uniknąć tego zjawiska przy „planowych” przetoczeniach; minimalizuje ona także ryzyko hiperkaliemii poprzetoczeniowej. To ostatnie zjawisko może być realnym zagrożeniem, zwłaszcza przy przetaczaniu choremu dializowanemu dużych ilości krwi – stężenie potasu w „świeżym” preparacie koncentratu krwinek czerwonych wynosi bowiem ok. 4 mmol/l, natomiast pod koniec okresu przechowywania może wzrosnąć nawet do 50 mmol/l. Racjonalny wydaje się u chorych dializowanych wybór preparatów krótko przechowywanych, choć skuteczności takiego postępowania w zapobieganiu hiperkaliemii nie zweryfikowano w żadnym badaniu klinicznym [50]. Jak podsumowują Macdougall i Obrador, z perspektywy epidemiologicznej ryzyko poważnych powikłań związanych z przetoczeniem należy uznać za niskie, natomiast z perspektywy pojedynczego pacjenta, u którego zdarzy się takie rzadkie powikłanie, może to mieć dramatyczne konsekwencje, z zagrożeniem życia włącznie [50]. Kolejnym powikła-

niem dotyczącym wszystkich pacjentów otrzymujących powtarzalne przetoczenia jest ryzyko nadmiernego nagromadzenia żelaza w organizmie. Przeciętna jednostka koncentratu krwinek czerwonych zawiera ok. 200–250 mg żelaza; biorąc pod uwagę tempo eliminacji żelaza z ustroju i jego zużycie do spowolnionej u chorych zależnych od transfuzji erytropoezy, znaczącego klinicznie przeciążenia żelazem należy spodziewać się przy przekroczeniu kumulacyjnej liczby 50 przetoczeń u jednego pacjenta [50].

Wytyczne KDIGO i wszystkie komentarze do tego dokumentu za najważniejsze zagrożenia związane z przetoczeniami, specyficzne dla grupy pacjentów z PChN zgodnie uznają ryzyko uczulenia i wytworzenie przeciwciał anti- HLA u kandydatów do przeszczepienia nerki [1,44,45,46,49]. Ryzyko wytworzenia przeciwciał anti- HLA i PRA >80% u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedno przetoczenie jest ponad dwukrotnie wyższe w porównaniu do osób, które nie otrzymywały transfuzji. Wpływ przetoczeń na występowanie przeciwciał anti- HLA wykrywanych techniką Luminex potwierdzono niedawno w badaniu, w którym do biorców krwi oczekujących na przeszczepienie nerki dobrano grupę kontrolną pacjentów identycznych pod względem wieku, płci, rasy i czasu leczenia dializami [51]. Wysokie miano przeciwciał anti- HLA (które może być między innymi skutkiem przetoczeń) wydłuża czas oczekiwania na liście biorców, znacząco zmniejsza szanse na otrzymanie przeszczepu oraz wpływa niekorzystnie na losy graftu po przeszczepieniu. Należy przy tym podkreślić, że stosowanie (w tej chwili jako standardu) ubogoleukocytarnych preparatów krwinek czerwonych nie zmniejsza w istotny sposób ryzyka wytworzenia przeciwciał anti- HLA, ponieważ antygeny te są „obficie” reprezentowane również w erytrocytach. Preparaty ubogoleukocytarne zmniejszają natomiast częstość występowania poprzetoczeniowych reakcji gorączkowych i poprawiają tolerancję transfuzji [52].

Większość cytowanych autorów zwraca uwagę na „systemowy” aspekt stosowania przetoczeń krwi na większą skalę w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej. Zwiększone zapotrzebowanie na krew w ośrodkach dializ mogłoby stwarzać zagrożenie w postaci braku dostępu do krwi w innych sytuacjach klinicznych, w tym – w przypadku zagrażających życiu krwotoków [47,52]. Potencjalnie jest to istotny powód ograniczający znaczenie transfuzji w terapii chorych z niedokrwistością nerkopochodną (nawet, gdyby wskazania do ich stosowania były bardziej jednoznaczne). Ponieważ w tym obszarze również działają prawa ekonomii, w sytuacji zwiększonego zapotrzebowania i braku dostatecznej podaży dochodziłoby do dalszego wzrostu ceny za jedną jednostkę koncentratu krwinek czerwonych.

Trendy w wykorzystaniu transfuzji jako metody leczenia niedokrwistości u chorych w PChN

Eksperti KDIGO w całości pozostawiają decyzję o przetoczeniu krwi lekarzowi rozpatrującemu przypadek konkretnego pacjenta. Ciekawe jest przy tym to, że nie definiując wskazań do transfuzji, za pomocą

zapotrzebowania na krew definiuje się często zapotrzebowanie na ESAs. Dokument dotyczący dawkowania erytropoetyny alfa w Stanach Zjednoczonych mówi na przykład o „zastosowaniu najniższej dawki leku, która pozwoli na uniknięcie przetoczeń” [www.amgen.com].

Truizmem jest stwierdzenie, że objawy niedokrwistości są wysoce niespecyficzne; opisywane w klasycznych podręcznikach nefrologii manifestacje kliniczne można w podobnym stopniu odnieść do innych powikłań narządowych moczniczy: skrajnie nasilonych zaburzeń mineralno – kostnych, uszkodzenia narządu krążenia, przewlekłego przewodnienia, nieadekwatnej kontroli toksemii mocznicowej oraz szeregu innych, przewlekłych chorób towarzyszących. W czasie, w którym ESAs stały się dostępne praktycznie bez ograniczeń, dokonano się także niebywały postęp w innych obszarach leczenia chorych z PChN: poprawiła się jakość błon dializacyjnych i wody do dializy, precyzyjnie kontrolowana ultrafiltracja z profilowaniem sodu pozwoliła na lepszą tolerancję samego zabiegu i poprawę kontroli wolemii pomiędzy dializami, wprowadzono nowe leki kontrolujące zaburzenia mineralno – kostne (z definitywnym porzuceniem związków glinu), pojawiły się nowe leki hipotensyjne i kardioprotekcyjne. Lepiej poznano metabolizm chorych na mocznicę, co pozwoliło na rezygnację ze skrajnych restrykcji dietetycznych i bardziej racjonalne żywienie chorych. W samym leczeniu niedokrwistości lepiej poznano rolę żelaza i zasady jego dawkowania oraz doceniono rolę niezliczonej liczby czynników warunkujących oporność na ESAs. Dla żadnej z tych interwencji osobno nie udowodniono, że zmienia losy pacjentów dializowanych, ale niewątpliwie ich wprowadzenie łącznie poprawiło komfort i bezpieczeństwo osób chorujących na mocznicę. Można zatem przypuszczać, że nawet u tych pacjentów z PChN, u których przetoczenia stałyby się podstawą leczenia niedokrwistości, nie należy się spodziewać, że będą oni prezentowali ten sam zestaw objawów klinicznych, jak przed „era” ESAs. Pośrednią ilustracją tego faktu są zjawiska obserwowane w grupie osób otrzymujących placebo w badaniu TREAT (*Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*); Badanie to dotyczyło chorych z cukrzycą i znacznym ryzykiem sercowo – naczyniowym, (choć w okresie przeddializacyjnym): aż u 55% pacjentów stężenie hemoglobiny we krwi utrzymywało się „spontanicznie” (tj. bez przetoczeń i interwencji podawanej darbepoetyny alfa) powyżej 9 g/dl przez cały okres uczestniczenia w badaniu. W grupie pacjentów, którzy w ogóle nie otrzymali ESA zanotowano stały, znaczący wzrost stężenia hemoglobiny i zaledwie 15,7% z nich wymagało transfuzji. Oznacza to, że współcześnie nawet PChN w zaawansowanym stadium nie musi być nieodłącznie związana z postępującą anemizacją i koniecznością przetaczania krwi lub stosowania ESAs (o ile zaakceptujemy u stabilnych chorych docelowe wartości Hb w okolicach 8–9 g/dl) [54]. Naturalnie wśród ogółu chorych w grupie placebo (a więc również tych, którzy otrzymali „ratunkowe” dawki darbepoetyny) odsetek osób które otrzymały przetoczenie

był znacznie wyższy, wynosząc pod koniec okresu obserwacji 24,5% (w porównaniu do 14,8% wśród pacjentów zrandomizowanych do ESAs). Zapotrzebowanie na transfuzje było tym większe, im więcej pacjenci otrzymywali dawek „ratunkowych” dawek ESAs, co było odzwierciedleniem większej liczby powikłań [55].

Analiza częstości przetoczeń krwi u chorych z PChN w USA

W ostatnim czasie w Stanach Zjednoczonych ukazało się kilka publikacji dotyczących praktyki przetaczania krwi (przy czym – jak wspomniano wcześniej – badano zarówno wpływ czynników medycznych, jak i zmian w sposobie finansowania dializoterapii). W jednej z analiz pacjentów objętych świadczeniami *Medicare*, dotyczącej lat 2007–2011 stwierdzono, że w okresie tym wzrastał odsetek pacjentów ze stężeniem hemoglobiny we krwi < 10 g/dl. Dawkowanie ESAs, żelaza oraz liczba przetoczeń pozostawały na stałym poziomie w latach 2007–2010; w roku 2011 odnotowano istotny wzrost częstości przetoczeń (z 2,8 do 3,2 na 100 pacjentów leczonych w ciągu jednego miesiąca). W tym samym roku znacząco obniżyło się dawkowanie ESAs, wzrosła natomiast podaż żelaza [56]. Bardzo podobny i stabilny w latach 1999–2010 wskaźnik (dwa przetoczenia na 100 pacjentów w ciągu jednego miesiąca) wykazano także w innej analizie *Medicare*. Stwierdzono w niej, że w grupie pacjentów ze średnim stężeniem hemoglobiny we krwi < 10 g/dl z trzech miesięcy (kwiecień – czerwiec) kolejnych lat było to od 7,5 przetoczeń u 100 pacjentów w miesiącu w roku 1999, poprzez 11,8 przetoczeń w 2005 roku, do 10 przetoczeń w 2010 roku (odsetek chorych ze średnim stężeniem Hb we krwi z trzech miesięcy < 10 g/dl wynosił w tych latach odpowiednio 10%, 4% i 6%). W istocie znaczący wzrost liczby przetoczeń był zauważalny u pacjentów, u których średnie stężenie Hb we krwi spadało < 8 g/dl w kolejnych trzech miesiącach [57]. Najnowsza analiza, obejmująca lata 2008 – 2012, opierająca się na liczbie wystąpień o refundację za transfuzję skierowanych do *Medicare* wskazuje na liczbę 0,5 przetoczenia na jednego pacjenta w roku 2008, która wzrosła o 10%, to jest do 0,55 przetoczenia na pacjenta w latach 2011 i 2012. Odsetek chorych nie otrzymujących w ogóle transfuzji krwi w danym roku był w tym okresie stabilny i zawierał się w przedziale 74 – 75%, podczas, gdy odsetek pacjentów wymagających co najmniej czterech przetoczeń na rok wzrósł z 2,7 w roku 2008 do 3,3% w roku 2012 [53].

Przetaczanie krwi u hemodializowanych chorych z PChN w Anglii, Kanadzie i USA

Obserwacja pochodząca z Anglii wskazuje natomiast, że choć w latach 2007–2012 zauważono spadek średniego stężenia hemoglobiny we krwi wśród pacjentów dializowanych i – szczególnie w latach 2010–2012 znaczący przyrost odsetka chorych z Hb < 10 g/dl (z 12 do 19%), to nie odnotowano wzrostu częstości przetoczeń. Autorzy wskazują na dwie przyczyny braku przyrostu częstości transfuzji. Po pierwsze, nefrolodzy angielscy pełnią kluczową rolę w

podejmowaniu decyzji o przetoczeniu, więc „ryzyko” przetoczenia poza ich kontrolą (np. w szpitalu) jest niższe. Po drugie, na leczenie preparatami krwiopochodnymi znaczny wpływ wywarły obawy przed przeniesieniem drogą transfuzji „choroby szalonych krów” (jak wiadomo, to właśnie na Wyspach Brytyjskich zagrożenie tą chorobą uznawano za szczególnie wysokie) [58]. Analiza przeprowadzona wśród amerykańskich ośrodków uczestniczących w badaniu DOPPS wykazała, że średnio 4,1% pacjentów leczonych w latach 2010–2011 wymagała co najmniej jednego przetoczenia w miesiącu [47].

Próba analizy tych liczb prowadzi do wniosku, że duża stacja dializ (ok. 100 pacjentów) nie powinna zużywać więcej, niż 2–10 jednostek krwi na miesiąc (z czego część przypada na transfuzje podane w szpitalu), a wzrost zapotrzebowania na krew jest umiarkowany. Nie sposób na podstawie dostępnych w piśmiennictwie danych sprecyzować, jakie są proporcje pomiędzy przetoczeniami „planowymi” (podyktowanymi leczeniem niedokrwistości z braku alternatywy) i „ostrymi” (wynikającymi z wystąpienia dodatkowych powikłań). W jednej z publikacji pochodzących z Kanady wskazano, że 15% chorych dializowanych, hospitalizowanych w stanie Alberta otrzymuje przetoczenie w ciągu 14 dni od przyjęcia do szpitala (z analizy wyłączono chorych przyjętych celem przeprowadzenia planowego zabiegu, osoby hospitalizowane z powodu krwotoku oraz pacjentów przyjmowanych do OIOM) [59]. Według innego zestawienia, pochodzącego ze Stanów Zjednoczonych, aż 4 na 5 przetoczeń dokonywanych u pacjentów dializowanych odbyło się w szpitalu! [53]. Dane rejestrowe nie pozwalają jednak precyzyjnie wskazać bezpośredniej przyczyny transfuzji, a nawet wartości hemoglobiny, przy której miała ona miejsce, można jednak z pewnym przybliżeniem przyjąć, że przetoczenie w szpitalu może mieć związek z ostrym powikłaniem i gwałtownym pogorszeniem niedokrwistości.

Przetoczenia krwi u hemodializowanych chorych z PChN – doświadczenia własne

Dla potrzeb niniejszego opracowania dokonano analizy liczby przetoczeń przeprowadzonych w okresie od stycznia do maja 2014 roku u chorych dializowanych w Stacji Dializ w Olsztynie (leczącej 120 pacjentów hemodializowanych), wyłączając pacjentów hemodializowanych z zastosowaniem cewników „ostrych”, chorych dializowanych otrzewnowo, jako mniej „podatnych” na transfuzje oraz pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym. W stacji dializ przetoczono w tym czasie 40 jednostek krwi u 12 pacjentów (7–9 jednostek na miesiąc), natomiast w Oddziale Klinicznym: 54 jednostki u 11 pacjentów. Tylko dwóch pacjentów znajdowało się na obu listach, tj. dostało krew w obu lokalizacjach. Aż czterech pacjentów spośród 11 otrzymujących krew w Oddziale zmarło; u jednej ze zmarłych pacjentek przetoczono 11 jednostek krwi w ciągu 12 dni hospitalizacji. Przetoczenia i zgony dotyczyły bez wyjątku chorych w wieku podeszłym, długotrwale dializowanych, z progresją chorób przewlekłych do fazy terminalnej. Nawet tak pobieżna analiza wskazuje, że

przetoczenia w stacji dializ nie są istotnym elementem leczenia niedokrwistości nerkopochodnej (1,6-2 jednostek krwi na chorego otrzymującego transfuzję w ciągu miesiąca, ale zaledwie 0,06–0,07 na jednego pacjenta przy uwzględnieniu ogółu leczonych w tym czasie w stacji). Przetoczenia w oddziale miały natomiast charakter objawowego leczenia zaawansowanych stadiów chorób przewlekłych.

Podsumowanie

W podsumowaniu należy podkreślić, że leczenie niedokrwistości nerkopochodnej za pomocą przetoczeń krwi nie jest i nie stanie się leczeniem z wyboru, lecz z konieczności (nawet uznając w pełni zastrzeżenia wobec stosowanych obecnie ESAs). Zalecenia KDIGO w części dotyczącej przetoczeń należy uznać za słuszne i niekontrowersyjne, ale jednocześnie – za najslabiej udokumentowane badaniami klinicznymi (można wręcz uznać, że mocne podstawy naukowe tej części wytycznych nie istnieją). Przyjmując za uzasadnioną obawę przed wzrostem ryzyka wystąpienia ponownego udaru mózgu u chorych leczonych ESAs należy zgodzić się ze stanowiskiem ekspertów *European Renal Best Practice*, że nie ma dowodów, aby transfuzje miały być w tej grupie pacjentów bezpieczniejsze niż ESAs. Bezdykusyjna w świetle cytowanych wytycznych jest konieczność unikania ESAs u pacjentów z chorobą nowotworową w wywiadach, choć – jak wskazują niektórzy eksperci – ryzyko progresji chorób nowotworowych, a zwłaszcza powikłań zakrzepowo - zatorowych u chorych z chorobą nowotworową leczonych ESAs udowodniono jedynie w przypadkach, w których dążono do uzyskania „wysokich” prawidłowych wartości Hb (>13 g/dl). Stąd można spotkać się ze stanowiskiem, że u chorych z wywiadem w kierunku choroby nowotworowej uznanej za wyleczoną, a nawet pacjentów z aktywnym nowotworem, wymagających licznych przetoczeń można stosować ESAs w dawce pozwalającej na osiągnięcie Hb w granicach 10 g/dl przy intensywnym monitorowaniu [60]. Wartość hemoglobiny, przy której należy rozważyć planowe („wyprzedzające”) przetoczenie w leczeniu niedokrwistości u stabilnych pacjentów dializowanych (otrzymujących ESAs lub nie) nie może zostać wyznaczona. Wobec braku dowodów z badań klinicznych należy jednak dążyć do przesunięcia tej granicy w dół, a więc do stężenia hemoglobiny we krwi 7–8 g/dl. Niezwykle ważne jest, aby przy podejmowaniu decyzji o przetoczeniu prześledzić dynamikę zmian stężenia Hb we krwi w czasie – długotrwałe utrzymywanie się niskich, lecz stabilnych wartości Hb przy dobrym samopoczuciu pacjentów nie powinno stanowić wskazania do planowej transfuzji. Naczelna zasada medycyny, mówiąca, że lekarz podejmuje indywidualną decyzję u konkretnego pacjenta w oparciu o całość obrazu klinicznego jest szczególnie aktualna przy ustalaniu wskazań do transfuzji. Decyzja o przetoczeniu krwi u pacjenta z PChN często jest podejmowana przez lekarzy innych specjalności; być może lekarze mający mniej doświadczenia z pacjentami z PChN i przewlekłą niedokrwistością są skłonni do podejmowania decyzji o przetoczeniu przy wyższych stężeniach Hb we krwi. Zlecając

Tabela V

Przyczyny niedokrwistości potransplantacyjnej.

Causes of posttransplant anaemia.

Starszy wiek biorcy i dawcy
Pleć żeńska
Utrata krwi
Hemoliza
Nowotwory
Zapalenie i stres oksydacyjny
Infekcje wirusowe: - Parvovirus B19 - CMV - HHV 6
Upośledzona czynność nerki przeszczepionej (GFR): - ostra - przewlekła
Niedobór żelaza: - całkowity - czynnościowy (zapalenie, mocznica)
Niedobór witaminy B12, kwasu foliowego
Leki immunosupresyjne
Inhibitory ACE/ARBs
Inne leki (gancyklowir, trimetoprim/sulfametoksazol, lamivudyna, interferon, rybawiryna)

przetoczenie w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej nefrolog nie może tracić z pola widzenia „globalnego” zapotrzebowania na preparaty krwiopochodne w sytuacji zmniejszającej się podaży tych preparatów. Doświadczenie ostatnich lat nie wskazuje jednak, aby zmiany w wytycznych leczenia niedokrwistości nerkopochodnej wywołały lawinowy wzrost zapotrzebowania na przetoczenie krwi.

V. Leczenie niedokrwistości u biorców przeszczepu nerkowego

Niedokrwistość jest częstym powikłaniem u biorców nerki przeszczepionej a częstość występowania tego zaburzenia zwiększa się wraz z pogarszającą się funkcją przeszczepu. Obok upośledzonej funkcji nerki drugą najważniejszą przyczyną niedokrwistości są długotrwałe stosowane leki immunosupresyjne. Niedokrwistość u biorców przeszczepu, podobnie jak u chorych z przewlekłą chorobą nerek, ma istotny wpływ na przebieg potransplantacyjnej, zwłaszcza 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 ostatnio opublikowanego w 2013 roku stanowiska EBRP, u chorych z PChN 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 małym 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 się funkcją przeszczepu. Przyczyną występującej we wczesnym okresie po przeszczepieniu niedokrwistości to anemia przed przeszczepieniem, okołoperacyjna utrata krwi, niska produkcja erytropoetyny spowodowana niezadawalającą jeszcze czynnością przeszczepu. Mechanizm niedokrwistości potransplantacyjnej występującej w późnym okresie (PTA, *posttransplant anemia*) jest bardziej złożony, wywołany przez wiele nakładających się czynników (Tab. V) [61,62].

Patogeneza

Uważa się, że główną przyczyną niedokrwistości potransplantacyjnej 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 > 2,0 mg% niedokrwistość występowała 3,48-krotnie częściej (u 62,9%) niż u biorców ze stężeniem kreatyniny w surowicy <2, 0 mg/dl (29%) [63]. Karthikeyan i wsp. stwierdzili istotny wzrost występowania niedokrwistości

Tabela VI

Leki immunosupresyjne które mogą powodować niedokrwistość.

Immunosuppressive drugs which may cause anaemia.

Leki immunosupresyjne	Mechanizm działania
Leki antyproliferacyjne: - mykofenolan mofetylu - mykofenolan sodu Azatiopryna - niedokrwistość makrocytarna	Bezpośredni wpływ na proliferację komórek krwiotwórczych
Inhibitory mTOR niedokrwistość mikrocytarna: - syrolimus - ewerolimus	Mechanizm niejasny

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 [64]. 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 [65]. Wielu badaczy podkreśla jednak fakt, że niedokrwistości u biorców nerki nie można tłumaczyć jedynie upośledzoną funkcją nerek. Chadban i wsp. przeprowadzili interesującą 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%) [66]. Nie ulega wątpliwości, że nie tylko czynność nerki wpływa na patogenezę PTA. Sinnamon i wsp. badali związek między stężeniem erytropoetyny w surowicy a występowaniem niedokrwistości i upośledzonej funkcji przeszczepu nerkowego. Wykazali, że stężenie erytropoetyny i wskaźnik filtracji kłębuszkowej są niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju niedokrwistości [67]. Bezpośrednio po przeszczepieniu stężenie erytropoetyny rośnie, a następnie obniża się do wartości prawidłowych.

Po przeszczepieniu może się rozwinąć oporność na erytropoetynę spowodowana: niedoborem żelaza, nadczynnością przytarczyc, przewlekłym stanem zapalnym, hamującym wpływem leków immunosupresyjnych na erytropozę.

Obok upośledzonej funkcji nerki drugą najważniejszą przyczyną niedokrwistości są długotrwale stosowane leki immunosupresyjne (Tab. VI).

Leki immunosupresyjne

Leki antyproliferacyjne w sposób bezpośredni hamują podziały komórek, w tym układu czerwokrwinkowego. Azatiopryna, obecnie rzadko stosowana, hamuje aktywność enzymów biorących udział w syntezie kwasów nukleinowych. Azatiopryna jest imidazolowym analogiem puryn, prolekiem dla 6-merkaptopuryny (6MP) [68]. Kwas mykofenolowy (MPA), którego prekursorami są mykofenolanu mofetylu (MMF) i mykofenolanu sodu (MPS), jest specyficznym,

niekompetywnym, 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). Kuypers w 5-letnim prospektywnym badaniu oceniającym ekspozycję na MMF i związek z występowaniem działań niepożądanych stwierdzili większą częstość PTA tylko w grupie pacjentów, u których pole pod krzywą (AUC, *area under a curve*) dla MPA wynosiło powyżej 60 mg/l (64,3% vs. 35,7%). W zakresie zalecanych zakresów wartości AUC 30–60 mg/l częstość występowania anemii była porównywalna. Natomiast nie wykazano korelacji pomiędzy C_0 dla MPA a częstością występowania niedokrwistości [69]. W badaniu TRESAM łączne podawanie azatiopryny z inhibitorami kalcynury nie zwiększało częstości występowania PTA w porównaniu z chorymi nieotrzymującymi azatiopryny, natomiast obserwowano istotną zależność w przypadku podawania MMF z inhibitorem kalcynury (CNI) w porównaniu z biorcami nieleczonymi MMF. W całej badanej populacji podawanie MMF lub azatiopryny zwiększało częstość występowania anemii o 25% [63]. 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 [65]. 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 mechanizmu powstawania niedokrwistości w przebiegu leczenia syrolimusem/ewerolimusem. Istnieje kilka hipotez. Syrolimus powoduje mikrocytozę, niezależnie od występowania anemii. Inni badacze obserwowali obniżone stężenie żelaza w surowicy, przy prawidłowym stężeniu ferrytyny i podwyższonych stężeniach prozapalnych cytokin, co zinterpretowano jako stan zapalny odpowiedzialny za niedokrwistość spowodowaną inhibitorami mTOR [70]. Maiorano sugeruje natomiast bezpośredni wpływ leku na gospodarkę żelazową, niezależnie od efektu antyproliferacyjnego. Z obserwacji jego zespołu wynika, że małe stężenie hepcydyny stwierdzane u pacjentów stosujących uprzednio CNI przy prawidłowym stężeniu ferrytyny w surowicy,

nie potwierdza hipotezy stanu zapalnego. U chorych, u których zastąpiono 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 [71]. 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 [70]. Inhibitory kalcynury 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 1 dla angiotensyny (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 [72]. Efekt ten jest zależny od dawki.

Mikroangiopatia zakrzepowa

Mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) i hemoliza może wystąpić jako nawrót HUS, który miał miejsce przed transplantacją (postać rodzinna), ale częściej rozwija się *de novo*. Częstość występowania TMA po transplantacji wynosi 1–20%. W około 60% przypadków TMA rozwijają się objawy HUS. Bardzo wiele czynników może powodować uszkodzenie śródbłonna 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 kalcynury sprzyjają uszkodzeniu śródbłonna 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 endotelium poprzez zmniejszoną aktywność czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) oraz nasilanie apoptozy komórek progenitorowych śródbłonna. Do innych leków mogących powodować TMA należą: środki 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 czy obecność przeciwciał przeciwko ADAMTS13 [73].

Zakażenia wirusowe

Parwovirus B19 wywołujący u dzieci rumień zakaźny może być także przyczyną groźnego powikłania, jakim jest anemia aplastyczna. Wywołuje on przemijającą anemię aplastyczną poprzez uszkodzenie 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 EPO, 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 redukcji immunosupresji [74].

Częstą przyczyną niedokrwistości jest niedobór żelaza. Szacuje się, że dotyczy on 10–50% biorców nerki w zależności od badanych populacji [75].

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 potransplantacyjny, zwłaszcza na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, choroba niedokrwienna 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 nasila zmiany związane z przewlekłą chorobą nerek i nadciśnieniem tętniczym. W konsekwencji rozwija się 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 [76]. Imoagene-Oyedede i wsp. oceniali występowanie niedokrwistości 12 miesięcy po transplantacji u 626 biorców leczonych 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 najslabiejszym 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 [77]. 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 krążenia w ciągu 7 lat obserwacji [78]. 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 [79]. 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) [80]. Polscy autorzy na materiale danych 385 chorych obserwowanych średnio 5 lat stwierdzili związek występowania niedokrwistości z większym ryzykiem utraty przeszczepu nerkowego [81]. 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 odrzucenia [82]. Kamar i Rostaing opisali PTA u 31,85% 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 [83]. 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 8,23% 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 dwuwęglanów w surowicy, stosowanie ACEi/ARB, ESA, żelaza, prednizonu. Mężczyźni ze stężeniem Hb we krwi poniżej 9 g/dl i kobiety poniżej 8 g/dl obciążeni 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 [84]. 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 każdego 3 miesiący obserwacji pacjentów przez cały okres funkcjonowania przeszczepu. Wykazano, że większa zmienność wartości Hb jest czynnikiem ryzyka śmiertelności po transplantacji [85]. 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. Większości pacjentów, u których niedokrwistość wystąpiła

w pierwszym miesiącu prezentowała ją w kolejnych latach. Biorcy, 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 biorcy, immunosupresji czy procesu odrzucania [86]. 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 wyniósł 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 [87]. 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 okres PChN [88]. Metaanaliza 11 badań obserwacyjnych (11 632 biorców) opublikowana przez Kamarą i Rostaingą w 2012 roku wykazała, że PTA jest czynnikiem ryzyka utraty przeszczepu, natomiast wpływ na śmiertelność biorcy zależy od kryteriów rozpoznania anemii i uwzględnienia dodatkowych czynników ryzyka [89]. Reasumując przedstawione prace w zależności od badanych populacji, czasu obserwacji, okresu czasu, w którym wykonano zabieg transplantacji, stosowanych kryteriów rozpoznania niedokrwistości przedstawiają odmienne wyniki, jednak większość wskazuje na istotny wpływ PTA na przeżycie biorcy i przeszczepu nerki.

Leczenie PTA

Leczenie preparatami stymulującymi erytropoezę (ESAs) należy podjąć po wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości, uzupełnieniu ewentualnych niedoborów żelaza. Wskazana jest modyfikacja leczenia immunosupresyjnego. Doniesienia o leczeniu ESAs biorców przeszczepu nie są liczne, zwłaszcza w aspekcie badań randomizowanych. Konieczna jest ocena, jak korekcja niedokrwistości wpływa na przebieg kliniczny pacjentów po transplantacji. 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 [90]. 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 jako odrębnej grupy terapii [1,2]. W opublikowanym przez Zespół Konsultanta Krajowego

w dziedzinie Nefrologii stanowisku zwraca się uwagę na zbyt niski odsetek chorych po transplantacji leczonych lekami stymulującymi erytropoezę. Podkreśla się także fakt, że PTA występuje w przebiegu przewlekłej choroby nerki przeszczepionej wcześniej i korekcja niedokrwistości może wymagać wyższych dawek ESAs ze względu na oporność związaną ze stosowanym leczeniem immunosupresyjnym [91,92].

Wpływ leczenia ESAs na śmiertelność biorców nerki

W 2009 roku ukazała się publikacja Heinze i współpracowników oceniająca śmiertelność biorców nerki leczonych ESA 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 leczenia ESA mieli większe ryzyko zgonu niż nieleczeni. Autorzy sugerują, że biorcy ze stężeniem Hb we krwi >12,5 g/dl nie powinni otrzymywać ESA [93].

Wpływ leczenia ESAs na czynność przeszczepionej nerki

Pierwsze randomizowane badanie francuskie o akronimie CAPRIT dotyczące wpływu całkowitej lub częściowej korekcji niedokrwistości przy pomocy epoetyn- 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 w grupie pełnej korekcji anemii o 2,4 ml/min/1,73 m² a w grupie częściowej korekcji 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 pełnej korekcji 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 leczenia niedokrwistości w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek własnych nie powinny być ekstrapolowane na populację biorców przeszczepu [94].

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), 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 było różnic w częstości występowania opóźnionej czynności przeszczepu, jedynie w podgrupie nerek pobranych od dawcy po zatrzymaniu krążenia zaznaczyła się tendencja na korzyść darbepoetyny. Czynność nerki przeszczepionej i częstość występowania epizodów sercowo-naczyniowych była porównywalna pomiędzy grupami. Zdaniem autorów podanie darbepoetyny normalizuje niedokrwistość w pierwszym miesiącu i zmniejsza zapotrzebowanie na przetoczenia krwi więc jest uzasadnione [95].

Grupa niemiecka przedstawiła wyniki badania prospektywnego, obserwacyjnego leczenia niedokrwistości u biorców przeszczepów preparatem glikolu metoksy-polietylenowego erytropoetyny beta (C.E.R.A.) 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 konwersją z innych preparatów ESAs (pacjenci leczenia około 20 miesięcy do konwersji). Punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągniętych 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 momencie 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 [96].

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 u których dokonano zamiany z ESA do CERA). Pacjenci leczenia 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, najczęściej 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 [97].

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. Populacja biorców nerki jest odmienna od populacji ogólnej chorych z przewlekłą chorobą nerek, a większość danych i wytycznych postępowania jest przenoszona bezpośrednio z tej ostatniej grupy. Ponieważ dotąd nie ustalono odrębnych zaleceń leczenia niedokrwistości dla chorych po transplantacji, zaleca się takie samo postępowanie jak u chorych z przewlekłą chorobą nerek własnych. Jedno opublikowane badanie z randomizacją wskazało na korzystny wpływ korekcji niedokrwistości na czynność nerki przeszczepionej.

Zalecenie PTN

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerki przeszczepionej z towarzyszącą niedokrwistością powinni być leczeni według tych samych zasad jak chorzy z przewlekłą chorobą nerek własnych.

Piśmiennictwo:

1. **Kidney Disease Improving Global Outcomes:** KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease: Summary of recommendation statements. *Kidney Int.* 2012; 2 (Suppl. 2): 283-287.
2. **Locatelli F, Barany P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L. et al:** 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.
3. **Moist LM, Troyanov S, White CT, Wazny LD, Wilson JA. et al:** Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 860-873.
4. **Iron Deficiency Anaemia:** Assessment, Prevention and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001.
5. **Hoobler IM, Hunscher HA.:** Hemoglobin differences between blacks and whites. *Am J Clin Nutr.* 1977; 30: 1935-1937.
6. **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.
7. **Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA Ho NJ, Gelbart T. et al:** Penetrance of 845G*A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002; 359: 211-218.
 8. **Fehr T, Amman P, Garzoni D, Korte W, Fierz W. et al:** Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney Int.* 2004; 66: 1206-1211.
 9. **Rambod M, Kovcsy CD, Kalantar-Zadeh K:** Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 1691-1701.
 10. **Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC:** Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26: 292-299.
 11. **Tessitore N, Girelli D, Campostrini N, Bedogna V, Pietro Solera G. et al:** Hepcidine is not useful as a biomarker for iron needs in hemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3996-4002.
 12. **Galloway M, Ruthworth L:** Red cell or serum folate? Results from the National Pathology Alliance benchmarking review. *J Clin Pathol.* 2003; 65: 924-926.
 13. **Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR. 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: 584-590.
 14. **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.
 15. **Lindsay RM, Burton JA, Edward N, Dargie HJ, Prentice CR. et al:** Dialyzer blood loss. *Clin Nephrol.* 1973; 1: 29-34.
 16. **Longnecker RE, Goffinet JA, Hendler ED:** Blood loss during maintenance hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1974; 20: 135-141.
 17. **Fernandez-Rodriguez AM, Guindeo-Casasus MC, Molero-Labarta T, Dominquez Carbera C, Hortal Casc NL. et al:** Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34: 508-513.
 18. **Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, MacDougall IC, Littlewood T, Cavill I:** British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol.* 2013; 161: 639-648.
 19. **Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, Maesaka JK:** The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 2654-2657.
 20. **Tessitore N, Solero GP, Lippi G, Bass A, Faccini GB. et al:** The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 1416-1423.
 21. **Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE. et al:** Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: Results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 975-984.
 22. **Gabay C, Kushner I:** Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999; 340: 448-454.
 23. **Hulthen L, Lindstedt G, Lunberg PA, Hallberg L:** Effect of mild infection on serum ferritin concentration: clinical and epidemiological implications. *Eur J Clin Nutr.* 1998; 52: 376-379.
 24. **Cavil I:** Iron status as measured by serum ferritin: the marker and its limitations. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34: 12-17.
 25. **Henderson PA, Hillman RS:** Characteristics of iron dextran utilization in man. *Blood* 1969; 34: 357-375.
 26. **Ghoti H, Rachmilewitz EA, Simon-Lopez R, Gaber R, Katzin Z. et al:** Evidence for tissue iron overload in long-term hemodialysis patients and the impact of withdrawing parenteral iron. *Eur J Haematol.* 2012; 89: 87-93.
 27. **Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, Couprie R, Benmaadi A:** Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: A MRI study. *Am J Med.* 2012; 125: 991-999.
 28. **Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C. et al:** 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.
 29. **Macdougall IC, Geisser P:** Use of intravenous iron supplementation in chronic kidney disease: an update. *Iran J Kidney Dis.* 2013; 7: 9-22.
 30. **Auerbach M, Macdougall IC:** Safety of intravenous iron formulations: facts and folklore. *Blood Transfus.* 2014; 12: 296-300.
 31. **Charytan DM, Barton Pai A, Chan CT, Cayne DW, Hung AM. et al:** and on behalf of the Dialysis Advisory Group of the American Society of Nephrology Considerations and Challenges in Defining Optimal Iron Utilization in Hemodialysis JASN ASN.2014090922; published ahead of print December 26, 2014, doi:10.1681/ASN.2014090922
 32. **Schellekens H:** Recombinant human erythropoietins, biosimilars and immunogenicity. *J Nephrol.* 2008; 21: 497-502.
 33. **Elliott S, Lorenzini T, Asher S, Chang P, Elliott G. et al:** Enhancement of therapeutic protein in vivo activities through glycoengineering. *Nature Biotech.* 2003; 21: 414-421.
 34. **Macdougall IC, Gray SJ, Elston C, Breen C, Jenkins B. et al:** Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 2392-2395.
 35. **Jadoul M, Vanrenterghem Y, Foret M, Walker R, Gray SJ:** Darbepoetin alfa administered once monthly maintains haemoglobin levels in stable dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 898-903.
 36. **Curran, MP, McCormack PL:** Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta: a review of its use in the management of anaemia associated with chronic kidney disease. *Drugs* 2008; 68: 1139-1156.
 37. **Macdougall IC, Robson R, Opatra C, Liogier X, Pannier A. et al:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 1211-1215.
 38. **Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, Staad RB, Duliege AM. et al:** A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1845-1855.
 39. **Eschbach, JW, Adamson JW:** Improvement in the anemia of chronic renal failure with fluoxymesterone. *Ann Int Med.* 1973; 78: 527-532.
 40. **Navarro JF:** In the erythropoietin era, can we forget alternative of adjunctive therapies for renal anaemia management? The androgen example. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 2222-2226.
 41. **Alexanian R, Vaughn WK, Ruchelman MW:** Erythropoietin excretion in man following androgens. *J Lab Clin Med.* 1967; 70: 777-785.
 42. **Koch KM, Patyna WD, Shaldon S, Werner E:** Anemia of the regular hemodialysis patient and its treatment. *Nephron* 1974; 12: 405-419.
 43. **Neff MS, Goldberg J, Slifkin RF, Eiser AR, Calamia V. et al:** A comparison of androgens for anemia in patients on hemodialysis. *N Engl J Med.* 1981; 304: 871-875.
 44. **Shahrbanoo K, Taziki O:** Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with anemia and hyperferritinemia. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2008; 19: 933-936.
 45. **Bridges KR, Hoffman KE:** The effects of ascorbic acid on the intracellular metabolism of iron and ferritin. *J Biol Chem.* 1986; 261: 14273-14277.
 46. **Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K:** KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 849-859.
 47. **Fuller DS, Rayner HC, Fluck RJ:** In reply to differences in blood transfusion trends between US and UK centers'. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 182.
 48. **Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Timmouth AT, Morgnes MB. et al:** Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med.* 2012; 157: 49-58.
 49. **Vincent JL:** Indications for blood transfusions: too complex to base on a single number? *Ann Intern Med.* 2012; 157: 71-72.
 50. **Macdougall IC, Obrador GT:** How important is transfusion avoidance in 2013? *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28:1092-1099.
 51. **Tanhehco YC, Berns JS:** Red blood cell transfusion risks in patients with end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2012; 25: 539-544.
 52. **Yabu JM, Anderson MW, Kim D, Bradbury BD, Lou CD. et al:** Sensitization from transfusion in patients awaiting primary kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 2908-2918.
 53. **Hirth RA, Turenne MN, Wilk AS, Wheeler JR, Sleeman KK. et al:** Blood transfusion practices in dialysis patients in a dynamic regulatory environment. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 616-621.
 54. **Skali H, Lin J, Pfeffer MA, Chen CY, Cooper ME. et al:** Hemoglobin stability in patients with anemia, CKD, and type 2 diabetes: an analysis of the TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy) placebo arm. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61: 238-246.
 55. **Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D and TREAT Investigators:** A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2019-2032.
 56. **Collins AJ, Monda KL, Molony JT, Li S, Gilbertson DT, Bradbury BD:** Effect of facility-level hemoglobin concentration on dialysis patient risk of transfusion. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 997-1006.
 57. **Gilbertson DT, Monda KL, Bradbury BD, Collins AJ:** RBC transfusions among hemodialysis patients (1999-2010): influence of hemoglobin concentrations below 10 g/dL. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 919-928.
 58. **Balasubramaniam GS, Almond MK:** Differences in blood transfusion trends between US and UK centers. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 181-182.
 59. **Wong BC, Ravani P, Manns BJ, Lewin A, Zhang X. et al:** Association of a change in erythropoiesis-stimulating agent dose during hospitalization and subsequent hemoglobin levels and transfusions in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 947-952.
 60. **Hazzan AD, Shah HH, Hong S, Sakhiya V, Wanchoo R, Fishbane S:** Treatment with erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease patients with cancer. *Kidney Int.* 2014; 86: 34-39.
 61. **Blosser CD, Bloom RD:** Posttransplant anemia in solid organ recipients. *Transplant Rev.* 2010; 24: 89-98.
 62. **Winkelmayr WC, Chandraker A:** Posttransplantation anemia: management and rationale. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 49-55.
 63. **Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K. et al:** Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant.* 2003; 3: 835-845.
 64. **Karthikayan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G:** The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2003; 4: 262-269.
 65. **Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, Covic A, Roche A. et al:** Posttransplantation anaemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006; 81: 1112-1118.
 66. **Chadban SJ, Baines L, Polkinghorne K, Jefferys A, Dogra S. et al:** Anaemia after kidney transplantation is not completely explained by reduced kidney function. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 301-309.
 67. **Sinnaman KT, Courtney AE, Maxwell AP, McNamee PT, Savage D, Fogarty DG:** Level of renal function and serum erythropoietin levels independently predict

- anaemia post-renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 1969–1973.
68. Afzali B, Al-Khoury S, Shah N, Mikhail A, Covic A, Goldsmith D: Anemia after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48: 519–536.
 69. Kuypers DRJ, De Jonge H, Naesens M, de Loor H, Halewijn E. et al: Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clinical Therapeutics* 2008; 4: 673–683.
 70. Fishbane S, Cohen D, Djamali A, Singh AK, Wish JB. et al: Posttransplant anemia: the role of sirolimus. *Kidney Int*. 2009; 76: 376–382.
 71. Maiorano A, Stallone G, Schena A, Infante B, Pontrelli P. et al: Sirolimus interferes with iron homeostasis in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 82: 908–912.
 72. Vlahakos DV, Marathias KP, Madias NE: The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56: 558–565.
 73. Ponticelli C: De novo thrombotic microangiopathy. An underrated complication of renal transplantation. *Clin Nephrol*. 2007; 67: 335–340.
 74. Egbuna O, Zand MS, Arbini A, Menegus M, Taylor J. et al: A cluster of parvovirus B19 infection in renal transplant recipients: a prospective case series and review of the literature. *Am J Transplant*. 2006; 6: 225–231.
 75. Lorenz M, Kletzmayer J, Perschl A, Furrer A, Horl WH. et al: Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients. *J Am Nephrol*. 2002; 13: 794–797.
 76. Vanrenterghem YFC, Claes K, Montagnino G, Fieuws S, Maes B. et al: Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 209–216.
 77. Imoagene-Oyedeji AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD. et al: Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 3240–3247.
 78. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribul C, Jeffery J: Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 1084–1090.
 79. Winkelmayer WC, Chandraker A, Brookhart MA, Kramar R, Sunder-Plassmann G: A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 3559–3566.
 80. Molnar MZ, Czira A, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi A. et al: Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients — a prospective Cohort study. *Am J Transplant*. 2007; 7: 818–824.
 81. Kolonko A, Pinocy-Mañdok J, Kocierz M, Kuja-wa-Szewieczek A, Chudek J. et al: Anemia and erythrocytosis after kidney transplantation: a 5-year graft function and survival analysis. *Transplant Proc*. 2009; 41: 3046–3051.
 82. Chhabra D, Grafals M, Skaro AI, Parker M, Galon L: Impact of anemia after renal transplantation on patient and graft survival and on rate of acute rejection. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 1168–1174.
 83. Kamar N, Rostaing L: Negative impact of one-year anemia on long-term patient and graft survival in kidney transplant patients receiving calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2008; 85: 1120–1124.
 84. Jones H, Talwar M, Nogueira J, Uqarto R, Cangro C. et al: Anemia after kidney transplantation; its prevalence, risk factors, and independent association with graft and patient survival: a time varying analysis. *Transplantation* 2012; 93: 923–928.
 85. Kainz A, Wilflingseder J, Fugger R, Kramar R, Oberbauer R. et al: Hemoglobin variability after renal transplantation is associated with mortality. *Transplant Int*. 2012; 25: 323–327.
 86. Pascual J, Jimenez C, Franco A, Gil M, Obrador Mulet AR. et al: Early-onset anaemia after kidney transplantation is an independent factor for graft loss: a multicenter observational Cohort Study. *Transplantation* 2013; 96: 717–725.
 87. Schjeldrup P, Dahle D O, Holdaas H, Mioen G, Nordby G. et al: Anaemia is a predictor of graft loss but not cardiovascular event and all-cause mortality in renal transplant recipients: follow-up data from the ALERT study. *Clin Transplant*. 2013; 27: E636–643.
 88. Garrigue V, Szwarz I, Giral M, Souillou JP, Legendre C. et al: Influence of anemia on patient and graft survival after renal transplantation: results from the French DIVAT Cohort. *Transplantation* 2014; 97: 168–175.
 89. Kamar N, Rostaing L, Ignace S, Villar E: Impact of post-transplant anaemia on patient and graft survival rates after kidney transplantation: a meta-analysis. *Clin Transplant*. 2012; 26: 461–469.
 90. Kasiske BL and Zeier MG: KDIGO Clinical Practice Guideline for Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 (Suppl. 3): S97–S101.
 91. Krajowy Konsultant Medyczny w Dziedzinie Nefrologii z Grupą Ekspertów. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące leczenia niedokrwistości nerkopochodnej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym. *Nephrol Dial Pol*. 2010; 14: 11–13.
 92. Rutkowski B, Więcek A, Durlik M: Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące aktualnych problemów diagnostyki i terapii zaburzeń układu czerwono-krwinkowego u pacjentów po przeszczepieniu nerki. *Forum Nefrologiczne* 2010; 3: 326–330.
 93. Heinze G, Kainz A, Horl W, Szwarz C, Oberbauer R. et al: Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase hemoglobin concentration: cohort study. *BMJ*. 2009; b4018.
 94. Choukroun G, Kamar N, Dussol B, Etienne I, Cassuto-Viguier E. et al: Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 360–369.