



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αναιμία στη χρόνια νεφρική νόσο

ΜΑΡΙΑ ΚΟΛΟΒΟΥ, ΤΕ ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, επιβλέπων

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Διακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,
Νεφρολόγος - Υπερτασιολόγος

Λάρισα, Ιανουάριος , 2022



UNIVERSITY OF THESSALY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCE

FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN

«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

Anaemia in chronic kidney disease

MARY KOLOVOU

Examination committee:

Eleftheriadis Theodoros, Assistant professor of Nephrology at University of Thessaly

Stefanidis Ioannis , Professor of Medicine / Nephrology University of Thessaly

Liakopoulos Vassilios, Professor of Nephrology at Aristoteleio University of Thessaloniki

Περιεχόμενα	Σελ.
Περίληψη	6
Summary	7
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	8
1.1 Επιπολασμός	10
Κεφάλαιο 2. Η αναιμία στη ΧΝΝ	12
2.1 Παθοφυσιολογία της IDA	13
2.2 Καρδιαγγειακός κίνδυνος και θνησιμότητα	15
2.3 Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία	17
2.4 Απόλυτη έλλειψη σιδήρου σε σύγκριση με λειτουργική έλλειψη	17
2.5 Διάγνωση	18
Κεφάλαιο 3: Αναιμία σε ασθενείς με ΧΝΝ	22
3.1 Ασθενείς με ΧΝΝ πριν χρειαστούν νεφρική κάθαρση	22
3.2 Ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση	24
3.3 Συστάσεις της KDIGO	25
3.4 Φλεγμονή στη ΧΝΝ και αναιμία της φλεγμονής	26
Κεφάλαιο 4. Διαχείριση	29
4.1. Θεραπεία αναιμίας με σίδηρο	30
4.1.1 Κίνδυνοι από τη χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου με αυξημένη φερριτίνη	31
4.1.2 Κίνδυνοι χορήγησης σιδήρου IV σε σύγκριση με χορήγηση από του στόματος	33
4.1.3 Αναφυλαξία με IV χορηγούμενο σίδηρο	35
4.1.4 Ανώτατα όρια χορήγησης σιδήρου	35
4.2 Συνθέσεις συμπληρωμάτων σιδήρου	36
4.3 Νεότερες θεραπείες με σίδηρο	37
Κεφάλαιο 5: Θεραπεία αναιμίας στη ΧΝΝ χωρίς σίδηρο	39
5.1 Θεραπεία αναιμίας με ESA	40
5.1.1 Συνέπειες από τη διόρθωση της αναιμίας με ESA	43
5.1.2 Επίδραση των ESAs στην HR-QOL	44
5.1.3 Μετάγγιση ερυθροκυττάρων	45

5.1.4 Ειδικές ομάδες του πληθυσμού	45
5.2 Νεότερη φαρμακευτική αγωγή	47
5.2.1 Αναστολείς HIF-PH	48
5.2.2 Χορηγούμενοι αναστολείς HIF-PH	51
5.3 Αντιμετώπιση της αναιμίας στο σπίτι	52
Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα	53
Βιβλιογραφία	55

Πρόλογος – Ευχαριστίες

Η συγκεκριμένη εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού προγράμματος με θέμα Αναιμία στην Χρόνια Νεφρική Νόσο. Για το λόγο αυτόν θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους τους καθηγητές μου που με βοήθησαν να πραγματοποιήσω τον στόχο μου.

Συγκεκριμένα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπον καθηγητή μου κ. Θεόδωρο Ελευθεριάδη για τις πολύτιμες συμβουλές του καθώς και για την καθοδήγηση του ώστε να ολοκληρωθεί αυτή η εργασία.

Έπειτα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Ιωάννη Στεφανίδη για την ευκαιρία που μου έδωσε να παρακολουθήσω το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών για την «Εξειδίκευση στην Νεφρολογία».

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Βασίλειο Λιακόπουλο για τα υπέροχα μαθήματα που μας έκανε.

Οφείλω να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος για την υπέροχη παρουσίαση των μαθημάτων.

Τέλος, αξίζουν θερμά συγχαρητήρια στην γραμματεία του τμήματος για τον άψογο συντονισμό και την άψογη συνεργασία ώστε να πραγματοποιηθούν τα μαθήματα.

Αναιμία στη χρόνια νεφρική νόσο

Περίληψη

Η αναιμία παρατηρείται συχνά στην πορεία της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) και σχετίζεται με τη μείωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς και με μειωμένη ποιότητα ζωής των ασθενών και αυξημένες επισκέψεις στις μονάδες υγείας. Ενισχύει επίσης τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα και επιταχύνει τον ρυθμό εξέλιξης της XNN.

Οι ασθενείς με XNN συχνά υποφέρουν από μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση που σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα υποκείμενων παραγόντων. Η επίμονη φλεγμονή μπορεί να συμβάλλει στη διακύμανση των επιπέδων της Hb και σε χαμηλότερη απόκριση στους διεγερτικούς παράγοντες της ερυθροποιητίνης (ESA), που παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με XNN.

Η αντιμετώπιση της αναιμίας γίνεται με συμπλήρωμα σιδήρου, παράγοντες που διεγείρουν την ερυθροποίηση και μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων, αν και υπάρχουν

μειονεκτήματα σε όλες αυτές τις δυνατότητες. Η θεραπεία της αναιμίας με ερυθροποιητίνη (EPO) φαίνεται ότι ωφελεί αρκετούς από τους ασθενείς.

Οι έρευνες για την ανακάλυψη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ συνεχίζονται και έχουν αποδώσει ορισμένα αποτελέσματα. Οι επαγόμενοι από την υποξία αναστολείς παράγοντα-προλυλ υδροξυλάσης εντάσσονται στις νέες θεραπείες για την αναιμία στη ΧΝΝ, οι οποίες στοχεύουν στην ερυθροποίηση σε φυσιολογικά επίπεδα.

Λέξεις-κλειδιά: χρόνια νεφρική νόσο, αναιμία, έλλειψη σιδήρου, φλεγμονή, ESAs

Anaemia in chronic kidney disease

Summary

Anemia is often observed in the course of chronic kidney disease (CKD) and is associated with a reduction in the patient's quality of life. It has been associated with an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality, as well as reduced patient quality of life and increased visits to health facilities. It also increases morbidity and mortality and accelerates the rate of progression of CKD.

Patients with CKD often suffer from a chronic inflammatory condition associated with a wide range of underlying factors. Persistent inflammation may contribute to fluctuating Hb levels and a lower response to erythropoietin-stimulating agents (ESAs), which are often seen in patients with CKD.

Anemia is treated with iron supplementation, erythropoiesis-stimulating agents, and red blood cell transfusions, although there are drawbacks to all of these options. Treatment of anemia with erythropoietin (EPO) appears to benefit a number of patients.

Research to discover new therapeutic approaches to treat anemia in CKD patients continues and has yielded some results. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors are among the new treatments for anemia in CKD, which target normal erythropoiesis.

Keywords: chronic kidney disease, anemia, iron deficiency, inflammation, ESAs

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN), ως μείζον παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, εκτιμάται ότι επηρεάζει το 8-16% του πληθυσμού των ενήλικων σε όλο τον κόσμο. Η αναιμία, η οποία παρατηρείται συχνά στη XNN, δεν είναι μόνο ένας εξαιρετικά διαδεδομένος παράγοντας κινδύνου για να προκληθούν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με XNN, αλλά συμβάλλει επίσης στην εξέλιξη της νόσου και αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα (Gluba-Brzózka et al., 2020; Zheng et al., 2021).

Η αναιμία είναι μια επιπλοκή που επηρεάζει την πλειοψηφία των ατόμων με προχωρημένη XNN. Από τους μηχανισμούς που συμβάλλουν στην εξασθενημένη ερυθροποίηση σε συνθήκες μειωμένης νεφρικής λειτουργίας, τη μεγαλύτερη σημασία έχει η έλλειψη σιδήρου, αν και η σχετική ανεπάρκεια παραγωγής ερυθροποιητίνης είναι το κύριο αίτιο. Η έλλειψη μπορεί να οφείλεται σε πραγματική έλλειψη αποθεμάτων σιδήρου (απόλυτη ανεπάρκεια σιδήρου), ή σε σχετική (λειτουργική) ανεπάρκεια, που σημαίνει ότι εμποδίζει τη χρήση αποθεμάτων σιδήρου, ενώ αυτά υπάρχουν. Αρκετοί παράγοντες κινδύνου συμβάλλουν στην απόλυτη και λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου και περιλαμβάνουν τις απώλειες αίματος, τη μειωμένη απορρόφηση σιδήρου και την χρόνια

φλεγμονή στη ΧΝΝ. Οι βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας (iron-deficiency anemia, IDA) σε ασθενείς με ΧΝΝ, έχουν κάποιο όριο στην αποτελεσματικότητά τους, οδηγώντας αρκετές φορές σε προκλήσεις, στην ανίχνευση και παρακολούθηση της IDA σε αυτούς τους ασθενείς (Batchelor et al., 2020).

Σύμφωνα με τις οδηγίες κλινικής πρακτικής “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO), η αναιμία της ΧΝΝ ορίζεται ως η τιμή αιμοσφαιρίνης (Hb) <13,0 g/dl για τους άνδρες και <12,0 g/dl για τις μη έγκυες γυναίκες (Drüeke et al., 2012).

Αυτή εικόνα οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε μειωμένη παραγωγή EPO από τον νεφρό, με ανεπάρκεια και/ή αλλοιωμένη ομοιόσταση σιδήρου (Babitt et al., 2012; Bonomini et al., 2016).

Η φροντίδα για την αναιμία στη ΧΝΝ περιλαμβάνει τη χορήγηση σιδήρου από του στόματος ή ενδοφλέβια (IV), παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs) και μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων (red blood cells, RBC), με πιθανά προβλήματα για την κάθε επιλογή και ποικίλη αποτελεσματικότητα (Drüeke et al., 2012). Δεν έχει ακόμη καθοριστεί μια ευεργετική συνέπεια από τη διόρθωση της αναιμίας, στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία των ασθενών (HR-QOL), και τα επίμονα ζητήματα ασφάλειας που τίθενται, για τη μελλοντική υγεία, συμβάλλουν στην αβεβαιότητα σχετικά με την τιμή-στόχο της Hb (Hanna et al., 2021).

Οι ασθενείς με ΧΝΝ συχνά υποφέρουν από μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής, που σχετίζεται με το ευρύ φάσμα των υποκείμενων παραγόντων, όπως η υψηλότερη συχνότητα λοιμώξεων, τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών, το ουραιμικό περιβάλλον, η ευρεία παρουσία αρτηριοσκλήρωσης και άλλοι. Τα αποτελέσματα των μελετών σε ζώα έδειξαν ότι οι χρόνοι ημιζωής των προφλεγμονωδών κυτοκινών στον ορό, όπως των TNF- και IL-1, είναι υψηλότεροι σε ζώα χωρίς νεφρική λειτουργία. Η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί επίσης να επηρεάσει το επίπεδο άλλων φλεγμονωδών μορίων, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ορού (C-reactive protein, CRP) ή η IL-6, η συγκέντρωση της οποίας συσχετίζεται αντιστρόφως με την κάθαρση κρεατινίνης (Gluba-Brzózka et al., 2020).

Η θεραπεία της αναιμίας με ερυθροποιητίνη (erythropoietin, EPO) συνδέθηκε με μεγάλα οφέλη για ορισμένους ασθενείς. Κλινικά και πειραματικά στοιχεία υποδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο της φλεγμονής στην χαμηλή απόκριση στη θεραπεία με EPO. Γι' αυτό, οι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες φαίνεται ότι ωφελούν ασθενείς με πτωχή απόκριση στην

ΕΡΟ, καθώς και σε φάρμακα που θα μπορούσαν να ανταγωνίζονται τις επιδράσεις της εψιδίνης (Gluba-Brzózka et al., 2020).

Ο υψηλός επιπολασμός της αναιμίας της ΧΝΝ αντιπροσωπεύει μια σημαντική κλινική και οικονομική επιβάρυνση της υγειονομικής περίθαλψης. Γενικά, οι ασθενείς με μέτρια ΧΝΝ και σοβαρή αναιμία ($Hb \leq 9$ g/dl) χρειάζονται αυξημένη νοσηλεία σε σύγκριση με εκείνους χωρίς σοβαρή αναιμία. Επειδή οι ασθενείς με ΧΝΝ και αναιμία χρησιμοποιούν περισσότερους πόρους στο σύνολο της υγειονομικής περίθαλψης, η περίθαλψή τους συνεπάγεται μεγαλύτερο κόστος από αυτό για εκείνους χωρίς αναιμία (St Peter et al., 2018).

Στις ΗΠΑ, οι ασθενείς με αναιμία ΧΝΝ έχουν υπολογίσει το συνολικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης από 3800-4800\$ ΗΠΑ/ασθενή-μήνα. Το ετήσιο κόστος θεραπείας μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ στις ΗΠΑ εκτιμάται ότι είναι περισσότερο από τρεις φορές υψηλότερο σε ασθενείς με αναιμία από ό,τι σε εκείνους χωρίς αναιμία (Hanna et al., 2021).

Στο κείμενο που ακολουθεί, παρατίθενται από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, η παθοφυσιολογία και οι διαθέσιμες διαγνωστικές εξετάσεις για IDA στη ΧΝΝ, γίνονται αναφορές στις κατευθυντήριες οδηγίες για την πρακτική εφαρμογή της θεραπείας της IDA και συνοψίζονται πληροφορίες για τα διαθέσιμα σκευάσματα σιδήρου που χορηγούνται από το στόματος και ενδοφλέβια (IV) (Batchelor et al., 2020).

Εξετάζεται η επιβάρυνση της αναιμίας στη ΧΝΝ και η επίδραση στη θνησιμότητα και τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών, την HR-QOL, τις ανάγκες για νοσηλεία και μετάγγιση, τις ανάγκες χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου, ιδίως αν υπάρχουν επιπτώσεις στην ομαλή διεξαγωγή της αιμοκάθαρσης και ασφαλώς στη νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD). Αναφέρονται επίσης η διαχείριση της αναιμίας στο σπίτι και όταν γίνεται μεταμόσχευση (Hanna et al., 2021).

1.1 Επιπολασμός

Ο εκτιμώμενος παγκόσμιος επιπολασμός της ΧΝΝ είναι 11% για ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 [εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m²] έως το στάδιο 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) και 13% για ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1 (αναλογία λευκωματίνης προς κρεατίνη > 30 , συν ο eGFR > 90 ml/min/1,73 m²) έως το στάδιο 5. Στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός του σταδίου 1-5 της ΧΝΝ ήταν 14,0% (ποσοστό που σημαίνει έναν

αριθμό ~ 31,4 εκατομμυρίων ατόμων), σύμφωνα με τα δεδομένα του διαστήματος 2007-2010, από την Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Θρέψης (“National Health and Nutrition Examination Survey”, NHANES) (Stauffer & Fan, 2014).

Τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) των ΗΠΑ εκτίμησαν ότι ο επιπολασμός της ΧΝΝ σταδίου 1 έως 4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) ήταν 15% (~37 εκατομμύρια άτομα), το διάστημα 2013-2016 (Hanna et al., 2021).

Ο επιπολασμός της αναιμίας αυξάνεται με το στάδιο της ΧΝΝ. Στην ανάλυση της μελέτης NHANES, το 15,4% (~4,8 εκατομμύρια άνθρωποι) με ΧΝΝ βρέθηκε ότι είχε αναιμία και ο επιπολασμός της ήταν 17,4%, 50,3% και 53,4% στα στάδια 3, 4 και 5 ΧΝΝ, αντίστοιχα (Stauffer & Fan, 2014). Στις ΗΠΑ και πάλι, ο επιπολασμός της αναιμίας της ΧΝΝ αυξάνεται επίσης σε ασθενείς με συννοσηρότητες και με την ηλικία, από 28,0% σε άτομα ηλικίας 18-63 ετών, σε 50,1% σε άτομα ηλικίας ≥ 66 ετών, σε ασθενείς με μη εξαρτώμενη από νεφρική κάθαρση (non-dialysis dependent, NDD) ΧΝΝ (Hanna et al., 2021).

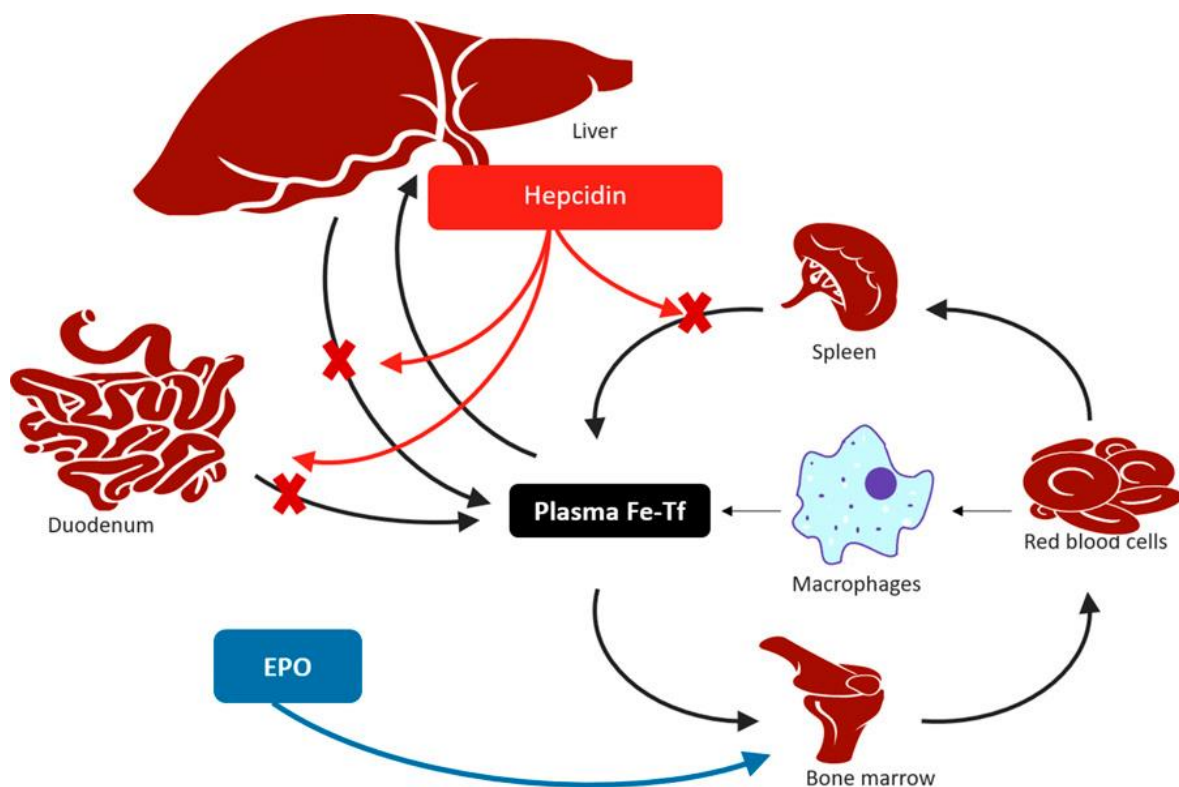
Ο επιπολασμός της πιο σοβαρής μορφής αναιμίας (με τιμές αιμοσφαιρίνης <10 g/dL) είναι μικρότερος, 5,6% σε ΧΝΝ σταδίου 3 και 27,2% σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5, οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (NDD) (Stauffer & Fan, 2014). Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι στην πορεία της ΧΝΝ, η αναιμία ξεκινά νωρίς και η εμφάνισή της, αυξάνεται παράλληλα με τη μείωση του ποσοστού πειραματικής διήθησης. Δεδομένα από την NHANES για τα διαστήματα 2007-2008 και 2009-2010 (Stauffer & Fan, 2014) καταδεικνύουν ότι Στις ΗΠΑ, παρά το γεγονός ότι η αναιμία ήταν πολύ συχνή σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ, οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία για αυτή σχετικά σπάνια (μόνο το 20% των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 4 και το 42% αυτών με στάδιο 5). Η αναιμία σ’ αυτή τη μελέτη ορίστηκε χρησιμοποιώντας τιμές κατωφλίου ειδικές για το φύλο (<12 g/dL για γυναίκες ασθενείς και <13 g/dL για άνδρες ασθενείς). Ο ρυθμός πειραματικής διήθησης, το φύλο, η ηλικία, η φυλή, οι συννοσηρότητες, θεωρούνται ως προγνωστικοί παράγοντες της αναιμίας στη ΧΝΝ (Gluba-Brzózka et al., 2020).

Ο υψηλός επιπολασμός της αναιμίας στη ΧΝΝ, επιβαρύνει τις υπηρεσίες υγείας. Οι ασθενείς με μέτρια ΧΝΝ και σοβαρή αναιμία (τιμή Hb ≤9 g/dl) χρειάζονται αυξημένη νοσηλεία, σε σύγκριση με εκείνους χωρίς σοβαρή αναιμία (Garlo et al., 2015).

Επειδή στις ΗΠΑ οι ασθενείς με ΧΝΝ και αναιμία χρησιμοποιούν περισσότερους πόρους από το σύνολο που προβλέπεται για την υγειονομική περίθαλψη, η περίθαλψή τους

συνεπάγεται μεγαλύτερο κόστος από εκείνους που δεν έχουν αναιμία (St Peter et al., 2018). Για τους ασθενείς με αναιμία στη ΧΝΝ, το συνολικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης είναι περίπου 3800-4800 \$, ανά ασθενή και ανά μήνα. Το ετήσιο κόστος θεραπείας των ασθενών με ΧΝΝ εκτιμάται ότι είναι περισσότερο από τρεις φορές υψηλότερο όταν υπάρχει και αναιμία, από αυτό χωρίς αναιμία (Hanna et al., 2021).

Κεφάλαιο 2: Η αναιμία στη ΧΝΝ



Εικόνα 1. Ο μεταβολισμός του σιδήρου είναι μια διαδικασία που ρυθμίζεται με πολύ συγκεκριμένο τρόπο. Ο σίδηρος απορροφάται στο έντερο (δωδεκαδάκτυλο, duodenum) και συνδέεται με τη διαλυτή τρανσφερρίνη. Ο σίδηρος στη συνέχεια μεταφέρεται για αποθήκευση στον μυελό των οστών και χρησιμοποιείται για την ερυθροποίηση. Πρόσθετα αποθέματα συμπληρώνονται από τη λήψη σιδήρου από τα μακροφάγα, μετά από την καταστροφή των RBCs. Η EPO επάγει την παραγωγή ερυθροκυττάρων (red blood cells), οδηγώντας στην κινητοποίηση των αποθεμάτων σιδήρου από το μυελό των οστών. Η εψιδίνη, η οποία παράγεται από το ήπαρ και συχνά διεγείρεται από φλεγμονή, οδηγεί σε μειωμένη λήψη σιδήρου από το έντερο και μειωμένη κινητοποίηση των αποθεμάτων σιδήρου. Fe-Tf: τρανσφερίνη συνδεδεμένη με σίδηρο στο πλάσμα (Batchelor et al., 2020).

Η αναιμία, που ορίζεται ως συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hgb) <13 g/dl στους άνδρες και <12 g/dl στις γυναίκες, είναι μια σημαντική επιπλοκή της ΧΝΝ (KDIGO, 2012).

Ο επιπολασμός της αναιμίας αυξάνεται στα προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ, με εκτιμήσεις που δείχνουν ότι μπορεί να βρεθεί σε οποιοδήποτε επίπεδο, από 7% έως >50% στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου. Πολλοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην ανάπτυξη αναιμίας στη ΧΝΝ, με σημαντικότερο τη σχετική ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης (EPO), όπως και τη μειωμένη διαθεσιμότητα σιδήρου και τη φλεγμονή (Zheng et al., 2021; Batchelor et al., 2020).

Γι' αυτό, οι παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (erythropoiesis-stimulating agents, ESAs) έχουν θεωρηθεί ως βασικοί για τη διαχείριση της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ. Αρκετές μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ΧΝΝ, δείχνουν ότι η χρήση ESAs για την ομαλοποίηση της Hgb σε ασθενείς με ΧΝΝ, μπορεί να επιδεινώσει τις εκβάσεις για την καρδιαγγειακή (CV) υγεία. Έτσι, στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, περιέχονται συμβουλές για έναν στόχο τιμών Hgb κάτω από τον ορισμό του φυσιολογικού, σε ασθενείς με ΧΝΝ (KDIGO, 2012).

Πολλοί ασθενείς με αναιμία και ΧΝΝ πάσχουν από IDA. Η τελευταία οφείλεται σε υποκείμενη φλεγμονή που βλάπτει την ικανότητα του σώματος να χρησιμοποιεί κατάλληλα τον σίδηρο που έχει δεσμευτεί στους ιστούς. Η πλήρωση των αποθεμάτων σιδήρου είναι συχνά απαραίτητη σε ασθενείς με ΧΝΝ, για τη θεραπεία της IDA και για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας των ESAs (Erythropoiesis-Stimulating Agents). Οι βιοδείκτες

που μετρούνται συνήθως για την ανίχνευση της ανεπάρκειας σιδήρου στη ΧΝΝ, δεν είναι όσο αξιόπιστοι θα έπρεπε, καθιστώντας τις διαδικασίες διάγνωσης και παρακολούθησης δύσκολες. Για την καλύτερη διαχείριση της IDA στη ΧΝΝ, είναι απαραίτητη η πλήρης κατανόηση της παθοφυσιολογίας και των τρόπων θεραπείας της (Batchelor et al., 2020).

2.1 Παθοφυσιολογία της IDA

Ο μεταβολισμός του σιδήρου ρυθμίζεται σε πολλά στάδια του κύκλου ζωής των RBCs. Η ανάπτυξη της ερυθροειδούς κυτταρικής γενεαλογίας, ξεκινώντας από ένα πολυδύναμο μυελοειδές βλαστοκύτταρο, ρυθμίζεται από την EPO. Όμως στη συνέχεια, η διαφοροποίηση από ερυθροβλάστες σε δικτυοερυθροκύτταρα είναι μια διαδικασία που εξαρτάται από τον σίδηρο. Επομένως, η έλλειψη σιδήρου θα περιορίσει την ικανότητα απόκρισης στην EPO. Ο σίδηρος απορροφάται από τη γαστρεντερική οδό και συνδέεται με την τρανσφερίνη που περιέχεται στον ορό. Στη συνέχεια, ο σίδηρος είτε μεταφέρεται στο ήπαρ και τον σπλήνα, όπου συνδέεται με τη φερριτίνη και αποθηκεύεται, είτε κατευθύνεται στο μυελό των οστών, όπου χρησιμοποιείται για την ερυθροποίηση (Batchelor et al., 2020). Αν και η λήψη μέσω διατροφής είναι συνήθως επαρκής για να αντικαταστήσει τις περισσότερες απώλειες σιδήρου στη διάρκεια της ημέρας, η πλειονότητα των αποθεμάτων του αναπληρώνονται μετά από φαγοκυττάρωση των κατεστραμμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων από μακροφάγα, επομένως πρόκειται για ανακύκλωση του σιδήρου, μια διαδικασία που επηρεάζεται από την EPO (Muckenthaler et al., 2017).

Ο μεταβολισμός του σιδήρου ρυθμίζεται και από την εψιδίνη. Είναι μια πεπτιδική ορμόνη που συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και ρυθμίζει την λήψη σιδήρου από το έντερο και την απελευθέρωσή του από τις αποθήκες σιδήρου. Για την παραγωγή εψιδίνης το σήμα δίνεται από την αυξημένη λήψη σιδήρου, τη φλεγμονή και τη μόλυνση. Μπορεί όμως και να καταστέλλεται σε συνθήκες ανεπάρκειας σιδήρου και υποξίας. Η ΧΝΝ σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα εψιδίνης (Batchelor et al., 2020).

Ο επαγόμενος από υποξία παράγοντας (HIF) είναι ένας σημαντικός μεταγραφικός παράγοντας για τη ρύθμιση της ερυθροποίησης, του μεταβολισμού του σιδήρου και πολλών άλλων διεργασιών που συμμετέχουν στη διατήρηση της ομοιόστασης. Ο HIF, βασικός μεσολαβητής της προσαρμογής των κυττάρων στη στέρηση οξυγόνου, περιλαμβάνει μια ευαίσθητη στο οξυγόνο α-υπομονάδα (HIF-1α, HIF-2α ή HIF-3α) και μια σταθερή β-

υπομονάδα. Τα ετεροδιμερή του HIF ενεργοποιούν τη μεταγραφή γονιδίων, των οποίων οι προαγωγείς περιέχουν στοιχεία απόκρισης στην υποξία, ενώ η στρατολόγηση συνενεργοποιητών όπως η πρωτεΐνη που δεσμεύει τα p300 και CREB (λειτουργεί ως συνενεργοποιητής κατά τη μεταγραφική ενεργοποίηση που συμβαίνει μετά από απόκριση σε ένα σήμα), απαιτείται στη μεταγραφή με τη μεσολάβηση του HIF. Οι πρωτεΐνες HIF-α ρυθμίζονται από πρωτεΐνες 1-3 (PHD1-3) που περιέχουν περιοχή προλυλ-4-υδροξυλάσης, οξυγενάσες εξαρτώμενες από σίδηρο και 2-οξογλουταρικό, των οποίων η δραστηριότητα εξαρτάται από το οξυγόνο. Υπό κανονικές συνθήκες, οι PHDs υδροξυλιώνουν τη HIF-α στα υπολείμματα προλίνης που περιέχει, επιτρέποντας τη στόχευση για ουβικουϊτινοποίηση (ubiquitination) από το σύμπλεγμα λιγάσης von Hippel-Lindau (pVHL)-E3-ουβικουϊτίνης και την επακόλουθη πρωτεασωμική αποικοδόμηση.

Η ουβικουϊτινοποίηση είναι η βιοχημική διαδικασία κατά την οποία οι πρωτεΐνες επισημαίνονται με ουβικουϊτίνη, μια πρωτεΐνη 76 αμινοξέων. Εμφανίζεται ενδοκυτταρικά σε ευκαρυωτικούς οργανισμούς και ρυθμίζει μια μεγάλη ποικιλία βιολογικών διεργασιών. Η ουβικουϊτίνη μιας πρωτεΐνης έχει συνήθως ως αποτέλεσμα την αποικοδόμηση της πρωτεΐνης μέσω της οδού ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος, αλλά μπορεί επίσης να χρησιμεύσει για να αλλάξει την αλληλεπίδραση μεταξύ πρωτεϊνών. Η ουβικουϊτινοποίηση είναι μια εξαιρετικά περίπλοκη, χρονικά ελεγχόμενη και ρυθμιζόμενη διαδικασία, που μπορεί να παίξει πολύ σημαντικούς ρόλους σε διάφορες οδούς κατά τη διάρκεια της κυτταρικής ζωής και θανάτου, καθώς και στην υγεία και την ασθένεια (Guo et al., 2022).

Σε υποξικές συνθήκες, η HIF-α σταθεροποιείται και, μετά την πυρηνική μετατόπιση, διμερίζεται με την υπομονάδα HIF-b, σχηματίζοντας ετεροδιμερή που ενεργοποιούν 100-200 γονίδια, στα οποία περιλαμβάνονται η EPO και άλλα γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του σιδήρου. Επιπλέον, ο HIF μειώνει τα επίπεδα της εφιδίνης στον ορό έμμεσα, μέσω της διέγερσης της επαγόμενης από EPO ερυθροποίησης. Οι ενώσεις που αναστέλλουν φαρμακολογικά τα PHDs ενεργοποιούν τη σηματοδότηση του HIF υπό νορμοξικές ποιοτικές συνθήκες και ενδέχεται να αποτελέσουν θεραπείες που θα είναι αποτελεσματικές της αναιμίας στη ΧΝΝ. Αυτές οι έννοιες συνοψίζονται στο Σχήμα 3 (Batchelor et al., 2020).

2.2 Καρδιαγγειακός κίνδυνος και θνησιμότητα

Η αναιμία, η υπερφόρτωση υγρών και οι αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε υπερφόρτωση όγκου που τελικά οδηγεί σε μυοκαρδιοπάθεια, όπως η αυξημένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (left ventricle hypertrophy, LVH) και η συστολική και διαστολική δυσλειτουργία. Αυτή η μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να παρουσιαστεί ως ισχαιμική καρδιακή νόσος ή καρδιακή ανεπάρκεια, ακόμη και όταν δεν υπάρχει αγγειοπάθεια των αρτηριών. Η αναιμία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνησιμότητα από κάθε αιτία, σε διάφορες μελέτες παρατήρησης (Awan et al., 2021).

Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία θεωρεί την αναιμία ως έναν μη παραδοσιακό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΧΝΝ (δεν περιλαμβάνεται σ' αυτούς που ονομάζονται στις μελέτες "Framingham" που διεξάγονται κάθε χρόνο και με βάση τον δείκτη που περιέχεται σ' αυτές). Στη μελέτη των Awan et al. (2021) στις ΗΠΑ, στην οποία συμμετείχαν πάνω από 900.000 ασθενείς με NDD-CKD, η λειτουργική σιδηροπενική αναιμία συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και αυξημένο σχετικό κίνδυνο (relative risk, RR) για νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακού συμβάματος μετά από 1 και 2 έτη. Μελέτη στη Δανία με ασθενείς με ΧΝΝ, εξαρτώμενους από αιμοκάθαρση (DD-CKD) και NDD-CKD διαπιστώθηκε κάτι παρόμοιο, ότι η αναιμία συσχετίστηκε με αυξημένους κινδύνους σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Major adverse cardiovascular events, MACE), οξείας νοσηλείας και θανάτου από κάθε αιτία. Σε μια μελέτη ασθενών με NDD-CKD στην Ιαπωνία, αναφέρθηκε ότι η αναιμία και η σιδηροπενική αναιμία συσχετίστηκαν με αυξημένους κινδύνους θνησιμότητας, σχετιζόμενης με καρδιαγγειακά συμβάματα και από κάθε αιτία. Μετά την προσαρμογή για άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (ηλικία, διαβήτης, υπέρταση και της δυσλιπιδαιμία), οι ασθενείς με αναιμία στη μελέτη «Κίνδυνος Αθηροσκλήρωσης στις Κοινότητες των ΗΠΑ» (The Atherosclerosis Risk in Communities Study, ARIC) είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου με τη ΧΝΝ ως συννοσηρότητα, έναντι της ΧΝΝ χωρίς αναιμία. Σε ασθενείς χωρίς αναιμία, ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου ενώ υπάρχει ΧΝΝ, δεν αυξήθηκε σημαντικά. Σε ασθενείς με διαβήτη, μια ανάλυση δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από τις μελέτες ARIC, Cardiovascular Health, Framingham Heart και Framingham Offspring, βρήκε συσχέτιση μεταξύ της αναιμίας και των αυξημένων κινδύνων εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI), θανατηφόρας στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου, ή θανάτου και θνησιμότητας από κάθε αιτία. Η συσχέτιση υπολογίζεται ως ατομική και σύνθετη έκβαση για την υγεία, των ασθενών που έχουν ΧΝΝ ως

συννοσηρότητα, αλλά δεν περιλαμβάνονται όσοι δεν έχουν ΧΝΝ. Μια συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων Hb και αυξημένου κινδύνου θνησιμότητας από καρδιαγγειακό σύμβαμα και θνησιμότητας από κάθε αιτία, παρατηρήθηκε επίσης σε μια μελέτη από την Κορέα, σε ~300.000 ασθενείς που δεν είχαν καρδιαγγειακό νόσημα (Lee et al., 2018).

Επιπλέον, η αναιμία συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακού νοσήματος σε Ιάπωνες ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία για υπέρταση και σε μια μελέτη ασθενών με διαβήτη στην Ιταλία (Hanna et al., 2021).

Ας σημειωθεί ότι η συσχέτιση μεταξύ αναιμίας και νοσηρότητας και θνησιμότητας εξαιτίας καρδιαγγειακού προβλήματος, σε ασθενείς με ΧΝΝ, προέρχεται από μελέτες παρατήρησης. Η μείωση του κινδύνου θνησιμότητας μετά από παρεμβάσεις για τη διόρθωση της αναιμίας, δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί (Fishbane & Spinowitz, 2018).

Σε κλινικές δοκιμές στις οποίες επιχειρήθηκε αύξηση της Hb σε υψηλά επίπεδα (13–13,5 g/dl), με χορήγηση darbepoetin alfa (δαρβεποετίνη άλφα, για τη διέγερση της ερυθροποίησης), παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας ή επιπλοκών από την καρδιά τα αγγεία ή τα νεφρά, σε σύγκριση με μια σχεδόν φυσιολογική ή χαμηλή τιμή-στόχο της Hb (11,3 g/dl). Αυξήθηκε επίσης ο κίνδυνος θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου, σε σύγκριση με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου (Hanna et al., 2021).

2.3 Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Η αναιμία στη ΧΝΝ αντιπροσωπεύει έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την πτώση της HR-QOL. Σε ασθενείς με αναιμία και με ΧΝΝ, οι καρδιαγγειακές επιπλοκές σχετίζονται με σημαντικά μειωμένη HR-QOL και παραγωγικότητα του ασθενούς στη δουλειά του, σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΝΝ, που δεν έχουν αναιμία (Covic et al., 2017).

Όπως συνιστούν οι αρμόδιες υπηρεσίες κοινωνικής ασφάλισης και υπηρεσιών υγείας των ΗΠΑ (Medicare και Medicaid), οι μονάδες νεφρού πρέπει να παρακολουθούν την HR-QOL των ασθενών με ΧΝΝ, για να γίνουν κατανοητές οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της HR-QOL κατά τη θεραπεία της αναιμίας και άλλων συννοσηροτήτων (Hanna et al., 2021).

2.4 Απόλυτη έλλειψη σιδήρου σε σύγκριση με λειτουργική έλλειψη

Είναι σημαντικό να γίνεται διάκριση μεταξύ απόλυτης (ή των αποθηκών) ανεπάρκειας σιδήρου και λειτουργικής (ή σχετικής) ανεπάρκειας σιδήρου. Στην απόλυτη ανεπάρκεια σιδήρου, τα συνολικά αποθέματα σιδήρου του σώματος εξαντλούνται, περιορίζοντας την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην απόλυτη ανεπάρκεια σιδήρου σε ασθενείς με ΧΝΝ, περιλαμβάνουν τη μειωμένη απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα και την αυξημένη απώλεια αίματος. Για παράδειγμα, σε περίπτωση δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων, που προκαλείται από ουραιμία και ιατρογενή απώλεια από σειρά αιμοληψιών, ή από προβλήματα στο σημείο πρόσβασης και στο κύκλωμα, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αιμοκάθαρσης (Batchelor et al., 2020).

Αντίθετα, η λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου εμφανίζεται λόγω της αναποτελεσματικής χρήσης των αποθεμάτων σιδήρου, που πηγάζει από ένα ή και τα δύο κύρια φαινόμενα: το πρώτο από αυτά, η αναιμία της χρόνιας φλεγμονής, είναι γνωστή ως αποκλεισμός σιδήρου από κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Αυτό ενδέχεται να συμβεί απουσία συμπληρωμάτων EPO και μπορεί να συμβεί και σε άλλες φλεγμονώδεις ασθένειες, εκτός από τη ΧΝΝ. Συγκεκριμένα, ο αποκλεισμός του σιδήρου στα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να προκληθεί από ενεργή μόλυνση ή φλεγμονή, υποξία ή γενετικές ανεπάρκειες (Muckenthaler et al., 2017). Η δεύτερη διαδικασία σχετίζεται με τη χρήση εξωγενούς EPO. Επειδή η παραγωγή RBC αυξάνεται ως απόκριση στους ESAs, ο διαθέσιμος σίδηρος μπορεί να χρειάζεται να χρησιμοποιηθεί ταχύτερα από ό,τι τα υπάρχοντα αποθέματα σιδήρου μπορούν να τον απελευθερώσουν, οδηγώντας σε αναντιστοιχία προσφοράς/ζήτησης. Αυτή ονομάζεται ως «σχετική» έλλειψη σιδήρου (Batchelor et al., 2020).

2.5 Διάγνωση

Οι βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση της IDA περιλαμβάνουν την Hgb και τον αιματοκρίτη, τον αριθμό των δικτυοερυθροκυττάρων, τη μέση ποσότητα Hgb ανά ερυθροκύτταρο και τον μέσο όγκο τους, οι περισσότεροι από τους οποίους είναι μειωμένοι στην IDA (Lopez et al., 2016).

Σε συνθήκες απόλυτης ανεπάρκειας σιδήρου, οι εξετάσεις σιδήρου συνήθως δείχνουν χαμηλότερο επίπεδο σιδήρου, μειωμένη φερριτίνη, αυξημένη τρανσφερρίνη και ολική ικανότητα δέσμευσης σιδήρου (υπολογισμένη ως τρανσφερρίνη x 1,389) και μειωμένο κορεσμό τρανσφερρίνης (TSAT, υπολογισμένος ως σίδηρος ορού/ολική ικανότητα δέσμευσης σιδήρου x 100). Ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν ότι τα παραδοσιακά όρια του TSAT στο $\leq 20\%$ και της φερριτίνης ορού στα ≤ 100 ng/ml δεν είναι ευαίσθητα στην ανίχνευση ανεπάρκειας σιδήρου. Σε μια μελέτη 100 ασθενών με ΧΝΝ (σε στάδια 3-5), με αυτούς τους δείκτες εντοπίστηκε ότι μόνο το 17% των ασθενών αυτών είχε έλλειψη σιδήρου, ενώ με βάση το πρότυπο της χρώσης σιδήρου από το μυελό των οστών, περίπου το 50% αυτών ήταν σιδηροπενικοί. Σύμφωνα με αυτά ευρήματα, ασθενείς που έκαναν εξετάσεις για τον σίδηρο και βρίσκονται εντός αυτού που θεωρείται το φυσιολογικό εύρος ή «στο στόχο», ενδέχεται να εξακολουθούν να παρουσιάζουν αύξηση ερυθροποίησης σε κλινικές δοκιμές θεραπείας με σίδηρο, είτε βρίσκονται σε θεραπεία με ESA είτε όχι (Batchelor et al., 2020).

Ένας άλλος σημαντικός περιορισμός αυτών των παραμέτρων είναι ότι δεν κάνουν τη διαφοροποίηση μεταξύ απόλυτης και λειτουργικής IDA. Η τρανσφερρίνη, για παράδειγμα, είναι αυξημένη τόσο σε απόλυτο όσο και σε λειτουργικό IDA. Επιπλέον, εάν υπάρχει λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου λόγω αναντιστοιχίας προσφοράς/ζήτησης, όπως με το συμπλήρωμα ESA, τότε ο σίδηρος μπορεί να αφαιρεθεί από την τρανσφερίνη πιο γρήγορα από ό,τι μπορεί να κινητοποιηθεί από τα αποθέματα σιδήρου, οδηγώντας σε μείωση του TSAT (Batchelor et al., 2020).

Η βιοψία μυελού των οστών θεωρείται από πολλούς ως ο καλύτερος τρόπος για τη διάγνωση της IDA. Έχει βρεθεί ότι η απουσία θραυσμάτων σιδήρου σε ένα δείγμα θα πρέπει να είναι διαγνωστική για απόλυτη ανεπάρκεια σιδήρου, ενώ η απουσία ερυθροειδών πρόγονων (παρά την παρουσία αποθεμάτων σιδήρου), θα πρέπει να είναι διαγνωστικοί για τη λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου. Ωστόσο, οι εκτιμήσεις καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι έως και το 30% των δειγμάτων μυελού των οστών μπορεί να είναι ανακριβή ή ανεπαρκή για τη διάγνωση και ο αριθμός των θραυσμάτων που αναλύονται επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την απόδοση μιας σωστής διάγνωσης. Άλλοι περιορισμοί είναι ο επεμβατικός χαρακτήρας της διαδικασίας και η επιβάρυνση από το κόστος της διαδρομής για τους ασθενείς, αν το πλησιέστερο κέντρο στο οποίο πραγματοποιούνται αυτές οι εξετάσεις είναι μακριά από το σπίτι τους. Αφού υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί, υπάρχει ανάγκη για να υπολογιστούν νέοι βιοδείκτες ορού, για τη διαφοροποίηση των τύπων IDA σε ασθενείς με

XNN. Αρκετοί βιοδείκτες έχουν προταθεί και αναφέρονται συνοπτικά στη συνέχεια (Batchelor et al., 2020).

- Φερριτίνη ορού: Η φερριτίνη είναι ένα αντιδραστήριο οξείας φάσης και, ως εκ τούτου, είναι συχνά αυξημένη σε ασθενείς με XNN, ανεξάρτητα από τα αποθέματά τους σε σίδηρο (Kim et al., 2017).

Τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης στη XNN είναι πιθανότατα το αποτέλεσμα υποκείμενης συστηματικής φλεγμονής, επειδή η σύνθεση φερριτίνης έρχεται ως απόκριση σε κυτοκίνες που υπάρχουν εξαιτίας μιας φλεγμονής. Γι' αυτό η ειδικότητα των χαμηλών επιπέδων φερριτίνης είναι υψηλή για να διαπιστωθεί η απόλυτη έλλειψη σιδήρου, αλλά τα φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα φερριτίνης δεν αποκλείουν την IDA στη XNN (Batchelor et al., 2020).

- Διαλυτός υποδοχέας τρανσφερίνης (sTfR): Ο υποδοχέας τρανσφερίνης δεσμεύει τον σίδηρο της φερριτίνης και το σύμπλοκο στη συνέχεια εσωτερικεύεται (εισέρχεται) στο κύτταρο. Στη συνέχεια, ο sTfR αποβάλλεται από τη μεμβράνη των ερυθροειδών προγονικών κυττάρων στην κυκλοφορία. Γι' αυτό, ο sTfR έχει αξιολογηθεί ως ένας δυνητικός δείκτης ανεπάρκειας σιδήρου. Μια μελέτη σε 71 ασθενείς που εξαρτώνται από αιμοκάθαρση, διαπίστωσε ότι με τον sTfR δεν ανιχνεύθηκε κάποια συγκαλυμμένη ανεπάρκεια σιδήρου. Αντίθετα, συσχετίστηκε θετικά με τις αιματολογικές παραμέτρους στο πλαίσιο της χορήγησης EPO, υποδεικνύοντας ότι ο sTfR είναι δείκτης ερυθροποίησης. Μια άλλη μελέτη σε 91 ασθενείς σε αιμοκάθαρση, έδειξε παρόμοια αποτελέσματα. Επομένως, τα στοιχεία δεν υποστηρίζουν τη χρήση του sTfR στην αξιολόγηση της IDA σε XNN (Batchelor et al., 2020).

- Ποσοστό υποχρωμικών ερυθρών αιμοσφαιρίων (Percentage of hypochromic RBCs, HRC%) και περιεχόμενο των δικτυοερυθροκυττάρων σε Hgb (reticulocyte Hgb content, CHr): Αρκετές άλλες έμμεσες μετρήσεις έχουν ληφθεί υπόψη για την αξιολόγηση της IDA. Το HRC% και το CHr υπολογίζονται και τα δύο την περιεκτικότητα σε Hgb στα ερυθρά αιμοσφαίρια, αντανakλώντας έτσι τον διαθέσιμο σίδηρο για ερυθροποίηση στην πρόσφατη χρονική κλίμακα. Το HRC% και το CHr είναι προγνωστικά της αποκρισιμότητας σιδήρου, με αποτέλεσμα ορισμένοι να προτείνουν τη χρήση τους στην αξιολόγηση της IDA σε XNN. Ειδικά η μέτρηση του HRC% για την εκτίμηση της αποκρισιμότητας σιδήρου, θεωρείται ως οικονομικά αποδοτική (Ratcliffe et al., 2016).

Και οι δύο μετρήσεις περιορίζονται από τις απαιτήσεις που ισχύουν για να πραγματοποιηθούν οι εργαστηριακές δοκιμές. Το HRC% πρέπει να ελεγχθεί μέσα σε 6 ώρες από τη συλλογή και το CHr είναι χρονικά ευαίσθητο στην ωρίμανση των ερυθροκυττάρων. Επιπλέον, το CHr δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περίπτωση θαλασσαιμίας, επειδή η θαλασσαιμία προκαλεί αλλαγές παρόμοιες με την έλλειψη σιδήρου.

- Εψιδίνη: ο ρόλος της στη ρύθμιση του σιδήρου είναι αναπόσπαστος, γι' αυτό η εψιδίνη έχει αξιολογηθεί ως δείκτης αποθεμάτων σιδήρου και αποκρισιμότητας και για τη διαφοροποίηση της απόλυτης από τη λειτουργική IDA (Gaillard et al., 2016).

Η εψιδίνη έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με τα επίπεδα φερριτίνης σε μια υποομάδα 61 ασθενών με XNN, από την αξιολόγηση του φαρμάκου “ferinject” (ενέσιμο διάλυμα που περιέχει σίδηρο) σε ασθενείς με XNN και IDA, οι οποίοι δεν εξαρτώνται από αιμοκάθαρση (the Ferinject assessment in patients with IDA and nondialysis-dependent CKD, FIND-CKD). Από τους Gaillard et al. (2016) δεν βρέθηκε αξιόπιστη συσχέτιση μεταξύ της αποκρισιμότητας σιδήρου και της εψιδίνης. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με XNN που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Με αυτά τα δεδομένα προτείνεται ότι η μέτρηση των επιπέδων της εψιδίνης έχει περιορισμένη χρησιμότητα στην αξιολόγηση της IDA στη XNN (Batchelor et al., 2020).

- Ουδετερόφιλη λιποκαλίνη στο πλάσμα, η οποία σχετίζεται με ζελατινάση (NGAL): Η NGAL έχει κάποια ανάμιξη στην AKI, ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της εξέλιξης της νεφρικής νόσου και ως βιοδείκτης της φλεγμονής (Castillo-Rodriguez et al., 2017).

Επιπλέον, η NGAL επηρεάζει τη δέσμευση του σιδήρου. Στην ελεύθερη μορφή της, η NGAL μπορεί να αυξήσει τις εξωκυτταρικές συγκεντρώσεις σιδήρου, ενώ η δεσμευμένη μορφή της NGAL τη μειώνει. Η πιθανή χρησιμότητα της NGAL ως βιοδείκτη των αποθεμάτων σιδήρου στη XNN αξιολογήθηκε σε 419 ασθενείς με αναιμία, από τους οποίους οι 288 είχαν XNN. Μια τιμή NGAL ≤ 394 ng/ml βρέθηκε ότι συσχετίζεται σημαντικά με τον TSAT και ότι έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση μειωμένων αποθεμάτων σιδήρου στη XNN από τις τιμές φερριτίνης $\#500$ ng/ml. Αν και αυτά τα δεδομένα είναι πολλά υποσχόμενα, η μελέτη δεν αξιολόγησε τις πιθανές επιπτώσεις του ESA στη NGAL. Επιπλέον, δύο μικρότερες μελέτες ασθενών με XNN δε μπόρεσαν να αποδείξουν ότι η NGAL είναι ο κατάλληλος δείκτης μειωμένης διαθεσιμότητας σιδήρου (Avci Çiçek et al., 2016). Απαιτείται περαιτέρω έρευνα προτού η NGAL μπορεί να συσταθεί

ως αξιόπιστος δείκτης ανεπάρκειας σιδήρου στη ΧΝΝ. Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία, η χρήση των παραδοσιακών βιοδεικτών του IDA είναι λογική, ιδιαίτερα αν ληφθεί υπόψη η απουσία άλλων αξιόπιστων βιοδεικτών (Batchelor et al., 2020).

Κεφάλαιο 3: Αναιμία σε ασθενείς με ΧΝΝ

Η αναιμία σε ασθενείς με ΧΝΝ χαρακτηρίζεται τυπικά ως νορμοκυτταρική, νορμοχρωμική και υποπολλαπλασιαστική. Σύμφωνα με πληθυσμιακές μελέτες μεγάλης κλίμακας, η συχνότητα εμφάνισης αναιμίας (αιμοσφαιρίνη <12 g/dL) είναι μικρότερη από 10% σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 1 και 2, 20%-40% στο στάδιο 3, 50-60% στο στάδιο 4 και υπερβαίνει το 70% σε ασθενείς με ΧΝΝ-ΤΣ (στάδιο 5) (Yilmaz et al., 2011).

Άλλες μελέτες υποδεικνύουν ότι στον πληθυσμό όσων υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η συχνότητα της αναιμίας φτάνει στο 90% (Stauer and Fan, 2014).

Η αναιμία σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι μια πολυπαραγοντική διαδικασία, στην οποία η τον πιο σημαντικό ρόλο παίζουν η χρόνια φλεγμονή, η ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης, οι διαταραχές του μεταβολισμού του σιδήρου, η απώλεια αίματος κατά τις συνεδρίες αιμοκάθαρσης, ο ανεξέλεγκτος υπερπαραθυρεοειδισμός, η ανεπάρκεια βασικών θρεπτικών συστατικών όπως ο σίδηρος, το φολικό οξύ και η βιταμίνη B12, η χρήση ορισμένων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων MEA και των ουραιμικών τοξινών. Η κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών της αναιμίας στη ΧΝΝ είναι σημαντική λόγω του

γεγονότος ότι σε ορισμένους ασθενείς η θεραπεία με διεγερτικούς παράγοντες ερυθροποιητίνης (erythropoietin stimulating agents, ESA) μπορεί να είναι λιγότερο αναποτελεσματική ή ακόμη και επιβλαβής (Gluba-Brzózka et al., 2020).

3.1 Ασθενείς με ΧΝΝ πριν χρειαστούν νεφρική κάθαρση

Σύμφωνα με μελέτες, η σχετική ανεπάρκεια στην παραγωγή ερυθροποιητίνης (EPO) από τα περισωληναριακά κύτταρα των νεφρών είναι υπεύθυνη για την ελαττωματική ερυθροποίηση σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης σχετίζεται με διαταραχές στη διαφοροποίηση και την ωρίμανση των πρόδρομων ουσιών των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών υποδηλώνουν ότι οι αναστολείς της ερυθροποίησης, των οποίων η δράση προκαλείται από την ουραιμία που επικρατεί στο κυκλοφορικό σύστημα, ενδέχεται να συμβάλλουν στην ανάπτυξη αναιμίας. Έρευνες σε δείγματα ορού από ουραιμικούς ασθενείς, έχουν δείξει ότι αναστέλλουν την ανάπτυξη των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Οι Chiang et al. (2011) έδειξαν ότι το θεικό ινδοξύλιο (indoxyl sulfate, IS), το οποίο είναι μια ουραιμική τοξίνη που συνδέεται με πρωτεΐνες, βλάπτει την ερυθροποίηση, με τρόπο που εξαρτάται από τον αναστολέα υδροξυλάσης (HIF) και περιορίζει τη μεταγραφή του γονιδίου που κωδικοποιεί για την EPO κατά τη διάρκεια της υποξίας. Φαίνεται ότι το IS διεγείρει την παραγωγή εσιδίνης μέσω μιας οδού που περιλαμβάνει τόσο τον υποδοχέα υδρογονάνθρακα αρυλίου (aryl hydrocarbon receptor, AhR), όσο και το οξειδωτικό στρες. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε δέσμευση σιδήρου και μειωμένη χρησιμοποίησή του, που παρατηρείται στη ΧΝΝ. Οι Wu et al. (2014) διαπίστωσαν ότι η αφαίρεση του IS βελτίωσε τον αντίκτυπο του ESA στην αναιμία, σε ασθενείς με ΧΝΝ στο τελευταίο στάδιο. Επιβεβαιώνεται έτσι ότι το IS προκαλεί νεφρική αναιμία μέσω της ρύθμισης της EPO.

Επιπλέον, οι Ahmed et al. (2013) πρότειναν ότι το IS πυροδότησε ένα φαινόμενο που μπορεί να χαρακτηριστεί ως αυτο-θανάτωση ερυθροκυττάρων, πάντα ενώ υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια. Οι μελέτες με επισήμανση από ραδιοϊσοτόπα, επιβεβαίωσαν τη συντόμευση του βίου των ερυθρών αιμοσφαιρίων στη ΧΝΝ, λόγω μεταβολικών και μηχανικών παραγόντων. Στη ΧΝΝ, φάνηκε ότι ενδοκυτταρικοί και εξωκυτταρικοί παράγοντες μείωσαν την επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά 30% έως 50%, πιθανώς λόγω της αδυναμίας

της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων να αντλήσει νάτριο από το εξωκυτταρικό υγρό (Gluba-Brzózka et al., 2020).

Εκτός από την πραγματική (true) ανεπάρκεια σιδήρου, σε πολλούς ασθενείς με ΧΝΝ έχει παρατηρηθεί και λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου. Χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη απελευθέρωση του σιδήρου από τα αποθέματα του σώματος, γεγονός που καθιστά αδύνατη την κάλυψη της ζήτησης για ερυθροποίηση. Σ' αυτή την ομάδα ασθενών εμφανίστηκαν χαμηλός κορεσμός τρανσφερίνης ορού (μια παράμετρος που πληροφορεί για την ποσότητα του σιδήρου στην κυκλοφορία) και φυσιολογική ή υψηλή τιμή της φερριτίνης στον ορό (αποτελεί δείκτη των αποθεμάτων του σιδήρου στο σώμα). Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, ο οποίος παρατηρείται συχνά στη ΧΝΝ, συμβάλλει στην ανάπτυξη αναιμίας και σε μεγαλύτερη αντίσταση στην ερυθροποιητίνη. Και η επιδίνη, η οποία είναι βασικός ρυθμιστής της απορρόφησης σιδήρου στην κυκλοφορία, έχει βρεθεί ότι εμπλέκεται στην αιτιολογία της αναιμίας στη ΧΝΝ. Αποδείχθηκε ότι οι συγκεντρώσεις της επηρεάζονται από την πρόκληση φλεγμονής. Το γεγονός ότι προκαλείται αναιμία παρά τα αυξημένα επίπεδα EPO στη ΧΝΝ, υποδηλώνει ότι η περιφερική αντίσταση ή η χαμηλότερη από την κανονική απόκριση στην EPO, ίσως να είναι ο πραγματικός λόγος για την εμφάνισή της (Gluba-Brzózka et al., 2020).

3.2 Ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση

Εκτός από τους μηχανισμούς που αναφέρθηκαν, με απώλειες σιδήρου μπορεί να συσχετιστεί και η αναιμία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι απώλειες σιδήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση φτάνουν τα 1-3g τον χρόνο. Σχετίζονται με χρόνια αιμορραγία, η οποία με τη σειρά της σχετίζεται με δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων και συχνά και με τη φλεβοτομή, την αιμόλυση και το αίμα που κατακρατείται στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Επιπλέον, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση παρουσιάζουν μειωμένη απορρόφηση σιδήρου μέσω της διατροφής. Οι ασθενείς με HD και υψηλά επίπεδα CRP (>8 mg/L), έχει αποδειχθεί ότι έχουν χαμηλότερη απορρόφηση σιδήρου από τους ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα CRP. Σύμφωνα με μελέτες, η φλεγμονή που προκαλείται μέσω κυτοκινών και βακτηριακού λιποπολυσακχαρίτη (lipopolysaccharide, LPS) ρυθμίζει την έκφραση και την παραγωγή της επιδίνης, ως απόκριση στα επίπεδα σιδήρου στο ήπαρ, την υποξία και την αναιμία. Η τελευταία έχει ως αποτέλεσμα τη λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου ή την ενίσχυση της φερριτίνης και τη μειωμένη παραγωγή τρανσφερίνης, τη μετατόπιση του σιδήρου στην

αποθήκευση στο ενδοθηλιακό δίκτυο, αντί να μεταφέρεται και να παραδίδεται σε ουσίες πρόδρομες των ερυθροκυττάρων (Gluba-Brzózka et al., 2020).

Η φλεγμονή που ενεργεί μαζί με την τοξικότητα εξαιτίας της ουραιμίας, και την επιδότηση, επιδεινώνει την αναιμία σε διαφορετικά στάδια. Οι Tozoni et al. (2019) πρότειναν ότι σε ασθενείς με HD, η υποξαιμία και οι ουραιμικές τοξίνες μπορεί να δράσουν συνεργικά και να μειώσουν τη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (red blood cell life span, RBCLS). Υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για το ότι, ακόμη και στην περίπτωση των υγιών ερυθρών αιμοσφαιρίων, η υποξία και η ουραιμία διεγείρουν την απόπτωση και τις διαταραχές της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας. Αυτά τα δύο ερεθίσματα μαζί έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την έκθεση στους PS, διεγείρουν την κυτταρική συρρίκνωση και ενισχύουν την εισροή ασβεστίου στα RBCs (Tozoni et al., 2019).

Οι Bonomini & Sirolli (2003) βρήκαν ότι η διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων σε ασθενείς με ΧΝΝ σχετιζόταν με αυξημένη παραμόρφωση των ερυθροκυττάρων και ανωμαλίες της συμμετρίας της πλασματικής μεμβράνης και του κυτταροσκελετού. Αυτές οι αλλοιώσεις και η καταστροφή της μεμβράνης αποδείχθηκε ότι επιταχύνονται από το ουραιμικό περιβάλλον, τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Οι Bataille et al. (2017) όμως, μελετώντας ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, δεν βρήκαν κάποια συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων των ουραιμικών τοξινών, όπως η ινδόλη 3-οξικό οξύ (indole 3-acetic acid, IAA), το θειικό (sulfate, IS) και το παρακρεσυλ-θειικό (paracresyl sulfate, PCS) στο πλάσμα και οποιασδήποτε παραμέτρου που σχετίζεται με την αναιμία. Έτσι, πρότειναν ότι οι ινδολικές ουραιμικές τοξίνες και το PCS μπορεί να μην έχουν καθόλου ή να έχουν πολύ μικρή επίδραση στις παραμέτρους της αναιμίας, δηλαδή τις συγκεντρώσεις Hb ή την χαμηλότερη από την κανονική απόκριση σε ESAs, σ' αυτό τον πληθυσμό (Bataille et al., 2017).

3.3 Συστάσεις της KDIGO

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO συνιστούν τη μέτρηση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς διαγνωσμένη αναιμία, όταν ενδείκνυται κλινικά, αλλά τουλάχιστον μία φορά το χρόνο σε άτομα με ΧΝΝ σταδίου 3, τουλάχιστον 2 φορές το χρόνο σε άτομα με ΧΝΝ σταδίου 4-5 που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και κάθε 3 μήνες τουλάχιστον σε άτομα με ΧΝΝ σταδίου 5 που υποβάλλονται είτε σε αιμοκάθαρση (HD), είτε σε περιτοναϊκή κάθαρση (peritoneal dialysis, PD) (KDIGO, 2012).

Στην περίπτωση ασθενών με ΧΝΝ με αναιμία, οι οποίοι δεν λαμβάνουν θεραπεία με ESA, τα επίπεδα Hb θα πρέπει να μετρώνται όταν ενδείκνυται κλινικά, τουλάχιστον κάθε 3 μήνες, σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (CKD-ND) ή σταδίου 5D που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση (PD) και κάθε μήνα σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5D που κάνουν HD. Με τη σειρά τους, σε ασθενείς με αναιμία και σε θεραπεία με ESA, τα επίπεδα Hb θα πρέπει να μετρώνται όταν ενδείκνυται κλινικά, δηλ. στη φάση διόρθωσης μία φορά το μήνα και στη φάση συντήρησης: τουλάχιστον κάθε 3 μήνες σε ασθενείς με ΧΝΝ (όχι σε αιμοκάθαρση), μηνιαία σε ασθενείς με ΧΝΝ-5D (αιμοκάθαρση) και κάθε 2 μήνες σε ασθενείς με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε PD (Gluba-Brzózka et al., 2020).

Η χορήγηση αναλόγων βιταμίνης D έχει συνδεθεί με τη βελτίωση της αναιμίας ή/και τη μείωση των αναγκών σε EPO. Η ευεργετική δράση της βιταμίνης D μπορεί να σχετίζεται με την επίδρασή της στην κατασταλτική δράση της PTH ή/και στη διέγερση των προγονικών κυττάρων των ερυθροκυττάρων (Gluba-Brzózka et al., 2020).

Οι κλινικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι η αναιμία σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) και σε άτομα με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, σχετίζεται με κακή έκβαση, στην οποία περιλαμβάνεται η υψηλότερη θνησιμότητα. Μεγάλες, αναδρομικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν εδώ και χρόνια από ερευνητές όπως οι Brunelli et al. (2008), έχουν αποδείξει τη σχέση μεταξύ μεγαλύτερης μεταβλητότητας της Hb και μειωμένου χρόνου επιβίωσης. Και άλλη αναδρομική μελέτη ασθενών με HD αποκάλυψε μια τάση αυξημένης θνησιμότητας, όταν αυξάνεται ο χρόνος παραμονής σε τιμές κάτω από τον στόχο των 11 g/dL για την Hb. Στην περίπτωση ασθενών των οποίων τα επίπεδα Hb ήταν <11 g/dL για το 80%-100% των περιπτώσεων, ο κίνδυνος θνησιμότητας ήταν ~1,8 φορές υψηλότερος, από ό,τι σε ασθενείς που δεν πέρασαν παρατεταμένο χρονικό διάστημα κάτω από αυτό το επίπεδο. Η Μελέτη Αποτελεσμάτων Αιμοκάθαρσης και Πρότυπων Πρακτικής (The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study, DOPPS), έδειξε ότι ο κίνδυνος θνησιμότητας και νοσηλείας μειώθηκαν κατά 5% και 6%, ανά υψηλότερο αρχικό επίπεδο Hb του ασθενούς του 1g/dL, αντίστοιχα. Επιπλέον, οι κίνδυνοι θνησιμότητας και νοσηλείας ήταν 10% έως 12% χαμηλότεροι για κάθε 1g/dL αύξησης του μέσου επιπέδου της Hb, στη συγκεκριμένη μονάδα. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υποδηλώνουν ότι η διατήρηση του εύρους της τιμής-στόχου για την Hb σε ασθενείς με ΧΝΝ, είναι ένας σημαντικός στόχος για τη θεραπεία της νεφρικής αναιμίας (Gluba-Brzózka et al., 2020).

3.4 Φλεγμονή στη ΧΝΝ και αναιμία της φλεγμονής

Ο επιπολασμός της φλεγμονής σε ασθενείς με ΧΝΝ ποικίλλει μεταξύ των πληθυσμών. Σύμφωνα με εκτιμήσεις, περισσότερο από το 30-50% των ασθενών με ESRD έχουν ορολογικές ενδείξεις ενεργού φλεγμονώδους κατάστασης, όπως υποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα CRP και αυτά των προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως οι IL-1, IL-6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α). Μεταξύ των παραγόντων που σχετίζονται με την επιμονή της φλεγμονής χαμηλού βαθμού σε ασθενείς με ΧΝΝ, είναι το οξειδωτικό στρες, οι επιπλοκές από λοιμώξεις, η μειωμένη κάθαρση των κυτοκινών και οι παράγοντες που σχετίζονται με την αιμοκάθαρση. Η παρουσία πιο αυξημένων επιπέδων φλεγμονωδών δεικτών, στους οποίους υπολογίζονται η φερριτίνης ορού και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, παρατηρήθηκε σε ασθενείς με υποσιτισμό, σε σύγκριση με αυτούς ($301,2 \pm 127,1$ mg/dL έναντι $212,7 \pm 124,9$ mg/dL, 63% έναντι 33%). Πολυάριθμες μελέτες έδειξαν ότι η φλεγμονώδης κατάσταση επηρεάζει την ανάπτυξη νεφρικής αναιμίας. Οι de Francisco et al. (2009) έδειξαν ότι οι χαμηλότερες μέσες τιμές CRP συσχετίστηκαν με καλύτερο έλεγχο της Hb. Επιπλέον, οι Agarwal et al. (2008) συμπέραναν ότι η λευκωματίνη στον ορό, η οποία χρησιμεύει ως εναλλακτικός δείκτης φλεγμονής, συνιστούσε και αυτή ζωτικό προγνωστικό παράγοντα της αρχικής τιμής της Hb και της ευαισθησίας στους ESAs. Έχει αποδειχθεί ότι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες επηρεάζουν σε διάφορα επίπεδα ταυτόχρονα την ερυθροποίηση, όπως είναι η καταστολή του πολλαπλασιασμού των προγονικών κυττάρων των ερυθροειδών (Yilmaz et al., 2011). Η αναστολή του σχηματισμού αποικιών ερυθροειδών κυττάρων από διαλυτούς παράγοντες στον ορό, έχει δείχθει σε ασθενείς, τόσο με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, όσο και με φλεγμονώδη νόσο. Μελέτες in vivo επιβεβαίωσαν ότι η χορήγηση του TNF-α προάγει την υποπολλαπλασιαστική αναιμία μέσω άμεσης επίδρασης στα ερυθροειδή προγονικά κύτταρα και έμμεσης διέγερσης της παραγωγής IFN-γ. Ωστόσο, ορισμένες άλλες μελέτες απέδωσαν αντιφατικά αποτελέσματα και πρότειναν ότι ο TNF-α και η IL-1 προώθησαν την ανάπτυξη πρώιμων προγόνων (μονάδες σχηματισμού ριπών), αλλά ανέστειλαν την ανάπτυξη σε μεταγενέστερα στάδια της ερυθροποίησης, δηλ. των μονάδων σχηματισμού αποικιών ερυθροειδών. Η φλεγμονώδης κατάσταση επηρεάζει την ερυθροποίηση και μέσω της αναστολής της επαγόμενης από την υποξία παραγωγής EPO στα κύτταρα Hep3B. Φαίνεται ότι η βασική οδός μέσω της οποίας η φλεγμονή προάγει την ανάπτυξη αναιμίας, είναι η ρύθμιση του μεταβολισμού του σιδήρου. Τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης, η μειωμένη ποσότητα σιδήρου και η μειωμένη

ικανότητα δέσμευσης σιδήρου, καθώς και η υψηλότερη ποσότητα σιδήρου στο μυελό των οστών, είναι τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της αναιμίας που σχετίζεται με τη φλεγμονή. Αυτά τα χαρακτηριστικά υποδηλώνουν δέσμευση σιδήρου στα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα και μια κατάσταση ανεπαρκών επιπέδων σιδήρου στο πλάσμα, για να υποστηριχθεί η ερυθροποίηση (Gluba-Brzózka et al., 2020). Ο ακριβής μηχανισμός της επίδρασης της φλεγμονώδους κατάστασης στην ανάπτυξη αναιμίας μπορεί να σχετίζεται με την εψιδίνη, η οποία επηρεάζει την ομοιόσταση του σιδήρου μέσω της δέσμευσης φερροπορτίνης, του μεταφορέα σιδήρου της κυτταρικής επιφάνειας. Κατά συνέπεια, πυροδοτείται η φωσφορυλίωση, η εσωτερίκευση (το πέρασμα διαμέσω της κυτταρικής μεμβράνης στο εσωτερικό του κυττάρου), η ουβικουϊτινοποίηση και τελικά η αποδόμηση της φερροπορτίνης στα λυσοσώματα (Yilmaz et al., 2011). Αυτή η πορεία έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη εκροή σιδήρου από τα εντεροκύτταρα του δωδεκαδακτύλου στην κυκλοφορία (οπότε πρόκειται για μειωμένη απορρόφηση σιδήρου), καθώς και τη μειωμένη απελευθέρωση σιδήρου από τα μακροφάγα στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και τελικά καταλήγει σε υποσιδηραιμία. Τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα έδειξαν ότι σε μοντέλα διαγονιδιακών ποντικών, η εψιδίνη είναι ένας βασικός αρνητικός ρυθμιστής της απορρόφησης σιδήρου στο λεπτό έντερο και της απελευθέρωσης σιδήρου από τα μακροφάγα (Ganz, 2003).

Οι Wrighting και Andrews (2006) έδειξαν ότι η ιντερλευκίνη-6 προκάλεσε την έκφραση της εψιδίνης μέσω του μετατροπέα σήματος και του ενεργοποιητή της μεταγραφής 3 (STAT3). Έχει αποδειχθεί ότι κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, τα αυξημένα επίπεδα εψιδίνης περιόρισαν την απελευθέρωση σιδήρου από τα εντεροκύτταρα, τα ηπατοκύτταρα και τα μακροφάγα, μειώνοντας έτσι τη διαθεσιμότητά του για βακτήρια της χλωρίδας (Ganz, 2003). Οι Dallalio et al. (2006) έδειξαν ότι η επίδραση της εψιδίνης στην ανάπτυξη αναιμίας σε φλεγμονή, περιλάμβανε όχι μόνο τη συνέπεια στον μεταβολισμό του σιδήρου, αλλά και την αναστολή του πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης των προγονικών ερυθροειδών κυττάρων. Έχει επιβεβαιωθεί και ο αιτιολογικός ρόλος της εψιδίνης στη διαδικασία της αναιμίας στη φλεγμονή. Σε μοντέλο ποντικού, με προκαλούμενη από βακτήρια αναιμία σε φλεγμονή, η εξουδετέρωση των μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά της εψιδίνης, μαζί με τον χορηγούμενο ESA, αποκατέστησαν τα φυσιολογικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Η χορήγηση ESA και μόνο, δεν ήταν αποτελεσματική. Έχει προταθεί η χορήγηση εξωγενούς EPO για τη μείωση των επιπέδων της εψιδίνης και επομένως για τη βελτίωση της αναιμίας της

φλεγμονής και της δέσμευσης σιδήρου. Σημαντική καταστολή παρατηρήθηκε μετά από 24 ώρες από τη χορήγηση της EPO και επέμεινε για μια εβδομάδα (Gluba-Brzózka et al., 2020).

Έχει βρεθεί ότι τα υψηλότερα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών σχετίζονται με τη μείωση του χρόνου επιβίωσης ασθενών με ΧΝΝ. Οι Kalantar-Zadeh et al. (2006), σε μελέτη με τη συμμετοχή 356 ασθενών σε HD συντήρησης, έδειξαν προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου για θάνατο 1,14 [95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 1,03-1,26, $p = 0,01$], για κάθε 1000 pmol/L αύξησης των επιπέδων της μυελοϋπεροξειδάσης (MPO) στον ορό. Στη μελέτη «Τροποποίηση της Διατροφής στη Νεφρική Νόσο» (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) που αφορούσε ασθενείς σταδίου 3 και 4 με ΧΝΝ, η υψηλή CRP ($>0,3$ mg/dL) ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας, τόσο της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, όσο και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, σε σύγκριση με ομάδες που είχαν χαμηλή CRP, $<0,3$ mg/dL (Menon et al., 2005).

Άλλες μελέτες επιβεβαίωσαν τη σχέση μεταξύ μιας σημαντικά αυξημένης συνολικής θνησιμότητας και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ασθενών με HD και αυξημένων επιπέδων CRP, σε σύγκριση με τα κανονικά επίπεδα CRP. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της IL-6 σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, συσχετίζονται σημαντικά με δυσοίωνη έκβαση της υγείας (Gluba-Brzózka et al., 2020).

Κεφάλαιο 4: Διαχείριση

Η καλύτερη διαχείριση της ανεπάρκειας σιδήρου σε ασθενείς με ΧΝΝ παραμένει ασαφής. Μόνο μερικές τυχαιοποιημένες δοκιμές μεγάλης κλίμακας είχαν αξιολογήσει την ασφάλεια διαφόρων σκευασμάτων σιδήρου μέχρι πρόσφατα. Οι οδηγίες της ομάδας εργασίας The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2012), συνιστούν την εξισορρόπηση των πιθανών οφελών από την αποφυγή ή την ελαχιστοποίηση των μεταγγίσεων αίματος, τη θεραπεία με παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs) και τα συμπτώματα που σχετίζονται με την αναιμία, έναντι των πιθανών κινδύνων από τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου (KDIGO, 2012).

Οι τρέχουσες θεραπείες για την αναιμία στη ΧΝΝ περιλαμβάνουν κυρίως ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (rhEPO) ή τα ανάλογα της (ESAs) και συμπλήρωμα σιδήρου (ενδοφλέβια ή/και από του στόματος) (KDIGO, 2012). Ενώ αυτές οι

θεραπείες μπορούν να ωφελήσουν σημαντικά τους ασθενείς βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής τους και μειώνοντας την ανάγκη για μεταγγίσεις αίματος, καθεμία έχει σημαντικούς περιορισμούς, όπως η ταλαιπωρία λόγω της υποδόριας ένεσης. Ασφαλέστερα και πιο αποτελεσματικά φάρμακα αναπτύσσονται συνεχώς από διάφορες φαρμακευτικές εταιρείες για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ (Zheng et al., 2021).

Για ενήλικες ασθενείς με ΧΝΝ και αναιμία, η KDIGO συνιστά μια κλινική δοκιμή αναπλήρωσης σιδήρου εάν ο TSAT είναι $\leq 30\%$ και η φερριτίνη ορού είναι ≤ 500 ng/ml. Η ευρωπαϊκή κατευθυντήρια γραμμή βέλτιστης πρακτικής για τους νεφρούς (Locatelli et al., 2013), από την άλλη πλευρά, συνιστά μια δοκιμή σιδήρου για επίπεδα TSAT $< 20\%$ και επίπεδα φερριτίνης < 100 ng/ml για την αύξηση της Hgb, ενώ αποφεύγονται οι ESAs, με στόχο να παραμείνουν κάτω από τα επίπεδα ανώτατου ορίου TSAT στο 30% και φερριτίνης στα 500 ng/ml κατά τη διάρκεια της συμπλήρωσης. Λαμβάνοντας υπόψη τις πιο πρόσφατες ενδείξεις ότι πολλοί ασθενείς με ΧΝΝ έχουν επίπεδα φερριτίνης > 500 ng/ml, οι πιο πρόσφατες οδηγίες από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Αριστείας (National Institute for Healthcare and Excellence, 2015) και την Renal Association (2017) αύξησαν το ανώτατο όριο της φερριτίνης σε 800 ng/ml κατά τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου (Batchelor et al., 2020).

4.1. Θεραπεία αναιμίας με σίδηρο

Η θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ θα πρέπει να βασίζεται σε φάρμακα που ενισχύουν τη σύνθεση των ερυθροκυττάρων και παρέχουν επαρκή επίπεδα σιδήρου για το σχηματισμό αιμοσφαιρίνης. Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), η θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ απαιτεί τη χρήση είτε σιδήρου είτε παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης, συνδυασμού τους για την αντιμετώπιση τόσο της απόλυτης όσο και της λειτουργικής ανεπάρκειας σιδήρου. Σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία KDIGO του 2012, η διόρθωση της ανεπάρκειας σιδήρου με από του στόματος ή ενδοφλέβια συμπλήρωση σιδήρου, μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ. Ο γιατρός που συνταγογραφεί θεραπεία λήψης σιδήρου, θα πρέπει να εξισορροπεί τα πιθανά οφέλη από την αποφυγή τήρησης της θεραπείας ή την ελαχιστοποίηση των μεταγγίσεων αίματος, της θεραπείας με ESA και των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την αναιμία, έναντι των κινδύνων να προξηνηθεί βλάβη σε μεμονωμένους ασθενείς, όπως

αναφυλακτοειδείς και άλλες οξείες αντιδράσεις, αλλά και άγνωστοι μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι (KDIGO, 2012). Οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO προτείνουν επίσης ότι, σε ενήλικες ασθενείς με ΧΝΝ με αναιμία, οι οποίοι δεν κάνουν θεραπεία με σίδηρο ή ESA, αλλά και σε ενήλικες ασθενείς με ΧΝΝ που λαμβάνουν θεραπεία με ESA, αλλά δεν λαμβάνουν συμπλήρωμα σιδήρου, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μια δοκιμή με ενδοφλεβίως χορηγούμενο σίδηρο, ή εναλλακτικά 1-3 μηνιαίες δοκιμές θεραπείας με σίδηρο χορηγούμενου από το στόμα (σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση), εάν οι ασθενείς χρειάζονται αύξηση της συγκέντρωσης της Hb χωρίς έναρξη θεραπείας με ESA, ή αν το TSAT είναι <30% και η φερριτίνη είναι <500 ng/mL (<500 mg/L) (KDIGO, 2012). Η οδός χορήγησης σιδήρου θα πρέπει να επιλέγεται με βάση τη σοβαρότητα της ανεπάρκειας σιδήρου, τη διαθεσιμότητα της φλεβικής πρόσβασης, την ανταπόκριση σε προηγούμενη από το στόματος θεραπεία με σίδηρο, τις παρενέργειες με προηγούμενη από το στόματος ή IV θεραπεία σιδήρου, τη συμμόρφωση του ασθενούς και το κόστος (KDIGO, 2012). Η συμπλήρωση σιδήρου από το στόμα είναι η απλούστερη και φθηνότερη θεραπεία για την έλλειψη σιδήρου. Ωστόσο, σε ασθενείς με ΧΝΝ, είναι συχνά αναποτελεσματική. Τα από το στόματος σκευάσματα σιδήρου (π.χ. θειικός σίδηρος) δεν είναι κατάλληλα για ασθενείς με ΧΝΝ, λόγω διαταραχής της εντερικής απορρόφησης σιδήρου και παρενεργειών που έχουν τη μορφή δυσφορίας στην κοιλιακή χώρα, δυσκοιλιότητας και ναυτίας (KDIGO, 2012). Με τη σειρά του, ο IV σίδηρος βελτιώνει την τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας της έλλειψης σιδήρου, αλλά χρειάζεται IV πρόσβαση και σχετίζεται με σπάνιες, αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (KDIGO, 2012).

Σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς νεφρική κάθαρση (CKD-ND), η IV χορήγηση σιδήρου προτιμάται, λόγω του γεγονότος ότι τα διαθέσιμα στοιχεία υποστηρίζουν την καλύτερη αποτελεσματικότητά του, σε σύγκριση με τη χορήγηση σιδήρου από το στόμα. Ωστόσο, λόγω του γεγονότος ότι η διαφορά στο αποτέλεσμα είναι μάλλον μικρή, σε αυτούς τους ασθενείς, η οδός χορήγησης σιδήρου μπορεί να είναι είτε IV, είτε από το στόματος (KDIGO, 2012). Ο σίδηρος που χορηγείται από το στόμα, συνήθως συνταγογραφείται για την παροχή περίπου 200 mg στοιχειακού σιδήρου ημερησίως. Ωστόσο, μικρότερες ημερήσιες δόσεις μπορεί να είναι χρήσιμες και καλύτερα ανεκτές από ορισμένους ασθενείς. Εάν οι στόχοι της λήψης συμπληρωμάτων σιδήρου δεν επιτευχθούν με από το στόματος χορήγηση σιδήρου επί 1-3 μήνες, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης IV συμπληρώματος σιδήρου. Τα στοιχεία που προέρχονται από RCTs και άλλες μελέτες που

συγκρίνουν τον IV σίδηρο με τον από του στόματος χορηγούμενο σίδηρο και το εικονικό φάρμακο, υποστηρίζουν την IV χορήγηση σιδήρου σε ασθενείς με XNN που κάνουν HD, καθώς σχετίζεται με μεγαλύτερη αύξηση της συγκέντρωσης Hb, χαμηλότερη δόση ESA ή και τα δύο (KDIGO, 2012).

Έχει αποδειχθεί ότι η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου ενισχύει την ερυθροποίηση, αναπληρώνει αποτελεσματικά τα αποθέματα σιδήρου και επιτρέπει τη μείωση της απαιτούμενης δόσης ESA, ωστόσο, προάγει το οξειδωτικό στρες, την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής πλάκας και αυξάνει την θνησιμότητα από καρδιαγγειακό αίτιο. Η ίδια η υπερφόρτωση με σίδηρο, μπορεί να είναι αιτία φλεγμονής και να συμβάλλει στην αντίσταση στον ESA. Έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη σύνθεση της εψιδίνης, η οποία μπορεί να είναι ο σύνδεσμος μεταξύ της φλεγμονής και της αναιμίας (Gluba-Brzózka et al., 2020).

4.1.1 Κίνδυνοι από τη χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου με αυξημένη φερριτίνη

Οι ανησυχίες σχετικά με την υπερφόρτωση με σίδηρο σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με την πιθανότητα για αντιδράσεις ελεύθερου σιδήρου, που οδηγούν σε βλάβες από οξειδωτικό στρες, αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στους ιστούς και αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης. Για να αποσαφηνιστεί το θέμα της χρόνιας συμπλήρωσης σιδήρου που ίσως οδηγεί σε αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στους ιστούς, σε μια προοπτική μελέτη στη Γαλλία σε 119 ασθενείς με XNN που εξαρτώνταν από αιμοκάθαρση, πραγματοποιήθηκε μαγνητική τομογραφία για να ποσοτικοποιηθεί μη επεμβατικά η υπερφόρτωση με σίδηρο. Οι συγγραφείς δεν ανέφεραν κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της δόσης σιδήρου και της εναπόθεσης σιδήρου στο ήπαρ. Είναι σημαντικό ότι, η διακοπή της ενδοφλέβιας χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της εναπόθεσης σιδήρου στο ήπαρ, υποδηλώνοντας ότι η διαλείπουσα χορήγηση IV σιδήρου δεν οδηγεί σε μακροχρόνια υπερφόρτωση με σίδηρο. Αν και τα αναφερόμενα ευρήματα είναι καθησυχαστικά, η μελέτη ήταν περιορισμένη, επειδή δεν έγιναν παρατηρήσεις σχετικά με τη θνησιμότητα των ασθενών ή την καρδιαγγειακή νόσο. Επιπλέον, οι συμμετέχοντες στη μελέτη έλαβαν σίδηρο και ESA σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες κατά την περίοδο της μελέτης, γι' αυτό και οι συγγραφείς δε μπόρεσαν να αξιολογήσουν την ασφάλεια της χορήγησης φερριτίνης στα υψηλότερα όρια (οροφές) (Batchelor et al., 2020).

Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει την ασφάλεια της ενδοφλέβιας χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου σύμφωνα με διαφορετικά όρια (ή ουδούς) TSAT και φερριτίνης σε ασθενείς με ΧΝΝ, οι οποίοι εξαρτώνται από την αιμοκάθαρση. Οι κλινικές δοκιμές I και II της απόκρισης των ασθενών σε αιμοκάθαρση, σε IV σίδηρο με αυξημένη φερριτίνη (The Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin, DRIVE) διερεύνησαν την ασφάλεια της χορήγησης σιδήρου σε ασθενείς με ΧΝΝ εξαρτώμενους από αιμοκάθαρση, με επίπεδα φερριτίνης που κυμαίνονται από 500 ng/ml έως 1200 ng/ml, με TSAT $\geq$ 25% (Coyne et al., 2007). Συνολικά 134 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ομάδα που έλαβε 125 mg γλυκονικού σιδήρου, είτε σε ομάδα χωρίς χορήγηση αυτής της θεραπείας, για 6 εβδομάδες και μετά την ολοκλήρωσή της τέθηκαν σε παρακολούθηση για 6 εβδομάδες. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα φερριτίνης δεν αποτελούσαν πρόβλεψη της απόκρισης στον σίδηρο. Αντίθετα, οι παράμετροι που αφορούν στον σίδηρο έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση στην ομάδα που λάμβανε γλυκονικό σίδηρο και μια σχετική σημαντική μείωση στις δόσεις EPO (Coyne et al., 2007). Μετά την επιπλέον περίοδο παρακολούθησης 6 εβδομάδων, οι ασθενείς που είχαν λάβει γλυκονικό σίδηρο συνέχισαν να χρειάζονται χαμηλότερες δόσεις EPO (Karoian et al., 2008). Τα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση συμπληρωμάτων σιδήρου ως τακτική εξοικονόμησης ESA, ακόμη και σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα φερριτίνης ορού.

Τα σημαντικότερα στοιχεία που υποστηρίζουν μια πιο «φιλελεύθερη» προσέγγιση για τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου, προέρχονται από την τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σύγκρισης μεταξύ προληπτικής, υψηλής δόσης και αντιδραστικής (reactive, ως απόκριση σε γεγονός που προηγήθηκε, εδώ είναι η έλλειψη σιδήρου), χαμηλής δόσης με ενδοφλέβια χορηγούμενο (IV) συμπλήρωμα σιδήρου, στην αιμοκάθαρση (Randomized Trial Comparing Proactive, High-Dose versus Reactive, Low-Dose IV Iron Supplementation in Hemodialysis, PIVOTAL) (Macdougall et al., 2019).

Η PIVOTAL είναι μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή σε 2141 ασθενείς με ΧΝΝ, εξαρτώμενων από αιμοκάθαρση, που τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ομάδα που έλαβε υψηλή δόση σακχαρούχου σιδήρου (400 mg), χορηγούμενου κάθε μήνα και μόνο, είτε σε ομάδα μιας αντιδραστικής τακτικής με χαμηλότερη δόση που προσαρμόστηκε με βάση τη φερριτίνη ή το TSAT. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές έθεσαν ένα ανώτατο όριο 700 ng/ml για τη φερριτίνη και 40% για το TSAT, για τη συγκράτηση δόσεων σιδήρου στον βραχίονα της μελέτης με προληπτικό χαρακτήρα και υψηλή δόση. Μετά από μέση παρακολούθηση 2,1 ετών, η ομάδα που τυχαιοποιήθηκε στο σκέλος της έρευνας με υψηλές δόσεις προληπτικού

χαρακτήρα, είχε χαμηλότερη συχνότητα θανάτου, μη θανατηφόρα CV συμβάντα και νοσηλεία, καθώς και σημαντικά χαμηλότερες απαιτήσεις για ESA και μετάγγιση. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπήρχε διαφορά στα ποσοστά μόλυνσης μεταξύ των δύο σκελών της μελέτης. Τα αποτελέσματα της PIVOTAL είναι συνεπή με τα αποτελέσματα των DRIVE I και II και υποδεικνύουν ότι μια πιο «φιλελεύθερη» προσέγγιση για τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου είναι ασφαλής και αποτελεσματική, ειδικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ωστόσο, επειδή το διάμεσο επίπεδο φερριτίνης ορού στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι υψηλότερο από το όριο ασφαλείας που τηρήθηκε στην PIVOTAL, απαιτούνται και άλλες μελέτες για να διαπιστωθεί ότι η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου είναι ασφαλής, για ασθενείς με επίπεδα φερριτίνης ορού >700 ng/ml (Charytan et al., 2015). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν δώσει και άλλες αναλύσεις (Feldman et al., 2002).

4.1.2 Κίνδυνοι χορήγησης σιδήρου IV σε σύγκριση με χορήγηση από του στόματος

Μετά από έγχυση σιδήρου έχει παρατηρηθεί οξειδωτικό στρες παροδικά, τόσο σε ανθρώπους, όσο και σε ζώα. Ωστόσο, η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι ασαφής. Έχει υποτεθεί ότι το οξειδωτικό στρες, που προκαλείται από τον ενδοφλέβια χορηγούμενο σίδηρο, μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης, αθηροσκλήρωσης και νοσηλείας. Ωστόσο, αρκετές μελέτες παρατήρησης σχετικά με το θέμα έχουν αποφέρει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε μια ανάλυση >32.000 ασθενών με ΧΝΝ, εξαρτώμενων από αιμοκάθαρση, που τέθηκαν σε παρακολούθηση επί 9 χρόνια, βρέθηκε ότι οι υψηλές δόσεις IV σιδήρου συσχετίζονται με αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας, νοσηλείας και καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Bailie et al., 2015). Τα ευρήματά τους έρχονται σε αντίθεση με αυτά αρκετών άλλων μελετών. Για παράδειγμα, ορισμένοι ερευνητές έχουν δείξει ότι η συσχέτιση μεταξύ του ενδοφλέβια χορηγούμενου σιδήρου και της θνησιμότητας εξασθενεί μετά την προσαρμογή των στοιχείων για συννοσηρότητες (Feldman et al., 2004).

Άλλες μελέτες έχουν πιο περίπλοκα ευρήματα: η χρήση σιδήρου IV συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα θανάτου σε 58.058 ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση, εφόσον η χορηγούμενη δόση σιδήρου ήταν ≤ 400 mg/μήνα και με υψηλότερη θνησιμότητα εάν η δόση ήταν >400 mg/μήνα (Kalantar-Zadeh et al., 2005).

Μια μεγαλύτερη μελέτη παρατήρησης είχε αξιολογήσει την πιθανή συσχέτιση μεταξύ IV χορήγησης σιδήρου και θανάτου, σε 72.114 ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση. Μετά την προσαρμογή για το επίπεδο αιματοκρίτη και τη δοσολογία ΕΡΟ, η χρήση IV σιδήρου συσχετίστηκε με 22% χαμηλότερη θνησιμότητα (Kaysen et al., 2006).

Η μεγαλύτερη ανάλυση που είχε γίνει ως το 2020, αξιολόγησε 117.050 ασθενείς σε αιμοκάθαρση, με 776.203 μοναδικές περιόδους έκθεσης σε/παρακολούθησης του σιδήρου, με στόχο την αξιολόγηση της ασφάλειας διαφορετικών στρατηγικών δοσολογίας IV σιδήρου, που περιλαμβάνουν την χορήγηση βλωμού, έναντι μιας δόσης συντήρησης και των υψηλών (>200 mg/μήνα), έναντι των χαμηλών (≤200 mg/μήνα) δόσεων. Δεν παρατηρήθηκε κάποια συνεπής συσχέτιση μεταξύ οποιασδήποτε από τις στρατηγικές δοσολογίας που αξιολογήθηκαν και καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Kshirsagar et al., 2013).

Αν και δεδομένα όπως αυτά μπορεί να είναι καθησυχαστικά, λαμβάνοντας υπόψη τη φύση και τους περιορισμούς αυτών των μελετών παρατήρησης, η μακροπρόθεσμη ασφάλεια του σιδήρου που χορηγείται ενδοφλέβια παραμένει ασαφής και θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν ερμηνεύονται τα αποτελέσματα τέτοιων μελετών (Batchelor et al., 2020).

4.1.3 Αναφυλαξία με IV χορηγούμενο σίδηρο

Μια επιπλέον ανησυχία που έχει παρατηρηθεί με τη χορήγηση σιδήρου, είναι η αναφυλαξία. Η αναφυλαξία αναφέρεται συχνότερα με σκευάσματα σιδήρου δεξτράνης, αν και αυτό δε μπορεί να επιβεβαιωθεί αξιόπιστα, λόγω ασυνεπειών που παρουσιάζουν οι χημικοί παράγοντες με τους οποίους επισημαίνονται αυτά τα σκευάσματα, όταν πρέπει να εντοπιστούν στις σχετικές εξετάσεις (Auerbach & Macdougall, 2014).

Αν και οι δεξτράνες ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο αναφυλαξίας, τα περισσότερα σκευάσματα IV σιδήρου φαίνεται ότι έχουν καλύτερο προφίλ ασφάλειας από αυτή την άποψη και τα περισσότερα σκευάσματα δεν απαιτούν τεστ αλλεργίας πριν από τη χορήγηση. Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη κοόρτης ασθενών που υποστηρίζονται από το δημόσιο ασφαλιστικό πρόγραμμα Medicare στις ΗΠΑ, που παρακολουθήθηκαν για 10 χρόνια, διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος αναφυλαξίας εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 24 έως 68/100.000 συνολικά για όλα τα IV σκευάσματα σιδήρου (δεξτράνη, γλυκονική, σακχαρόζη και φερούμοξυτόλη) και μειώνεται με την επακόλουθη δόση (Wang et al., 2015).

Αν και αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η συχνότητα της αναφυλαξίας παραμένει μικρή, οι ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια θεραπεία σιδήρου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (Batchelor et al., 2020).

4.1.4 Ανώτατα όρια χορήγησης σιδήρου

Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία, συμπεραίνεται ότι η θέσπιση ανώτατου ορίου για τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου για οποιονδήποτε ασθενή, με φερριτίνη <500 ng/ml και TSAT <30%, μπορεί να οδηγήσει σε μικρότερη από την αναμενόμενη χρησιμότητα των συμπληρωμάτων σιδήρου, σε μεγάλη μερίδα ασθενών που είναι πιθανό να ανταποκριθούν στη θεραπεία. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο κλινικής δοκιμής σιδήρου για άτομα με επίπεδα φερριτίνης >500 ng/ml, στα οποία είναι επιθυμητή η αύξηση του επιπέδου της Hgb ή/και μείωση της δόσης ESA. Πέρα από το ανώτατο όριο των 800 ng/ml, ωστόσο, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να αποφασίζουν με βάση την κρίση τους, για να σταθμίσουν τους κινδύνους που περιέχονται σε άλλες θεραπείες, όπως ο κίνδυνος από υψηλότερη δόση ESA και από τις ιατρικές συννοσηρότητες του ασθενούς, σε σύγκριση με πιθανούς κινδύνους από τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου. Ένα ανώτατο όριο TSAT 40% μπορεί να θεωρηθεί ως εύλογο σημείο αποκοπής (cutoff), πέρα από το οποίο θα πρέπει να δίνεται προσοχή πριν συνεχιστεί η αναπλήρωση σιδήρου. Για ασθενείς με XNN που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της XNN, απαιτείται μια δοκιμή από του στόματος χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου, πριν από την εξέταση της χορήγησης IV σιδήρου (Batchelor et al., 2020).

4.2 Συνθέσεις συμπληρωμάτων σιδήρου

Υπάρχει μια ποικιλία από IV και από του στόματος σκευάσματα σιδήρου, διαθέσιμα για χρήση, το καθένα με τους δικούς του κινδύνους και οφέλη (Batchelor et al., 2020).

Οι παράγοντες που χορηγούνται από του στόματος περιλαμβάνουν θεικό σίδηρο, γλυκονικό σίδηρο, φουμαρικό σίδηρο, πολυσακχαρίτη σιδήρου και κιτρικό σίδηρο (FC) Τα σιδηρούχα σκευάσματα τείνουν να χρησιμοποιούνται πιο συχνά, καθώς είναι λιγότερο ακριβά και πιο ευρέως διαθέσιμα από άλλα σκευάσματα (Santiago, 2012), αν και οι παρενέργειές τους περιορίζουν τη συνολική ημερήσια δόση που είναι ανεκτή. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ενδοφλέβιος σίδηρος μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικός από τον

από του στόματος σίδηρο γενικά. Αυτό καταδείχθηκε για πρώτη φορά από τους Macdougall et al. (1996) σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή 37 ασθενών με ΧΝΝ σε ESAs που συνέκριναν τη χορήγηση IV, από του στόματος και την έλλειψη χορήγησης συμπληρώματος σιδήρου. Περαιτέρω μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την ανωτερότητα πολλών διαφορετικών IV σκευασμάτων σιδήρου, σε σχέση με τις κοινές από του στόματος θεραπείες, τόσο σε ασθενείς που εξαρτώνται από αιμοκάθαρση, όσο και σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5, τόσο για την ταχύτητα βελτίωσης της Hgb, όσο και για την ποιότητα ζωής (Agarwal et al., 2006; Kalra et al., 2016).

Ανεξάρτητα από το σκεύασμα, φαίνεται ότι η χρήση μικρότερων δόσεων IV σιδήρου με αυξημένη συχνότητα είναι μια πιο αποτελεσματική προσέγγιση, από τη χρήση μεγαλύτερων δόσεων λιγότερο συχνά, για τη διατήρηση των επιπέδων Hgb και τη μείωση της δόσης της EPO (Agarwal et al., 2006). Αυτή η προσέγγιση περισσότερων Η συχνή χορήγηση μικρότερων δόσεων IV σιδήρου είναι εφικτή και βολική σε ασθενείς με ΧΝΝ που λαμβάνουν διαλείπουσα αιμοκάθαρση αλλά όχι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση ή σε ασθενείς με μη εξαρτώμενη από αιμοκάθαρση ΧΝΝ.⁵¹ Σε ασθενείς με μη εξαρτώμενη από αιμοκάθαρση ΧΝΝ που χρειάζονται Συμπλήρωμα IV σιδήρου, μεγαλύτερες δόσεις με μειωμένη συχνότητα μπορεί να προτιμώνται για να μειωθεί ο αριθμός των φλεβοκέντησης (για να διατηρηθούν οι μελλοντικές θέσεις αγγειακής πρόσβασης αιμοκάθαρσης) και να ελαχιστοποιηθούν το βάρος του ταξιδιού και το κόστος των εγχύσεων.

Διάφορα σκευάσματα IV σιδήρου είναι διαθέσιμα. Λαμβάνοντας υπόψη τον μεγάλο αριθμό διαθέσιμων σκευασμάτων, η επιλογή του σκευάσματος IV σιδήρου μπορεί να υπαγορεύεται όχι μόνο από το προφίλ ασφάλειας αλλά και από το κόστος και την ευκολία χρήσης (απλή έγχυση έναντι πολλαπλών εγχύσεων) (Batchelor et al., 2020).

4.3 Νεότερες θεραπείες με σίδηρο

- FC: Η αντικατάσταση σιδήρου με ένα από του στόματος χορηγούμενο παρασκεύασμα όπως ο FC, ενδέχεται να υπόκειται σε μια πιο φυσιολογική ρύθμιση της απορρόφησης του σιδήρου, και έτσι δυνητικά υπόσχεται να αποφευχθούν οι παρενέργειες της υπερφόρτωσης σιδήρου που εξακολουθούν να ανησυχούν όταν πρόκειται για IV σκευάσματα (Lewis et al., 2015). Η FC έχει εγκριθεί ως συνδέτης φωσφορικού σε ασθενείς

με ESKD. Πιο πρόσφατα, η FC εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία της IDA σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Αυτό βασίζεται σε πρόσφατα δεδομένα που δείχνουν ότι η FC βελτιώνει την Hgb (εκτός από τη μείωση του φωσφόρου) σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (σε στάδιο 3-5). Λαμβάνοντας υπόψη το υψηλό φορτίο από τη λήψη χαπιών στη ΧΝΝ, η FC μπορεί να αντιπροσωπεύει μια ελκυστική προσέγγιση για τη θεραπεία της υπερφωσφαταιμίας και της IDA στη ΧΝΝ (Batchelor et al., 2020).

- Σιδηρούχος μαλτόλη: έχει εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με IDA και φλεγμονώδη νόσο του εντέρου στη Βρετανία και τις Ηνωμένες Πολιτείες, εμφανίζοντας ταχεία διόρθωση της αναιμίας με σχετικά χαμηλό προφίλ παρενεργειών. Μια κλινική δοκιμή φάσης 3 στη Μελέτη με χορήγηση από του στόματος σιδηρούχου μαλτόλης για τη θεραπεία της IDA σε άτομα με ΧΝΝ (Oral Ferric Maltol for the Treatment of IDA in Subjects with CKD, AEGIS-CKD) ολοκληρώθηκε σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-4, για την αξιολόγηση των πιθανών επιδράσεων της μαλτόλης σιδήρου στην Hgb, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης εκκρεμούν ακόμη (Batchelor et al., 2020).

- Κιτρικός πυροφωσφορικός σίδηρος (FPC): Ο FPC εγκρίθηκε από τον FDA το 2015 για χρήση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Είναι ένα υδατοδιαλυτό, χωρίς υδατάνθρακες, σύνθετο άλας σιδήρου που χορηγείται μέσω του υγρού αιμοκάθαρσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Δίνει σίδηρο απευθείας στην τρανσφερρίνη και μπορεί να αποφύγει τη δέσμευση σιδήρου στα δικτυοενδοθηλιακά μακροφάγα (Batchelor et al., 2020). Η FPC έχει συγκριθεί με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ESKD που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση στις κλινικές δοκιμές Συνεχούς Αντικατάστασης με χρήση Διαλυτών Ισοδυνάμων Σιδήρου (Continuous Replacement Using Iron Soluble Equivalents, CRUISE) 1 και 2. Το FPC που χορηγήθηκε μέσω υγρού αιμοκάθαρσης βρέθηκε ότι διατηρεί καλύτερα την Hgb, το TSAT και τη φερριτίνη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με σημαντική μείωση στη δοσολογία ESA (Fishbane et al., 2015).

- Λιποσωμικός/Σακχαροσωματικός (σουκροσωμικός) σίδηρος: Ο λιποσωμικός σίδηρος περιβάλλει τον πυρήνα του πυροφωσφορικού σιδήρου με μια διπλή στοιβάδα φωσφολιπιδίου και τον σακχαροσωματικό σίδηρο με ένα επιπλέον στρώμα σακχαροσωμάτων (sucrose, που είναι επιφανειοδραστικό και με επιπλέον ενώσεις παρόμοιες με το άμυλο). Αυτό επιτρέπει στον σίδηρο να παρακάμπτει τη γαστρεντερική οδό και να προσλαμβάνεται από μικροπτυχιακά κύτταρα (ή Μ κύτταρα) μέσω του λεμφικού

συστήματος, αποφεύγοντας έτσι τις αρνητικές επιδράσεις της εψιδίνης και ελαχιστοποιώντας τις πιθανές παρενέργειες (Gómez-Ramírez et al., 2018).

Προκαταρκτικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο λιποσωμικός σίδηρος βελτιώνει την Hgb σε ασθενείς με XNN, ενώ ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο σακχαροσωμικός σίδηρος έχει παρομοίως φανεί ότι βελτιώνει την αναιμία σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, ασθενείς που υποβάλλονται σε βαριατρική χειρουργική και σε ασθενείς με κακοήθεια. Δεν έχει αξιολογηθεί κατά πόσο ο σακχαροσωμικός σίδηρος είναι αποτελεσματικός ή ασφαλής σε ασθενείς με XNN (Batchelor et al., 2020).

Κεφάλαιο 5: Θεραπεία αναιμίας στη XNN χωρίς σίδηρο

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες (εκτός των συμπληρωμάτων σιδήρου) που βρίσκονται επί του παρόντος υπό έρευνα για τη θεραπεία της αναιμίας στη XNN. Συγκεκριμένα, οι παράγοντες που αναστέλλουν τις προλυλ-υδροξυλάσες του HIF οδηγούν όχι μόνο σε αυξημένη παραγωγή EPO, αλλά και σε αυξημένη διαθεσιμότητα αποθεμάτων σιδήρου και αυξημένη λήψη σιδήρου από τη γαστρεντερική οδό. Οι αναστολείς προλυλ-υδροξυλάσης του HIF (hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, HIF-PHIs) είναι από του στόματος χορηγούμενα σκευάσματα που έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τα επίπεδα της Hgb σε ασθενείς με XNN. Για παράδειγμα, μια κλινική δοκιμή φάσης 2b, 20 εβδομάδων, για το vadadustat, έδειξε μια σημαντική βελτίωση της Hgb, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, σε 138 ασθενείς με XNN (στα στάδια 3-5) (Pergola et al., 2016).

Πιο πρόσφατα, το roxadustat βρέθηκε ότι αυξάνει τα επίπεδα Hgb σε μια κλινική δοκιμή διάρκειας 9 εβδομάδων, φάσης 3, με 154 ασθενείς, με αναιμία ενώ έχουν XNN, οι

οποίοι δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Πρόσθετα ευρήματα αποτέλεσαν η μείωση των επιπέδων της εψιδίνης και σταθερών δεικτών σιδήρου (παρά την περιορισμένη ενδοφλέβια χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου) (Chen et al., 2019).

Σε ασθενείς με ESKD σε αιμοκάθαρση, 305 ασθενείς που χρειαζόνταν ESA τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε Roxadustat, είτε epoetin alfa. Κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων παρακολούθησης, το roxadustat αύξησε τα επίπεδα Hgb και τρανσφερίνης, διατήρησε τα επίπεδα σιδήρου στον ορό και εξασθένησε τις μειώσεις του TSAT (Chen et al., 2019). Παρόμοια με τα δεδομένα σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, το roxadustat μείωσε τα επίπεδα εψιδίνης (Chen et al., 2019).

Αυτά τα ευρήματα προτείνουν ότι οι HIF-PHIs μπορεί να βελτιώσουν τη χρήση του σιδήρου. Υπάρχουν τουλάχιστον έξι φάρμακα από αυτή την οικογένεια, σε διάφορα στάδια κλινικών δοκιμών και ερευνών στις Ηνωμένες Πολιτείες και στο εξωτερικό: roxadustat, vadadustat, daprodustat, molidustat, enarodustat, και desidustat (Akizawa et al., 2019).

Η είσοδος αυτής της νέας τάξης στο θεραπευτικό οπλοστάσιο είναι συναρπαστική. Αν και είναι σημαντικό να διαπιστωθεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια των HIF-PHIs, ειδικά λαμβάνοντας υπόψη τη δυνατότητά τους να προάγουν τη νεοπλασματική ανάπτυξη και την αγγειογένεση (ιδιαίτερα σχετική με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια) (Gupta & Wish, 2017), αυτοί οι παράγοντες είναι πιθανό να αλλάξουν τους τρέχοντες αλγόριθμους για τη θεραπεία της αναιμίας στους ασθενείς με ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης συμπληρωμάτων σιδήρου.

5.1 Θεραπεία αναιμίας με ESA

Ο αποκλεισμός άλλων αιτιών αναιμίας εκτός από ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων των ελλείψεων σιδήρου και άλλων αιματινικών, της χρόνιας φλεγμονής, της κακοήθειας και των φαρμάκων θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη της κατάλληλης θεραπείας. Μετά τον αποκλεισμό αναστρέψιμων αιτιών αναιμίας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης συμπληρωματικής ερυθροποιητίνης (εποετίνης). Πριν από την έναρξη και τη διατήρηση της θεραπείας με ESA, θα πρέπει να σταθμίζονται τα πιθανά οφέλη από τη μείωση των μεταγγίσεων αίματος και των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την αναιμία,

έναντι των κινδύνων για μεμονωμένους ασθενείς, να υποστούν σοβαρή βλάβη (όπως εγκεφαλικό, απώλεια αγγειακής πρόσβασης, υπέρταση) (KDIGO, 2012b). Η απόφαση σχετικά με την έναρξη θεραπείας με ESA σε ενήλικες ασθενείς με συγκέντρωση Hb <10,0 g/dL (100 g/L), θα πρέπει να βασίζεται στο ρυθμό πτώσης της συγκέντρωσης της Hb, πριν σημειωθεί απόκριση στη θεραπεία με σίδηρο, καθώς υπάρχει κίνδυνος να χρειαστούν μετάγγιση, κίνδυνος που σχετίζεται με τη θεραπεία με ESA και την παρουσία συμπτωμάτων που αποδίδονται στην αναιμία. Σε περίπτωση ενηλίκων ασθενών με XNN σταδίου 5D, η θεραπεία με ESA θα πρέπει να χρησιμοποιείται για να αποφευχθεί η πτώση των συγκεντρώσεων της Hb κάτω από 9,0 g/dL (90 g/L) ξεκινώντας θεραπεία με ESA όταν η αιμοσφαιρίνη είναι μεταξύ 9,0-10,0 g/dL (90-100 g/L). L) (2B) (KDIGO, 2012b). Στους υπόλοιπους ασθενείς με XNN, η θεραπεία με ESA συνιστάται σε δόση που επιτρέπει τη διατήρηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης όχι υψηλότερα από 11,5 g/dL (KDIGO, 2012b). Σύμφωνα με συστάσεις, σε όλους τους ενήλικες ασθενείς, οι ESAs δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για σκόπιμη αύξηση της συγκέντρωσης Hb πάνω από 13 g/dL (130 g/L), καθώς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εγκεφαλικού, υπέρτασης, θρόμβωση αγγειακής προσπέλασης (σε περίπτωση ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση) και μπορεί να συσχετιστεί με υψηλότερη θνησιμότητα. Σε ασθενείς που υποφέρουν από ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τον ESA, σε ασθενείς με συννοσηρότητες που έχουν ως αποτέλεσμα χαμηλότερη απόκριση στον ESA ή όταν έχει επιτευχθεί το εύρος τιμών στόχου της Hb, απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του ESA. Πολυάριθμες τυχαioποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι οι τιμές Hg >11,5 g/dL (<115 g/L) σε ενήλικες ασθενείς με XNN, μπορεί να προκαλέσουν περισσότερο κακό, παρά να δημιουργήσουν όφελος (KDIGO, 2012b). Η τυπική θεραπεία αναιμίας σε ασθενείς με XNN περιλαμβάνει τη χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης, όπως η εποετίνη α και η εποετίνη β, λόγω του γεγονότος ότι η μείωση της παραγωγής ερυθροποιητίνης στα νεφρά είναι ο βασικός λόγος που υπογραμμίζει την αναιμία. Οι ενεργοποιητές των υποδοχέων συνεχούς ερυθροποίησης που είναι μια πεγκυλιωμένη μορφή ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης, με εκτεταμένο χρόνο ημιζωής στον ορό, που επιτρέπει μεγαλύτερα διαστήματα δοσολογίας (κάθε 2 εβδομάδες), φαίνεται ότι προτιμάται από τους ίδιους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Γενικά, οι αρχικές δόσεις της epoetin-alfa ή της epoetin-beta, είναι από 20 έως 50 IU/kg σωματικού βάρους, τρεις φορές την εβδομάδα. Οι δόσεις της darbepoetin-alfa ξεκινούν συνήθως από 0,45 μg/kg σωματικού βάρους, μία φορά την εβδομάδα (υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση), ή 0,75 μg/kg σωματικού βάρους μία φορά κάθε 2 εβδομάδες. Με τη σειρά της, η δοσολογία του CERA ξεκινά από 0,6 μg/kg

σωματικού βάρους μία φορά κάθε 2 εβδομάδες με SC (CKD ND) ή IV χορήγηση (σε ασθενείς με XNN σταδίου 5D) ή 1,2 μg/kg σωματικού βάρους μία φορά κάθε 4 εβδομάδες με SC χορήγηση για ασθενείς με CKD-ND (KDIGO, 2012b).

Επιπλέον, όταν απαιτείται προσαρμογή προς τα κάτω της συγκέντρωσης της Hb, προτείνεται μείωση της δόσης ESA, αντί της διακοπής της για ένα διάστημα. Η συχνότητα χορήγησης ESA θα πρέπει να βασίζεται στο στάδιο της XNN, στην ανοχή του ασθενούς, στη ρύθμιση θεραπείας, στην αποτελεσματικότητα και στον τύπο του ESA. Σύμφωνα με τις συστάσεις, κατά τη φάση έναρξης της θεραπείας με ESA, η συγκέντρωση Hb θα πρέπει να μετράται κάθε μήνα τουλάχιστον. Αργότερα, κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης, το επίπεδο Hb σε ασθενείς με XNN που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να μετράται τουλάχιστον κάθε 3 μήνες, ενώ σε ασθενείς με HD τουλάχιστον κάθε μήνα. Η θεραπεία με ESA έχει αποδειχθεί ότι ανακουφίζει από την κόπωση, την αδυναμία και τους πονοκεφάλους, βελτιώνει την ποιότητα ζωής και τη νευρογνωστική λειτουργία, καθώς και ότι μειώνει τη συχνότητα των απαραίτητων μεταγγίσεων αίματος (KDIGO, 2012b). Μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή που διεξήχθη από την Καναδική Ομάδα Μελέτης Ερυθροποιητίνης, η οποία περιλάμβανε ασθενείς με HD που τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες για να λάβουν εικονικό φάρμακο (αριθμός ασθενών $n = 40$), ερυθροποιητίνη για να επιτευχθεί συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης 95-110 g/L ($n = 40$) ή ερυθροποιητίνη για την επίτευξη συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης 115-130 g/L ($n = 38$) έδειξε σημαντικές βελτιώσεις στην κόπωση, τη σωματική λειτουργία, μέτριες βελτιώσεις στην ανοχή στην άσκηση και στην κατάθλιψη σε ασθενείς που έλαβαν ESA σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν ερυθροποιητίνη. Δεν βρέθηκαν διαφορές στις προαναφερθείσες παραμέτρους μεταξύ ομάδων υψηλής και χαμηλής αιμοσφαιρίνης. Ωστόσο, τρεις μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (The Normal Hematocrit Study, NHCT) (Besarab et al., 1998),

Οι μελέτες “The Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency” (CHOIR) (Singh et al., 2006) και “The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) έδειξαν ότι η δημιουργία και η επίτευξη υψηλότερων τιμών-στόχων αιμοσφαιρίνης μπορεί να είναι επιβλαβής για τους ασθενείς. Η εκ νέου ανάλυση των αποτελεσμάτων που λήφθηκαν σε δύο μεγάλες δοκιμές [CHOIR και η «μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω πρώιμης θεραπείας ανααιμίας» (CREATE)], έδειξε ότι οι ασθενείς που παρά τις υψηλότερες δόσεις δεν πέτυχαν την τιμή-στόχο για την αιμοσφαιρίνη, είχαν πιο δυσμενή αποτελέσματα.

Η χρήση πολύ υψηλών δόσεων EPO συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, εγκεφαλικού επεισοδίου, ταχείας κακοήθους εξέλιξης σε ασθενείς με καρκίνο, καθαρή απλασία ερυθρών αιμοσφαιρίων και αυξημένη θνησιμότητα σε άλλους ασθενείς (Besarab et al., 1998). Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών κατέληξαν στη θέσπιση κατευθυντήριων οδηγιών KDIGO, οι οποίες προτείνουν ότι ο ESA πρέπει να χορηγείται με μεγάλη προσοχή στην περίπτωση ασθενών με XNN με ενεργό κακοήθεια, ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή ιστορικό κακοήθειας (KDIGO, 2012b). Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με εποετίνη συχνά απαιτούν συμπλήρωμα σιδήρου από το στόμα ή ενδοφλέβια για να διατηρηθούν επαρκείς αποθήκες σιδήρου κατά τη διάρκεια της διόρθωσης και των φάσεων συντήρησης της θεραπείας. Η θεραπεία με ESA ενισχύει την ερυθροποίηση που οδηγεί στην εξάντληση της δεξαμενής σιδήρου, με αποτέλεσμα σχετική ανεπάρκεια σιδήρου. Η φλεγμονώδης κατάσταση που παρατηρείται στη XNN παρεμποδίζει την ερυθροποίηση και μειώνει τη διαθεσιμότητα σιδήρου με την παραγωγή επιδίνης. Λόγω του γεγονότος ότι οι ασθενείς με XNN υποφέρουν επίσης από μεγαλύτερη απώλεια αίματος και μειωμένη εντερική απορρόφηση του διατροφικού σιδήρου, η συμπλήρωση αυτής της ένωσης είναι σημαντική για την πρόληψη της απόλυτης ανεπάρκειας σιδήρου (Gluba-Brzózka et al., 2020).

Οι ESAs προκαλούν την παραγωγή EPO για την αύξηση της Hb και τη βελτίωση της αναιμίας (KDIGO, 2012). Αν και οι ESAs μειώνουν τις αρνητικές επιπτώσεις της αναιμίας στη νοσηρότητα και την HR-QOL, οι ανησυχίες για την ασφάλεια των ασθενών, σχετικά με τον πιθανά αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων όταν οι δόσεις ESA είναι αυξημένες (λόγω περιορισμένης απόκρισης ή υψηλότερου στόχου της τιμής της Hb), έχουν οδηγήσει σε μειώσεις της συνταγογραφούμενης δόσης ESA, σε αυξημένη χρήση RBC μετάγγισης / IV χορήγησης σιδήρου και κάποια αβεβαιότητα σχετικά με το ποιος είναι ο καλύτερος δυνατός στόχος για την τιμή της Hb (Bonomini et al., 2016). Κατά συνέπεια, οι οργανισμοί που ασχολούνται με την παραγωγή ασφαλών φαρμάκων, απαιτούν όλο και περισσότερο να είναι λεπτομερή τα δεδομένα ασφάλειας για τις EEA. Άλλοι παράγοντες για τη χρήση ESA είναι να χορηγούνται παρεντερικά, να αποθηκεύονται στο ψυγείο, να μην έχουν υψηλό κόστος και να μη δημιουργούν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της EPO, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν καθαρή απλασία των ερυθρών αιμοσφαιρίων (Bonomini et al., 2016).

5.1.1 Συνέπειες από τη διόρθωση της αναιμίας με ESA

Η κανονικοποίηση (normalization) της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με ΧΝΝ δεν συνιστάται επί του παρόντος λόγω ανησυχιών για την ασφάλεια που σχετίζονται με τη δόση του ESA. Ορισμένες μελέτες δείχνουν καρδιαγγειακά οφέλη στη θεραπεία για χαμηλότερο στόχο Hb, ενώ άλλες περιγράφουν φτωχά καρδιαγγειακά αποτελέσματα με φυσιολογικά φυσιολογικό ή υπερφυσιολογικό στόχο Hb physiologically normal or supraphysiologic Hb target, καθιστώντας τον βέλτιστο στόχο Hb αβέβαιο (Bonomini et al., 2016; KDIGO, 2012). Υψηλότερη δόση ESA (αντί υψηλότερη Hb) μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς οι ασθενείς με ESRD που διατηρούν υψηλή Hb (> 12 g/dl) χωρίς θεραπεία με ESA δεν παρουσιάζουν αυξημένη θνησιμότητα σε σύγκριση με άλλους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι οδηγίες (KDIGO, 2012) συνιστούν στόχο Hb $\leq 11,5$ g/dl.

Η διόρθωση της αναιμίας με ESA μπορεί να προσφέρει βελτίωση στις καρδιαγγειακές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένου του κλάσματος εξώθησης, του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (LV) και του πάχους τοιχώματος LV (Akaishi et al., 2013).

Σε ασθενείς με NDD-CKD, ο κίνδυνος νεφρικών επεισοδίων (π.χ. εξέλιξη σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού ή μείωση του eGFR σε < 6 ml/min/1,73m²) ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε εκείνους με στόχο Hb ≥ 11 g/dl έναντι < 11 g/dl [51]. Ωστόσο, οι μελέτες ACORD, CHOIR και CREATE σε ασθενείς με NDD-CKD δεν έδειξαν κανένα πλεονέκτημα με στόχο υψηλό (13,0–15,0 g/dl) έναντι χαμηλού (10,5–11,5 g/dl) Hb στον κίνδυνο για LVH ή καρδιαγγειακά συμβάντα (συμπεριλαμβανομένου αιφνίδιου θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, MI, οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, νοσηλείας για στηθάγχη, καρδιακή αρρυθμία ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή επιπλοκή της περιφερικής αγγειακής νόσου). Επιπλέον, σε μια επιμέρους ανάλυση στην κλινική δοκιμή TREAT, η μικρή αρχική απόκριση στη θεραπεία με ESA (και κατά συνέπεια οι υψηλότερες δόσεις ESA που χρειάστηκαν), σε ασθενείς με NDD-CKD και διαβήτη τύπου 2, συσχετίστηκε με αυξημένους κινδύνους θανάτου από κάθε αιτία και ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα, σε σύγκριση με ασθενείς με καλύτερη ανταπόκριση στον ESA. Λόγω των μεγαλύτερων κινδύνων για θάνατο, MACE και εγκεφαλικό επεισόδιο, με τιμή-στόχο για την Hb ≥ 13 g/dl, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) συνιστά να εξατομικεύεται η δόση του ESA στη χαμηλότερη που απαιτείται για τη μείωση των απαιτήσεων μετάγγισης RBC, παρά για να επιτευχθεί συγκεκριμένος στόχος για την Hb (U.S. Food and Drug Administration, 2011).

Συγκεκριμένα, μετά την ανακοίνωση της FDA, σημειώθηκε μείωση 59%-74% στη συνταγογράφηση ESA παρά τα σταθερά ποσοστά επικράτησης αναιμίας. Ωστόσο, δεν υπήρξε αντίστοιχη μείωση στο ποσοστό θνησιμότητας ή MACE (Hanna et al., 2021).

5.1.2 Επίδραση των ESAs στην HR-QOL

Αν και δεν αναφέρονται οφέλη συχνά, σημαντικές βελτιώσεις στην HR-QOL μετά τη θεραπεία της αναιμίας με ESA σε ασθενείς με XNN είναι ασυνεπείς. Η θεραπεία με ESA συσχετίστηκε με σημαντικές βελτιώσεις στην κόπωση, τη ζωτικότητα, την ψυχική υγεία/συναισθηματική ευεξία και τη συνολική σωματική υγεία σε ασθενείς με NDD-CKD. Η διόρθωση της αναιμίας σε τιμή-στόχο της Hb τα 13-15 g/dl, βελτίωσε την HR-QOL σε ασθενείς με XNN, με ή χωρίς διαβήτη βελτιώνοντας αρκετές υποκλίμακες της έρευνας για την υγεία “Short Form-36” (η συντομότερη εκδοχή, με 36 ερωτήματα, ενός ευρύτερου ερωτηματολογίου), έναντι της τιμής-στόχου της Hb για 10,5- 11,5 g/dl. Αντίθετα, μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η θεραπεία με ESA για την επίτευξη υψηλότερων τιμών-στόχων για την Hb (10,2–13,6 g/dl), δεν βελτιώνει την HR-QOL. Σε ασθενείς με XNN που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η θεραπεία με ESA σχετίζεται με καλύτερη συνολική HR-QOL και χαμηλότερο κόστος και χρήση πόρων για την υγειονομική περίθαλψη, σε σύγκριση με την απουσία χορήγησης θεραπείας με ESA, αν και φαίνεται να υπάρχει ελάχιστο όφελος σε υψηλότερες τιμές-στόχους της Hb (Spinowitz et al., 2019).

Η μερική διόρθωση της αναιμίας με ESA, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την κόπωση και βελτιώνει την ανοχή στην άσκηση και τη γενική ευεξία, ενώ η υψηλή δόση ESA συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό σύμβαμα, που επηρέασε αρνητικά την HR-QOL, με αποτέλεσμα μια μέτρια μόνο συνολική βελτίωση (Hanna et al., 2021).

5.1.3 Μετάγγιση ερυθροκυττάρων

Πριν γίνει δυνατή η παροχή των ESAs, η συχνή μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων ήταν το κύριο μέσο διόρθωσης της αναιμίας XNN. Πλέον, ~20% των ασθενών με NDD-CKD κάνουν μεταγγίσεις RBCs (Fox et al., 2012).

Ωστόσο, μπορεί να εμφανιστεί υπερφόρτωση όγκου αίματος, υπερκαλιαιμία, υπερφόρτωση σιδήρου, αιματογενείς λοιμώξεις, πυρετός ή αλλοευαισθητοποίηση (KDIGO,

2012). Καθώς είναι βέβαιο ότι υπάρχουν επιβαρύνσεις που σχετίζονται με τη μετάγγιση RBC, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να εξετάσουν εναλλακτικές θεραπείες για την αναιμία στη ΧΝΝ. Ωστόσο, η μετάγγιση των RBCs μπορεί να είναι η μόνη διαθέσιμη επιλογή για ορισμένους ασθενείς στους οποίους δεν συνιστώνται ESAs, όπως οι ασθενείς με καρκίνο, ενώ έχουν αναιμία που δεν σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία (εκτός από συγκεκριμένους ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο) (Hanna et al., 2021).

5.1.4 Ειδικές ομάδες του πληθυσμού

Ασθενείς σε μεγάλη ηλικία

Ο επιπολασμός των καρδιαγγειακών παθήσεων αυξάνεται σε ηλικιωμένους ασθενείς με αναιμία ΧΝΝ. Πράγματι, η ΧΝΝ, η αναιμία και ο περιορισμός της κινητικότητας είναι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες του κινδύνου θνησιμότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν υψηλότερα ποσοστά καταστάσεων που προκαλούν φλεγμονώδη, διατροφικών ελλείψεων και καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων, καθώς και αυξημένα επίπεδα επιδίνης, γεγονός που ενδεχομένως περιπλέκει τη θεραπεία με σίδηρο ή/και ESA. Επιπλέον, η Hb μειώνεται με την ηλικία λόγω της μειωμένης ερυθροποίησης, επομένως ο βέλτιστος στόχος για την Hb στους ηλικιωμένους ασθενείς, μπορεί να είναι χαμηλότερος (Hanna et al., 2021).

Διαβητικοί ασθενείς

Ο διαβήτης τύπου 2 συχνά συμβάλλει στην ανάπτυξη ΧΝΝ και μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο αναιμίας. Ο διαβήτης είναι μια φλεγμονώδης κατάσταση που επιδεινώνεται από την υπεργλυκαιμία και άλλες φλεγμονώδεις διαταραχές, όπως η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία. Η αυξημένη φλεγμονή θεωρείται ότι προκαλεί ανεπάρκεια EPO σε ασθενείς με διαβήτη. Οι ελλείψεις σε EPO και σίδηρο, καθώς και η χαμηλότερη από την αναμενόμενη απόκριση στην EPO, είναι οι κύριοι μηχανισμοί για την ανάπτυξη αναιμίας σε ασθενείς με διαβητική και νεφρική νόσο. Σε ασθενείς με διαβήτη, η αναιμία είναι γενικά πιο σοβαρή, εμφανίζεται σε πρώιμο στάδιο της ΧΝΝ και σχετίζεται με δυνητικά μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, οι διαβητικές μακροαγγειακές επιπλοκές συμβάλλουν στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, η οποία μπορεί να περιπλέξει τη διαχείριση της αναιμίας. Ωστόσο, παρά τον αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων κλινικών εκβάσεων σε ασθενείς με διαβήτη και αναιμία, συχνά είναι

δύσκολο να αποφασιστεί η έναρξη θεραπείας με IV χορηγούμενο σίδηρο ή ESA, σ' αυτούς τους ασθενείς. Σε ασθενείς με συννοσηρό διαβήτη, η θεραπεία με τον ESA "darbepoetin alfa" δεν έδειξε μείωση το κινδύνου για τις σύνθετες εκβάσεις (θάνατος ή καρδιαγγειακό επεισόδιο και θάνατος ή νεφρικό επεισόδιο) και του αυξημένου κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, έναντι της λήψης εικονικού φαρμάκου. Σ' αυτή τη μελέτη, ασθενείς με χαμηλή αρχική απόκριση στη θεραπεία με ESA (που έλαβαν υψηλότερες δόσεις ESA για την επίτευξη των στόχων της Hb) διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και καρδιαγγειακών επεισοδίων, από όσους εμφάνισαν καλύτερη αρχική απόκριση (Solomon et al., 2010).

Αυτό δείχνει ότι ορισμένοι ασθενείς με διαβήτη και αναιμία μπορεί να ωφεληθούν από εναλλακτικές θεραπείες, για να μην υπάρχει ανάγκη από κλιμάκωση της δόσης του ESA, για εκείνους με χαμηλή αρχική απόκριση στη θεραπεία με ESA (Hanna et al., 2021).

Ασθενείς με XNN τελικού σταδίου

Σε ασθενείς με XNN σταδίου 3, εκείνοι που αναπτύσσουν αναιμία έχουν πιο γρήγορη εξέλιξη στο στάδιο 4 και 5 (Portolés et al., 2013).

Η αιμοκάθαρση παίζει βασικό ρόλο στη διαχείριση της ESRD, αλλά η HR-QOL για ασθενείς με DD-CKD παραμένει ανησυχητική, υποδηλώνοντας την ανάγκη για μια πιο ασθενοκεντρική αξιολόγηση. Εκτός από την απώλεια αίματος που σχετίζεται με την αιμοκάθαρση, οι επιπλοκές της σοβαρής αναιμίας συμβάλλουν σημαντικά σε μειωμένο HR-QOL και αυξημένη εξάρτηση από τη μετάγγιση RBC. Η υπερφόρτωση με σίδηρο είναι μια άλλη ανησυχία και παρατηρήθηκε στο 84% των ασθενών με DD-CKD, που έλαβαν θεραπεία με ESA και IV σίδηρο. Όπως και στους ασθενείς με NDD-CKD, ανεπιθύμητες εκβάσεις εμφανίζονται σε ασθενείς με DD-CKD, με υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας και καμία διαφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα όταν η εποετίνη χρησιμοποιήθηκε για να επιτευχθεί υψηλότερη τιμή έναντι αιματοκρίτη, έναντι χαμηλότερης. Δεν έχει αποδειχθεί ακόμη ότι η προοδευτική επιδείνωση της XNN μπορεί να μειωθεί με τη θεραπεία με ESA (Hanna et al., 2021).

Μεταμόσχευση Νεφρού

Ο επιπολασμός της αναιμίας μειώνεται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, από 71% πριν από τη μεταμόσχευση σε 51% στους 6 μήνες και 37% στα 2 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Ωστόσο, εμφανίζεται αναιμία μετά τη μεταμόσχευση. Σε λήπτες μοσχευμάτων νεφρού, η χαμηλότερη Hb είναι ένας προγνωστικός παράγοντας για επιστροφή στην αιμοκάθαρση, αποτυχία μοσχεύματος, επακόλουθη μεταμόσχευση νεφρού, μειωμένο δείκτη μάζας LV ή θάνατο. Η χρήση του ESA για τη στόχευση υψηλής Hb (12,5–13,5 g/dl) φαίνεται να μειώνει τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε σύγκριση με τη χαμηλή Hb (10,5–11,5 g/dl) μετά από 3 χρόνια παρακολούθησης σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με υποαπόκριση ESA πριν από τη μεταμόσχευση νεφρού παρέμειναν υποανταποκρινόμενοι μετά τη μεταμόσχευση, υποδεικνύοντας την ανάγκη για νέες θεραπείες για τη θεραπεία της αναιμίας σε αυτόν τον υποπληθυσμό (Hanna et al., 2021).

5.2 Νεότερη φαρμακευτική αγωγή

Οι πρώτες 90 ημέρες από την έναρξη της αιμοκάθαρσης είναι μια περίοδος υψηλού κινδύνου για τους ασθενείς, με θνησιμότητα διπλάσια από τη θνησιμότητα στους επόμενους 9 μήνες. Γι' αυτό η αιμοκάθαρση που μόλις ξεκινά (incident dialysis, ID) θεωρείται ανεπίσημα από ερευνητές ότι είναι αυτή που έχει ήδη αρχίσει πριν από 90 έως και 120 ημέρες από την έναρξη μιας έρευνας ορίζεται αυθαίρετα (Broers et al., 2015).

5.2.1 Αναστολείς HIF-PH

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση υποβάλλονται σε απότομες αλλαγές, φυσιολογίας και ψυχολογικές, στις οποίες περιλαμβάνονται η μεταβολική ροή από τις εκκαθαρίσεις των ουραιμικών μεσολαβητών, η διόρθωση της αναιμίας και οι αλλαγές στις παραμέτρους της μεταβολικής νόσου των οστών, της αρτηριακής πίεσης και του εξωκυττάριου όγκου (Broers et al., 2015). Ασθενείς έχουν επίσης ενδείξεις αυξημένης φλεγμονής και υποσιτισμού με πρωτεΐνες και θερμίδες (Broers et al., 2015). Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των ESAs και των νέων αναστολέων της προλυλ-υδροξυλάσης του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα (HIF-PHIs), κατά τη διάρκεια αυτής της σημαντικής φάσης της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) (Singh et al., 2022).

Η ανακάλυψη της οδού ανίχνευσης οξυγόνου και η επακόλουθη αναγνώριση και δοκιμή ενώσεων που επάγουν τη σύνθεση και έκκριση ενδογενούς ερυθροποιητίνης, αντιπροσωπεύουν μια εναλλακτική τακτική για τη διόρθωση της αναιμίας στη ΧΝΝ. Αυτές οι ενώσεις που είναι HIF-PHI, διεγείρουν την ερυθροποίηση μέσω της αναστολής των ενζύμων του HIF-PH, που ρυθμίζουν την λήψη, την κινητοποίηση και τη μεταφορά σιδήρου, με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή εψιδίνης (Koury & Haase, 2015).

Τα πιθανά πλεονεκτήματα των παραγόντων HIF-PHI σε σύγκριση με τους συμβατικούς ESAs, περιλαμβάνουν τα φυσιολογικά επίπεδα ενδογενούς ερυθροποιητίνης, την από του στόματος χορηγούμενη δοσολογία, τη μεγαλύτερη διαθεσιμότητα σιδήρου για ερυθροποίηση και τη διόρθωση της αναιμίας, σε ασθενείς που δεν αποκρίνονται σε ESAs στο επίπεδο που αναμενόταν (Kaplan et al., 2018).

Το daprodustat είναι HIF-PHI παράγοντας που αύξησε την αιμοσφαιρίνη (Hb) για να πετύχει στόχους τόσο αποτελεσματικά όσο η epoetin alfa ή η darbepoetin alfa, σε προηγούμενες κλινικές δοκιμές, σε ασθενείς με ΧΝΝ και σε αυτούς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Akizawa et al., 2020).

Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του daprodustat σε ασθενείς που κάνουν ID δεν έχει εξεταστεί (Singh et al., 2022).

Στις πρόσφατα δημοσιευμένες ανοικτές τυχαιοποιημένες μελέτες αναιμίας στη χρόνια νεφρική νόσο, τις “Anemia Studies in Chronic Kidney Disease: Erythropoiesis via a Novel Prolyl Hydroxylase Inhibitor Daprodustat–Dialysis” (ASCEND-D) και “Non-Dialysis” (ASCEND-ND) (Singh et al., 2021; Singh et al., 2021), ορισμένοι από τους συγγραφείς αυτής της μελέτης ανέφεραν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του HIF-PHI daprodustat σε σύγκριση με τους ESAs στη διόρθωση της αναιμίας. Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι το daprodustat δεν ήταν κατώτερο από τους συμβατικούς ESAs για την αποτελεσματικότητα της αιμοσφαιρίνης και την καρδιαγγειακή ασφάλεια. Ωστόσο, αυτές οι μελέτες συμπεριέλαβαν ασθενείς που ήταν συγκριτικά σταθεροί φυσιολογικά. Στη δημοσίευση των Singh et al. (2022) αναφέρονται τα πρωταρχικά αποτελέσματα από τη δοκιμή ASCEND-ID (Anemia Studies in CKD: Erythropoiesis via a Novel PHI Daprodustat in Incident Dialysis) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του daprodustat έναντι της darbepoetin alfa, για 52 εβδομάδες σε ασθενείς που κάνουν ID.

Η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Singh et al. (2022) έδειξε ότι το daprodustat δεν ήταν κατώτερο από την darbepoetin alfa για την αύξηση και τη διατήρηση της

συγκέντρωσης της Hb για 52 εβδομάδες, σε ασθενείς που έκαναν τόσο HD, όσο και PD που τις ξεκίνησαν πρόσφατα. Η διαφορά στη μεταβολή της Hb από την αρχική τιμή ήταν 0,10 g/dL μεταξύ των σκελών θεραπείας. Επιπλέον, η απόκριση στο daprodustat ήταν συγκρίσιμη με την ανταπόκριση στην darbepoetin alfa σε αρκετές υποομάδες και ήταν ισχυρή και για τις δύο θεραπείες, ακόμη και μεταξύ ασθενών με υψηλότερα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας. Η χρήση σιδήρου, μια βασική δευτερεύουσα έκβαση της μελέτης, ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με daprodustat και darbepoetin alfa και δεν υπήρξε σημαντική μείωση της χρήσης σιδήρου στους ασθενείς που έλαβαν daprodustat, σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν darbepoetin alfa. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας του daprodustat φάνηκε να είναι παρόμοιο με αυτό της darbepoetin alfa και δεν δημιουργήθηκαν απροσδόκητες ανησυχίες για την ασφάλεια (Singh et al., 2022).

Έχουν μελετηθεί και άλλα HIF-PHIs σε πληθυσμό που κάνει ID, αν και ο ορισμός για τη «νέα ή πρόσφατη διάγνωση ή πρόσφατο ξεκίνημα μιας θεραπείας» (incident) περιλάμβανε ασθενείς που ξεκίνησαν τη συμμετοχή τους στις έρευνες έως και 4 μήνες μετά την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Ακόμη, το μέγεθος, η διάρκεια και η παρακολούθηση σε αυτές τις μελέτες διέφεραν. Συλλογικά, μελέτες για HIF-PHI στον πληθυσμό που κάνει ID, έχουν δείξει αποτελεσματικότητα της Hb και δεν υπάρχουν ανησυχίες για την ασφάλεια, και για καρδιαγγειακά θέματα υγείας (Singh et al., 2022).

Οι πρόσφατα δημοσιευμένες δοκιμές αποτελεσμάτων για καρδιαγγειακά θέματα, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ως επικρατούσες περιπτώσεις (ASCEND-D) και χωρίς αιμοκάθαρση (ASCEND-ND) παρέχουν πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του daprodustat σε ασθενείς με XNN (Singh et al., 2021; Singh et al., 2021).

Ως επικρατούσες περιπτώσεις αιμοκάθαρσης (prevalent dialysis) ορίστηκαν οι ασθενείς που υποβάλλονται ήδη σε χρόνια αιμοκάθαρση, στους οποίους περιλαμβάνονται περιστατικά αιμοκάθαρσης το έτος αυτό και περιστατικά αιμοκάθαρσης που υποβλήθηκαν σε θεραπεία τα προηγούμενα έτη και επιβίωσαν έως την 1η Ιανουαρίου του επόμενου έτους (Lai et al., 2022).

Αυτές οι μελέτες, μαζί με τη μελέτη ASCEND-ID, έδειξαν για την αποτελεσματικότητα της Hb, ότι δεν είναι κατώτερη, και για τα αποτελέσματα αντιμετώπισης καρδιαγγειακών προβλημάτων. Αν και τα αποτελέσματα αυτά κρίθηκαν στη μελέτη ASCEND-ID (αλλά δεν δοκιμάστηκαν επίσημα, δεδομένης της περιορισμένης

διάρκειας της μελέτης και του μικρού αριθμού συμβαμάτων), η ασφάλεια σε σχέση με καρδιαγγειακά θέματα, εμφάνιζε γενικά συνέπεια στις ομάδες των συμμετεχόντων που έκαναν θεραπεία (Singh et al., 2022).

Ο επαγόμενος από την υποξία παράγοντας (HIF) ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων ως απόκριση στην υποξία, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων που εμπλέκονται στην ερυθροποίηση και τον μεταβολισμό του σιδήρου, προάγοντας την απορρόφηση σιδήρου, τη μεταφορά σιδήρου και τη σύνθεση της αίμης. Συγκεκριμένα, η εργασία για την ανακάλυψη του HIF και του μηχανισμού δράσης του έλαβε το Νόμπελ Φυσιολογίας ή Ιατρικής 2019. Υπό κανονικές συνθήκες, τα ένζυμα HIF-PH προάγουν την αποικοδόμηση του HIF. Έτσι, η εκλεκτική σταθεροποίηση του HIF με αναστολείς HIF-PH είναι μια καινοτόμος προσέγγιση για τη θεραπεία της αναιμίας της ΧΝΝ. Αρκετοί αναστολείς HIF-PH βρίσκονται επί του παρόντος υπό ανάπτυξη. Οι αναστολείς HIF-PH χορηγούνται από το στόμα και προκαλούνται σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα EPO σε σύγκριση με τα υπερφυσιολογικά επίπεδα που επιτυγχάνονται τυπικά με τη θεραπεία με ESA. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι οι αναστολείς HIF-PH διεγείρουν την έκφραση της EPO στους νεφρούς και το ήπαρ, αυξάνοντας τα επίπεδα Hb σε μοντέλα αναιμίας ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων των αρουραίων με νεφρεκτομή 5/6. Οι αναστολείς HIF-PH έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνουν την εψιδίνη, η οποία μπορεί να επιτρέψει στους ασθενείς να κινητοποιήσουν τα αποθέματα σιδήρου και να μειώσουν τις ανάγκες σε συμπληρώματα σιδήρου. Επιπλέον, η σταθεροποίηση του HIF θα πρέπει να αυξήσει την απορρόφηση του σιδήρου από το γαστρεντερικό μέσω αυξημένης έκφρασης του μεταφορέα δισθενούς μετάλλου-1 και του δωδεκαδακτυλικού κυτοχρώματος B (Hanna et al., 2021).

5.2.2 Χορηγούμενοι αναστολείς HIF-PH

Το roxadustat (FG-4592) ήταν ο πρώτος στην κατηγορία του αναστολέας HIF-PH που εγκρίθηκε στην Ιαπωνία για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με DD-CKD [121] και στην Κίνα για ασθενείς με DD-CKD ή NDD-CKD. Το daprodustat (GSK1278863) και το vadadustat (AKB-6548) έχουν επίσης εγκριθεί στην Ιαπωνία για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με DD-CKD ή NDD-CKD. Και οι τρεις αναστολείς HIF-PH διεγείρουν αποτελεσματικά την παραγωγή EPO σε ασθενείς με αναιμία ΧΝΝ, παρέχοντας δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της Hb και μειώσεις στα επίπεδα της εψιδίνης, βελτιώνοντας έτσι τη συνολική ικανότητα δέσμευσης σιδήρου (TIBC) (Hanna et al., 2021).

Σε ασθενείς με NDD-CKD, το roxadustat συσχετίστηκε με ανώτερα και/ή στατιστικά σημαντικά ποσοστά ανταπόκρισης Hb και αλλαγές από την έναρξη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 στην Κίνα και σε προκαταρκτικά αποτελέσματα από τρεις διεθνείς μελέτες φάσης 3. Σε αυτές τις μελέτες, το roxadustat συσχετίστηκε επίσης με μειωμένο κίνδυνο να εφαρμοστεί θεραπείας διάσωσης (ESA ή IV σίδηρος) και μετάγγισης RBC και μειωμένα επίπεδα εψιδίνης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (μεταξύ της διαφοράς της ομάδας -50 ng/ml). Ενδιάμεσα δεδομένα από μια μελέτη φάσης 3 έδειξαν ότι το roxadustat δεν ήταν κατώτερο από την darbepoetin alfa όσον αφορά την ανταπόκριση της Hb σε ασθενείς με NDD-CKD. Προκαταρκτικά δεδομένα από μια ιαπωνική μελέτη φάσης 3 έδειξαν ότι το vadadustat ήταν εξίσου αποτελεσματικό με την darbepoetin alfa στη διατήρηση των επιπέδων της Hb τόσο σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη ESA όσο και σε ασθενείς με NDD-CKD που είχαν μετατραπεί από ESA με αναιμία (Hanna et al., 2021).

Τόσο σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ESA, όσο και σε ασθενείς με DD-CKD με αναιμία, οι οποίοι είχαν λάβει ESA στο παρελθόν, το roxadustat έδειξε μη κατωτερότητα ή υπεροχή στην αύξηση της Hb από την αρχική τιμή, σε σύγκριση με την epoetin alfa ή την darbepoetin alfa, σε μια μελέτη φάσης 3 στην Κίνα (Chen et al., 2019) και σε προκαταρκτικά δεδομένα από τρεις διεθνείς μελέτες σε τέσσερις φάσεις. Μεγαλύτερες μειώσεις της εψιδίνης από την αρχική τιμή παρατηρήθηκαν επίσης με το roxadustat έναντι της εποετίνης άλφα (Chen, et al., 2019).

Σε μια μελέτη φάσης 3 στην Ιαπωνία, σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε αιμοκάθαρση, χωρίς λήψη ESA, το daprodustat διόρθωσε αποτελεσματικά και διατήρησε τα επίπεδα Hb εντός του εύρους τιμών που αποτελούσε στόχο (10-12 g/dl), μείωσε τα επίπεδα εψιδίνης και αύξησε το TIBC (Tsubakihara et al., 2020).

Ομοίως, προκαταρκτικά δεδομένα έδειξαν ότι το vadadustat ήταν εξίσου αποτελεσματικό με την darbepoetin alfa για να διατηρηθούν τα επίπεδα της Hb εντός του εύρους των τιμών-στόχου, σε Ιάπωνες ασθενείς σε αιμοκάθαρση συντήρησης και οδήγησε σε μειωμένα επίπεδα εψιδίνης και αυξημένο TIBC, σε διάστημα 24 εβδομάδων, κάτι που δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε darbepoetin alfa (Hanna et al., 2021).

5.3 Αντιμετώπιση της αναιμίας στο σπίτι

Η κατ' οίκον φροντίδα της ΧΝΝ είναι ένας από τους στόχους που περιγράφονται στο πρόσφατο (του 2019) Εκτελεστικό Διάταγμα για την πρόοδο της Νεφρικής Υγείας των Αμερικανών (Executive Order, Advancing American Kidney Health), το οποίο στοχεύει στη βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας της ΧΝΝ. Σε σύγκριση με τη συμβατική αιμοκάθαρση, τα οφέλη από την αιμοκάθαρση στο σπίτι περιλαμβάνουν μείωση της μάζας της κοιλιακής κοιλότητας και πτώση της υπέρτασης και αύξηση της HR-QOL, αν και δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές στη διαχείριση της αναιμίας (Hanna et al., 2021).

Επειδή χορηγούνται από το στόμα, οι αναστολείς HIF-PH μπορεί να προσφέρουν πλεονεκτήματα για την κατ' οίκον φροντίδα ΧΝΝ. Σε ασθενείς με ESRD που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση, την πιο διαδεδομένη μέθοδο για νεφρική κάθαρση στο σπίτι, το roxadustat αύξησε την Hb μέσα στο εύρος που αποτελεί στόχο (Akizawa et al., 2020b) και η φαρμακοκινητική του daprodustat ήταν παρόμοια σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοκάθαρση σε μονάδα. Η Hb διατηρήθηκε σε όσους υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση (Hanna et al., 2021).

Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα

Η διαχείριση της αναιμίας στη χρόνια νεφρική νόσο έχει εξελιχθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Πριν από το 1990, η κύρια θεραπεία ήταν οι μεταγγίσεις αίματος ή/και η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου. Η εισαγωγή της θεραπείας με ESA το 1990 οδήγησε σε μεγάλη μείωση των μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων και ταυτόχρονα επιβεβαιώθηκε ευρύτερα η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου, προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η απόκριση στους ESAs, αλλά και για να διατηρηθούν σε χαμηλότερο επίπεδο οι δόσεις και ίσως και το κόστος τους. Τα αποτελέσματα από ευρείες μελέτες όπως η TREAT, επηρέασαν καθοριστικά το νεότερο σκεπτικό σχετικά με τη διαχείριση της αναιμίας. Παρ' όλο που η θεραπεία με ESAs εξακολουθεί να έχει τη μεγαλύτερη σημασία για την αντιμετώπιση της πάθησης, σταδιακά προτάθηκε μια πιο συντηρητική προσέγγιση. Υπό έρευνα βρίσκονται και άλλες στρατηγικές για τη θεραπεία της αναιμίας στη ΧΝΝ, όπως η σταθεροποίηση του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα από αναστολείς προλυλ-υδροξυλάσης, αλλά και στρατηγικές ρύθμισης της ενψιδίνης. Φαίνεται ότι η πορεία των ερευνών θα διαρκέσει αρκετά ακόμη, για να βγουν

συμπεράσματα για την εφαρμογή αυτών των παραγόντων στη διαχείριση της αναιμίας στη ΧΝΝ, αλλά το ενδιαφέρον εξακολουθεί να είναι έντονο (Macdougall, 2014).

Η έλλειψη σιδήρου είναι μια κοινή και θεραπεύσιμη αιτία αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ. Δεδομένων των περιορισμών του TSAT και της φερριτίνης στη διαπίστωση ανεπάρκειας σιδήρου σε ασθενείς με αναιμία σε ΧΝΝ, οι κατευθυντήριες οδηγίες του KDIGO συνιστούν την εξισορρόπηση των πιθανών οφελών από την αποφυγή ή την ελαχιστοποίηση των μεταγγίσεων αίματος, τη θεραπεία με ESA και τα συμπτώματα που σχετίζονται με την αναιμία, έναντι των πιθανών κινδύνων από τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου. Υπάρχουν πολλοί καθιερωμένοι παράγοντες για τη θεραπεία της IDA στη ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων αρκετών από του στόματος χορηγούμενων και IV σκευασμάτων. Για ασθενείς με σταθερή ΧΝΝ, τα σκευάσματα IV είναι αποδεκτά και ιδιαίτερα βολικά για ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση. Η δόση και η συχνότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου πρέπει να σταθμίζουν την άνεση και την προσβασιμότητα του ασθενούς (Batchelor et al., 2020).

Η άποψη που φαίνεται να κερδίζει έδαφος στη διαχείριση της αναιμίας στη ΧΝΝ είναι η εξατομίκευση της θεραπείας. Για παράδειγμα, μπορεί να τηρηθεί ισορροπία μεταξύ της θεραπείας με ESA και των μεταγγίσεων αίματος. Για ασθενείς που εμφανίζουν αντοχή στη θεραπεία με ESA, είναι ηλικιωμένοι και δεν έχουν πλέον πιθανότητα να λάβουν μόσχευμα νεφρού, θα πρέπει να προβλέπεται χαμηλότερο όριο για τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων, σε σύγκριση με αυτό που ισχύει για έναν νεαρό ασθενή, ο οποίος βέβαια έχει την προσδοκία ότι θα βρεθεί μόσχευμα.

Οι μεταγγίσεις αίματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε σε οξεία, είτε σε χρόνια πάθηση. Μετάγγιση μπορεί να γίνει και σε οξεία αιμορραγική κατάσταση, ή αμέσως πριν από οποιαδήποτε επείγουσα χειρουργική επέμβαση (Macdougall, 2014).

Από τη στιγμή που εμπεριέχονται περιορισμοί στο πρότυπο της περίθαλψης, όπως αυτή παρέχεται ως τώρα, χρειάζονται νέες θεραπευτικές επιλογές, οι οποίες θα είναι όσο το δυνατόν αποτελεσματικότερες και θα γίνονται ανεκτές από τον οργανισμό των ασθενών με αναιμία στη ΧΝΝ. Μια κατηγορία φαρμακευτικών παραγόντων που βρίσκεται υπό ανάπτυξη, είναι οι επαγόμενοι από υποξία αναστολείς παράγοντα-προλυλ υδροξυλάσης (hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase, HIF-PH) (Hanna et al., 2021).

Το σημερινό πρότυπο της περίθαλψης συνδέεται με εγγενείς πρακτικές δυσκολίες και ανησυχίες για την ασφάλεια των ασθενών, όπως ο αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακών

συμβαμάτων και θνησιμότητας. Οι αναστολείς HIF-PH μπορεί να προσφέρουν πλεονεκτήματα έναντι των ESAs, μέσω πιο φυσιολογικών και αποτελεσματικών μέσων για τη θεραπεία της αναιμίας της ΧΝΝ (Hanna et al., 2021).

Στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Singh et al. (2022), η μελέτη ASCEND-ID έδειξε ότι ο ESA daprodustat δεν παρουσιάζει κατωτερότητα σε σχέση με την darbepoetin alfa, για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με ID. Η μηνιαία ενδοφλέβια χρήση σιδήρου ήταν παρόμοια και στα δύο σκέλη της μελέτης, και παρ' όλο που παρατηρήθηκαν αλλαγές στην κινητική του σιδήρου με το daprodustat, η σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι ξεκάθαρη. Το daprodustat ήταν αποτελεσματικό στη διατήρηση των συγκεντρώσεων Hb σε μια υποομάδα ασθενών με απρογραμματίστη έναρξη αιμοκάθαρσης, σε ασθενείς που έλαβαν PD και σε ασθενείς με φλεγμονή. Το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε αυτή τη μελέτη 52 εβδομάδων. Οι επιστημονικές και ιατρικές κοινότητες εξακολουθούν να περιμένουν μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφάλειας και συνιστούν πρόσθετες μελέτες. Με βάση τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και βραχυπρόθεσμης ασφάλειας σε αυτή τη μελέτη, το daprodustat μπορεί να αντιπροσωπεύει μια πιθανή, χορηγούμενη από του στόματος εναλλακτική λύση σε έναν από τους συμβατικούς ESAs, για ασθενείς με ΧΝΝ που ξεκινούν αιμοκάθαρση (Singh et al., 2022).

Βιβλιογραφία

Agarwal, R., Davis, J. L., & Smith, L. (2008). Serum albumin is strongly associated with erythropoietin sensitivity in hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 3(1), 98–104.

Agarwal, R., Rizkala, A. R., Bastani, B., Kaskas, M. O., Leehey, D. J., & Besarab, A. (2006). A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. *American journal of nephrology*, 26(5), 445–454.

Ahmed, M. S., Abed, M., Voelkl, J., & Lang, F. (2013). Triggering of suicidal erythrocyte death by uremic toxin indoxyl sulfate. *BMC nephrology*, 14, 244.

Akaishi, M., Hiroe, M., Hada, Y., Suzuki, M., Tsubakihara, Y., Akizawa, T., & KRN321 Study Group (2013). Effect of anemia correction on left ventricular hypertrophy in

patients with modestly high hemoglobin level and chronic kidney disease. *Journal of cardiology*, 62(4), 249–256.

Akizawa, T., Nangaku, M., Yamaguchi, T., Arai, M., Koretomo, R., Matsui, A., & Hirakata, H. (2019). A Placebo-Controlled, Randomized Trial of Enarodustat in Patients with Chronic Kidney Disease Followed by Long-Term Trial. *American journal of nephrology*, 49(2), 165–174.

Akizawa, T., Nangaku, M., Yonekawa, T., Okuda, N., Kawamatsu, S., Onoue, T., Endo, Y., Hara, K., & Cobitz, A. R. (2020). Efficacy and Safety of Daprodustat Compared with Darbepoetin Alfa in Japanese Hemodialysis Patients with Anemia: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 15(8), 1155–1165.

Akizawa, T., Otsuka, T., Reusch, M., & Ueno, M. (2020b). Intermittent Oral Dosing of Roxadustat in Peritoneal Dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Anemia: A Randomized, Phase 3, Multicenter, Open-Label Study. *Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*, 24(2), 115–125.

Auerbach, M., & Macdougall, I. C. (2014). Safety of intravenous iron formulations: facts and folklore. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*, 12(3), 296–300.

Avci Çiçek, E., Rota, S., Dursun, B., & Kavalci, E. (2016). Evaluation of serum NGAL and hepcidin levels in chronic kidney disease patients. *Renal failure*, 38(1), 35–39.

Awan, A. A., Walther, C. P., Richardson, P. A., Shah, M., Winkelmayer, W. C., & Navaneethan, S. D. (2021). Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 36(1), 129–136.

Babitt, J. L., & Lin, H. Y. (2012). Mechanisms of anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 23(10), 1631–1634.

Bailie, G. R., Larkina, M., Goodkin, D. A., Li, Y., Pisoni, R. L., Bieber, B., Mason, N., Tong, L., Locatelli, F., Marshall, M. R., Inaba, M., & Robinson, B. M. (2015). Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney international*, 87(1), 162–168.

Bataille, S., Pelletier, M., Sallée, M., Berland, Y., McKay, N., Duval, A., Gentile, S., Mouelhi, Y., Brunet, P., & Burtey, S. (2017). Indole 3-acetic acid, indoxyl sulfate and paracresyl-sulfate do not influence anemia parameters in hemodialysis patients. *BMC nephrology*, 18(1), 251.

Batchelor, E. K., Kapitsinou, P., Pergola, P. E., Kovesdy, C. P., & Jalal, D. I. (2020). Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 31(3), 456–468.

Besarab, A., Bolton, W. K., Browne, J. K., Egrie, J. C., Nissenson, A. R., Okamoto, D. M., Schwab, S. J., & Goodkin, D. A. (1998). The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *The New England journal of medicine*, 339(9), 584–590.

Bonomini, M., & Sirolli, V. (2003). Uremic toxicity and anemia. *Journal of nephrology*, 16(1), 21–28.

Bonomini, M., Del Vecchio, L., Sirolli, V., & Locatelli, F. (2016). New Treatment Approaches for the Anemia of CKD. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 67(1), 133–142.

Broers, N. J., Cuijpers, A. C., van der Sande, F. M., Leunissen, K. M., & Kooman, J. P. (2015). The first year on haemodialysis: a critical transition. *Clinical kidney journal*, 8(3), 271–277.

Brunelli, S. M., Joffe, M. M., Israni, R. K., Yang, W., Fishbane, S., Berns, J. S., & Feldman, H. I. (2008). History-adjusted marginal structural analysis of the association between hemoglobin variability and mortality among chronic hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 3(3), 777–782.

Castillo-Rodriguez, E., Fernandez-Prado, R., Martin-Cleary, C., Pizarro-Sánchez, M. S., Sanchez-Niño, M. D., Sanz, A. B., Fernandez-Fernandez, B., & Ortiz, A. (2017). Kidney Injury Marker 1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Chronic Kidney Disease. *Nephron*, 136(4), 263–267.

Charytan, D. M., Pai, A. B., Chan, C. T., Coyne, D. W., Hung, A. M., Kovesdy, C. P., Fishbane, S., & Dialysis Advisory Group of the American Society of Nephrology (2015). Considerations and challenges in defining optimal iron utilization in hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 26(6), 1238–1247.

Chen, N., Hao, C., Liu, B. C., Lin, H., Wang, C., Xing, C., Liang, X., Jiang, G., Liu, Z., Li, X., Zuo, L., Luo, L., Wang, J., Zhao, M. H., Liu, Z., Cai, G. Y., Hao, L., Leong, R., Wang, C., Liu, C., ... Yu, K. P. (2019). Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *The New England journal of medicine*, 381(11), 1011–1022.

Chen, N., Hao, C., Peng, X., Lin, H., Yin, A., Hao, L., Tao, Y., Liang, X., Liu, Z., Xing, C., Chen, J., Luo, L., Zuo, L., Liao, Y., Liu, B. C., Leong, R., Wang, C., Liu, C., Neff, T., Szczech, L., ... Yu, K. P. (2019). Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *The New England journal of medicine*, 381(11), 1001–1010.

Chiang, C. K., Tanaka, T., Inagi, R., Fujita, T., & Nangaku, M. (2011). Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 91(11), 1564–1571.

Covic, A., Jackson, J., Hadfield, A., Pike, J., & Siriopol, D. (2017). Real-World Impact of Cardiovascular Disease and Anemia on Quality of Life and Productivity in Patients with Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease. *Advances in therapy*, 34(7), 1662–1672.

Covic, A., Jackson, J., Hadfield, A., Pike, J., & Siriopol, D. (2017). Real-World Impact of Cardiovascular Disease and Anemia on Quality of Life and Productivity in Patients with Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease. *Advances in therapy*, 34(7), 1662–1672.

Chen, N., Hao, C., Liu, B. C., Lin, H., Wang, C., Xing, C., Liang, X., Jiang, G., Liu, Z., Li, X., Zuo, L., Luo, L., Wang, J., Zhao, M. H., Liu, Z., Cai, G. Y., Hao, L., Leong, R., Wang, C., Liu, C., ... Yu, K. P. (2019). Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *The New England journal of medicine*, 381(11), 1011–1022.

Coyne, D. W., Kapoian, T., Suki, W., Singh, A. K., Moran, J. E., Dahl, N. V., Rizkala, A. R., & DRIVE Study Group (2007). 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. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 18(3), 975–984.

Dallaglio, G., Law, E., & Means, R. T., Jr (2006). Heparin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations. *Blood*, 107(7), 2702–2704.

de Francisco, A. L., Stenvinkel, P., & Vaulont, S. (2009). Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness. *NDT plus*, 2(Suppl_1), i18–i26.

Drüeke, T. B., & Parfrey, P. S. (2012). Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s). *Kidney international*, 82(9), 952–960.

Feldman, H. I., Joffe, M., Robinson, B., Knauss, J., Cizman, B., Guo, W., Franklin-Becker, E., & Faich, G. (2004). Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 15(6), 1623–1632.

Feldman, H. I., Santanna, J., Guo, W., Furst, H., Franklin, E., Joffe, M., Marcus, S., & Faich, G. (2002). Iron administration and clinical outcomes in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 13(3), 734–744.

Fishbane, S. N., Singh, A. K., Cournoyer, S. H., Jindal, K. K., Fanti, P., Guss, C. D., Lin, V. H., Pratt, R. D., & Gupta, A. (2015). Ferric pyrophosphate citrate (Triferic™) administration via the dialysate maintains hemoglobin and iron balance in chronic hemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 30(12), 2019–2026.

Fishbane, S., & Spinowitz, B. (2018). Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 71(3), 423–435.

Fox, K. M., Yee, J., Cong, Z., Brooks, J. M., Petersen, J., Lamerato, L., & Gandra, S. R. (2012). Transfusion burden in non-dialysis chronic kidney disease patients with persistent anemia treated in routine clinical practice: a retrospective observational study. *BMC nephrology*, 13, 5.

Gaillard, C. A., Bock, A. H., Carrera, F., Eckardt, K. U., Van Wyck, D. B., Bansal, S. S., Cronin, M., Meier, Y., Larroque, S., Roger, S. D., & Macdougall, I. C. (2016). Hepcidin Response to Iron Therapy in Patients with Non-Dialysis Dependent CKD: An Analysis of the FIND-CKD Trial. *PloS one*, 11(6), e0157063.

Ganz T. (2003). Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, 102(3), 783–788.

Garlo, K., Williams, D., Lucas, L., Wong, R., Botler, J., Abramson, S., & Parker, M. G. (2015). Severity of Anemia Predicts Hospital Length of Stay but Not Readmission in Patients with Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Medicine*, 94(25), e964.

Gluba-Brzózka, A., Franczyk, B., Olszewski, R., & Rysz, J. (2020). The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 725.

Gómez-Ramírez, S., Brilli, E., Tarantino, G., & Muñoz, M. (2018). Sucrosomial® Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 11(4), 97.

Guo HJ, Tadi P. Biochemistry, *Ubiquitination*. [Updated 2022 Jan 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556052/>

Gupta, N., & Wish, J. B. (2017). Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 69(6), 815–826.

Hanna, R. M., Streja, E., & Kalantar-Zadeh, K. (2021). Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Advances in therapy*, 38(1), 52–75.

Kalantar-Zadeh, K., Brennan, M. L., & Hazen, S. L. (2006). Serum myeloperoxidase and mortality in maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 48(1), 59–68.

Kalantar-Zadeh, K., Regidor, D. L., McAllister, C. J., Michael, B., & Warnock, D. G. (2005). Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 16(10), 3070–3080.

Kalra, P. A., Bhandari, S., Saxena, S., Agarwal, D., Wirtz, G., Kletzmayer, J., Thomsen, L. L., & Coyne, D. W. (2016). A randomized trial of iron isomaltoside 1000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 31(4), 646–655.

Kaysen, G. A., Müller, H. G., Ding, J., & Chertow, G. M. (2006). Challenging the validity of the EPO index. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 47(1), 166.

Kaplan, J. M., Sharma, N., & Dikdan, S. (2018). Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. *International journal of molecular sciences*, 19(2), 389.

Kapoian, T., O'Mara, N. B., Singh, A. K., Moran, J., Rizkala, A. R., Geronemus, R., Kopelman, R. C., Dahl, N. V., & Coyne, D. W. (2008). Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 19(2), 372–379.

KDIGO. Use of ESAs and other agents to treat anemia in CKD. *Kidney Int. Sup.* 2012b, 2, 299–310.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 279–335. Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Anemia-Guideline-English.pdf>

Kim, T., Rhee, C. M., Streja, E., Obi, Y., Brunelli, S. M., Kovesdy, C. P., & Kalantar-Zadeh, K. (2017). Longitudinal trends in serum ferritin levels and associated factors in a national incident hemodialysis cohort. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 32(2), 370–377.

Koury, M. J., & Haase, V. H. (2015). Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nature reviews. Nephrology*, 11(7), 394–410.

Kshirsagar, A. V., Freburger, J. K., Ellis, A. R., Wang, L., Winkelmayer, W. C., & Brookhart, M. A. (2013). Intravenous iron supplementation practices and short-term risk of cardiovascular events in hemodialysis patients. *PloS one*, 8(11), e78930.

Lai, T. S., Hsu, C. C., Lin, M. H., Wu, V. C., & Chen, Y. M. (2022). Trends in the incidence and prevalence of end-stage kidney disease requiring dialysis in Taiwan: 2010-2018. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 121 Suppl 1, S5–S11.

Lee, G., Choi, S., Kim, K., Yun, J. M., Son, J. S., Jeong, S. M., Kim, S. M., & Park, S. M. (2018). Association of Hemoglobin Concentration and Its Change with Cardiovascular and All-Cause Mortality. *Journal of the American Heart Association*, 7(3), e007723.

Lewis, J. B., Sika, M., Koury, M. J., Chuang, P., Schulman, G., Smith, M. T., Whittier, F. C., Linfert, D. R., Galphin, C. M., Athreya, B. P., Nossuli, A. K., Chang, I. J., Blumenthal, S. S., Manley, J., Zeig, S., Kant, K. S., Olivero, J. J., Greene, T., Dwyer, J. P., & Collaborative Study Group (2015). Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 26(2), 493–503.

Locatelli, F., Bárány, P., Covic, A., De Francisco, A., Del Vecchio, L., Goldsmith, D., Hörl, W., London, G., Vanholder, R., Van Biesen, W., & ERA-EDTA ERBP Advisory Board (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 28(6), 1346–1359.

Lopez, A., Cacoub, P., Macdougall, I. C., & Peyrin-Biroulet, L. (2016). Iron deficiency anaemia. *Lancet (London, England)*, 387(10021), 907–916.

Macdougall, I. C. (2014). *Anaemia Management in Chronic Kidney Disease*. M. Harber (ed.), Practical Nephrology, 569, Springer-Verlag London.

Macdougall, I. C., Tucker, B., Thompson, J., Tomson, C. R., Baker, L. R., & Raine, A. E. (1996). A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney international*, 50(5), 1694–1699.

Macdougall, I. C., White, C., Anker, S. D., Bhandari, S., Farrington, K., Kalra, P. A., McMurray, J. J. V., Murray, H., Tomson, C. R. V., Wheeler, D. C., Winearls, C. G., Ford, I., & PIVOTAL Investigators and Committees (2019). Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *The New England journal of medicine*, 380(5), 447–458.

Menon, V., Greene, T., Wang, X., Pereira, A. A., Marcovina, S. M., Beck, G. J., Kusek, J. W., Collins, A. J., Levey, A. S., & Sarnak, M. J. (2005). C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney international*, 68(2), 766–772.

Muckenthaler, M. U., Rivella, S., Hentze, M. W., & Galy, B. (2017). A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*, 168(3), 344–361.

Ratcliffe, L. E., Thomas, W., Glen, J., Padhi, S., Pordes, B. A., Wonderling, D., Connell, R., Stephens, S., Mikhail, A. I., Fogarty, D. G., Cooper, J. K., Dring, B., Devonald, M. A., Brown, C., & Thomas, M. E. (2016). Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 67(4), 548–558.

Pergola, P. E., Spinowitz, B. S., Hartman, C. S., Maroni, B. J., & Haase, V. H. (2016). Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney international*, 90(5), 1115–1122.

Portolés, J., Gorriz, J. L., Rubio, E., de Alvaro, F., García, F., Alvarez-Chivas, V., Aranda, P., Martinez-Castelao, A., & NADIR-3 Study Group (2013). The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease. *BMC nephrology*, 14, 2.

Santiago, P. (2012). Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *The Scientific World Journal*, 2012, 846824.

Singh, A. K., Carroll, K., Perkovic, V., Solomon, S., Jha, V., Johansen, K. L., Lopes, R. D., Macdougall, I. C., Obrador, G. T., Waikar, S. S., Wanner, C., Wheeler, D. C., Więcek, A., Blackorby, A., Cizman, B., Cobitz, A. R., Davies, R., Dole, J., Kler, L., Meadowcroft, A. M., ... ASCEND-D Study Group (2021). Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *The New England journal of medicine*, 385(25), 2325–2335.

Singh, A. K., Carroll, K., McMurray, J. J. V., Solomon, S., Jha, V., Johansen, K. L., Lopes, R. D., Macdougall, I. C., Obrador, G. T., Waikar, S. S., Wanner, C., Wheeler, D. C., Więcek, A., Blackorby, A., Cizman, B., Cobitz, A. R., Davies, R., DiMino, T. L., Kler, L., Meadowcroft, A. M., ... ASCEND-ND Study Group (2021). Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. *The New England journal of medicine*, 385(25), 2313–2324.

Singh, A. K., Cizman, B., Carroll, K., McMurray, J. J. V., Perkovic, V., Jha, V., Johansen, K. L., Lopes, R. D., Macdougall, I. C., Obrador, G. T., Waikar, S. S., Wanner, C., Wheeler, D. C., Wiecek, A., Stankus, N., Strutz, F., Blackorby, A., Cobitz, A. R., Meadowcroft, A. M., Paul, G., ... Solomon, S. (2022). Efficacy and Safety of Daprodustat

for Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in Incident Dialysis Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*, 182(6), 592–602.

Singh, A. K., Szczech, L., Tang, K. L., Barnhart, H., Sapp, S., Wolfson, M., Reddan, D., & CHOIR Investigators (2006). Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *The New England journal of medicine*, 355(20), 2085–2098.

Solomon, S. D., Uno, H., Lewis, E. F., Eckardt, K. U., Lin, J., Burdmann, E. A., de Zeeuw, D., Ivanovich, P., Levey, A. S., Parfrey, P., Remuzzi, G., Singh, A. K., Toto, R., Huang, F., Rossert, J., McMurray, J. J., Pfeffer, M. A., & Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators (2010). Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 363(12), 1146–1155.

Spinowitz, B., Pecoits-Filho, R., Winkelmayr, W. C., Pergola, P. E., Rochette, S., Thompson-Leduc, P., Lefebvre, P., Shafai, G., Bozas, A., Sanon, M., & Krasa, H. B. (2019). Economic and quality of life burden of anemia on patients with CKD on dialysis: a systematic review. *Journal of medical economics*, 22(6), 593–604.

Stauer, M.E., Fan, T. (2014). Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS ONE*, 9, e84943.

Stauffer, M. E., & Fan, T. (2014). Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PloS one*, 9(1), e84943.

St Peter, W. L., Guo, H., Kabadi, S., Gilbertson, D. T., Peng, Y., Pendergraft, T., & Li, S. (2018). Prevalence, treatment patterns, and healthcare resource utilization in Medicare and commercially insured non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with and without anemia in the United States. *BMC nephrology*, 19(1), 67.

Tozoni, S. S., Dias, G. F., Bohnen, G., Grobe, N., Pecoits-Filho, R., Kotanko, P., & Moreno-Amaral, A. N. (2019). Uremia and Hypoxia Independently Induce Eryptosis and Erythrocyte Redox Imbalance. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 53, 794–804.

Tsubakihara, Y., Akizawa, T., Nangaku, M., Onoue, T., Yonekawa, T., Matsushita, H., Endo, Y., & Cobitz, A. (2020). A 24-Week Anemia Correction Study of Daprodustat in Japanese Dialysis Patients. *Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed*

journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy, 24(2), 108–114.

U.S. Food and Drug Administration. *FDA drug safety communication: modified dosing recommendations to improve the safe use of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in chronic kidney disease*. 2011. Available at:

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-modified-dosing-recommendations-improve-safe-use-erythropoiesis>

Wang, C., Graham, D. J., Kane, R. C., Xie, D., Wernecke, M., Levenson, M., MaCurdy, T. E., Houstoun, M., Ryan, Q., Wong, S., Mott, K., Sheu, T. C., Limb, S., Worrall, C., Kelman, J. A., & Reichman, M. E. (2015). Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated with Intravenous Iron Products. *JAMA*, 314(19), 2062–2068.

Wrighting, D. M., & Andrews, N. C. (2006). Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*, 108(9), 3204–3209.

Wu, I. W., Hsu, K. H., Sun, C. Y., Tsai, C. J., Wu, M. S., & Lee, C. C. (2014). Oral adsorbent AST-120 potentiates the effect of erythropoietin-stimulating agents on Stage 5 chronic kidney disease patients: a randomized crossover study. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 29(9), 1719–1727.

Yilmaz, M. I., Solak, Y., Covic, A., Goldsmith, D., & Kanbay, M. (2011). Renal anemia of inflammation: the name is self-explanatory. *Blood purification*, 32(3), 220–225.