



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αναιμία στην αιμοκάθαρση και την περιτοναϊκή κάθαρση

Δήμητρα Χριστοδούλου

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος, 2024



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE**



**MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»**

MASTER THESIS

Anemia in hemodialysis and peritoneal dialysis

Dimitra Xristodoulou

Examination Committee:

- Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly, Supervisor
- Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology – Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly
- Liakopoulos Vasilios, Professor Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, January, 2024

Υπεύθυνη Δήλωση του Συντάκτη

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια στην οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Περίληψη

Η αναιμία είναι μία σοβαρή και συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή σε περιτοναϊκή κάθαρση, και σχετίζεται με μειωμένη ποιότητα ζωής και αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η εισαγωγή παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης έχει σημειώσει σημαντικά βελτιωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αποτελέσματα. ωστόσο, έχει αναφερθεί σε αρκετές μελέτες ότι η υπερβολική διόρθωση της αναιμίας και η μαζική χρήση των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης μπορεί να προκαλέσει καρδιαγγειακή νόσο και, κατά συνέπεια, να επιδεινώσει την πρόγνωση των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης. Ως εκ τούτου, έχει αναγνωριστεί ευρέως ότι οι μεγάλες δόσεις παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Επίσης, ένας αριθμός παραγόντων μπορεί να επηρεάσει την απόκριση στους παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης, με την ανεπάρκεια σιδήρου, την απόκρυφη απώλεια αίματος, την λοίμωξη, τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, την ανεπαρκή δόση κάθαρσης και τον υπερπαραθυρεοειδισμό, να αποτελούν τους πιο κοινούς παράγοντες σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης. Από την άλλη πλευρά, είναι γνωστό ότι η χρησιμοποίηση του σιδήρου αναστέλλεται υπό παθολογικές καταστάσεις, όπως η χρόνια φλεγμονή, με αποτέλεσμα την αντίσταση των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης. Μία νέα κατηγορία θεραπευτικών παραγόντων για την αντιμετώπιση της αναιμίας, οι αναστολείς της προλυλ – υδροξυλάσης του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα έχει επιδείξει ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης. Τα εν λόγω μόρια, αναστέλλουν το αποικοδομητικό ένζυμο και διεγείρουν την παραγωγή ενδογενούς ερυθροποιητίνης.

Λέξεις κλειδιά: αναιμία, αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση, χρόνια νεφρική νόσος, νεφρική νόσος τελικού – σταδίου

Abstract

Anemia is a serious and common complication in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis, and is associated with reduced quality of life and increased morbidity and mortality. The introduction of erythropoiesis-stimulating agents has markedly improved hemoglobin levels and outcomes. However, it has been reported in several studies that overcorrection of anemia and massive use of erythropoiesis-stimulating agents may cause cardiovascular disease and, consequently, worsen the prognosis of patients undergoing dialysis therapy. Therefore, it is widely recognized that large doses of erythropoiesis-stimulating agents should be used with caution. Also, a number of factors can affect the response to erythropoiesis-stimulating agents, with iron deficiency, occult blood loss, infection, inflammation, oxidative stress, insufficient clearance dose, and hyperparathyroidism being the most common factors in all patients undergoing dialysis therapy. On the other hand, it is known that iron utilization is inhibited under pathological conditions, such as chronic inflammation, resulting in the resistance of erythropoiesis-stimulating factors. A new class of therapeutic agents for the treatment of anemia, the hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors have demonstrated beneficial treatment effects in patients undergoing dialysis therapy. These molecules inhibit the degrading enzyme and stimulate the production of endogenous erythropoietin.

Key words: anemia, hemodialysis, peritoneal dialysis, chronic kidney disease, end-stage renal disease

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Ρύθμιση του HIF υπό φυσιολογικές συνθήκες, φαρμακολογικές επιδράσεις των HIF – PHIs και υποξικές καταστάσεις (Portoles et al., 2021).	8
Εικόνα 2: Μοντέλο της φυσιολογίας της CKD – αναιμίας και των δυνητικών θεραπειών της (Portoles et al., 2021).	10
Εικόνα 3: Χρονικές τάσεις στην συνταγογραφούμενη δόση ESA και στο επίπεδο αιμοσφαιρίνης μεταξύ ασθενών που υποβάλλονταν σε HD και αντιμετωπίζονταν με ESAs (Hasegawa, Koiwa and Akizawa, 2018).....	19
Εικόνα 4: Πιθανές στρατηγικές για στόχευση της ανεπάρκειας σιδήρου και ρύθμιση των μονοπατιών για την προαγωγή της απελευθέρωσης σιδήρου από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και την απορρόφηση του διαιτητικού σιδήρου από το δωδεκαδάκτυλο στοχεύοντας τη βιολογική δραστηριότητα του βασικού ρυθμιστή ηψιδίνης ή / και των κυτοκινών για την αύξηση της απελευθέρωσης του σιδήρου από τα μακροφάγα και την μετεγκατάστασή του για ερυθροποίηση (Zeidan and Bhandari, 2017)	39

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Σύνοψη των βασικών συστάσεων των πιο πρόσφατων κατευθυντήριων οδηγιών για την αναιμία (Portoles et al., 2021).	13
Πίνακας 2: Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά και τρέχουσα γνώση των διαφορετικών HIF – PHIs (Portoles et al., 2021).....	16
Πίνακας 3: Περίληψη πρόσφατων μορίων για τη θεραπεία της αναιμίας (Zeidan and Bhandari, 2017).	48

Κατάλογος Συντομογραφιών

AGEs	Advanced Glycation End – Products
BMP6	Bone Morphogenetic Protein – 6
CBP	CREB – Binding Protein
CERA	Continuous Erythropoietin Receptor Activator
CHr	Hemoglobin Content of Reticulocytes
CI	Confidence Interval
CKD	Chronic Kidney Disease
CQI	Continuous Quality Improvement
CRP	C – Reactive Protein
DD	Dialysis – Dependent
DOOPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
DPO	Darbepoetin
EBPG	European Best Practice Guidelines
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EPO	Endogenous Erythropoietin
ERFE	Erythroferrone
ERI	EPO Resistance Index
ESAs	Erythropoiesis Stimulating Agents
ESKD	End – Stage Kidney Disease
FDA	Food and Drug Administration
FIH	Factor – Inhibiting HIF
FIND – CKD	Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency Anemia
GDPs	Glucose Degradation Products
Hb	Hemoglobin
HD	Hemodialysis
HIF – PHIs	Hypoxia – Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors
HIF	Hypoxia – Inducible Factor
HIP	Heme Iron Polypeptides

HR	Hazard Ratio
HRC	Hypochromic Red Cells
HRE	Hypoxia Response Elements
IDA	Iron Deficiency Anemia
IL	Interleukin
iPS	Human – induced Pluripotent Stem cells
IV	Intravenous
JPDR	Japanese Renal Data Registry
KDIGO	Kidney Disease : Improving Global Outcome
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LMW – ID	Low – Molecular Weight Iron Dextran
MCP – 1	Monocyte Chemoattractant Protein – 1
MCs	Mesothelial Cells
NDD	Non – Dialysis Dependent
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
ORs	Odds Ratios
PD	Peritoneal Dialysis
PHD	Prolyl Hydroxylase Domain
PIVOTAL	Proactive IV Iron Therapy in Dialysis Patients
pVHL	Von Hippel Lindau
RAASI	Renin – Angiotensin – Aldosterone System Inhibitors
RBCs	Red Blood Cells
RCT	Randomized Controlled Trial
REVOKE	Randomized Trial to Evaluate IV and Oral Iron in Chronic Kidney Disease
rhuEPO	Recombinant human EPO
ROS	Reactive Oxygen Species
RR	Relative Risk
RRT	Renal Replacement Therapy
SD	Standard Deviation
SF	Serum Ferritin

SFP	Soluble Ferric Pyrophosphate
shRNA	Small Hairpin RNA
siRNA	Small Interfering RNA
TGF – β	Transforming Growth Factor – Beta
TNF – α	Tumor Necrosis Factor – α
TREAT	Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy
TSAT	Transferrin Saturation
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Περιεχόμενα

Περίληψη	iv
Abstract	v
Κατάλογος Εικόνων	vi
Κατάλογος Πινάκων	vii
Κατάλογος Συντομογραφιών	viii
Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 1 ^ο : Αναιμία στη χρόνια νεφρική νόσο	4
1.1 Επιδημιολογία της αναιμίας στη χρόνια νεφρική νόσο	4
1.2 Φυσιοπαθολογία της αναιμίας στη χρόνια νεφρική νόσο	6
1.2.1 Σύστημα επαγόμενου από την υποξία παράγοντα	6
1.2.2 Παραγωγή EPO στη χρόνια νεφρική νόσο	9
1.2.3 Μεταβολισμός σιδήρου	11
1.3 Τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής της αναιμίας στη χρόνια νεφρική νόσο	13
1.4 Θεραπεία της αναιμίας στη χρόνια νεφρική νόσο	14
1.4.1 Διεγερτικοί παράγοντες ερυθροποίησης	14
1.4.2 Συμπλήρωμα σιδήρου	14
1.4.3 Αναστολείς προλυλ – υδροξυλάσης HIF – 1	15
Κεφάλαιο 2 ^ο : Αναιμία στην αιμοκάθαρση	17
2.1 Χρονική πορεία θεραπείας νεφρικής αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	17
2.2 Βέλτιστος στόχος επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	19
2.3 Χορήγηση ερυθροποιητίνης για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	22
2.4 Χορήγηση συμπληρωμάτων για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	24
2.5 Χρήση προγράμματος για τη διαχείριση της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	25
2.6 Υπό – απόκριση των ESAs σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	26
2.7 Σωστή χρήση προετοιμασίας σιδήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	28
2.8 Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	31
Κεφάλαιο 3 ^ο : Αναιμία στην περιτοναϊκή κάθαρση	34
3.1 Λόγοι αντιμετώπισης της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση	34

3.2 Παράγοντες που συμβάλλουν στην αναιμία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση	35
3.3 Χρόνος αντιμετώπισης της έλλειψης σιδήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση	37
3.4 Τρόποι αντιμετώπισης της έλλειψης σιδήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση	38
3.5 Τρόπος χορήγησης – εγχύσεις – συνολική δόση.....	41
3.6 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του σιδήρου	43
3.6.1 Κίνδυνος λοιμώξεων.....	44
3.6.2 Οξειδωτικό στρες.....	45
3.5 Μελλοντικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση	46
Συζήτηση – Συμπεράσματα	50
Βιβλιογραφία.....	52

Εισαγωγή

Η ερυθροποίηση ρυθμίζεται από την ερυθροποιητίνη που παράγεται από τα στρωματικά κύτταρα κοντά στο εγγύς σωληνάριο του νεφρού. Η αναιμία είναι μία συχνή επιπλοκή στη χρόνια νεφρική νόσο, η οποία προκαλείται από την σχετική ανεπάρκεια της έκκρισης ενδογενούς ερυθροποιητίνης (Nangaku and Echardt, 2006), και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, καθώς και με μειωμένη ποιότητα ζωής. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αναιμία που σχετίζεται με τη χρόνια νεφρική νόσο είναι ποικίλοι και πολύπλοκοι, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνουν την απόλυτη ή / και λειτουργική έλλειψη σιδήρου, την μείωση της παραγωγής ενδογενούς ερυθροποιητίνης και τη φλεγμονή, παράλληλα με αύξηση των επιπέδων εψιδίνης (Portoles et al., 2021). Σε γενικές γραμμές, η νεφρική αναιμία εμφανίζεται όταν ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι μικρότερος από 60 mL / min (Astor et al., 2002), και αναφέρεται ότι περισσότερο από το 90% των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης λιγότερο από 30 mL / min παρουσιάζουν νεφρική αναιμία (Kazmi et al., 2001).

Μέχρι τη δεκαετία του 1980, η θεραπεία για τη νεφρική αναιμία περιοριζόταν στη χορήγηση ενός σκευάσματος σιδήρου, βιταμινών και μία πρωτεϊνικής αναβολικής ορμόνης, παράλληλα με μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων, εάν οι άλλες θεραπείες αποτύγχαναν να επιτύχουν επαρκή απόκριση. Ωστόσο, οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων ενείχαν διάφορες επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής αντισωμάτων έναντι των ερυθρών αιμοσφαιρίων, του κινδύνου μόλυνσης (για παράδειγμα ιογενής ηπατίτιδα) και της υπερφόρτωσης σιδήρου, μεταξύ άλλων (Hasegawa, Koiwa and Akizawa, 2018). Από τα τέλη της δεκαετίας του 1980, η διαθεσιμότητα των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης έφερε επανάσταση στη διαχείριση της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πλέον, η αντιμετώπιση των ασθενών έγκειται στη χορήγηση από του στόματος ή ενδοφλέβια συμπληρώματα σιδήρου, καθώς και διεγερτικών παραγόντων ερυθροποίησης. Εντούτοις, έχει βρεθεί μία συσχέτιση μεταξύ αυτών των παρεμβάσεων και διαφόρων κινδύνων, ορισμένες φορές είναι ανεπαρκώς αποτελεσματικές. Τα τελευταία χρόνια, έχει σημειωθεί πρόοδος στη θεραπεία της αναιμίας που σχετίζεται με τη χρόνια νεφρική νόσο, δημιουργώντας μεγάλες προσδοκίες. Από τη μία πλευρά, αναπτύχθηκε μία νέα οικογένεια φαρμακευτικών παραγόντων, οι αναστολείς της προλιν – υδροξυλάσης του

επαγόμενου από την υποξία παράγοντα, οι οποίοι προάγουν την αύξηση της παραγωγής ενδογενούς ερυθροποιητίνης, βελτιώνουν τη διαθεσιμότητα του σιδήρου και μειώνουν τα επίπεδα επιδείνωσης. Από την άλλη πλευρά, πρόσφατες κλινικές δοκιμές έχουν διερευνήσει σημαντικές πτυχές της συμπλήρωσης σιδήρου (Portoles et al., 2021). Εντούτοις, μέχρι σήμερα, εξακολουθούν να υπάρχουν ερωτήματα σχετικά με το κατάλληλο επίπεδο – στόχο αιμοσφαιρίνης, τη σωστή χρήση των σκευασμάτων σιδήρου και της υποαπόκριση των διεγερτικών παραγόντων ερυθροποίησης, μεταξύ άλλων (Hasegawa, Koiwa and Akizawa, 2018).

Ακόμη και η έγκαιρη θεραπεία της αναιμίας δεν μπορεί να μειώσει κάποιες από τις επιπλοκές της, όπως τις καρδιαγγειακές παθήσεις (Drueke et al., 2006). Πρόσθετα στις καρδιαγγειακές επιπλοκές, υπάρχουν πολλές άλλες επιπλοκές, όπως νευρικές διαταραχές ή διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. Αν και η αναιμία έχει σοβαρές παρενέργειες σε πολλά συστήματα του σώματος, οι οποίες στη συνέχεια επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, η σημασία της διαχείρισης και της θεραπείας δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή (Ghaderian et al., 2015; Mousavi, Soleimani and Mousavi, 2014). Ως αναιμία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης (αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση) ορίζεται η τιμή του αιματοκρίτη μικρότερη από 33% ή το επίπεδο αιμοσφαιρίνης μικρότερο από 11 g / dL. Ένας από τους πιο σημαντικούς στόχους της θεραπείας κάθαρσης είναι η αφαίρεση, η απομάκρυνση και η εξάλειψη των τοξικών ουσιών από το αίμα. Μεταξύ αυτών, οι ουραιμικές τοξίνες είναι από τις πιο επιβλαβείς ουσίες που έχουν βλαβερές συνέπειες στον ανθρώπινο οργανισμό. Εξαιτίας αυτών των επιβλαβών επιδράσεων, παρατηρείται αύξηση στη χρήση νεότερων μεθόδων κάθαρσης (Pandolfi et al., 2007).

Η αναιμία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο παρουσιάζει μία γραμμική σχέση με τη βαρύτητα της νεφρικής λειτουργίας (Cohen et al., 2007). Υπάρχουν διάφορες αιτίες για την αυξημένη επίπτωση της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, όπως η μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης, το ανεπαρκές επίπεδο σιδήρου στον οργανισμό και η μειωμένη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (Floris et al., 2011). Έχει βρεθεί ότι, η παρουσία ουραιμικών τοξινών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο επιταχύνει την ταχύτητα καταστροφής της κυτταρικής μεμβράνης και αλλάζει τη λειτουργία των κυττάρων. Αντίθετα, η μείωση των επιπέδων αυτών των τοξινών στον ορό μπορεί να μειώσει τον ρυθμό κυτταρικής βλάβης (Floris et al., 2011; Piroddi et al., 2007). Επιπλέον, η παρουσία φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η

ιντερλευκίνη – 1, η ιντερλευκίνη – 6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου – άλφα, μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή του κυτταρικού κύκλου και της ερυθροποίησης και να αυξήσει την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι ουραιμικές τοξίνες μπορούν να επιδεινώσουν επίσης την σοβαρότητα της μικροφλεγμονής και να επηρεάσουν την επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η θεραπεία κάθαρσης μπορεί να βελτιώσει την ερυθροποίηση και να αυξήσει τη διάρκεια ζωής των ερυθρών κυττάρων. Επίσης, εξαλείφει και μειώνει τα επίπεδα παραπροϊόντων στο πλάσμα και κατά επέκταση τα επίπεδα ουραιμικών τοξινών και φλεγμονωδών κυτοκινών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Kanbay et al., 2010).

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία είχε ως στόχο να ανασκοπήσει την τρέχουσα γνώση της παθοφυσιολογίας της αναιμίας που σχετίζεται με τη χρόνια νεφρική νόσο, τις τρέχουσες και μελλοντικές θεραπείες και τις τάσεις στη διαχείριση ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση. Επιπλέον, περιλαμβάνεται μία μελλοντική προοπτική σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της προλυλ – υδροξυλάσης του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα για την αντιμετώπιση της νεφρικής αναιμίας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Κεφάλαιο 1^ο: Αναιμία στη χρόνια νεφρική νόσο

1.1 Επιδημιολογία της αναιμίας στη χρόνια νεφρική νόσο

Η αναιμία είναι μια συχνή επιπλοκή στη χρόνια νεφρική νόσο¹ και σχετίζεται με δυσμενή νεφρική επιβίωση (Minutolo et al., 2012), μειωμένη ποιότητα ζωής (Lefebvre et al., 2006), αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα (Kovesdy et al., 2006) και υψηλότερο κόστος (Nissenson et al., 2005). Πολλές μελέτες που έχουν διεξαχθεί έχουν δώσει βάση στον επιπολασμό της αναιμίας σε μη – εξαρτημένη από θεραπεία κάθαρσης CKD² και έχουν αναφέρει μεταβλητά ποσοστά επίπτωσης της αναιμίας που αγγίζουν έως και το 60%. Η επίπτωση της αναιμίας είναι πιο υψηλή και η αναιμία είναι πιο σοβαρή καθώς ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης³ μειώνεται. Μια ανάλυση συγχρονικών δεδομένων από την Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής⁴ (2007 – 2008, 2009 – 2010) αποκάλυψε ότι η επίπτωση της αναιμίας ήταν 2 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με CKD, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (15,4% έναντι 7,6). Επίσης η ανάλυση έδειξε ότι ο επιπολασμός της αναιμίας αυξάνονταν με την πρόοδο της CKD: 8,4% (στάδιο I) έως 53,4% (στάδιο V) (Stauffer & Fan, 2014). Ομοίως, σε πιο πρόσφατο έγγραφο από την Κοινοπραξία Πρόγνωσης της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (CKD Prognosis Consortium) βρέθηκαν παρόμοια αποτελέσματα. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση της αναιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ανεξαρτήτου του eGFR και της λευκωματουρίας (Inker et al., 2019).

Σχετικά με τη νέο - εμφανιζόμενη αναιμία, η μελέτη NADIR – 3, που παρακολούθησε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου III χωρίς αναιμία κατά τη διάρκεια 3 ετών, υπολόγισε ετήσιο επιπολασμό της αναιμίας της τάξης του 11% τον πρώτο χρόνο, 20% τον δεύτερο χρόνο και 26% τον τρίτο χρόνο. Επιπλέον δείχθηκε ότι, ασθενείς με προχωρημένη αναιμία και CKD σταδίου 4 – 5, παρουσίαζαν υψηλότερα ποσοστά μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων (16,4 έναντι 7,2%), νοσηλείας (31,4 έναντι 16,1%) και θνησιμότητας (10,3 έναντι 6,6%) (Portoles et al., 2013).

¹ Chronic Kidney Disease, CKD

² Non – Dialysis Dependent, NDD

³ estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR

⁴ National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES

Σημαντικές διαμάχες και μεταβλητές κατευθυντήριες συστάσεις παρατηρούνται στη διαχείριση της αναιμίας στη CKD. Ωστόσο, λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει αυτό το ζήτημα. Η Ιταλική μελέτη παρατήρησης αξιολόγησε τη διαχείριση της αναιμίας μεταξύ 755 ασθενών με NDD – CKD με μέσο eGFR $27,5 \pm 10$ mL / min / $1,73$ m². Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο επιπολασμός της σοβαρής και ήπιας αναιμίας ήταν 18 και 44%, αντίστοιχα, και παρέμεινε αμετάβλητος τον 6^ο μήνα (19,3 και 43,2%) (Minutolo et al., 2013). Μια πρόσφατη ανάλυση παρατήρησης από τη Σουηδία αξιολόγησε την επιδημιολογία και τα πρότυπα θεραπείας ενηλίκων ασθενών με CKD, που παραπέμφθηκαν σε νεφρολογικές μονάδες, κατά το 2015. Μεταξύ 14,415 ασθενών (NDD 11,370, εξαρτημένοι από θεραπεία κάθαρσης⁵ 3,045), η αναιμία εμφανίστηκε στο 60% των ασθενών με NDD και στο 93% των ασθενών με DD. Δείχθηκε ότι, οι DD ασθενείς χρησιμοποιούσαν περισσότερους παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης⁶ (82% έναντι 24%) και σίδηρο (62% έναντι 21%), σε σύγκριση με τους NDD ασθενείς. Οι προβλεπόμενες δόσεις ESA ήταν χαμηλές έως μέτριες (μέση τιμή 48,2 IU / kg / εβδομάδα [NDD], 78,6 IU / kg / εβδομάδα [DD]). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ESA, το 6 – 21% είχε αιμοσφαιρίνη⁷ >13 g / dL και το 2 – 6% είχε Hb < 9 mg / L. Η φλεγμονή (C – αντιδρώσα πρωτεΐνη⁸ > 5 mg / L) ήταν εξαιρετικά επικρατής και σχετίστηκε με αντίσταση και υψηλότερες δόσεις ESA (> 88 IU / kg / εβδομάδα, αλλά όχι με τη χρήση σιδήρου. Πρόσθετα, οι υψηλότερες δόσεις ESA σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (Evans et al., 2020). Μία πολυκεντρική συγχρονική μελέτη από την Ιρλανδία παρουσίασε επίσης εμφανή μεταβλητότητα στην εφαρμογή διαφορετικών κατευθυντήριων οδηγιών και έδειξε υψηλά ποσοστά αναιμίας (21 – 63%, ανάλογα με το στάδιο της CKD), χαμηλά ποσοστά δοκιμών για έλλειψη σιδήρου (45% αναιμικών ασθενών) και χαμηλή εφαρμογή θεραπευτικών παρεμβάσεων (86% ασθενών με επιβεβαιωμένη ανεπάρκεια σιδήρου) (Stack et al., 2018).

⁵ Dialysis – Dependent, DD

⁶ Erythropoiesis Stimulating Agents, ESAs

⁷ Hemoglobin, Hb

⁸ C – Reactive Protein, CRP

1.2 Φυσιοπαθολογία της αναιμίας στη χρόνια νεφρική νόσο

Οι μηχανισμοί της αναιμίας στη CKD είναι πολυπαραγοντικοί. Η προοδευτική μείωση των επιπέδων της ενδογενούς ερυθροποιητίνης⁹ θεωρείται ότι διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο. Ωστόσο, έχουν περιγραφεί πρόσθετοι παράγοντες που συμβάλλουν στην αναιμία σε ασθενείς με CKD, όπως η απόλυτη ανεπάρκεια σιδήρου λόγω απώλειας αίματος ή η μειωμένη απορρόφηση σιδήρου, η μη – αποτελεσματική χρήση αποθεμάτων σιδήρου λόγω αυξημένων επιπέδων εψιδίνης, η συστηματική φλεγμονή λόγω CKD και συνοδών νοσημάτων, η μειωμένη απόκριση του μυελού των οστών στην EPO λόγω ουραιμικών τοξινών, η μειωμένη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή οι ελλείψεις βιταμίνης B₁₂ ή φολικού οξέος (KDIGO Anemia Working Group, 2012).

1.2.1 Σύστημα επαγόμενου από την υποξία παράγοντα

Η EPO είναι μια γλυκοπρωτεΐνη (30,4 kDa) που συνδέεται με τον υποδοχέα της στην επιφάνεια των ερυθροειδών προγονικών κυττάρων κυρίως στο μυελό των οστών, και χρησιμεύει ως βασικό ερέθισμα για τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η EPO παράγεται κυρίως από τα νεφρικά κύτταρα και σε πολύ μικρότερη αναλογία, από τα ηπατικά κύτταρα, ως απόκριση σε αλλαγές στην τάση οξυγόνου των ιστών (Pan et al., 2011). Η παραγωγή της EPO ελέγχεται σε μεταγραφικό επίπεδο. Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που ρυθμίζουν την έκφραση του είναι ο επαγόμενος από την υποξία παράγοντας¹⁰ (Portoles et al., 2021).

Η δραστηριότητα του HIF – 1 εξαρτάται από τα επίπεδα οξυγόνου στους ιστούς (Portoles et al., 2021). Πιο αναλυτικά, υπό συνθήκες υποξίας ή αναιμίας, ο HIF – 1 συνδέεται με το γονίδιο EPO και ενεργοποιεί την έκφρασή του. Ο HIF – 1 αποτελείται από δύο υπομονάδες, HIF – 1α και HIF – 1β. Η HIF – 1β εκφράζεται συστατικά ενώ η HIF – 1α υπό φυσιολογικές συνθήκες απουσιάζει. Εντούτοις, σε περιβάλλον με χαμηλή τάση οξυγόνου, παρατηρείται συσσώρευση και μετατόπιση της HIF – 1α στον πυρήνα, όπου συνδέεται με την HIF – 1β. Στη συνέχεια, το

⁹ Endogenous Erythropoietin, EPO

¹⁰ Hypoxia – Inducible Factor, HIF

ετεροδιμερές HIF – 1αβ δεσμεύεται σε αλληλουχίες DNA (στοιχεία απόκρισης στην υποξία¹¹), υπέρ – ή υπό – ρυθμίζοντας την έκφρασης διαφόρων ευαίσθητων στην υποξία γονιδίων. Ο σκοπός αυτής της απόκρισης είναι η βελτίωση της παροχής και η μείωση της κατανάλωσης οξυγόνου και η προστασία από κυτταρική βλάβη. Μεταξύ αυτών των ευαίσθητων στην υποξία γονιδίων είναι το γονίδιο EPO, το οποίο ενεργοποιείται και οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή EPO. Λοιπά γονίδια που υποβάλλονται σε μεταγραφική υπέρ – ρύθμιση από το σύμπλεγμα HIF είναι αυτά που κωδικοποιούν την τρανσφερίνη, τον υποδοχέα EPO και τρανσφερίνης, την ενδοθηλίνη – 1 και τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα¹² (Portoles et al., 2021). Πρόσφατες εργασίες το έχουν δείξει ότι οι μεταγραφικοί παράγοντες HIF είναι βασικά στοιχεία στον έλεγχο του μεταβολισμού και της λειτουργίας των κυττάρων (Marsch et al., 2016; Palazon et al., 2014).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η HIF – 1α αποικοδομείται. Για αυτό το σκοπό, η HIF – 1α υδροξυλιώνεται σε δύο υπολείμματα προλίνης. Η υδροξυλίωση πραγματοποιείται με ειδικά ένζυμα που ονομάζονται ένζυμα περιοχής προλιν – υδροξυλάσης¹³ που χρειάζονται ως συν – παράγοντες την παρουσία οξυγόνου, σιδήρου και 2 – οξογλουταρικού. Έχουν περιγραφεί τρεις μορφές: PHD1, PHD2, PHD3. Η PHD2 είναι η κύρια ισομορφή που ρυθμίζει τη δραστηριότητα του HIF (Vogel et al., 2010). Από την στιγμή που η HIF – 1α υδροξυλιωθεί, η λιγάση ουβικιτίνης E3 von Hippel Lindau¹⁴ (pVHL) δεσμεύει την HIF – 1α και στοχεύει σε πρωτεασωματική αποικοδόμηση. Αντίθετα, υπό χαμηλή τάση οξυγόνου αποτρέπει η δράση των PHDs, επιτρέποντας τη σταθεροποίηση της HIF – 1α και την μετατόπισή της στον πυρήνα (Eckardt, 2019; West, 2017). Αυτό το μονοπάτι είναι ο στόχος των αναστολέων του HIF¹⁵ (Εικόνα 1).

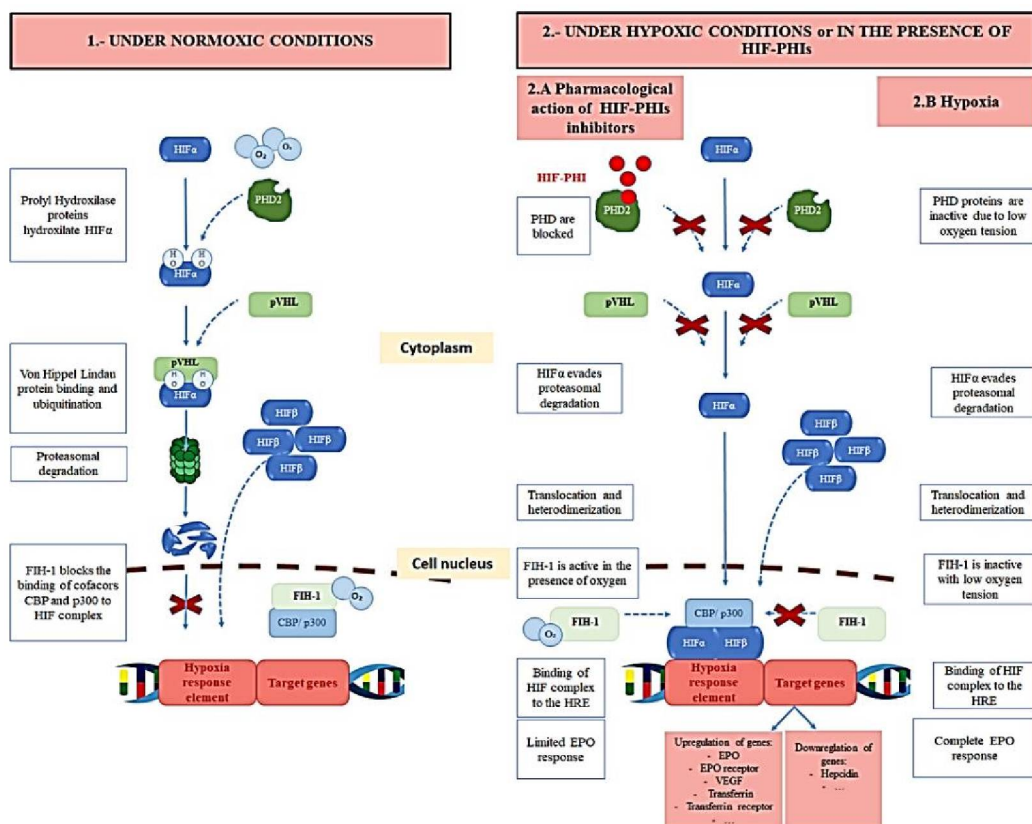
¹¹ Hypoxia Response Elements, HRE

¹² Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF

¹³ Prolyl Hydroxylase Domain, PHD

¹⁴ Von Hippel Lindau, pVHL

¹⁵ Hypoxia – Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors, HIF – PHIs



Εικόνα 1: Ρύθμιση του HIF υπό φυσιολογικές συνθήκες, φαρμακολογικές επιδράσεις των HIF – PHIs και υποξικές καταστάσεις (Portoles et al., 2021).

Η δραστηριότητα του HIF ρυθμίζεται επίσης μέσω της υδροξυλίωσης σε ένα καρβοξυτελικό υπόλειμμα ασπαργίνης της HIF – 1α από τον παράγοντα αναστολής του HIF¹⁶ (FIH) (Lando et al., 2002). Η υδροξυλίωση της HIF – 1α συμβαίνει με φυσιολογικά επίπεδα οξυγόνου και μειώνει τη μεταγραφική δραστηριότητα, καθώς αποτρέπει την στρατολόγηση μεταγραφικών συν – ενεργοποιητών, όπως το p300 ή την πρωτεΐνη δέσμευσης CREB¹⁷, που χρειάζονται για την μετενεργοποίηση γονιδίων που ανταποκρίνονται στην υποξία (Chan et al., 2016). Επιπλέον, η αγγειοτενσίνη II, η οποία συχνά είναι αυξημένη σε ασθενείς με CKD, αυξάνει την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου¹⁸, που οδηγεί σε αναστολή των ενζύμων PHD, και ως εκ τούτου, σε αύξηση των επιπέδων EPO (Page et al., 2008).

¹⁶ Factor – Inhibiting HIF, FIH

¹⁷ CREB – Binding Protein, CBP

¹⁸ Reactive Oxygen Species, ROS

1.2.2 Παραγωγή EPO στη χρόνια νεφρική νόσο

Σε ασθενείς με CKD, τα επίπεδα της EPO είναι ανεπαρκώς χαμηλά συναρτήσει του βαθμού αναιμίας. Η ανεπάρκεια EPO ξεκινά νωρίς στην πορεία της CKD, αλλά καθίσταται πιο σοβαρή όταν ο eGFR πέσει κάτω από τα 30 ml / min / 1,73 m² (Fehr et al., 2004). Η ανεπάρκεια EPO μπορεί να προκληθεί από μείωση της παραγωγής EPO και / ή από σφάλματα στην ανίχνευσή της. Η CKD συσχετίζεται με αλλαγή στην παροχή οξυγόνου στα νεφρά λόγω της μειωμένης ροής αίματος. Ως συνέπεια, παρατηρείται συνεχής ενεργοποίηση των ενζύμων PHD, μη – σχηματισμός του ετεροδιμερούς HIF και μη – ενεργοποίηση του γονιδίου EPO (Wenger and Hoogewijs, 2010).

Έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι η επαγόμενη από υποξία παραγωγή EPO αναστέλλεται από ορισμένες φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη – 1α¹⁹, η IL – 1β, ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας – βήτα²⁰ και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου – α²¹. Είναι γνωστό ότι η CKD οδηγεί σε αύξηση της φλεγμονής και των μορίων ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού, που αναστέλλουν την επαγόμενη από υποξία παραγωγή EPO (Amdur et al., 2016). Ωστόσο, αυτός ο μηχανισμός παραγωγής EPO φαίνεται να αμβλύνεται παρά να καταργείται σε ορισμένους ασθενείς με CKD, καθώς υπό ορισμένες συνθήκες (για παράδειγμα, υψηλό υψόμετρο, αιμορραγία) είναι ικανοί να παράγουν πρόσθετη ενδογενή EPO στα νεφρά και το ήπαρ τους. Ειδικότερα έχει δειχθεί ότι, ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπείακάθαρσης και ζούσαν σε μεγαλύτερο υψόμετρο απαιτούσαν χαμηλότερες δόσεις ανασυνδυασμένης ανθρώπινης EPO²²(rhuEPO) (Brookhart et al., 2008).

Σε ορισμένους ασθενείς με CKD υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστεί επίσης λειτουργική ανεπάρκεια ή αντίσταση στην EPO, όπου το φυσιολογικό εύρος των επιπέδων EPO συνυπάρχει με χαμηλά επίπεδα Hb (Wagner et al., 2011), υποδεικνύοντας μία άμβλυνση της απόκρισης του μυελού των οστών σε ενδογενή και εξωγενή EPO. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την αντίσταση στην EPO είναι διάφοροι και περιλαμβάνουν κυρίως προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (απόπτωση ή / και άμεση τοξική επίδραση σε ερυθροειδή προγονικά κύτταρα) (Ganz, 2019; Libregts et al., 2019). Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες πιστεύεται ότι υπό – ρυθμίζουν επίσης την

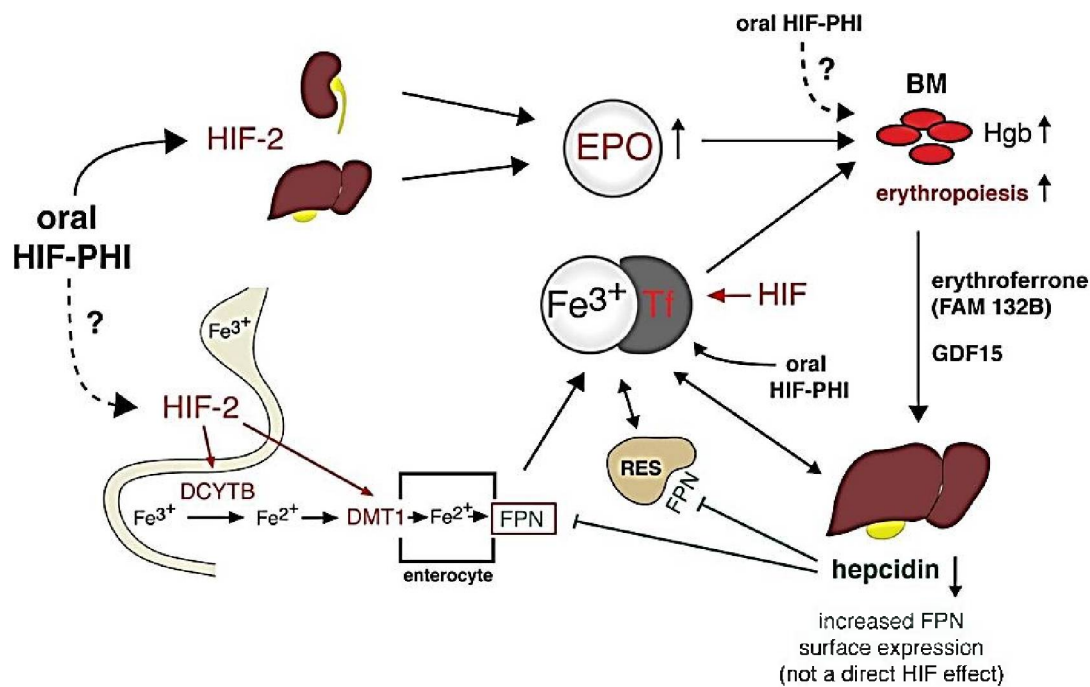
¹⁹ Interleukin, IL

²⁰ Transforming Growth Factor – Beta, TGF – β

²¹ Tumor Necrosis Factor – α, TNF – α

²² Recombinant human EPO, rhuEPO

έκφραση του υποδοχέα EPO και στην επιφάνειά τους. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι οι κυτοκίνες μπορούν να διεγείρουν την παραγωγή ανταγωνιστικών πεπτιδίων, τα οποία έχουν δυνατότητα σύνδεσης με τον υποδοχέα EPO και αναστολής του εξαρτώμενου – από την EPO – πολλαπλασιασμού (Van Der et al., 2008). Επιπλέον, η επιδίνη με την άμεση αναστολή του πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης των προγονικών ερυθροειδών κυττάρων μπορεί επίσης να συμβάλλει στην αντίσταση στην EPO (Dallalio, Law and Means, 2006). Τέλος, η νεοκυτταρόλυση, μία διαδικασία που οδηγεί σε επιλεκτική αιμόλυση των κυκλοφορούντων ερυθρών αιμοσφαιρίων, βρέθηκε ότι συμβάλλει στην αντίσταση σε ασθενείς με CKD που λαμβάνουν εξωγενή EPO. Βάσει όλων των παραπάνω κρίνεται απαραίτητη η διερεύνηση νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων για αυτή την ομάδα ασθενών (Εικόνα 2) (Portoles et al., 2021).



Εικόνα 2: Μοντέλο της φυσιολογίας της CKD – αναιμίας και των δυνητικών θεραπειών της (Portoles et al., 2021).

1.2.3 Μεταβολισμός σιδήρου

Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για την απόκριση στην EPO, και σε καταστάσεις αναιμίας η διόρθωση της έλλειψης σιδήρου επιτρέπει τη χορήγηση χαμηλότερων δόσεων εξωγενούς EPO (Macdougall et al., 2014). Πρόσθετα, ο σίδηρος είναι απαραίτητος σε άλλες βασικές διαδικασίες, η ανεπάρκεια του οποίου συμβάλλει στην ανάπτυξη συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της γνωστικής έκπτωσης, της μειωμένης απόδοσης άσκησης, του αυξημένου κινδύνου νοσηλείας / θνησιμότητας και / ή της μειωμένης ποιότητας ζωής. Όλα τα παραπάνω συνηγορούν υπέρ της ανάγκης διόρθωσης των ελλείψεων σιδήρου ανεξαρτήτου της κατάστασης Hb (Jankowska et al., 2016). Ο σίδηρος όντως βασικό συστατικό της μυοσφαιρίνης, μεταφέρει οξυγόνο στα μυϊκά κύτταρα, και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε αρκετές οξειδωτικές αντιδράσεις που επηρεάζουν τον ενδοκυτταρικό μεταβολισμό. Επιπλέον, ο σίδηρος εμπλέκεται σε διάφορους μηχανισμούς επιδιόρθωσης, σύνθεσης και αποικοδόμησης του DNA. Τέλος, ο σίδηρος είναι ένα σημαντικό συστατικό της οικογένειας του κυτοχρώματος P450 (Agarwal, 2007). Βάσει όλων των παραπάνω μελέτες που έχουν διεξαχθεί και μελέτησαν τις επιδράσεις του σιδήρου έχουν βρει ότι η έλλειψή του με πιο δυσμενή έκβαση σε ασθενείς με CKD (Awan et al., 2021; Cho et al., 2019; Eisenga et al., 2018).

Οι απαιτήσεις σε σίδηρο καλύπτονται κυρίως με την ανακύκλωση του σιδήρου που υπάρχει στα γηρασμένα ερυθροκύτταρα και την απελευθέρωσή του από θέσεις αποθήκευσης (Εικόνα 2). Αντίθετα, η ποσότητα σιδήρου που παρέχεται από τη διατροφή είναι μικρότερη. Αντίθετα, απώλεια σιδήρου παρατηρείται από την αποβολή των επιθηλιακών εντερικών, δερματικών και αιμοποιητικών κυττάρων, με τη διατροφική απορρόφηση σιδήρου να αντισταθμίζει αυτές τις απώλειες (Portoles et al., 2021).

Η ποσότητα σιδήρου από τα μακροφάγα, λόγω της φαγοκυττάρωσης των γηρασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, των ηπατοκυττάρων ή των εντεροκυττάρων, απελευθερώνεται στην κυκλοφορία από τη φεροπορτίνη, τον μοναδικό γνωστό εξαγωγέα σιδήρου. Ο σίδηρος τότε μεταφέρεται με τρανσφερίνη μέσω της κυκλοφορίας και παραδίδεται στα κύτταρα – στόχους μέσω σύνδεσης της τρανσφερίνης στον υποδοχέα της. Οι υποδοχείς τρανσφερίνης ρυθμίζονται από την ποσότητα ενδοκυτταρικού σιδήρου και την κυτταρική ανάπτυξη. Μια κυκλοφορούσα πρωτεΐνη οξείας φάσης που παράγεται στο ήπαρ, η εψιδίνη, είναι ο βασικός ρυθμιστής του μεταβολισμού του σιδήρου. Σκοπός της είναι να διατηρεί επαρκή επίπεδα συστημικού σιδήρου. Η εψιδίνη

πιστεύεται ότι μειώνει την απορρόφηση του σιδήρου στο δωδεκαδάκτυλο. Επίσης παίζει ρόλο στην αποθήκευση του σιδήρου, προάγοντας την εσωτερική της φερροπορτίνης στο κύτταρο για την αποικοδόμησή της, αποτρέποντας έτσι την έξοδο του σιδήρου στην κυκλοφορία από τα εντεροκύτταρα, τα μακροφάγα ή άλλες αποθήκες σιδήρου. Η υπερφόρτωση σιδήρου αυξάνει τα επίπεδα της εψιδίνης, ενώ η έλλειψη σιδήρου μειώνει τις συγκεντρώσεις της (van Swelm, Wetzels and Swinkels, 2020).

Η απόλυτη και σχετική έλλειψη σιδήρου είναι συχνές καταστάσεις σε ασθενείς με CKD. Απώλειες αίματος, για παράδειγμα, λόγω παραμονής αίματος εντός του κυκλώματος αιμοκάθαρσης είναι κοινές. Επιπλέον, η «ουραιμική» κατάσταση αποτρέπει την επαρκή απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο και διεγείρει την απελευθέρωσή του από τα αποθέματα του σώματος. Πρόσθετα, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες διεγείρουν την σύνθεση της εψιδίνης από το ήπαρ, αναστέλλουν την έκφραση της φερροπορτίνης, επάγουν την έκφραση της φερριτίνης και προωθούν την απορρόφηση του δεσμευμένου – με τρανσφερίνη – σιδήρου στα μακροφάγα, συμβάλλοντας σε λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου (Batchelor et al., 2020). Σε ασθενείς με CKD, όλοι αυτοί οι μηχανισμοί ευνοούν την ενδοκυτταρική αποθήκευση και περιορίζουν τη διαθεσιμότητα του σιδήρου (Portoles et al., 2021).

Υπό συνθήκες στρες, η EPO καταστέλλει την σύνθεση της εψιδίνης μέσω της ερυθροφερρόνης²³. Η ERFE είναι μια ορμόνη που παράγεται από ερυθροβλάστες ως απόκριση στην EPO (Kautz et al., 2014). Επίσης, η HIF – 1α και πιθανώς η HIF – 2α ρυθμίζει την παραγωγή ηψιδίνης με άμεση σύνδεση και καταστολή του προαγωγέα της (Peyssonnaud et al., 2007), ενώ η HIF – 2α ενισχύει τη διαθεσιμότητα σιδήρου μέσω ενεργοποίησης γονιδίων που συμβάλλουν στην μεταφορά του διατροφικού σιδήρου από τον αυλό του εντέρου (Frazer and Andreson, 2014).

²³ Erythroferrone, ERFE

1.3 Τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής της αναιμίας στη χρόνια νεφρική νόσο

Με την πάροδο του χρόνου έχει παρατηρηθεί μία πρόοδος στη διαχείριση της αναιμίας στη CKD· με την εισαγωγή των από του στόματος συμπληρωμάτων σιδήρου (1830), την εφαρμογή μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων (XX αιώνας), την εμφάνιση της πρώτης rhuEPO (1980), έως την ευρεία χρήση ενδοφλέβιας χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου. Πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει μία μεταβλητότητα στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες των KDIGO (KDIGO Anemia Working Group, 2012), ERBP (Locatelli et al., 2009) και NICE (NICE, 20153) ειδικότερα όσον αφορά τους βέλτιστους στόχους Hb και σιδήρου (Πίνακας 1) (Portoles et al., 2021).

Πίνακας 1: Σύνοψη των βασικών συστάσεων των πιο πρόσφατων κατευθυντήριων οδηγιών για την αναιμία (Portoles et al., 2021).

	Diagnosis of iron deficiency	Treatment initiation	Hb target under treatment with ESAs	SF and TSAT objectives in patients under treatment	FE oral vs. IV
NICE (2015)	Test every 3 months (1–3 m in HD) - Use %HRC > 6%, only if blood processing within 6 h. - if not possible, use CHr < 29 pg - If not, use a combination SF < 100 ng/mL and TSAT < 20%	Correct iron deficiency before ESA therapy. - Patient-centered: discuss risks/benefits of treatment options. Take into account the person's choice. Avoid Hb < 10 g/dL.	Hb 10–12 g/dl	Avoid SF > 800 ng/mL. To prevent this, review iron dose if SF > 500 ng/mL	ND-CKD with anemia and iron deficiency: - offer a 3 months trial of oral iron therapy. - If it fails, offer IV iron therapy. - DD-CKD: Preference for IV iron - If IV iron, consider high dose, low frequency formulations for ND and DD-CKD patients.
KDIGO (2012)	SF ≤ 100 ng/mL and TSAT ≤ 20%.	A trial with IV iron if Hb increase or ESA dose reduction is desired and SF ≤ 500 ng/mL and TSAT ≤ 30% ND-CKD: When Hb < 10 g/dL: Individualize decision based on the rate of fall of Hb, risks and symptoms. DD-CKD: When Hb 9–10 g/dL. Avoid Hb < 9 g/dL.	Hb ≤ 11.5 g/dl - Target to Hb > 11.5 g/dl if QoL improve is foreseen and patient accepts risks. Avoid Hb > 13 g/dL.	Stop iron supplements if SF > 500 ng/mL	ND-CKD: Select route based on severity of ID, prior response, side effects, costs. A trial of IV iron, or a 1–3 month trial of oral iron therapy. - DD-CKD: Preference for IV iron
ERBP (2009)	SF < 100 ng/mL and TSAT < 20% if ESA naïve. SF ≤ 300 ng/mL and TSAT ≤ 30% if ESA treated	Avoid Hb < 10 g/dL. - If low risk patients or a benefit in QoL foreseen ESA could start at ↑ Hb (avoid Hb > 12 g/dL.) - In high risk patients with worsening heart disease, treatment initiation at Hb 9–10 g/dL.	Hb 10–12 g/dl - High risk patients with asymptomatic disease: target Hb around 10 g/dL	Avoid SF > 500 ng/ml and TSAT > 30%.	ND-CKD and mild-moderate anemia: Oral iron as first line therapy for > 3 months. ND-CKD and severe anemia or when oral iron ineffective: IV iron as first choice.

1.4 Θεραπεία της αναιμίας στη χρόνια νεφρική νόσο

1.4.1 Διεγερτικοί παράγοντες ερυθροποίησης

Το πρώτο διαθέσιμο ανάλογο της EPO ήταν η εποετίνη – α και λίγο αργότερα η εποετίνη – β, που παράγονται με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA. Πιο πρόσφατα, βιοομοειδή της αρχικής εποετίνης έχουν εισαχθεί στην αγορά. Ας σημειωθεί ότι σχεδόν κάθε ένας ESA παρουσιάζει διαφορετικό χρόνο ημιζωής, διαφορετικές φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και διαφορετική συγγένεια του υποδοχέα της EPO. Επιπλέον, είναι σημαντικό να επισημανθεί το γεγονός ότι ο συντελεστής μετατροπής μεταξύ ESA βραχείας – και μακράς – δράσης δεν είναι πιθανότατα γραμμικός. Στην πραγματικότητα, σε υψηλότερες δόσεις, οι ESAs μακράς – δράσης είναι πιο δοσο – αποτελεσματικοί (Bock et al., 2008). Ωστόσο, βάσει των υπάρχοντων δεδομένων δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία που να υποστηρίζουν την ανωτερότητα οποιουδήποτε σκευάσματος ή προτύπου χορήγησης ESA (Hahn et al., 2017; Palmer et al., 2013).

Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, η Μελέτη του Ιαπωνικού Μητρώου Κάθαρσης έδειξε 20% μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ESA μακράς – δράσης σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με ESA βραχείας – δράσης (Sakaguchi et al., 2019). Στον αντίποδα, μια Ιταλική μελέτη παρατήρησης ασθενών με ND – CKD έδειξε υψηλότερο κίνδυνο προόδου σε νεφρική νόσο τελικού – σταδίου²⁴ και θνησιμότητα σε ασθενείς που λάμβαναν υψηλές δόσεις ESA βραχείας – δράσης (Minutolo et al., 2021).

1.4.2 Συμπλήρωμα σιδήρου

Οι κατευθυντήριες οδηγίες αναγνωρίζουν ότι η βέλτιστη στρατηγική για τη διαχείριση του μεταβολισμού του σιδήρου παραμένει ασαφής, εξισορροπώντας τα πιθανά οφέλη και κινδύνους από για τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου. Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τις αρχές και τους στόχους της διαχείρισης συμπληρωμάτων σιδήρου των κατευθυντήριων οδηγιών των KDIGO, ERBP και NICE (KDIGO Anemia Working Group, 2012; Locatelli et al., 2009; NICE, 20153). Τα τελευταία χρόνια διάφορες μελέτες έχουν παράσχει δεδομένα όσον αφορά τη θεραπευτική προσέγγιση της

²⁴ End – Stage Kidney Disease, ESKD

έλλειψης σιδήρου σε ασθενείς με CKD που θα αλλάξουν την κλινική πρακτική. Ο ενδοφλέβιος²⁵ σίδηρος έχει δείξει οφέλη τόσο σε ασθενείς με DD – CKD όσο και σε ασθενείς με NDD – CKD, καθώς έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο αποτελεσματικός στην αύξηση των επιπέδων φερριτίνης και Hb, ενώ παράλληλα μειώνει τις απαιτήσεις για ESAs και μεταγγίσεις. Αντίθετα, σε ασθενείς με DD – CKD τα από του στόματος σκευάσματα φαίνεται να μην είναι χρήσιμα, ίσως εκτός από το φωσφορικό συνδετικό κιτρικό σίδηρο (Umanath et al., 2015). Ωστόσο, προέκυψαν ορισμένες ανησυχίες σχετικά με το σκεύασμα IV σιδήρου, συμπεριλαμβανομένης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της ενίσχυσης του οξειδωτικού στρες, του κινδύνου κεφαλαλγίας, υπότασης ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας (Portoles et al., 2021).

Τα συμπληρώματα IV σιδήρου είναι μη – βιολογικά σύνθετα φάρμακα, με τον πυρήνα του σιδήρου να καλύπτεται από μια σύνθετη δομή πολυσακχαριτών, της οποίας αλλαγές μπορεί να ευθύνονται για τις διαφορές στις επιδράσεις κάθε σκευάσματος IV σιδήρου (Rottembourg et al., 2011). Στον αντίποδα, υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η από του στόματος ένωση μπορεί να έχει επιβλαβή επίδραση στη μικροχλωρίδα του εντέρου, γεγονός που μπορεί να επιδεινώσει την παραγωγή ουραιμικών τοξινών και / ή φλεγμονή (ουραιμική δυσβίωση) (Cigarran Guldris, Gonzalez Parra and Cases Amenos, 2017; Kortman, Reijnders and Swinkels, 2017).

1.4.3 Αναστολείς προλυλ – υδροξυλάσης HIF – 1

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί νέα φάρμακα για τη θεραπεία της αναιμίας. Αυτά είναι οι λεγόμενοι HIF – PHIs. Αυτά τα φάρμακα αναστέλλουν τη δράση της προλυλ υδροξυλάσης, η οποία οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων HIF, και επομένως, σε αύξηση της ενδογενούς EPO (Eckardt, 2019). Επί του παρόντος τέσσερις από του στόματος HIF – PHIs υποβάλλονται σε δοκιμές κλινικής φάσης III (daprodustat, molidustat, roxadustat, vadadustat). Ωστόσο, οι φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές διαφορές οδηγούν σε διαφορές στα προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (Watts and Walmsley, 2019) (Πίνακας 2). Άλλες ενώσεις όπως το desidustat, το JNJ – 42905343 και το enarodustat, έχουν ολοκληρώσει τις δοκιμές κλινικής φάσης II ή βρίσκονται σε πρώιμα στάδια ανάπτυξης (Portoles et al., 2021).

²⁵ Intravenous, IV

Πίνακας 2: Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά και τρέχουσα γνώση των διαφορετικών HIF – PHIs (Portoles et al., 2021).

	Roxadustat (FBG-4592)	Vadadustat (AKB-6548)	Daprodustat (GSK 1278863)	Molidustat (BAY-3934)
Affinity IC50 (μM)	0.027	0.029	0.067	0.007
PHD Isoform Selectivity	PHD 1-3	PHD 3>2	PHD 2-3	PHD 2< 1 and 3
HIFα selectivity	HIF1α and 2α	HIF2α > 1α	HIF1α and 2α	HIF1α and 2α
Inhibitory concentration IC50 (μM)	>100	29	21	65
Half life humans (h)	12	4.5	4	Not available
Current status of development	2019 approval in Japan and China Phase III reported at ASN 2019	Ongoing phase III Preliminary report at ASN 2020	Ongoing phase III	Completed phase II
Phase III clinical trials	DD (HD/DP) and NDD Correction and maintenance	DD (HD/DP) and NDD Correction and maintenance	DD (HD/DP) and NDD Correction and maintenance	Not available

Κεφάλαιο 2^ο: Αναιμία στην αιμοκάθαρση

2.1 Χρονική πορεία θεραπείας νεφρικής αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Αρκετές κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της νεφρικής αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD έχουν προταθεί και ενημερωθεί με νέα ευρήματα, με αποτέλεσμα διάφορες τιμές – στόχους για τον δείκτη διαχείρισης της αναιμίας (KDIGO, 2012; Kliger et al., 2013; Locatelli et al., 2013; Yamamoto et al., 2017). Το 2004, η κατανομή των επιπέδων – στόχου της αιμοσφαιρίνης ανά χώρα αναφέρονταν συγχρονικά στη Μελέτη Αποτελεσμάτων Αιμοκάθαρσης και Προτύπων Πρακτικής²⁶ (Pisoni et al., 2004a). Η DOPPS είναι μια διεθνής, προοπτική, μελέτη – κοόρτης τυχαία επιλεγμένων ασθενών που υποβάλλονταν σε HD, ηλικίας 18 ετών και άνω, από εγκαταστάσεις σε ολόκληρο τον κόσμο (Pisoni et al., 2004b). Στην Ιαπωνία, τα μέσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης των ασθενών που υποβάλλονταν περιστασιακά και σε χρόνια HD ήταν 8 και 10 g / dL, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 10 g / dL και 11 έως 12 g / dL για τις άλλες χώρες που συμμετείχαν (Pisoni et al., 2014a).

Επίσης σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε HD αναφέρθηκαν μεταγενέστερες τάσεις στη διαχείριση της νεφρικής αναιμίας (McFarlane et al., 2010). Σε μια μελέτη του 2010, οι τάσεις των επιπέδων αιμοσφαιρίνης και οι δόσεις ESAs περιγράφηκαν σε καθεμία χώρα για τις φάσεις DOPPS 1 έως 3 (1996 – 2008). Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αυξήθηκαν σημαντικά σε όλες τις χώρες με εξαίρεση τη Σουηδία, η οποία μεταξύ των διαφόρων χωρών είχε το υψηλότερο ποσοστό επιπέδων αιμοσφαιρίνης (άνω των 12 g / dL) σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε HD. Παράλληλα, σε όλες τις χώρες που συμμετείχαν στην DOPPS, με εξαίρεση το Βέλγιο, αυξήθηκε σημαντικά και η δόση του ESA. Οι αυξήσεις στο ποσοστό της δοσολογίας του ESA κυμαινόταν από την Ιαπωνία (9,6%) έως τη Γαλλία (106,6%) (McFarlane et al., 2010). Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, διάφορες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες, συμπεριλαμβανομένης της Πρωτοβουλίας Ποιοτικής Αξιολόγησης της Έκβασης των Αποτελεσμάτων σε Ασθενείς με Νεφρική Νόσο²⁷, συνέστησαν

²⁶ Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study, DOOPS

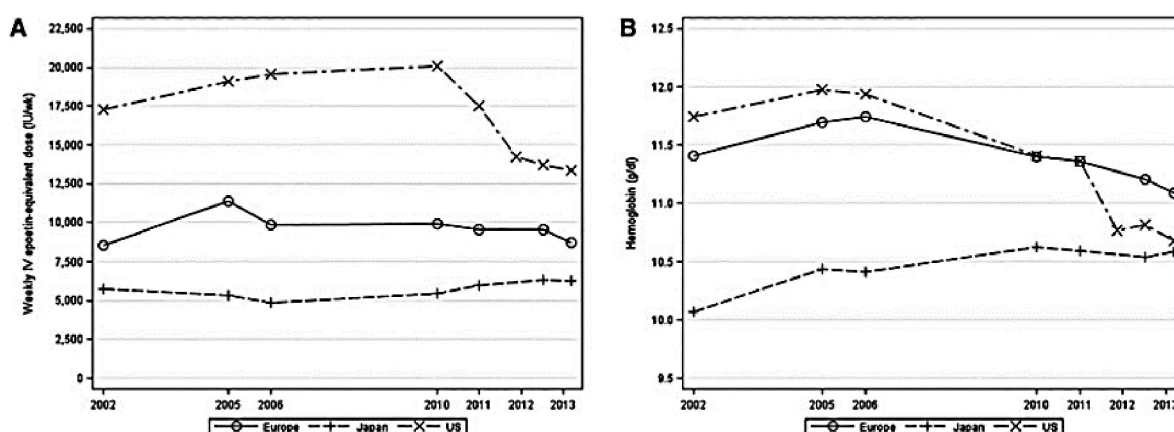
²⁷ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI

σχετικά υψηλά επίπεδα – στόχου αιμοσφαιρίνης (11,0 – 13,0 g / dL) (KDOQI, 2006). Κατά συνέπεια, προτάθηκε η αύξηση των επιπέδων τόσο της αιμοσφαιρίνης όσο και της δόσης ESA.

Το 2006, το σύστημα ασφάλισης υγείας της Ιαπωνίας καθιέρωσε μια πολιτική, που συμπεριλάμβανε τη θεραπεία με ESA σε εξωτερικούς ασθενείς που υποβάλλονταν σε HD, με τους ερευνητές να εξετάζουν την επίδραση αυτής της πολιτικής στη διαχείριση της νεφρικής αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε HD με χρήση της κοόρτης DOPPS της Ιαπωνίας (Hasegawa et al., 2011). Μετά από αυτή την αλλαγή πολιτικής, η μέση δόση του ESA μειώθηκε σημαντικά κατά 11,8% (από 5.266 σε 4.645 μονάδες / εβδομάδα). Αντίστροφα, το ποσοστό των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε IV σίδηρος αυξήθηκε σημαντικά (από 31,8% σε 41,2%), αλλά η μέση δόση IV σιδήρου δεν άλλαξε. Ως αποτέλεσμα, δεν υπήρξε αλλαγή στο μέσο επίπεδο αιμοσφαιρίνης (10,39 έναντι 10,38 g / dL) και στο ποσοστό χορήγησης ESA (81,9% έναντι 82,2%) πριν και μετά την εισαγωγή της πολιτικής του ESA.

Η δόση ESA μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονταν σε HD ήταν αρχικά πολύ υψηλότερη στις Ηνωμένες Πολιτείες, σε σύγκριση με Ευρωπαϊκές χώρες ή την Ιαπωνία (McFarlane et al., 2010). Ο Fuller και οι συνεργάτες του (2016) εκτίμησαν και συνέκριναν τις τάσεις στη δοσολογία του ESA και στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε HD σε όλες τις χώρες που συμμετείχαν στην DOPPS. Βρήκαν ότι η μέση δόση ESA μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονταν σε HD στις Ηνωμένες Πολιτείες αυξήθηκε σταθερά από το 2002 έως το 2010 και στη συνέχεια μειώθηκε απότομα από το 2010 έως το 2013, ως απάντηση στις αλλαγές στις αποζημιώσεις και στις ρυθμιστικές πολιτικές περί ESA το 2011 (Εικόνα 3Α), και στη συνέχεια συνέχισαν να μειώνονται σταδιακά από το 2013 έως το 2016 (Μη δημοσιευμένα δεδομένα DOPPS). Από την άλλη πλευρά, η μέση δόση του ESA στην Ευρώπη αυξήθηκε από το 2002 έως το 2005 και έφτασε σε σταθερό επίπεδο (plateau) μεταξύ του 2006 και του 2012 (Εικόνα 3Α). Στην Ιαπωνία, η μέση δόση του ESA μειώθηκε μεταξύ 2002 και 2006, αλλά στη συνέχεια αυξήθηκε ελαφρώς μέχρι το 2013, ανεξαρτήτου της πολιτικής περί ESA που θεσπίστηκε το 2006 (Εικόνα 3Α). Τα μέσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονταν σε HD και λάμβαναν ESA στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη έφτασαν στις κορυφές τους, περίπου στα 11,5 g / dL, το 2005 και το 2006, αντίστοιχα, και στη συνέχεια, μειώθηκαν σταδιακά φθάνοντας σε ισοδυναμία το 2010 και το 2011, αντίστοιχα (Εικόνα 3Β). Στη συνέχεια το 2017, στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα μέσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης έπεσαν απότομα κάτω από τα 11 g / dL

μετά τις αποζημιώσεις και τις ρυθμιστικές πολιτικές περί ESA που θεσπίστηκαν 2011 (Μη δημοσιευμένα δεδομένα DOPPS). Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης στην Ιαπωνία αυξήθηκαν σταθερά από το 2002 έως το 2012, ανεξαρτήτου πολιτικής περί ESA που θεσπίστηκε το 2006, και έφτασαν σε ισοδυναμία με τις Ηνωμένες Πολιτείες το 2013 (Εικόνα 3B) (Fuller et al., 2016).



Εικόνα 3: Χρονικές τάσεις στην συνταγογραφούμενη δόση ESA και στο επίπεδο αιμοσφαιρίνης μεταξύ ασθενών που υποβάλλονταν σε HD και αντιμετωπίζονταν με ESAs (Hasegawa, Koïwa and Akizawa, 2018)

2.2 Βέλτιστος στόχος επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Έχει αναφερθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD σχετίζονται με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, χαμηλότερη ποιότητα ζωής και κόπωση (Johansen et al., 2012). Ως εκ τούτου, η προσοχή έχει επικεντρωθεί στον προσδιορισμό του βέλτιστου επιπέδου – στόχου αιμοσφαιρίνης προς όφελος των ασθενών που υποβάλλονται σε HD. Στη “Normal Hematocrit Study”, μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή²⁸, που συμμετείχαν 1.233 ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και ισχαιμική καρδιοπάθεια που υποβάλλονταν σε HD, πραγματοποιήθηκε σύγκριση της επιβίωσης και της έναρξης εμφράγματος του μυοκαρδίου μεταξύ των ομάδων ασθενών που έλαβαν θεραπεία για την αναιμία με στόχο

²⁸ Randomized Controlled Trial, RCT

επίπεδα αιματοκρίτη 30% και 42%. Σε αντίθεση με τις προσδοκίες, παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά εμφράγματος του μυοκαρδίου και θνησιμότητας στην ομάδα που επεδίωξε υψηλότερο επίπεδο αιματοκρίτη σε σύγκριση με την ομάδα που επεδίωξε χαμηλότερο επίπεδο αιματοκρίτη (αναλογία κινδύνου²⁹ 1,3, 95% διάστημα εμπιστοσύνης³⁰ 0,9 – 1,9), οπότε η μελέτη σταμάτησε (Besarab et al., 1998).

Από την άλλη πλευρά, τα αποτελέσματα μελετών παρατήρησης, όπως για παράδειγμα της DOPPS, διέφεραν από αυτά της “Normal Hematocrit Study”. Το 2004, ο Pisoni και οι συνεργάτες του (2004) στην κοόρτη DOPPS αξιολόγησαν την συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου αιμοσφαιρίνης και της επιβίωσης. Αυτή η μελέτη έδειξε σημαντικά πιο δυσμενή επιβίωση σε επίπεδα αιμοσφαιρίνης μικρότερα από 8 g / dL (HR 1,26, P = 0,04) σε σύγκριση με επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεταξύ 11 και 12 g / dL (ομάδα – αναφοράς). Επίσης, η ομάδα με υψηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης (12 g / dL ή περισσότερο) δεν παρουσίασε σημαντικές αυξήσεις στον κίνδυνο θνησιμότητας (HR 0,92, P = 0,19) σε σύγκριση με την ομάδα – αναφοράς (Pisoni et al., 2004a). Παρόμοια ευρήματα δείχθηκαν και στην μελέτη DOPPS που πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία (Akizawa et al., 2008).

Οι διαφορές μεταξύ των ευρημάτων της “Normal Hematocrit Study” και των μελετών DOPPS εγείρει ορισμένους προβληματισμούς. Μια άλλη μελέτη DOPPS, στην οποία συμμετείχαν 29.796 ασθενείς που υποβάλλονταν σε HD, συνέκρινε την επιβίωση 545 ασθενών (1,8%) με διατηρημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης >12 g / dL χωρίς χρήση ESA σε σχέση με χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης άλλων ασθενών. Οι συγγραφείς έδειξαν ότι δεν υπήρχε διαφορά στον κίνδυνο θνησιμότητας μεταξύ των δύο ομάδων (σχετικός κίνδυνος³¹ 0,98, 95% CI 0,80 – 1,19). Ως εκ τούτου, προτάθηκε ότι η φτωχή επιβίωση των ασθενών που υποβάλλονταν σε HD οφείλονταν στη θεραπευτική ομαλοποίηση της αιμοσφαιρίνης και όχι στο υψηλό επίπεδο της ίδιας της αιμοσφαιρίνης (Goodkin et al., 2011).

Η γήρανση του πληθυσμού των ασθενών που υποβάλλονται σε HD είναι αξιοσημείωτη, με τους ερευνητές να επιδεικνύουν ότι η σχέση μεταξύ του επιπέδου αιμοσφαιρίνης και του κινδύνου θνησιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD διαφέρει μεταξύ των ηλικιωμένων και των μη – ηλικιωμένων ασθενών (κοόρτη Japan – DOPPS). Στη μελέτη κοόρτης Japan –

²⁹ Hazard Ratio, HR

³⁰ Confidence Interval, CI

³¹ Relative Risk, RR

DOPPS, 3.341 ασθενείς που υποβάλλονταν σε HD συντήρησης ταξινομήθηκαν σε 2 ομάδες· η μία ομάδα με ηλικίες μικρότερες από 75 και η άλλη ομάδα με ηλικίες ≥ 75 ετών, και εξετάστηκε ο κίνδυνος θνησιμότητας μεταξύ των δύο ομάδων, χρησιμοποιώντας το μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox και θεωρώντας τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ως χρονικά εξαρτώμενες μεταβλητές. Χρησιμοποιώντας ως επίπεδα – αναφοράς επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεταξύ 10 – 11 g / dL, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω από 10 g / dL συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας στην ηλικιακή ομάδα < 75 ετών (HR 1,46, 95% CI 1,07 – 2,00). Στον αντίποδα, στην ηλικιακή ομάδα ≥ 75 ετών, ο κίνδυνος θνησιμότητας ήταν αυξημένος μόνο όταν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ήταν μικρότερα από 9 g / dL (HR 1,90, 95% CI 1,31 – 2,75). Επίσης, παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της ηλικίας και των επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Από αυτά αποτελέσματα, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η σχέση μεταξύ των επιπέδων αιμοσφαιρίνης και του κινδύνου θνησιμότητας μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την ηλικία των ασθενών που υποβάλλονται σε HD, γεγονός που υπογραμμίζει την αναγκαιότητα εξατομίκευσης της διαχείρισης της νεφρικής αναιμίας. Ωστόσο, επειδή αυτά τα ευρήματα προέκυψαν από μελέτη παρατήρησης, παραμένει ασαφές εάν θα πρέπει να εφαρμόζονται διαφορετικά στους ηλικιωμένους ασθενείς οι παρεμβάσεις για τη διαχείριση της νεφρικής αναιμίας (Hanafusa et al., 2014).

Κατά τη διαχείριση της νεφρικής αναιμίας, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD αξιολογούνται τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης πριν από την HD. Αρκετές εγκαταστάσεις HD μετρούν επίσης τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μετά το πέρας της HD. Ωστόσο, τα στοιχεία για την κλινική ερμηνεία των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης μετά το πέρας της HD είναι περιορισμένα. Ως εκ τούτου, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη διασταύρωσης δεδομένων για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων αιμοσφαιρίνης μετά το πέρας της HD και της αποτυχίας της αγγειακής πρόσβασης μεταξύ ασθενών που υποβάλλονταν σε HD σε εγκαταστάσεις της Ιαπωνίας. Υποτέθηκε ότι η υπερβολική ομοσυγκέντρωση που συμβαίνει με την HD αυξάνει τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και μπορεί επίσης να προκαλέσει θρόμβωση της αγγειακής πρόσβασης. Οι ερευνητές έδειξαν ότι επίπεδα αιμοσφαιρίνης μετά το πέρας της HD άνω των 11,8 g / dL είχαν προοδευτικά μεγαλύτερο κίνδυνο για αποτυχία της αγγειακής πρόσβασης. Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μετά το πέρας της HD και οι αναλογίες πιθανοτήτων³² (95% CI) για αποτυχία της

³² Odds Ratios, ORs

αγγειακής πρόσβασης ήταν 12,0 g / dL και 1,1 (1,0 – 1,1), 14,0 g / dL και 1,4 (1,0 – 2,0), 16,0 g / dL και 2,1 (1,1 – 4,3), αντίστοιχα, σε σχέση με την τιμή αναφοράς (αιμοσφαιρίνη 11,8 g / dL) (Nishiwaki et al., 2017).

2.3 Χορήγηση ερυθροποιητίνης για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Αν και η αιμοκάθαρση³³ χρησιμοποιείται ως θεραπεία για ασθενείς με ESKD και επιδεικνύει πολλαπλά οφέλη για αυτήν την ομάδα ασθενών, πρέπει να τονιστεί ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πλήρη αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, δεδομένου ότι υπάρχουν κάποιες άλλες ενδοκρινικές λειτουργίες που δεν μπορούν να εκτελεστούν πλήρως μέσω HD. Ένα από τα προβλήματα είναι η αδυναμία του οργανισμού να παράγει EPO. Για να ξεπεραστεί αυτό το πρόβλημα, είναι απαραίτητη η χρησιμοποίηση πρόσθετων θεραπευτικών μεθόδων. Μία από τις θεραπευτικές μεθόδους της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD είναι η χορήγηση EPO· ωστόσο, η ασθενής απόκριση των ασθενών στην έγχυση EPO είναι ένα πρόβλημα που δυσκολεύει τη διαχείριση τέτοιου είδους ασθενών. Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για την αντίσταση των ασθενών στην EPO, όπως οι ακόλουθοι: σύντομος χρόνος HD ή χαμηλή επάρκεια κάθαρσης, ανεπάρκεια σιδήρου και άλλων στοιχείων που απαιτούνται για την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων³⁴, υψηλός επιπολασμός των λοιμώξεων και υψηλότερο ποσοστό φλεγμονωδών αποκρίσεων. Πιστεύεται ότι η έλλειψη σιδήρου είναι ο κύριος παράγοντας μεταξύ των διαφόρων παραγόντων που συμμετέχουν στην αντίσταση των ασθενών στην EPO. Ωστόσο, σε ασθενείς με επαρκή επίπεδα σιδήρου – με φυσιολογικό επίπεδο φερριτίνης ορού –, παρατηρείται ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ και φολικού οξέος, διάφορες μικροφλεγμονώδεις καταστάσεις όπως χρόνιες ή ενεργές λοιμώξεις (Nasouti et al., 2017).

Εκτός από τη χορήγηση EPO για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με CKD, η HD είναι επίσης μία άλλη θεραπευτική μέθοδος με πολλά οφέλη. Χρησιμοποιώντας HD, αφαιρούνται ή εξαλείφονται παραπροϊόντα και περίσσεια νερού που υπάρχει στο σώμα. Ως αποτέλεσμα της

³³ Hemodialysis, HD

³⁴ Red Blood Cells, RBCs

αποβολής των παραπροϊόντων, η κατάσταση υγείας των ασθενών βελτιώνεται. Ωστόσο, παρά τις θετικές επιδράσεις της HD και τον ρόλο της στην αφαίρεση παραπροϊόντων από το αίμα, αυτή η μέθοδος συνδέεται με ορισμένες επιπλοκές. Η θνησιμότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε HD είναι μια από τις αναπόφευκτες επιπλοκές αυτής της μεθόδου. Λόγω της θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της HD και λαμβάνοντας υπόψη τις άλλες επιπλοκές αυτής της μεθόδου, ορισμένες έχουν ληφθεί υπόψη άλλες στρατηγικές (Nasouti et al., 2017).

Πρόσφατα έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος και πολλές βελτιώσεις σε τεχνικές HD που είχαν ως αποτέλεσμα καλύτερα αποτελέσματα θεραπείας, εξάλειψη των τοξινών ουσιών από το σώμα και μείωση των επιπλοκών. Εκτός από βελτιώσεις που έχουν πραγματοποιηθεί στις τεχνικές κάθαρσης, έχουν γίνει και κάποιες προσπάθειες για την τροποποίηση της διάρκειας και της συχνότητας της HD για την αύξηση των θετικών αποτελεσμάτων και την καλύτερη διαχείριση των ασθενών που υποβάλλονται σε HD. Υπάρχουν πολλές μέθοδοι κάθαρσης, αλλά η HD είναι ο πιο κοινός τύπος. Ο κύριος στόχος όλων μεθόδων της HD είναι η αφαίρεση και η εξάλειψη των ουραιμικών τοξινών και άλλων παραπροϊόντων του αίματος. Η χρήση νέων μεθόδων HD όπως η online αιμοδιαδιήθηση (που αφαιρεί μεγαλύτερες ποσότητες παραπροϊόντων με υψηλότερο ποσοστό κάθαρσης, σε σύγκριση με άλλες μεθόδους) έχει πολλά θετικά αποτελέσματα για ασθενείς που υποβάλλονται σε HD. Για παράδειγμα, η εν λόγω μέθοδος βελτιώνει τη φυσιολογική κατάσταση των ασθενών και μειώνει το ποσοστό θνησιμότητας. Επιπλέον, σε με αυτή τη μέθοδο, ανιχνεύθηκε χαμηλότερος ρυθμός αντίστασης στην εγχυόμενη EPO. Αυτή η μέθοδος επιδεικνύει πολλά πλεονεκτήματα για τη θεραπεία της αναιμίας, καθώς όχι μόνο βελτιώνει την αποβολή των ουραιμικών τοξινών που καταστέλλουν τον μυελό των οστών, αλλά και μειώνει το ποσοστό φλεγμονής και ορισμένων ενδοθηλιακών διαταραχών (Brookhart et al., 2010; Culleton et al., 2007; Lin, Lin and Tran, 2013).

2.4 Χορήγηση συμπληρωμάτων για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Η χρήση ορισμένων φαρμάκων για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD (για παράδειγμα η χρήση ESAs και σιδήρου) μπορεί γενικά να μειώσει τον κίνδυνο θνησιμότητας και να βοηθήσει στη διατήρηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης εντός του εύρους στόχου, δηλαδή μεταξύ 10 και 12 g / dL. Επί του παρόντος υπάρχουν δύο εγκεκριμένοι ESAs για τη θεραπεία της αναιμίας και τη διέγερση της EPO σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD· οι δύο αυτοί ESAs είναι η εποετίνη και η darbepoetin. Επιπλέον πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η τακτική και προγραμματισμένη χρήση ESAs μπορεί να έχει θετικές επιδράσεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD και να συμβάλλει στην μείωση της ανάγκης για μετάγγιση αίματος (ερυθρών αιμοσφαιρίων). Ως αποτέλεσμα, η μειωμένη ανάγκη των ασθενών για μετάγγιση αίματος μπορεί επίσης να μειώσει τον κίνδυνο επιπλοκών, όπως η ευαισθητοποίηση και η μόλυνση. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη διαχείριση της αναιμίας (Yessayan et al., 2013).

Η θεραπεία με IV σίδηρο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD βελτιώνει τις παραμέτρους της αναιμίας (Lin, Lin and Tran, 2013; Yessayan et al., 2013). Ωστόσο, σε περίπου 15% αυτών των ασθενών παρατηρείται αντίσταση στους ESAs, παρόλο που χρησιμοποιείται υψηλότερη δόση EPO. Η αντίσταση στην EPO καθορίζεται με ορισμένες μεθόδους που μετρούν το επίπεδο αιμοσφαιρίνης και χορηγούμενης EPO. Ο δείκτης αντίστασης EPO³⁵ (ERI: rHuEPO / kg / wk διαιρούμενο με το επίπεδο αιμοσφαιρίνης σε g) είναι μία από τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της αντίστασης των ασθενών στην EPO. Αυτή η μέθοδος είναι πιο αποτελεσματική στην ανίχνευση αντίστασης στην EPO σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD. Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο μέτρησης, η αντίσταση στην EPO διαγιγνώσκεται όταν η τιμή ERI υπερβαίνει τα 0,02 g / kg / wk / g αιμοσφαιρίνης (Culleton et al., 2007).

³⁵ EPO Resistance Index, ERI

Η θεραπεία της ανεπάρκειας σιδήρου (ως μία από τις πιο σημαντικές και κύριες αιτίες αντίστασης) και η χορήγηση ορισμένων στοιχείων που έχουν επίδραση στη φλεγμονή και την οξειδωτική δραστηριότητα (όπως το ασκορβικό οξύ, η βιταμίνη E, οι στατίνες και η L – καρνιτίνη) μπορεί να έχουν θετικά αποτελέσματα στη βελτίωση της αναιμίας (Brookhart et al., 2010; Floris et al., 2011; Kanbay et al., 2010). Ομοίως, ο Chen και οι συνεργάτες του (2006) στη μελέτη τους έδειξαν ότι η διαχείριση του επιπέδου σιδήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την αντίστασή τους στην αναιμία. Ανέφεραν ότι η βελτίωση της κατάστασης του σιδήρου μπορεί έχει ως αποτέλεσμα σημαντικές αλλαγές στην ανταπόκριση των ασθενών στη διαχείριση της αναιμίας (Chen et al., 2006).

2.5 Χρήση προγράμματος για τη διαχείριση της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Υπάρχουν ορισμένα προγράμματα που έχουν σχεδιαστεί για τη βελτίωση της κατάστασης της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD· η Συνεχής Βελτίωση της Ποιότητας³⁶ είναι ένα από τα προγράμματα που έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό στη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD. Το CQI μπορεί να διευκολύνει την επίτευξη υψηλότερων επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Από την άλλη οι έρευνες έχουν δείξει ότι το χαμηλότερο επίπεδο αιμοσφαιρίνης έχει άμεση σχέση με υψηλότερα ποσοστά νοσηλείας και θνησιμότητας, εξ ου και η χρήση αυτού του χρήσιμου προγράμματος για την τακτική διαχείριση των ασθενών που υποβάλλονται σε HD με στόχο την αύξηση των θετικών αποτελεσμάτων και την μείωση των ποσοστών των επιπλοκών (Culleton et al., 2007; Lin, Lin and Tran, 2013; Yessayan et al., 2013).

³⁶ Continuous Quality Improvement, CQI

2.6 Υπό – απόκριση των ESAs σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Η υποαπόκριση του ESA δεν έχει καθοριστεί επακριβώς, αν και υπάρχουν διάφοροι προτεινόμενοι ορισμοί. Το 2004, οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες “European Best Practice Guidelines”³⁷ για τη διαχείριση της αναιμίας σε ασθενείς με CKD υποστήριζαν ότι θα πρέπει να υπάρχει υποψία υποαπόκρισης του ESA όταν ένας ασθενής είτε αποτυγχάνει να επιτύχει συγκέντρωση – στόχου αιμοσφαιρίνης (11 – 12 g / dL) κατά τη λήψη > 300 IU / kg / εβδομάδα (> 20 000 IU / εβδομάδα) εποετίνης ή 1,5 lg / kg darbepoetin alfa (> 100 lg / εβδομάδα), ή έχει συνεχή ανάγκη για υψηλές δόσεις ESA για τη διατήρηση των επιπέδων – στόχων αιμοσφαιρίνης (Locatelli et al., 2004). Οι κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις κλινικής πρακτικής της KDOQI για την αναιμία σε ενήλικες ασθενείς με CKD όρισαν την υποαπόκριση του ESA ως αποτυχία αύξησης του επιπέδου αιμοσφαιρίνης σε περισσότερο από 11 g / dL, παρά τη λήψη μιας δόσης ESA ισοδύναμης με εποετίνη > 500 IU / kg / εβδομάδα (KDOQI, 2006). Το 2008, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ιαπωνικής Εταιρείας Θεραπείας Κάθαρσης (Japanese Society for Dialysis Therapy) για τη νεφρική αναιμία σε ασθενείς με CKD όρισαν την υποαπόκριση του ESA ως την αποτυχία επίτευξης διόρθωσης της αναιμίας και των επιπέδων – στόχων αιμοσφαιρίνης παρά τη χρήση 9000 IU / εβδομάδα εποετίνης ή 60 lg / εβδομάδα darbepoetin alfa σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε HD (Tsubakihara et al., 2010). Οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες που κυκλοφόρησαν το 2015 ανέφεραν ότι οι ασθενείς πιθανώς να υποαποκρίνονται στο ESA εάν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης τους δεν αυξάνονται ή εάν το επίπεδο – στόχος της αιμοσφαιρίνης δεν διατηρείται με το εγκεκριμένο σχήμα ή δόση Yamamoto et al., 2017).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής της Νεφρικής Νόσου: Βελτίωση των Παγκόσμιων Αποτελεσμάτων³⁸ για την αναιμία σε ασθενείς με CKD κυκλοφόρησαν το 2012. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO ταξινόμησαν τους ασθενείς με υποαπόκριση του ESA σε περιπτώσεις που δεν παρουσίαζαν αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης από την αρχική τιμή μετά τον πρώτο μήνα θεραπείας με ESA με κατάλληλη δοσολογία με βάση το βάρος (KDIGO, 2012). Αυτός ο ορισμός προήλθε από τα αποτελέσματα της δευτερογενούς ανάλυσης της δοκιμής «Δοκιμή για την Μείωση των Καρδιαγγειακών Συμβάντων με Θεραπεία με

³⁷ European Best Practice Guidelines, EBPB

³⁸ Kidney Disease : Improving Global Outcome, KDIGO

Aranesp»³⁹ (Pfeffer et al., 2009) στην οποία η υποαπόκριση του ESA σε ασθενείς με ND – CKD και σακχαρώδη διαβήτη τύπου – 2 συσχετίστηκε με επακόλουθη κακή πρόγνωση (Solomon et al., 2010). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και στη δευτερογενή ανάλυση της “Normal Hematocrit Study” (Besarab et al., 1998), μιας RCT σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε HD. Στη συνέχεια, η μετά – ανάλυση των RCTs αποκάλυψε ότι υψηλότερες δόσεις ESA σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε HD συσχετίστηκαν με περίπου διπλάσια αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας, ανεξαρτήτου του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης (Koulouridis et al., 2013).

Τα δεδομένα – κοόρτης του Ιαπωνικού Μητρώου Νεφρικών Δεδομένων⁴⁰ έδειξαν ότι η θνησιμότητα σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε HD επηρεάζεται από την υποαπόκριση του ESA ανεξάρτητα από τις επιδράσεις της δόσης του ESA και τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης (Fukuma et al., 2012). Επιπλέον σε μία πολυκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης βρέθηκε μία συσχέτιση μεταξύ της υποαπόκρισης του ESA και της υψηλότερης θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονταν περιστασιακά σε HD (Akizawa et al., 2014). Επίσης μία άλλη μελέτη σε ασθενείς που υποβάλλονταν περιστασιακά σε HD αποκάλυψε ότι μια δόση ESA > 8000 IU / εβδομάδα συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, ακόμη και μετά από προσαρμογή των χαρακτηριστικών της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης (Perez – Garcia et al., 2017). Ως εκ τούτου, έχει προταθεί ότι η κακή επιβίωση των ασθενών που υποβάλλονται σε HD λόγω της ομαλοποίησης της αιμοσφαιρίνης οφείλεται στις υψηλές δόσεις ESA, παρά στα υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Υποτέθηκε ότι η αυξημένη αρτηριακή πίεση και / ή ο αυξημένος κίνδυνος για θρομβοεμβολικά συμβάντα ξεκινούν από υψηλότερες δόσεις ESA και μπορεί να οδηγήσουν σε αυτά τα δυσμενή αποτελέσματα (Hasegawa, Koiwa and Akizawa, 2018).

Τροποποιήσιμοι ή δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες που εμπλέκονται στην υποαπόκριση του ESA είναι οι εξής: ανεπάρκεια σιδήρου, ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ / φολικού οξέος, υποθυρεοειδισμός, υπερπαραθυρεοειδισμός, μειωμένη επάρκεια HD, χρήση αναστολέων του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης⁴¹ και φλεγμονή (KDIGO, 2012). Ας σημειωθεί ότι, η έλλειψη σιδήρου είναι η πιο σημαντική και κοινή αιτία της υποαπόκρισης του ESA. Έχουν προταθεί πολλές παρεμβάσεις για τη βελτίωση της υποαπόκρισης του ESA. Μια

³⁹ Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy, TREAT

⁴⁰ Japanese Renal Data Registry, JPDR

⁴¹ Renin – Angiotensin – Aldosterone System Inhibitors, RAASI

συστηματική ανασκόπηση πρότεινε ότι μία συσκευή HD (Dialyzer) επικαλυμμένη με βιταμίνη Ε μπορεί να μειώσει την αντίσταση στον ESA (Huang et al., 2015). Πρόσφατα, για τη βελτίωση της υποαπόκρισης του ESA εξετάστηκε η συνταγογράφηση στατινών χρησιμοποιώντας την Ιαπωνική DOPPS – κοόρτη και προτάθηκε ότι οι στατίνες μπορούν να μειώσουν ελαφρώς την υποαπόκριση του ESA σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD (Hasegawa et al., 2017).

2.7 Σωστή χρήση προετοιμασίας σιδήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Στη θεραπεία της νεφρικής αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD, η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου είναι απαραίτητη για την αιμοποίηση, πρόσθετα στην επαρκή χορήγηση ESA. Ωστόσο, σε κάθε κατευθυντήρια οδηγία υπάρχουν διαφορές στις απόψεις σχετικά με τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO (2012) προτείνουν την έναρξη θεραπείας με σίδηρο για ασθενείς που υποβάλλονται σε HD με κορεσμό τρανσφερίνης⁴² 30% ή λιγότερο και επίπεδο φερριτίνης ορού 500 ng / mL ή λιγότερο (KDIGO, 2012). Οι κατευθυντήριες οδηγίες της EBPG ορίζουν τυπικές τιμές έναρξης της θεραπείας με σίδηρο με TSAT και επίπεδα φερριτίνης ορού χαμηλότερα από την κατευθυντήρια οδηγία της KDIGO, προτείνοντας θεραπεία με σίδηρο για ασθενείς που υποβάλλονται σε HD και δε λαμβάνουν ESA εάν ο TSAT είναι < 25%, και για ασθενείς που λαμβάνουν ESA εάν ο TSAT είναι < 30%. Το επίπεδο φερριτίνης ορού ορίστηκε μεταξύ 300 και 500 ng / mL (Locatelli et al., 2013). Στις κατευθυντήριες οδηγίες της JSDT, ο TSAT και τα επίπεδα φερριτίνης ορού ορίστηκαν στα χαμηλότερα επίπεδα τόσο για την έναρξη όσο και για τη διακοπή της χορήγησης σκευασμάτων σιδήρου. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της JSDT, πολύ πιο συντηρητικές, προτείνουν θεραπεία με σίδηρο, εάν το επίπεδο φερριτίνης ορού είναι < 50 ng / mL για ασθενείς που δεν λαμβάνουν ESA και όταν ο TSAT είναι < 20% και το επίπεδο φερριτίνης ορού είναι < 100 ng / mL για ασθενείς που λαμβάνουν ESA. Αντίθετα, δεν συνιστούν τη χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου σε επίπεδα φερριτίνης ορού > 300 ng / mL (Yamamoto et al., 2017).

⁴² Transferrin Saturation, TSAT

Οι διεθνείς τάσεις στη χρήση IV σιδήρου μεταξύ ασθενών που υποβάλλονταν σε HD έχουν αναφερθεί με τη χρήση δεδομένων DOPPS. Ειδικότερα, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη χρήση IV σιδήρου και στα επίπεδα φερριτίνης ορού σε όλες τις χώρες που συμμετείχαν στη DOPPS, από το 1999 έως το 2011. Το 2010, ο επιπολασμός της χρήσης IV σιδήρου κυμαίνονταν από 70% έως 90%. Παράλληλα, ορισμένες χώρες, όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες, με την πάροδο του χρόνου παρουσίασαν αύξηση στα επίπεδα φερριτίνης ορού, με τα μέσα επίπεδα φερριτίνης ορού να αγγίζουν περίπου τα 800 ng / mL (2016) (μη δημοσιευμένα δεδομένα DOPPS) (Bailie et al., 2013). Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα φερριτίνης ορού, σε άλλες χώρες όπως στην Ιαπωνία, παρέμειναν γύρω στα 100 ng / mL. Ένα πρόσφατο έγγραφο από την JSDT έδειξε επίσης ότι στην Ιαπωνία περίπου το 80% των ασθενών που υποβάλλονταν σε HD είχαν επίπεδα φερριτίνης ορού λιγότερο από 300 ng / mL, που είναι συντριπτικά χαμηλότερο σε σύγκριση με άλλες χώρες (Maruyama et al., 2015).

Αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν αναφέρει μία συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων φερριτίνης ορού και της θνησιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD συντήρησης (Bailie et al., 2015; Maruyama et al., 2015). Η μελέτη – κοόρτης JSDT έδειξε ότι η υψηλότερη δεκατιανή φερριτίνη ορού (496 ng / mL ή περισσότερο) ενείχε αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε σύγκριση με τη χαμηλότερη δεκατιανή φερριτίνη ορού (21 ng / mL ή λιγότερο) (HR 1,54, 95%CI 1,31 – 1,81) (Maruyama et al., 2015). Ωστόσο, τα υψηλά επίπεδα φερριτίνης μπορεί να είναι εν μέρει αποτέλεσμα υποκείμενης φλεγμονής ή ηπατικής νόσου· ως εκ τούτου, αυτές οι μελέτες είναι ανεπαρκείς για να αποδείξουν την επιβλαβή επίδραση του σιδήρου. Ο Bailie και οι συνεργάτες του (2015) αξιολόγησαν τις συσχετίσεις μεταξύ της δόσης IV σιδήρου και του κινδύνου θνησιμότητας χρησιμοποιώντας τα δεδομένα κοόρτης DOPPS, και ανέφεραν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας με δόσεις IV σιδήρου μεταξύ 300 – 399 mg / μήνα (HR 1,13, 95% CI 1,00 – 1,27) και ≥ 400 mg / μήνα (HR 1,18, 95% CI 1,07 – 1,30) σε σύγκριση με δόσεις IV σιδήρου μεταξύ 100 – 199 mg / μήνα (το πιο κοινό εύρος δόσης) (Bailie et al., 2015). Αν και καθεμία από αυτές τις αναφορές βασίζεται σε έρευνα παρατήρησης, προτείνεται ότι το υπερβολικό φορτίο σιδήρου μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD (Hasegawa, Koiwa and Akizawa, 2018).

Η πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση από 7 RCTs και 15 μελέτες παρατήρησης έδειξε ότι μεγαλύτερες δόσεις IV σιδήρου (> 400 mg / μήνα και 200 mg / μήνα σε RCTs και μελέτες παρατήρησης, αντίστοιχα) δεν συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, λοίμωξης ή καρδιαγγειακής νόσου (Hougen et al., 2018). Ο Charytan και οι συνεργάτες του (2015) στην ανασκόπηση τους ανέφεραν ότι δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά στοιχεία για τον καθορισμό της βέλτιστης χρήσης σιδήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD (Charytan et al., 2015). Η δοκιμή «Προληπτική Θεραπεία με Ενδοφλέβιο Σίδηρο σε Ασθενείς που υποβάλλονται σε Αιμοκάθαρση»⁴³ ήταν η πρώτη RCT που αξιολόγησε την μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χρήσης IV σιδήρου συγκρίνοντας ομάδες που λάμβαναν προληπτική δόση (400 mg / μήνα IV σίδηρος εκτός εάν η φερριτίνη είναι > 700 lg / L, TSAT > 40%) ή αντιδραστική δόση (IV σίδηρος εάν φερριτίνη < 200 lg / L, TSAT < 20%) σε ασθενείς που υποβάλλονταν περιστασιακά σε HD. Τα ευρήματα των μελλοντικών ερευνών, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμής PIVOTAL, αναμένεται να βοηθήσουν στην επίτευξη ασφαλών θεραπειών με IV σίδηρο (Hasegawa, Koiwa and Akizawa, 2018; Koiwa et al., 2017).

Πρόσφατα, αρκετά νέα φωσφορικά συνδετικά που περιέχουν σίδηρο έχουν γίνει διαθέσιμα για ασθενείς που υποβάλλονται σε HD (Koiwa and Terao, 2017; Koiwa et al., 2017; Yokoyama et al., 2014a; Yokoyama et al., 2014b). Μια μελέτη παρατήρησης χρησιμοποιώντας το Σύστημα Νεφρικών Δεδομένων των Ηνωμένων Πολιτειών πρότεινε μία συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης IV σιδήρου, ιδιαίτερα σε βραχυπρόθεσμες συνεχείς και υψηλές δόσεις, με του κινδύνου μόλυνσης μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονταν σε HD (Brookhart et al., 2013). Η «Τυχαιοποιημένη Δοκιμή για την Αξιολόγηση του Ενδοφλέβιου Σιδήρου και του Από του στόματος Σιδήρου στη Χρόνια Νεφρική Νόσο»⁴⁴ που περιλάμβανε ασθενείς με CKD που δεν υποβάλλονταν σε HD, συνέκρινε τα κλινικά αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν συμπληρώματα IV σιδήρου και σιδήρου από το στόμα. Αυτή η RCT τερματίστηκε νωρίς λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας καρδιαγγειακών και λοιμωδών επιπλοκών στην ομάδα που λάμβανε IV σίδηρο (Agarwal, Kusek and Pappas, 2015). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν ανησυχίες ασφάλειας όσον αφορά τις καρδιαγγειακές και τις λοιμώδεις επιπλοκές σε μία άλλη μεγαλύτερη και πολυκεντρική RCT, της δοκιμής «Αξιολόγηση του Ferinject σε Ασθενείς με Σιδηροπενική Αναιμία»⁴⁵. Η δοκιμή

⁴³ Proactive IV Iron Therapy in Dialysis Patients, PIVOTAL

⁴⁴ Randomized Trial to Evaluate IV and Oral Iron in Chronic Kidney Disease, REVOKE

⁴⁵ Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency Anemia, FIND – CKD

FIND – CKD αξιολόγησε επίσης την αποτελεσματικότητα του από του στόματος σιδήρου και του IV σιδήρου σε ασθενείς με CKD και σιδηροπενική αναιμία που δεν υποβάλλονταν σε HD και δεν εντόπισε διαφορές στην συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών και λοιμωδών επιπλοκών (Macdougall and Roger, 2015; Macdougall et al., 2014; Roger et al., 2017).

Υπάρχει μια μεγάλη διαμάχη σχετικά με την ασφάλεια της χρήσης IV σιδήρου που αντικατοπτρίζει την ασυμφωνία των δεδομένων ασφάλειας από αυτές τις δοκιμές. Αναμένεται ότι τα νέα φωσφορικά συνδετικά που περιέχουν σίδηρο, ένα νέο εργαλείο για τη χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD, μπορεί να προσφέρουν μια εναλλακτική λύση, αλλά μέσω μελλοντικών ερευνών θα πρέπει να εξεταστεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια, συμπεριλαμβανομένου του ζητήματος της υπερφόρτωσης σιδήρου (Hasegawa, Koiwa and Akizawa, 2018).

2.8 Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Δεδομένου ότι η απαιτούμενη δόση ESA είναι χαμηλότερη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD και ζουν σε υψηλότερα υψόμετρα με χαμηλή μερική πίεση οξυγόνου, έχει υποτεθεί ότι η ενεργοποίηση HIF θα ήταν χρήσιμη για τη βελτίωση της νεφρικής αναιμίας (Brookhart et al., 2008). Τα τελευταία χρόνια, μια νέα κατηγορία θεραπευτικών φαρμάκων, οι αναστολείς HIF – PH, έχει αναπτυχθεί για την αντιμετώπιση της νεφρικής αναιμίας. Αυτοί περιλαμβάνουν τα roxadustat (Besarab et al., 2016), molidustat (Flamme et al., 2014), daprodustat (Holdstock et al., 2016), vadadustat (Haase et al., 2018) και JTZ951 (Ogoshi et al., 2017). Η υποξία ενισχύει την έκφραση της ερυθροποιητίνης μέσω του HIF. Οι αναστολείς HIF – PH είναι παράγοντες που προσπαθούν να βελτιώσουν τη νεφρική αναιμία αυξάνοντας την ενδογενή ερυθροποιητίνη μέσω σταθεροποίησης του HIF. Το HIF είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που παίζει κεντρικό ρόλο στην προσαρμοστική απόκριση των κυττάρων στο υποξικό στρες. Επίσης εκτός από την παραγωγή ενδογενούς ερυθροποιητίνης, το HIF φαίνεται να εμπλέκεται στη ρύθμιση διαφόρων άλλων φυσιολογικών μονοπατιών, όπως στον μεταβολισμό της γλυκόζης, του λίπους και της χοληστερόλης, και στην αγγειογένεση (Del Vecchio and Locatelli, 2014). Επομένως, η μεγαλύτερη

ανησυχία για τη χρήση των αναστολέων HIF – PH είναι το δυναμικό προώθησης της ανάπτυξης όγκου που σχετίζεται με την αγγειογένεση. Εντούτοις, σε μία διπλά – τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς με αναιμία που υποβάλλονταν σε HD αναφέρθηκε ότι το daprodustat παρουσίαζε δοσο – εξαρτώμενη αύξηση της αιμοσφαιρίνης χωρίς αλλαγές στα επίπεδα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα στο πλάσμα σε (Akizawa et al., 2017).

Οι αναστολείς HIF – PH είναι φαρμακευτικοί παράγοντες που χορηγούνται από το στόμα. Έχει αναφερθεί ότι οι αναστολείς HIF – PH αυξάνουν την ενδογενή ερυθροποιητίνη, με τις συγκεντρώσεις της να παραμένουν εντός του φυσιολογικού εύρους, χωρίς να παρατηρούνται ακραίες κορυφές κατά τη χορήγηση ESA (Akizawa et al., 2017; Bonomini et al., 2016). Επιπλέον, οι αναστολείς HIF – PH καταστέλλουν την έκφραση της επιδίνης, προάγοντας κατά αυτό τον τρόπο την πιο αποτελεσματική χρήση του σιδήρου και αιμοποίηση (Sugahara, Tanaka and Nangaku, 2017). Οι αναστολείς HIF – PH βελτιώνουν αποτελεσματικά την αναιμία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD, ανεξάρτητα από την κατάσταση αναπλήρωσης σιδήρου και τα επίπεδα CRP, και επίσης μειώνουν τα επίπεδα επιδίνης στον ορό (Besarab et al., 2016). Το αποτέλεσμα της μείωσης της επιδίνης από τους αναστολείς HIF – PH θα μπορούσε να βελτιώσει την πρόγνωση των ασθενών και την υποαπόκριση του ESA (Nakanishi et al., 2011). Επιπλέον, έχει επίσης αναφερθεί ότι οι αναστολείς HIF – PH έχουν ως αποτέλεσμα την μείωση της χοληστερόλης (Akizawa et al., 2017). Ωστόσο, δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί η ασφάλεια των αναστολέων HIF – PH και, ως εκ τούτου, απαιτούνται κλινικές μελέτες με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση (Hasegawa, Koiwa and Akizawa, 2018).

Η επιδίνη είναι μια αντιδρώσα πρωτεΐνη οξείας – φάσης που παράγεται κυρίως στο ήπαρ και αυξάνεται σε καταστάσεις φλεγμονής. Τα υψηλά επίπεδα επιδίνης ορού περιορίζουν τη διαθεσιμότητα σιδήρου. Έχει αναφερθεί ότι τα επίπεδα επιδίνης ορού είναι πολύ υψηλά σε πληθυσμούς ασθενών με CKD, ιδιαίτερα ασθενών που υποβάλλονται σε HD (Zaritsky et al., 2009; Zaritsky et al., 2010). Επομένως, η επιδίνη παίζει βασικό ρόλο στην ομοιόσταση του σιδήρου μεταξύ των ασθενών με αναιμία που υποβάλλονται σε HD. Όπως σημειώθηκε παραπάνω, οι αναστολείς HIF – PH καταστέλλουν την παραγωγή επιδίνης (Hasegawa, Koiwa and Akizawa, 2018).

Πρόσφατες έρευνες έχουν παρουσιάσει αποτελέσματα μετά από χρήση παραγόντων έναντι της επιδίνης (Boyce et al., 2016; van Eijk et al., 2014), και κλινικές δοκιμές φάσης 2 διεξάγονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD. Ο Hitomi και οι συνεργάτες του (2017) ανέπτυξαν πολυδύναμα βλαστοκύτταρα⁴⁶ (iPS) που παράγουν ερυθροποιητίνη και απέδειξαν ότι η μεταμόσχευση αυτών των ανθρώπινων κυττάρων iPS σε ποντίκια με CKD έδειξε βελτιωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης εντός του φυσιολογικού εύρους. Σε αυτό το πείραμα, οι συγκεντρώσεις της ερυθροποιητίνης αυξήθηκαν απότομα κατά την 4^η εβδομάδα, αλλά μειώθηκαν μετά την 8^η εβδομάδα και παρέμειναν εντός του φυσιολογικού εύρους. Με άλλα λόγια, αναπαρήχθη το σύστημα αυτόματης ρύθμισης της παραγωγής ερυθροποιητίνης και της αιμοποίησης του ανθρώπινου σώματος σε μοντέλα ποντικού (Hitomi et al., 2017).

⁴⁶ Human – induced Pluripotent Stem cells, iPS

Κεφάλαιο 3^ο: Αναιμία στην περιτοναϊκή κάθαρση

3.1 Λόγοι αντιμετώπισης της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση

Ο στόχος της θεραπείας της αναιμίας και της σιδηροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PD είναι η βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής, και ενδεχομένως η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Μελέτες έχουν αποδείξει μια άμεση σχέση μεταξύ της σιδηροπενικής αναιμίας⁴⁷, της ποιότητας ζωής και της θνησιμότητας (Bhandari, 2012). Με τη θεραπεία της αναιμίας οι ασθενείς μπορεί να βιώσουν μείωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών, καθώς και βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας, της σωματικής απόδοσης, της ανοχής στην άσκηση και της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος (Agarwal, 2007). Η καρδιαγγειακή νόσος σε ασθενείς με CKD είναι πολύπλοκη, με την μακροαγγειακή νόσο, τις ανωμαλίες στον μεταβολισμό του ασβεστίου / φωσφορικού, την υπέρταση, την υπερφόρτωση όγκου και, κυρίως, την αναιμία και την έλλειψη σιδήρου, να συμβάλλουν στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τη θνησιμότητα σε αυτή την ομάδα ασθενών (Bhandari, 2011). Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PD, η συμπλήρωση σιδήρου επιτρέπει πιο αποτελεσματική ερυθροποίηση, η οποία βελτιώνει τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και τη δυνατότητα μεταφοράς οξυγόνου (Li and Wang, 2008). Μια μελέτη παρατήρησης που συμπεριλάμβανε 14.958 ασθενείς που υποβάλλονταν σε PD και 221.866 ασθενείς που υποβάλλονταν σε HD διαπίστωσε ότι οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε PD απαιτούσαν χαμηλότερη δόση ESA για την επίτευξη του στόχου των επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Η μέση προσαρμοσμένη δόση του ESA βρέθηκε μειωμένη κατά 76,5% και 58,4% σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε PD και HD, αντίστοιχα. Ωστόσο, η χρήση IV σιδήρου βρέθηκε αυξημένη και στις δύο ομάδες κατά 39,3% και 80,5% για ασθενείς που υποβάλλονταν σε PD και HD, αντίστοιχα, γεγονός που μπορεί να ευθύνεται στην μειωμένη δόση ESA (Wetmore et al., 2015).

⁴⁷ Iron Deficiency Anemia, IDA

Μια δεύτερη αναδρομική μελέτη 79 ασθενών που υποβάλλονταν σε PD έδειξε ότι οι κυκλικές διακυμάνσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης με τη χρήση της τρέχουσας τυπικής πρακτικής χορήγησης ESA (87,8% διακύμανση) ήταν μειωμένες με τη χρήση συνεχούς ενεργοποιητή του υποδοχέα της ερυθροποιητίνης⁴⁸ μακράς – δράσης, πιθανώς εν μέρει λόγω λιγότερων αλλαγών στη δόση ανά ασθενή. Παρατηρήθηκε επίσης μείωση στις απαιτήσεις για IV σίδηρο (30,2% έως 8,3%) και καλύτερα αποτελέσματα, αλλά δεδομένων των περιορισμών αυτής της μικρής μελέτης, αυτά τα αποτελέσματα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή (Selby et al., 2011).

3.2 Παράγοντες που συμβάλλουν στην αναιμία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση

Η αναιμία σε ασθενείς με CKD είναι ένα σύνθετο σύνδρομο, στο οποίο πολλοί παράγοντες – εκτός από την απόλυτη ή σχετική ανεπάρκεια EPO – μπορεί να συμβάλουν στην ανάπτυξή της. Σε αυτό το περιβάλλον, ένας αριθμός παραγόντων μπορεί να επηρεάσει επίσης την σοβαρότητα της αναιμίας ή της απόκρισης του ESA. Μερικοί από αυτούς περιλαμβάνουν την έλλειψη σιδήρου, την απόκρυφη απώλεια αίματος, την μόλυνση, τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, την ανεπαρκή δόση αιμοκάθαρσης και τον υπερπαραθυρεοειδισμό, μεταξύ άλλων. Αυτοί οι παράγοντες είναι κοινοί σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε PD. Ωστόσο, μπορεί να είναι περισσότερο ή λιγότερο σημαντικοί ανάλογα με τον τρόπο PD και των διαφορών στις ανάγκες δοσολογίας ESA. Έχει διαπιστωθεί ότι για τη διόρθωση της αναιμίας και τη διατήρηση σταθερών επιπέδων αιμοσφαιρίνης, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε PD χρειάζονται λιγότερες δόσεις ESA σε σύγκριση με ασθενείς που υποβάλλονται σε HD (Del Vecchio, Cavalli and Locatelli, 2012).

Σύμφωνα με στοιχεία από το Μητρώο Νεφρικών Δεδομένων του Ηνωμένου Βασιλείου, παρά τις παρόμοιες διάμεσες τιμές αιμοσφαιρίνης, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε PD λαμβάνουν σχεδόν ένα τρίτο μικρότερη δόση rHuEPO (6.212 έναντι 9.507 IU / εβδομάδα) (Gilg et al., 2011). Η μέση διαφορά δόσης ήταν ακόμη μεγαλύτερη σε μια μεγάλη κοόρτη ασθενών που υποβάλλονταν σε PD και HD στις Ηνωμένες Πολιτείες (Snyder et al., 2004). Αυτό εξηγείται

⁴⁸ Continuous Erythropoietin Receptor Activator, CERA

κυρίως από το γεγονός ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε HD βιώνουν συχνές απώλειες αίματος που σχετίζονται με τη θεραπεία σε συνδυασμό με απόκρυφες απώλειες αίματος που ενισχύονται από την αντιπηκτική αγωγή. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε PD είναι επίσης πιο πιθανό να λάβουν ESA υποδορίως, μειώνοντας περαιτέρω τις ανάγκες δόσης στην περίπτωση rHuEPO βραχείας – δράσης. Επιπλέον, ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών που υποβάλλονται σε PD έχουν υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία και άρα ένα ορισμένο βαθμό σύνθεσης ενδογενούς EPO (Del Vecchio, Cavalli and Locatelli, 2012).

Η έλλειψη σιδήρου είναι κοινή σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης, αλλά ο λόγος είναι διαφορετικός στην HD σε σύγκριση με την PD. Στην HD, οι απώλειες αίματος είναι πιο συχνές, αλλά μπορεί να χορηγηθεί πιο εύκολα IV σίδηρος. Αντίστροφα, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PD, παρά τις χαμηλότερες απώλειες αίματος, τα αποθέματα σιδήρου είναι συχνά ανεπαρκή, κυρίως λόγω ανεπαρκούς θεραπείας – έλλειψης αγγειακής πρόσβασης. Είναι επίσης γνωστό ότι η χρόνια έκθεση του αίματος στη μεμβράνη και τις γραμμές HD έχει προφλεγμονώδη δράση που οδηγεί σε χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση. Αυτό μπορεί επίσης να ενισχύσει το οξειδωτικό στρες. Ακόμα κι αν αυτό δεν ισχύει για την PD, το γεγονός ότι το περιτόναιο είναι χρόνια εκτεθειμένο σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης και σε προϊόντα διάσπασης γλυκόζης⁴⁹ μπορεί να συμβάλλει στον σχηματισμό τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης⁵⁰ και σε χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση. Έχει προταθεί ότι η χρήση πιο βιοσυμβατών διαλυμάτων PD μπορεί να επηρεάσει τη φλεγμονώδη κατάσταση των ασθενών που υποβάλλονται σε PD (Stankovic – Porovic et al., 2011) και πιθανώς την σοβαρότητα της αναιμίας (Adachi, Nakagawa and Nishio, 2006). Ωστόσο, αυτό πρέπει να επιβεβαιωθεί από καλά σχεδιασμένες και ελεγχόμενες μελέτες (Del Vecchio, Cavalli and Locatelli, 2012).

Έχει αναφερθεί ότι τα ερυθροκύτταρα ασθενών που υποβάλλονται σε PD έχουν χαμηλότερη ευαισθησία στο οξειδωτικό στρες σε σύγκριση με αυτά των ασθενών που υποβάλλονται σε HD (Lucchi et al., 2005). Επιπλέον, ο δείκτης ακαμψίας των ερυθροκυττάρων είναι σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HD ό,τι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PD (Sotirakopoulos et al., 2004). Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια περιτονίτιδας μπορεί επίσης να συμβάλλουν σε χρόνια φλεγμονή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PD και να

⁴⁹ Glucose Degradation Products, GDPs

⁵⁰ Advanced Glycation End – Products, AGEs

επιρεάσουν την σοβαρότητα της αναιμίας. Αντίθετα, οι εν λόγω ασθενείς δεν εκτίθενται σε θρόμβωση της αγγειακής πρόσβασης με επακόλουθες εισαγωγές στο νοσοκομείο και χειρουργικές επεμβάσεις, όπως στην περίπτωση ασθενών που υποβάλλονται σε HD. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε PD έχουν υψηλότερο βαθμό κατακράτησης νερού σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε HD, και έτσι έχουν έναν ορισμένο βαθμό αιμοαραιώσης που οδηγεί γενικά σε υποεκτίμηση των πραγματικών επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Τέλος, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε PD διαφέρουν από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε HD, όσον αφορά την απουσία διακυμάνσεων της αιμοσφαιρίνης μετά από υπερδιήθηση κατά τη διάρκεια της συνεδρίας κάθαρσης (Del Vecchio, Cavalli and Locatelli, 2012).

3.3 Χρόνος αντιμετώπισης της έλλειψης σιδήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση

Διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν διαφορετικούς στόχους για τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO (2012) έχουν ένα συντηρητικό ανώτατο όριο με την αιμοσφαιρίνη να μην υπερβαίνει τα 115 g / L, είτε σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ESA είτε σε ασθενείς που δε λαμβάνουν θεραπεία με ESA, ενώ οι κατευθυντήριες οδηγίες της NICE έχουν ανώτατο όριο στόχο αιμοσφαιρίνης στα 120 g / L (Locatelli et al., 2013; National Institute of Health and Care Excellence, 2015). Όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες συμβουλεύουν ότι τόσο η απόλυτη όσο και η λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου απαιτεί διόρθωση πριν από την επακόλουθη αποτελεσματική χρήση της θεραπείας με ESA. Αυτό είναι ιδιαίτερα σχετικό με τις αυξανόμενες αναδυόμενες ανησυχίες του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, θρόμβωσης και καρκίνου με την ελεύθερη χρήση των ESAs (Solomon et al., 2010). Ωστόσο, η χρήση σιδήρου παρεντερικά μειώνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων και θεωρητικά μπορεί να μειώσει τον θρομβωτικό κίνδυνο πρόσθετα στη μείωση των δόσεων ESA (Hazara and Bhandari, 2015).

Σε ασθενείς με ND – CKD και PD, η θεραπεία με σίδηρο θα πρέπει να εξετάζεται όταν η φερριτίνη ορού⁵¹ είναι μικρότερη από 100 µg / L ή ο TSAT είναι μικρότερος από 20%. Ωστόσο, οι εν λόγω μετρήσεις είναι σχετικά αναξιόπιστες με χαμηλή προγνωστική αξία παρά τη χρήση τους τις τελευταίες 3 δεκαετίες (Ferrari et al., 2011). Αντίθετα, ποσοστό υπόχρωμων ερυθρών αιμοσφαιρίων⁵² άνω του 6% ή μέση περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη των δικτυοερυθροκυττάρων⁵³ μικρότερη από 29 g / L, αντιπροσωπεύουν δυνητικά πιο αξιόπιστες εκτιμήσεις της ανεπάρκειας σιδήρου και προτείνονται, επί του παρόντος, από τη NICE (National Institute of Health and Care Excellence, 2015). Αρκετοί άλλοι υποσχόμενοι νέοι δείκτες βρίσκονται υπό μελέτη, αλλά δεν χρησιμοποιούνται ακόμη στην κλινική πρακτική ρουτίνας (Chinnappa and Chandari, 2010).

3.4 Τρόποι αντιμετώπισης της έλλειψης σιδήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση

Η αποτελεσματικότητα των από του στόματος συμπληρωμάτων σιδήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PD περιορίζεται από την κακή βιοδιαθεσιμότητα, την κακή συμμόρφωση των ασθενών λόγω των γαστρεντερικών παρενέργειών τους, την ανάγκη χρονομέτρησης της φαρμακευτικής αγωγής από τα γεύματα και του μεγέθους της ανεπάρκειας σιδήρου. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PD, παρά τη διαθεσιμότητα πολλών από του στόματος σκευασμάτων σιδήρου, υπάρχουν λίγα στοιχεία στη βιβλιογραφία που να τεκμηριώνουν τυχόν πρόσθετο κέρδος σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία με θειικό ή φουμαρικό σίδηρο (Bhandari, 2012). Πρόσθετα, έχουν μελετηθεί νεότερα από του στόματος συμπληρώματα σιδήρου για τη βελτίωση της ανεκτικότητας (σιδηρούχος μαλτόλη και λιποσωμικός σίδηρος). Η σιδηρούχος μαλτόλη είναι αποτελεσματική για τη διόρθωση της IDA σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, με πολλά στοιχεία από ασθενείς με δυσανεξία στα τυπικά από του στόματος συμπληρώματα σιδήρου

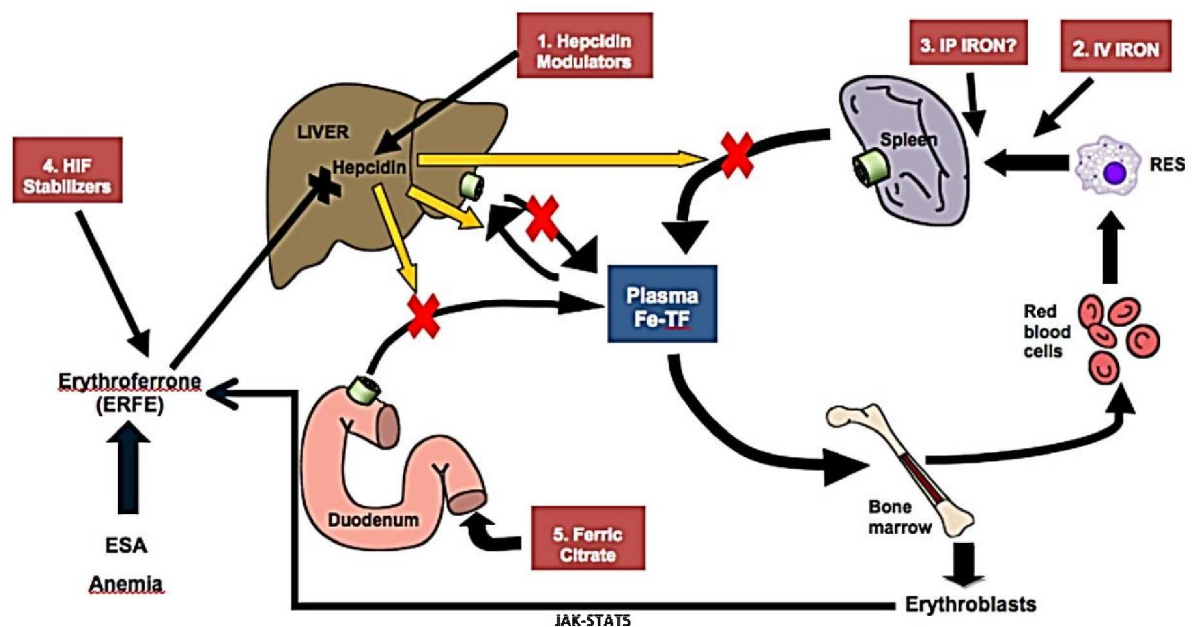
⁵¹ Serum Ferritin, SF

⁵² Hypochromic Red Cells, HRC

⁵³ Hemoglobin Content of Reticulocytes, CHr

να υποστηρίξουν την σιδηρούχο μαλτόζη ως εναλλακτική λύση, ενώ τα στοιχεία για τον λιποσωμικό σίδηρο φαίνονται λιγότερο ελπιδοφόρα (Gasche et al., 2015; Pisani et al., 2015).

Οι περισσότερες μέθοδοι για την παράκαμψη του μονοπατιού της επιδίνης δεν έχουν επιφέρει επιθυμητά αποτελέσματα (Nagaraju et al., 2013). Η παρατηρούμενη έλλειψη αποτελεσματικότητας των από του στόματος συμπληρωμάτων σιδήρου οφείλεται, εν μέρει, στις αυξημένες απαιτήσεις σιδήρου και στην εμμένουσα χαμηλού – βαθμού χρόνια φλεγμονώδη επίδραση της CKD στη χρησιμοποίηση του σιδήρου. Παράλληλα παρατηρείται αύξηση στην απελευθέρωση κυτοκινών (για παράδειγμα, ιντερλευκίνη – 6) και υπέρ – ρύθμιση της ρυθμιστικής πρωτεΐνης, επιδίνης, η οποία συντίθεται στο ήπαρ (Ganz and Nemeth, 2011). Η επιδίνη δρα στον μεταφορέα φερροπορτίνης, παρεμποδίζοντας την απορρόφηση του σιδήρου μέσω της γαστρεντερικής οδού και κινητοποιώντας τον αποθηκευμένο σίδηρο από το ήπαρ και το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (Εικόνα 4) (Zeidan and Bhandari, 2017).



Εικόνα 4: Πιθανές στρατηγικές για στόχευση της ανεπάρκειας σιδήρου και ρύθμιση των μονοπατιών για την προαγωγή της απελευθέρωσης σιδήρου από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και την απορρόφηση του διατροφικού σιδήρου από το δωδεκαδάκτυλο στοχεύοντας τη βιολογική δραστηριότητα του βασικού ρυθμιστή ησιδίνης ή / και των κυτοκινών για την αύξηση της απελευθέρωσης του σιδήρου από τα μακροφάγα και την μετεγκατάστασή του για ερυθροποίηση (Zeidan and Bhandari, 2017)

Τα πολυπεπίδια σιδήρου αίμης⁵⁴ αντιπροσωπεύουν ένα πολλά υποσχόμενο νέο από του στόματος συμπλήρωμα σιδήρου για την παράκαμψη του μονοπατιού της εψιδίνης. Μια πολυκεντρική RCT είχε ως στόχο τη διερεύνηση της ικανότητας των HIP όσον αφορά την αύξηση των αποθεμάτων σιδήρου σε 32 ασθενείς που υποβάλλονταν σε PD και έλαβαν θεραπεία με darbepoetin⁵⁵ (DPO) σε σύγκριση με 30 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε συμβατικό από του στόματος συμπλήρωμα σιδήρου. Τα αποτελέσματα έδειξαν διάμεσο TSAT 22% στην ομάδα HIP σε σύγκριση με TSAT 20% στην ομάδα – ελέγχου ($p = 0,65$). Εντούτοις, μετά από 6 μήνες παρακολούθησης η θεραπεία με HIP δεν συσχετίστηκε σημαντικά με το TSAT %, ενώ τα επίπεδα φερριτίνης ορού ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα HIP ($p = 0,003$). Ως εκ τούτου, ο εν λόγω παράγοντας είναι απίθανο να έχει σημαντικό ρόλο στην συμπλήρωση σιδήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PD (Barracclough et al., 2012).

Η θεραπεία με IV σίδηρο παρακάμπτει αποτελεσματικά το μονοπάτι της εψιδίνης και οδηγεί σε ταχύτερη πλήρωση των αποθηκών σιδήρου (Rozen – Zvi et al., 2008). Μια RCT συνέκρινε 26 ασθενείς που υποβάλλονταν σε PD, στους οποίους χορηγήθηκε IV σύμπλεγμα σιδήρου – σακχαρώζης (200 mg μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα για άλλες 4 εβδομάδες) με 20 ασθενείς που υποβάλλονταν σε PD, στους οποίους χορηγήθηκε από του στόματος σύμπλεγμα σιδήρου – ηλεκτρικού (200 mg 3 φορές την ημέρα, για 8 εβδομάδες). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αιμοσφαιρίνη στην ομάδα που έλαβε IV σίδηρο ήταν σημαντικά υψηλότερη από ό,τι στην ομάδα που έλαβε από του στόματος σίδηρο (αύξηση 34% έναντι 22% στις 8 εβδομάδες, IV έναντι από του στόματος σίδηρο, αντίστοιχα). Τα επίπεδα SF και TSAT % ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα IV, και σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με ομάδα από του στόματος σίδηρο (326% έναντι 170% και 94% έναντι 34% αύξηση στις 8 εβδομάδες, αντίστοιχα). Τέλος η μέση δόση EPO ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα IV, σε σύγκριση με την ομάδα από του στόματος σίδηρο. Αυτά τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι αν και ο IV σίδηρος είναι πιο αποτελεσματικός, ο από του στόματος σίδηρος είχε σημαντική επίδραση στην αιμοσφαιρίνη, στις 8 εβδομάδες, υποδηλώνοντας ότι σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι χρήσιμος (Εικόνα 2) (Li and Wang, 2008).

⁵⁴ Heme Iron Polypeptides, HIP

⁵⁵ Darbepoetin, DPO

Ο κιτρικός σίδηρος, που αναπτύχθηκε κυρίως ως φωσφορικό συνδετικό (non – calcium based), αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο συμπλήρωμα για την αντικατάσταση του σιδήρου και την αποφυγή των πιθανών επιπτώσεων του ασταθούς σιδήρου από παρασκευάσματα IV σιδήρου· ωστόσο οι δημοσιευμένες μελέτες δείχνουν ότι απαιτείται μία μέση δόση 8 δισκίων την ημέρα. Αυτό είναι ισοδύναμο με 1.680 mg στοιχειακού σιδήρου, μια δόση που θα οδηγούσε σε πλήρη κορεσμό του συστήματος απορρόφησης σιδήρου και ίσως, εν μέρει, να παράκαμπτει τις επιπτώσεις των αυξημένων επιπέδων επιδίνης. Αν αυτό θα είναι ανεκτό και ωφέλιμο μακροπρόθεσμα απομένει να επιβεβαιωθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PD. Η μελέτη του Umanath και των συνεργατών του από 441 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης⁵⁶, που συμπεριλάμβανε ένα ποσοστό ασθενών που υποβάλλονταν σε PD, έδειξε επίσης βελτιώσεις στον TSAT %, στην SF και στην μειωμένη χρήση IV σιδήρου και ESA, παράλληλα με διατήρηση της αιμοσφαιρίνης μετά από περίοδο παρακολούθησης 52 εβδομάδων με χρήση κιτρικού σιδήρου (Umanath et al., 2015). Επιπλέον, μία πολυκεντρική μελέτη διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του από του στόματος συμπληρώματος κιτρικού σιδήρου σε 56 ασθενείς που υποβάλλονταν σε PD, με φωσφορικό ορού $\geq 5,6$ και $< 10,0$ mg / dL. Η δόση του ένυδρου κιτρικού σιδήρου προσαρμόστηκε σύμφωνα με το εύρος στόχου του φωσφορικού ορού (3,5 – 5,5 mg / dL) για 12 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση του φωσφορικού ορού κατά 2,26 mg / dL ($p < 0,001$). Η θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές αυξήσεις της φερριτίνης ορού και του κορεσμού τρανσφερρίνης ($p < 0,001$) (Yokoyama et al., 2014).

3.5 Τρόπος χορήγησης – εγχύσεις – συνολική δόση

Εάν χρησιμοποιηθεί μεμονωμένα, ο IV σίδηρος οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης κατά 6 – 27 g / L (Pisoni et al., 2004). Οι υψηλές δόσεις IV σιδήρου για την αναπλήρωση των αποθηκών σιδήρου (συνήθως 4 – 6 μηνιαίες δόσεις) διατηρεί την κατάσταση σιδήρου και μειώνει τις τακτικές επισκέψεις για θεραπεία σιδήρου, με αποτέλεσμα μικρότερη διαταραχή του τρόπου ζωής των ασθενών, ιδιαίτερα εκείνων που εργάζονται, και μεγαλύτερη ευκολία για τους επαγγελματίες υγείας (Bhandari and Naudeer, 2008; Cooke et al., 2012). Από πρακτική κλινική προοπτική, τα επίπεδα – στόχοι της αιμοσφαιρίνης και της φερριτίνης μπορούν

⁵⁶ Renal Replacement Therapy, RRT

να επιτευχθούν πιο γρήγορα με πολλαπλές μικρές δόσεις παρεντερικού σιδήρου. Οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της NICE έχουν εγκρίνει αυτή την άποψη των συνολικών εγχύσεων σιδήρου, ευνοώντας τη χρήση IV σιδήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PD ως θεραπεία πρώτης – γραμμής (National Institute of Health and Care Excellence, 2015).

Μια πρόσφατη πολυκεντρική δοκιμή ασθενών με CKD και αναιμία, οι οποίοι υποβάλλονταν σε PD, λάμβαναν σταθερή θεραπεία ESA και παρουσίαζαν μεταβλητή κατάσταση σιδήρου ($SF \leq 500 \mu g / L$, $TSAT \% \leq 25\%$) κατανεμήθηκαν τυχαία σε ομάδα που έλαβε 1 g συμπλέγματος σιδήρου – σακχαρόζης ενδοφλεβίως σε 3 διαιρεμένες δόσεις (300 mg σε 1,5 ώρα την 1^η και 15^η ημέρα και 400 mg σε 2,5 ώρες την 29^η ημέρα) ή σε ομάδα που δεν έλαβε συμπλήρωμα σιδήρου. Το πρωταρχικό τελικό σημείο, η μέγιστη αύξηση της αιμοσφαιρίνης, ήταν υψηλότερη ($1,3 \pm 1,1$ έναντι $0,7 \pm 1,1$, μέση $\pm$ τυπική απόκλιση⁵⁷, $p = 0,0028$), και η παρέμβαση για τη διαχείριση της αναιμίας (μετάγγιση, αύξηση της δόσης ESA ή θεραπεία με IV σίδηρο) ήταν καθυστερημένη ($p = 0,0137$) και λιγότερο συχνή στην ομάδα που έλαβε IV σίδηρο σε σύγκριση με την ομάδα – ελέγχου που δεν έλαβε θεραπεία (1 από 66 [1,3%] έναντι 5 από 30 [16,7%]). Επίσης, μεταξύ των ασθενών που δεν χρειάστηκαν παρέμβαση, αυτοί που έλαβαν σίδηρο απαιτούσαν μικρότερη δόση ESA σε σύγκριση με τα άτομα – ελέγχου. Επομένως 1 g συμπλέγματος σιδήρου – σακχαρόζης ενδοφλεβίως, διαιρούμενο σε δόσεις, φαίνεται να είναι επίσης αποτελεσματικό στην αναπλήρωση του σιδήρου (Besarab et al., 2016).

Η απορρόφηση σιδήρου από την περιτοναϊκή κοιλότητα πιθανότατα συμβαίνει μέσω του δικτύου των τριχοειδών των αιμοφόρων αγγείων που περιβάλλουν τον βλεννογόνο του εντέρου. Αυτή η διαδικασία μπορεί να εξαρτάται από την απλή διάχυση κατά μήκος της κλίσης συγκέντρωσης, τις δυνάμεις συναγωγής κατά τη διάρκεια της μεταφοράς διαλυμένων ουσιών ή πιθανώς από κανάλια, όπως οι ακουαπορίνες. Ωστόσο, από προηγούμενες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί δε βρέθηκε μετρήσιμο όφελος από τη χορήγηση σιδήρου μέσω αυτής της οδού (Moniem and Bhandari, 2007). Ο Shetty και οι συνεργάτες του (2017) περιέγραψαν μία πιλοτική μελέτη σε ζώα για τον προσδιορισμό της απορρόφησης του διαλυτού πυροφωσφορικού σιδήρου⁵⁸ από την περιτοναϊκή κοιλότητα και της τοξικότητάς του στο περιτόναιο σε 7 λευκά κουνέλια της Νέας Ζηλανδίας που υποβλήθηκαν σε PD με 4,25% Dianeal (Baxter Healthcare, Deerfield, IL,

⁵⁷ Standard Deviation, SD

⁵⁸ Soluble Ferric Pyrophosphate, SFP

USA) που περιείχε 5 mg / L σίδηρο, τις ημέρες 14, 21 και 28. Οι ερευνητές εντόπισαν σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα σιδήρου στον ορό και στον TSAT % στα 30 και στα 120 λεπτά μετά την ενστάλαξη διαλύματος PD την 21^η ημέρα. Η ιστολογική εξέταση σε όλες τις περιπτώσεις εκτός από 1 δεν εμφάνισε σημαντική ορολογική εναπόθεση σιδήρου ή φλεγμονή του βρεγματικού και του σπλαχνικού περιτόναιου. Αυτή η μελέτη προσφέρει ενδιαφέροντα στοιχεία όσον αφορά την αναπλήρωση του σιδήρου, αλλά πρέπει να αναπαραχθεί σε μια μεγαλύτερη κλίμακα και να μεταφραστεί σε κλινικό περιβάλλον. Η μακροχρόνια έκθεση της περιτοναϊκής μεμβράνης σε επαναλαμβανόμενες δόσεις σιδήρου απαιτεί επίσης προσεκτική αξιολόγηση (Shetty et al., 2017).

3.6 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του σιδήρου

Το σκεύασμα σιδήρου βασίζεται συνήθως στις τοπικές συστάσεις και τις προτιμήσεις των κλινικών γιατρών. Υπάρχουν 5 περιοχές δυνητικού κινδύνου με τη χρήση σκευασμάτων παρεντερικού σιδήρου: βραχυπρόθεσμα, υπάρχουν οι οξείες αναφυλακτικές αντιδράσεις και οι αντιδράσεις ασταθούς σιδήρου (φαινόμενο Fishbane), ενώ μακροπρόθεσμα οι επιπτώσεις περιλαμβάνουν επιδράσεις οξειδωτικού στρες, πιθανώς αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και κίνδυνο υπερφόρτωσης σιδήρου (Macdougall et al., 2016). Ωστόσο, τα δεδομένα για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι περιορισμένα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PD. Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης που είχε ως σκοπό τον προσδιορισμό εάν μια εφάπαξ δόση σιδήρου – δεξτράνης μπορεί να διορθώσει την έλλειψη σιδήρου κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 4 μηνών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PD, τα αποτελέσματα δεν ανέφεραν κλινικά σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Αντίθετα, τέσσερις μήνες μετά την έγχυση σιδήρου δεξτράνης, παρουσιάστηκε σημαντική αύξηση των μέσων επιπέδων Hb, SF και TSAT %. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν επίπεδο SF υψηλότερο από 100 μg / L και TSAT % υψηλότερο από 20%. Οι ερευνητές πρότειναν ότι, σε ασθενείς με IDA που υποβάλλονται σε PD μια έγχυση σιδήρου – δεξτράνης είναι συνήθως αρκετή για μία περίοδο 4 μηνών (Ficheux et al., 2011).

Συγκρίσιμη ασφάλεια της σιδήρου – δεξτράνης χαμηλού μοριακού βάρους⁵⁹ (LMW-ID) σε ποικίλες δόσεις σε σχέση με εκείνη της σιδήρου – σακχαρόζης παρουσιάστηκαν σε μια αναδρομική ανασκόπηση 167 ασθενών που υποβάλλονταν σε PD, εκ των οποίων οι 92 έλαβαν LMW – ID και οι 75 έλαβαν σιδήρου – σακχαρόζη. Μόνο μία ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε σε έναν ασθενή που του χορηγήθηκε 500 mg σιδήρου – σακχαρόζης σε μία μόνο έγχυση (Solak et al., 2011). Ο Wysowski και οι συνεργάτες του (2010) ανέλυσαν τις αναφορές της Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων⁶⁰ των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής για παρενέργειες 4 σκευασμάτων σιδήρου και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θνησιμότητα που πιθανώς σχετίζεται με τον σίδηρο ήταν περίπου 0,06 – 0,32 ανά εκατομμύριο δόσεις που πωλήθηκαν για κάθε σκεύασμα (Wysowski et al., 2010). Ο Chertow και οι συνεργάτες του (2010) έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα σκευάσματα σιδήρου είναι σχετικά σπάνιες και αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, μπορεί να εμφανιστούν με όλα τα σκευάσματα σιδήρου (Chertow et al., 2010). Ο Feldman και οι συνεργάτες του (2004) σε μια μελέτη παρατήρησης 32.566 ασθενών που υποβάλλονταν σε HD και έλαβαν 6μηνη αθροιστική δόση σιδήρου, διαπίστωσαν ότι, μετά από 2 έτη, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες (Feldman et al., 2004). Ωστόσο, ο Kalantar Zadeh και οι συνεργάτες του (2005) σε μια άλλη μελέτη παρατήρησης, πρότειναν ότι > 400 mg σιδήρου το μήνα μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (Kalantar Zadeh et al., 2005). Θα περίμενε κανείς να δει παρόμοια ευρήματα σε πληθυσμό ασθενών που υποβάλλονται σε PD (Zeidan and Bhandari, 2017).

3.6.1 Κίνδυνος λοιμώξεων

Συνιστάται να αποφεύγεται η χορήγηση IV σιδήρου σε ασθενείς με ενεργή συστηματική λοίμωξη, καθώς υπάρχει ανησυχία αυξημένου κινδύνου μόλυνσης. Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η σιδήρου – σακχαρόζη και ο γλυκονικός σίδηρος προκαλούν σημαντική αναστολή της δια – ενδοθηλιακής μετανάστευσης των πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων και μπορεί να καταστείλουν τη φαγοκυττάρωση. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζονται από μια σειρά κλινικών μελετών (Gupta et al., 2010). Συγκριτική τοξικολογική ανάλυση σε ζώα μετά από έγχυση IV

⁵⁹ Low – Molecular Weight Iron Dextran, LMW – ID

⁶⁰ Food and Drug Administration, FDA

σιδήρου έχει επιβεβαιώσει ότι η σιδήρου – σακχαρόζη φαίνεται να προκαλεί κυτταρικό θάνατο, ίσως μέσω επαγωγής της μονοκυτταρικής χημειοελκυστικής πρωτεΐνης – 1⁶¹ σε νεφρικούς και εξωνεφρικούς ιστούς που, εκτός από τοξικές επιδράσεις, οδηγεί σε φλεγμονή στα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα (Johnson, Becker and Zager, 2010). Σε αντίθεση με την HD, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο περιτονίτιδας ή άλλων λοιμώξεων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PD (Brookhart et al., 2013).

3.6.2 Οξειδωτικό στρες

Η πλειονότητα του χορηγούμενου IV σιδήρου προσλαμβάνεται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα όπου συνδυάζεται με τη φερριτίνη ή την τρανσφερίνη για την παραγωγή και την αποθήκευση αιμοσφαιρίνης. Ωστόσο, έως και το 2% απελευθερώνεται ως ασταθής σίδηρος, ένας πιθανός καταλύτης για την παραγωγή οξειδωτικών συμπλεγμάτων και επακόλουθης υπεροξείδωσης των λιπιδίων και κυτταρικής βλάβης. Ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι ο ασταθής σίδηρος προκαλεί σπειραματική δυσλειτουργία λόγω οξειδωτικού στρες και κυτταρικής κυτταροτοξικότητας (μεσαγγειακά και ενδοθηλιακά κύτταρα). Κλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι ο ασταθής σίδηρος μπορεί να είναι υψηλότερος μετά από τη χορήγηση σιδήρου – σακχαρόζης σε σύγκριση με LMW – ID και γλυκονικού σιδήρου, αλλά υπάρχουν λίγες μελέτες που να υποστηρίζουν αυτά τα ευρήματα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PD (Stefansson, Haraldsson and Nilsson, 2011). Ο γλυκονικός σίδηρος φαίνεται να μειώνει την κάθαρση της κρεατινίνης και να αυξάνει την πρωτεϊνουρία, ενώ ο γλυκονικός σίδηρος και η σιδήρου – δεξτράνη, αλλά όχι η καρβοξυμαλτόζη, αυξάνουν τους ιστικούς δείκτες του οξειδωτικού στρες. Σε μια μελέτη που είχε ως στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης της IV χορήγησης σιδήρου – σακχαρόζης στην ενδοπεριτοναϊκή ομοιόσταση σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε PD, ο Breborowicz και οι συνεργάτες του (2009) ανέλυσαν δείγματα αίματος και προϊόντος διαπίδυσης (dialysate) από 10 ασθενείς που έλαβαν 100 mg IV σιδήρου – σακχαρόζης. Στην έρευνα μελετήθηκαν η συστηματική και περιτοναϊκή διαπερατότητα, καθώς και η δια – περιτοναϊκή μεταφορά, ενώ παράλληλα πραγματοποιήθηκαν δοκιμές in vitro σε ανθρώπινα περιτοναϊκά μεσοθηλιακά κύτταρα⁶². Τα ευρήματα έδειξαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου – σακχαρόζης προκάλεσε φλεγμονή και

⁶¹ Monocyte Chemoattractant Protein – 1, MCP – 1

⁶² Mesothelial Cells, MCs

οξειδωτικό στρες εντός των περιτοναϊκών MCs, κατάσταση που μπορεί να βλάψει τη βιωσιμότητα του περιτοναίου (Breborrowicz et al., 2009). Η πιθανότητα μακροχρόνιας βλάβης από επαναλαμβανόμενες εγχύσεις σιδήρου είναι άγνωστη. Υπάρχει ένα αυξανόμενο σώμα κλινικών δεδομένων που απορρίπτουν αυτή την πιθανότητα, αλλά αυτό παραμένει το πιο κρίσιμο στοιχείο για τη μελλοντική χρήση των νεότερων σκευασμάτων σιδήρου στην PD (Zeidan and Bhandari, 2017).

3.5 Μελλοντικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση

Η χρήση σταθεροποιητών HIF είναι επί του παρόντος υπό μελέτη, ενώ έχουν συντεθεί από του στόματος δραστικοί αναστολείς του ενζύμου της προπυλ – δροξυλάσης (αναστολείς PHD) και του μολύβδου για την αύξηση των συγκεντρώσεων HIF και, ως εκ τούτου, για την αύξηση της παραγωγής ερυθροποιητίνης. Ο HIF εμπλέκεται στην ερυθροποίηση, καθώς προάγει την παραγωγή ερυθροποιητίνης στα νεφρά, υπέρ – ρυθμίζει τους υποδοχείς της ερυθροποιητίνης στο μυελό των οστών και αυξάνει την κινητοποίηση του σιδήρου από το έντερο και τα μακροφάγα τόσο σε εξαρτώμενα – από την εψιδίνη – όσο και σε ανεξάρτητα – από την εψιδίνη – μονοπάτια. Οι αναστολείς PHD προάγουν επίσης επιδράσεις στον οργανισμό παρόμοιες με αυτές που εμφανίζονται σε μεγάλο υψόμετρο ως απόκριση στην υποξία, ουσιαστικά αναγκάζοντας το σώμα να παράγει περισσότερα ερυθρά αιμοσφαίρια. Επιπρόσθετα στη διέγερση της ερυθροποίησης, οι αναστολείς PHD έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα της εψιδίνης, η οποία υπέρ – ρυθμίζεται σε περιβάλλον CKD, περιορίζοντας την απορρόφηση σιδήρου στο έντερο. Ο Besarab και οι συνεργάτες του (2016), σε μία μελέτη που περιλάμβανε 60 ασθενείς με αναιμία που υποβάλλονταν περιστασιακά σε HD ή PD και δεν είχαν λάβει ανάλογα ESA, βρήκαν ότι 12 εβδομάδες θεραπείας με roxadustat, με ή χωρίς από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου, οδήγησαν σε αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης (μέση τιμή Hb αυξημένη κατά $\geq 2,0$ g / dL εντός 7 εβδομάδων, ανεξάρτητα από τον τρόπο κάθαρσης) (Besarab et al., 2016). Η θεραπεία με roxadustat μείωσε επίσης σημαντικά τα μέσα επίπεδα της εψιδίνης ορού (4 εβδομάδες μελέτης): κατά 80% σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε HD και δε λάμβαναν συμπλήρωμα σιδήρου (n = 22), 52% σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε HD ή PD και λάμβαναν από του στόματος

σκευάσματα σιδήρου (n = 21), και 41% σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε HD και λάμβαναν IV σίδηρο (n = 9). Αυτή είναι, επί του παρόντος, η πιο πολλά υποσχόμενη θεραπεία που χειρίζεται αποτελεσματικά τη φυσιολογική απόκριση της αναιμίας στη CKD (Zeidan and Bhandari, 2017).

Νεότερες θεραπείες ευρίσκονται υπό μελέτη και συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Αυτές αντιπροσωπεύουν στρατηγικές που διαμορφώνουν μονοπάτια για την προώθηση της εκροής σιδήρου από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και την απορρόφηση του διατροφικού σιδήρου από το δωδεκαδάκτυλο στοχεύοντας τη βιολογική δραστηριότητα της εψιδίνης και / ή των κυτοκινών για την αύξηση της απελευθέρωσης σιδήρου από τα μακροφάγα και την μεταφορά του για ερυθροποίηση. Πρώιμες μελέτες σε ζωικά μοντέλα με αναιμία έχουν επιβεβαιώσει ότι διαφορετικές στρατηγικές έναντι της εψιδίνης δύναται να βελτιώσουν την αναιμία και να αντιστρέψουν την υποφερραιμία (Theurl et al., 2011). Η πιθανή χρήση των θεραπειών έναντι των κυτοκινών έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την αναιμία σε ασθενείς με ρευματική νόσο μέσω επιδράσεων στην έκφραση της IL – 6 και της εψιδίνης και αύξησης της διαθεσιμότητας σιδήρου για ερυθροποίηση που προέρχεται από τα μακροφάγα (Weiss and Schett, 2013).

Αρκετές εταιρείες ερευνούν σε μοντέλα ποντικών με φλεγμονή μικρές φουρκέτες RNA⁶³, μικρά παρεμβαλλόμενα RNA⁶⁴ και αντιπληροφοριακά ολιγονουκλεοτίδια για τη στόχευση της μεταγραφής και της μετάφρασης της εψιδίνης απευθείας στο ήπαρ, με στόχο την μείωση της έκφρασης της εψιδίνης και την αύξηση των επιπέδων σιδήρου στον ορό (Sasu et al., 2010). Άλλες εταιρείες έχουν αναπτύξει ένα ειδικό για την εψιδίνη spiegelmer (NOX – H94), μία ένωση που δημιουργεί χηλικά συμπλέγματα με την εψιδίνη ορού μέσω της χρήσης συνθετικών μονόκλωνων ολιγονουκλεοτιδίων που συνδέονται με υψηλή συγγένεια με συνδέτες (Spiegelmers) (Schwoebel et al., 2013).

Τα αντισώματα έναντι της φερροπορτίνης που αναστέλλουν την αποικοδόμηση της φερροπορτίνης μέσω της ειδικής δέσμευσης με τη φερροπορτίνη είναι επίσης υπό ανάπτυξη. Αν και η άμεση χηλικοποίηση της εψιδίνης είναι πολύ ειδική μέθοδος που επηρεάζει τον μεταβολισμό του σιδήρου σε περιβάλλον αναιμίας, αυτή η μέθοδος έχει τους περιορισμούς της λόγω του υψηλού ρυθμό παραγωγής εψιδίνης. Επομένως, παράλληλα με τις στρατηγικές δέσμευσης

⁶³ Small Hairpin RNA, shRNA

⁶⁴ Small Interfering RNA, siRNA

επιδίνης, οι εταιρείες αναπτύσσουν στρατηγικές για την αναστολή της παραγωγής επιδίνης (Zeidan and Bhandari, 2017).

Πίνακας 3: Περίληψη πρόσφατων μορίων για τη θεραπεία της αναιμίας (Zeidan and Bhandari, 2017).

Molecule (pharmaceutical company)	Mode of action	Effect
mAb2.7 (Amgen)	Anti-hepcidin antibody	Decreases hepcidin expression Increases iron availability from macrophages
LY2787106 (Eli Lilly)	Anti-hepcidin antibody	Decreases hepcidin expression Increases iron availability from macrophages
Short hairpin RNA (Amgen)	Halts transcription of hepcidin directly in the liver (<i>in vitro</i>)	Decreases hepcidin expression
siRNA (Alnylam Pharmaceuticals)	Halts translation of hepcidin in the liver (<i>in vitro</i>)	Decreases hepcidin expression
Antisense oligonucleotide systems (Xenon pharmaceuticals)	Halts transcription of hepcidin directly in the liver (<i>in vitro</i>)	Decreases hepcidin expression
Spiegelmer NOX-H94 (Noxxon)	Synthetic single-stranded oligonucleotide that binds ligands	Chelates serum hepcidin
Anti-ferroportin antibody (Eli Lilly)	Anti-ferroportin hepcidin interaction	Inhibits ferroportin degradation
Tocilizumab (Hoffmann-La Roche and Chugai)	Anti-IL-6R antibody	Lowers CRP and hepcidin Increases hemoglobin levels Reverses anemia in patients with MCD
Momelotinib (invivogen)	Jak1/Jak2 inhibitor	Ameliorates anemia in myelofibrosis
Anti-BMP6	BMP sequestering activity	Decreases hepcidin levels
Dorsomorphin/LDN-193189	BMP receptor Type I kinase inhibitors	Inhibit liver and serum hepcidin expression
HJV.Fc (Ferrumax Pharmaceuticals)	BMP receptor Type I kinase inhibitors	Increase serum iron levels Ameliorate anemia <i>in vitro</i>
PHD inhibitors	Increases HIF concentration	Promotes EPO production Stimulates erythropoiesis Upregulates EPO receptor in the bone marrow Increases iron mobilization from gut and macrophages Reduces circulating levels of hepcidin

Η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της μορφογενετικής οστικής πρωτεΐνης – ⁶⁵ (BMP6) έχει δειχθεί ότι μειώνει την έκφραση της επιδίνης στον ορό και αυξάνει τα επίπεδα σιδήρου στον ορό σε υγιή και διαγονιδιακά ποντίκια Hfe (Andriopoulos et al., 2009). Όπως και τα αντισώματα έναντι της BMP, οι ηπαρίνες έχει αναφερθεί ότι παρουσιάζουν δραστηριότητα δέσμευσης της BMP, οδηγώντας σε μειωμένα επίπεδα επιδίνης (Poli et al., 2011). Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ηπαρίνες λόγω φλεβικής θρόμβωσης παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα επιδίνης σε σύγκριση με τους ασθενείς – ελέγχου. Σε μελέτες σε ζώα, όπου χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά μοντέλα τρωκτικών με οξεία και χρόνια αναιμία και φλεγμονή, η dorsomorphin και το παράγωγό της, LDN – 193189, αμφότεροι αναστολείς της κινάσης τύπου – Ι του υποδοχέα BMP, παρουσίασαν αξιοσημείωτες επιδράσεις σε αυξημένα επίπεδα επιδίνης. Πιο συγκεκριμένα ανέστειλαν πλήρως την έκφραση της επιδίνης του ήπατος και του ορού, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Ωστόσο, το προφίλ αναστολής και των δύο αναστολέων μπορεί να είναι μη – ειδικό για ασφαλή χρήση σε κλινικό περιβάλλον (Zeidan and Bhandari, 2017).

⁶⁵ Bone Morphogenetic Protein – 6, BMP6

Συζήτηση – Συμπεράσματα

Η χρόνια νεφρική νόσος επηρεάζει ένα μεγάλο ποσοστό του ενήλικου πληθυσμού. Αυτός ο πληθυσμός παρουσιάζει επίσης υψηλή συχνότητα εμφάνισης τόσο απόλυτης (εξαντλημένες αποθήκες σιδήρου) όσο και λειτουργικής (εξαντληση διαθέσιμου κυκλοφορούν σιδήρου) σιδηροπενικής αναιμίας. Τα οφέλη από τη βελτίωση της αναιμίας είναι καλά τεκμηριωμένα. Ωστόσο παραμένουν πολλά ερωτήματα αναπάντητα λόγω των περιορισμένων κλινικών δεδομένων, αλλά τα αποτελέσματα από τις παρούσες διαθέσιμες μελέτες έχουν τη δυνατότητα να κατευθύνουν την κλινική διαχείριση. Η από του στόματος χορήγηση σιδήρου είναι συχνά ανεπαρκής και βελτιώνει με αργούς ρυθμούς τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Αυτό οφείλεται στην κακή πρόσληψη διαιτητικού σιδήρου λόγω ανορεξίας ως αποτέλεσμα της ουραιμίας και του περιορισμού διαιτητικών πρωτεϊνών και μπορεί να συνδυάζεται από μειωμένη απορρόφηση και κινητοποίηση του σιδήρου, η οποία προκαλείται από τα αυξημένα επίπεδα εψιδίνης σε περιβάλλον φλεγμονής. Στην άλλη πλευρά, η ενδοφλέβια συμπλήρωση με σίδηρο αναπληρώνει και διατηρεί πιο αποτελεσματικά τα αποθέματα σιδήρου. Η ενδοφλέβια χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της αρχικής θεραπείας στους περισσότερους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση με στόχο αιμοσφαιρίνης στα 115 – 120 g / L. Οι οδηγοί αυτής της πρακτικής περιλαμβάνουν την μείωση του συνολικού κόστους, τη βελτίωση της ευκολίας του ασθενή, τη βελτίωση της συμμόρφωσης, τη διατήρηση της φλεβικής πρόσβασης και τη μείωση των μεταγίσεων αίματος.

Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση, όπως οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης, και σε αντίθεση με τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, δεν απαιτούν πάντα ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου. Επιπλέον, οι απαιτήσεις σε σίδηρο τόσο σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση όσο και οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης είναι λιγότερες από εκείνους του ασθενούς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε θεραπεία αιμοκάθαρσης· έτσι παραδοσιακά τα από του στόματος συμπληρώματα σιδήρου έχουν δοκιμαστεί πριν από τη χρήση ενδοφλέβιου σιδήρου. Ωστόσο, η χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου είναι πλέον καθιερωμένη πρακτική, αλλά εξακολουθούν να υπάρχουν ανησυχίες για τις επιπτώσεις του ασταθούς σιδήρου και τον πιθανό

αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Μέχρι σήμερα, η πλειονότητα των δημοσιευμένων μελετών έχει επικεντρωθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ενώ τα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα σχετικά με ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση.

Βιβλιογραφία

- Adachi Y, Nakagawa Y, Nishio A. In patients treated with peritoneal dialysis, icodextrin improves erythropoietin-resistant anemia through blockade of asialo receptors on hepatocytes. *Adv Perit Dial* 2006;22:41–44.
- Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88: 905-914
- Agarwal R. Nonhematological benefits of iron. *Am J Nephrol* 2007; 27(6):565–71.
- Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, et al. Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999-2006): Results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3643-3653
- Akizawa T, Saito A, Gejyo F, et al. Low hemoglobin levels and hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent associated with poor survival in incident Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2014;18:404-413
- Akizawa T, Tsubakihara Y, Nangaku M, et al. Effects of daprodustat, a novel hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor on anemia management in Japanese hemodialysis subjects. *Am J Nephrol.* 2017;45:127-135
- Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, et al. Inflammation and progression of CKD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1546–56
- Andriopoulos B, Corradini E, Xia Y, et al. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. *Nat Genet* 2009; 41(4):482–7.
- Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am Hear J.* 2006;151:492–500.
- Astor BC, Muntner P, Levin A, et al. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Int Med.* 2002;162: 1401-1408
- Awan AA, Walther CP, Richardson PA, et al. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36:129–36

- Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int.* 2015;87: 162-168
- Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. Variation in intravenous iron use internationally and over time: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2570-2579
- Barracough K, Brown F, Hawley C, et al. A randomized controlled trial of oral heme iron polypeptide versus oral iron supplementation for the treatment of anaemia in peritoneal dialysis patients: HEMATOCRIT trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(11):4146–53
- Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, et al. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:456–68
- Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998;339:584-590
- Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1225-1233.
- Bhandari S, Naudeer S. Improving efficiency and value in health care. Intravenous iron management for anaemia associated with chronic kidney disease: linking treatment to an outpatient clinic, optimizing service provision and patient choice. *J Eval Clin Pract* 2008; 14(6):996–1001.
- Bhandari S. Iron therapy in patients with chronic kidney disease. *Transfus Alt Transfus Med* 2012; 12:115–21
- Bhandari S. Oral iron properties and current place in the treatment of anaemia. *Drug Profile. Prescriber* 2012:12–28.
- Bhandari S. Risk factors and metabolic mechanisms in the pathogenesis of uraemic cardiac disease. *Front Biosci (Landmark ed)* 2011; 16:1364–87
- Bock HA, Hirt-Minkowski P, Brünisholz M, et al. Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:301–8

- Bonomini M, Del Vecchio L, Sirolli V, Locatelli F. New treatment approaches for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2016;67: 133-142
- Boyce M, Warrington S, Cortezi B, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anti-hepcidin Spiegelmer lexaptetid pegol in healthy subjects. *Br J Pharmacol.* 2016;173: 1580-1588.
- Breborowicz A, Połubinska A, Kupczyk M, et al. Intravenous iron sucrose changes the intraperitoneal homeostasis. *Blood Purif* 2009; 28(1):53–8.
- Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, et al. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(7):1151–8
- Brookhart MA, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Comparative mortality risk of anemia management practices in incident hemodialysis patients. *JAMA.* 2010;303:857-64
- Brookhart MA, Schneeweiss S, Avorn J, et al. The effect of altitude on dosing and response to erythropoietin in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1389–95
- Chan MC, Illott NE, Schödel J, et al. Tuning the transcriptional response to hypoxia by inhibiting hypoxia-inducible factor (HIF) prolyl and asparaginyl. *J Biol Chem.* 2016;291:20661–73
- Charytan DM, Pai AB, Chan CT, et al. Considerations and challenges in defining optimal iron utilization in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1238-1247.
- Chen M, Deng JH, Zhou FD, et al. Improving the management of anemia in hemodialysis patients by implementing the continuous quality improvement program. *Blood Purif.* 2006;24:282-6
- Chertow GM, Winkelmayer WC. On the relative safety of intravenous iron formulations: new answers, new questions. *Am J Hematol* 2010; 85(9):643–4
- Chinnappa S, Bhandari S. Influence of intravenous iron therapy on novel markers of iron deficiency. *Int J Artif Org* 2010; 33(5):297–301
- Cho ME, Hansen JL, Peters CB, et al. An increased mortality risk is associated with abnormal iron status in diabetic and non-diabetic Veterans with predialysis chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2019;96:750–60
- Cigarran Guldreis S, González Parra E, Cases Amenós A. Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica. *Nefrologia.* 2017;37:9–19

- Cohen G, Glorieux G, Thornalley P, et al. Review on uraemic toxins III: recommendations for handling uraemic retention solutes in vitro-towards a standardized approach for research on uraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:3381-90.
- Cooke M, Lamplugh A, Naudeer S, et al. Efficacy and tolerability of accelerated-dose low-molecular-weight iron dextran (Cosmofer) in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2012; 35(1):69–74.
- Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:1291-9
- Dallaglio G, Law E, Means RT, Jr. Hepcidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations. *Blood*. 2006;107:2792–04.
- Del Vecchio L, Cavalli A, Locatelli F. Anemia management in patients on peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol*. 2012;178:89-94
- Del Vecchio L, Locatelli F. New treatment approaches in chronic kidney disease-associated anaemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14: 687-696.
- Drucke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2071-84
- Eckardt K-U. The noblesse of kidney physiology. *Kidney Int*. 2019;96:1250– 3.
- Eisenga MF, Nolte IM, Van Der MP, et al. Association of different iron deficiency cutoffs with adverse outcomes in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2018;19:225.
- Evans M, Bower H, Cockburn E, et al. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clin Kidney J*. 2020;13:821–7
- Fehr T, Ammann P, Garzon D, et al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney Int*. 2004;66:1206–11
- Feldman HI, Joffe M, Robinson B, et al. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(6):1623–32
- Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, et al. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(1):77–83.

- Ficheux M, Cuny P, Lecouf A, et al. Treatment of iron deficiency by a bolus intravenous iron dextran in peritoneal dialysis. *Nephrol Ther* 2011; 7(7):558–61.
- Fishbane S, Block GA, Loram L, et al. Effects of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent CKD and iron deficiency anemia. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1851–8.
- Flamme I, Oehme F, Ellinghaus P, et al. Mimicking hypoxia to treat anemia: HIF-stabilizer BAY 85-3934 (Molidustat) stimulates erythropoietin production without hypertensive effects. *PLoS ONE*. 2014;9:e111838.
- Floris M, Marchionna N, Clementi A, et al. Evaluation of a new polysulfone hemofilter for continuous renal replacement therapy. *Blood Purif*. 2011;32:133-8
- Frazer DM, Andreson GJ. The regulation of iron transport. *Biofactors*. 2014;40:206–14
- Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, et al. Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients: Results from a cohort study from the dialysis registry in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:108-116
- Fuller DS, Bieber BA, Pisoni RL, et al. International comparisons to assess effects of payment and regulatory changes in the United States on anemia practice in patients on hemodialysis: The dialysis outcomes and practice patterns study. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:2205-2215
- Ganz T, Nemeth E. Heparin and disorders of iron metabolism. *Annual Review of Medicine* 2011; 62:347–60
- Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med*. 2019;381:1148–57.
- Gasche C, Ahmad T, Tulassay Z, et al. Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clinical trial program. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(3):579–88.
- Ghaderian SB, Hayati F, Shayanpour S, et al. Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts. *J Renal Inj Prev*. 2015;4:28-33.
- Gilg J, Webb L, Feest T, et al. Haemoglobin, ferritin and erythropoietin amongst UK adult dialysis patients in 2009: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin Pract* 2011;119(suppl 2):c149–c177.
- Goodkin DA, Fuller DS, Robinson BM, et al. Naturally occurring higher hemoglobin concentration does not increase mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:358-365

- Gupta A, Zhuo J, Zha J, et al. Effect of different intravenous iron preparations on lymphocyte intracellular reactive oxygen species generation and subpopulation survival. *BMC Nephrol* 2010; 11:16
- Haase VH, Chertow GM, Block GA, et al. Effects of vadadustat on hemoglobin concentrations in patients receiving hemodialysis previously treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;1:1-10
- Hahn D, Ci E, Elserafy N, et al. Short-acting erythropoiesisstimulating agents for anaemia in predialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD011690
- Hanafusa N, Nomura T, Hasegawa T, Nangaku M. Age and anemia management: Relationship of hemoglobin levels with mortality might differ between elderly and nonelderly hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:2316-2326
- Hasegawa T, Bragg-Gresham JL, Pisoni RL, et al. Changes in anemia management and hemoglobin levels following revision of a bundling policy to incorporate recombinant human erythropoietin. *Kidney Int*. 2011;79:340-346
- Hasegawa T, Koiwa F, Akizawa T. Anemia in conventional hemodialysis: Finding the optimal treatment balance. *Semin Dial*. 2018 Nov;31(6):599-606
- Hasegawa T, Zhao J, Fuller DS, et al. Erythropoietin hyporesponsiveness in dialysis patients: Possible role of statins. *Am J Nephrol*. 2017;46:11-17
- Hazara A, Bhandari S. Intravenous iron infusion reduces platelet counts in patients with chronic kidney disease. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40:20–3
- Hitomi H, Kasahara T, Katagiri N, et al. Human pluripotent stem cell-derived erythropoietin-producing cells ameliorate renal anemia in mice. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaaj2300
- Holdstock L, Meadowcroft AM, Maier R, et al. Four-week studies of oral hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor GSK1278863 for treatment of anemia. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1234-1244.
- Hougen I, Collister D, Bourrier M, et al. Safety of intravenous iron in dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:457-467
- Huang J, Yi B, Li AM, Zhang H. Effects of vitamin E-coated dialysis membranes on anemia, nutrition and dyslipidemia status in hemodialysis patients: A meta-analysis. *Ren Fail*. 2015;37:398-407

- Inker LA, Grams ME, Levey AS, et al. Relationship of estimated GFR and albuminuria to concurrent laboratory abnormalities: an individual participant data meta-analysis in a global consortium. *Am J Kidney Dis.* 2019;73:206–1
- Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:786–95.
- Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, et al. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2418-2425
- Johnson AC, Becker K, Zager RA. Parenteral iron formulations differentially affect MCP-1, HO-1, and NGAL gene expression and renal responses to injury. *Am J Physiol Ren Physiol* 2010; 299(2):F426–35
- Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(10):3070–80
- Kanbay M, Perazella MA, Kasapoglu B, et al. Erythropoiesis stimulatory agent- resistant anemia in dialysis patients: review of causes and management. *Blood Purif.* 2010;29:1-12
- Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet.* 2014;46:678–84
- Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, et al. Anemia: An early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:803-812
- KDIGO Anemia Working Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;2:279–335.
- KDIGO. KDIGO Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-335
- KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5 Suppl 3):S11-S145.
- Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:849-859.

- Koiwa F, Terao A. Dose-response efficacy and safety of PA21 in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia: A randomized, placebo-controlled, double-blind. Phase II study. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21:513-522
- Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, et al. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer hydrochloride in Japanese haemodialysis patients with hyperphosphataemia: A randomized, open-label, multicentre, 12-week phase III study. *Nephrology*. 2017;22:293-300.
- Kortman GAM, Reijnders D, Swinkels DW. Oral iron supplementation: potential implications for the gut microbiome and metabolome in patients with CKD. *Hemodial Int*. 2017;21(Suppl. 1):S28–36
- Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos IA, et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: A metaregression analysis. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:44-56
- Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;69:560–4
- Lando D, Peet DJ, Whelan DA, et al. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain: a hypoxic switch. *Science*. 2002;295:858–61.
- Lefebvre P, Vekeman F, Sarokhan B, et al. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1929–37.
- Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients with renal anemia. *Perit Dial Int* 2008; 28(2):149–54
- Libregts SF, Gutiérrez L, de Bruin AM, et al. Chronic IFN- γ production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF1/PU.1 axis. *Blood*. 2011;118:2578–88.
- Lin DM, Lin ES, Tran MH. Efficacy and safety of erythropoietin and intravenous iron in perioperative blood management: a systematic review. *Transfus Med Rev*. 2013;27:221-34.
- Locatelli F, Barany P, Covic A, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(6):1346–59.

- Locatelli F, Covic A, Eckardt K, et al. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:348–54
- Lopes MB, Tu C, Zee J, et al. A real world longitudinal study of anemia management in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a multinational analysis of CKDopps. *Sci Rep*. 2021;11:1784.
- Lucchi L, Bergamini S, Iannone A, et al. Erythrocyte susceptibility to oxidative stress in chronic renal failure patients under different substitutive treatments. *Artif Organs* 2005;29:67– 72
- Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016; 89(1):28–39
- Macdougall IC, Bock A, Carrera F, et al. The FIND-CKD study—A randomized controlled trial of intravenous iron versus oral iron in non-dialysis chronic kidney disease patients: background and rationale. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:843–50.
- Macdougall IC, Roger SD. New data on the safety of IV iron-but why the discrepancy with FIND-CKD? *Kidney Int*. 2015;88: 1445-1446.
- Marsch E, Demandt JA, Theelen TL, et al. Deficiency of the oxygen sensor prolyl hydroxylase 1 attenuates hypercholesterolaemia, atherosclerosis, and hyperglycaemia. *Eur Heart J*. 2016;37:2993– 7.
- Maruyama Y, Yokoyama K, Yokoo T, et al. The different association between serum ferritin and mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients using Japanese nationwide dialysis registry. *PLoS ONE*. 2015;10: e0143430
- McFarlane PA, Pisoni RL, Eichleay MA, et al. International trends in erythropoietin use and hemoglobin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2010;78:215- 223
- Minutolo R, Conte G, Cianciaruso B, et al. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in non-dialysis CKD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2880–6
- Minutolo R, Garofalo C, Chiodini P, et al. Types of erythropoiesis stimulating agents and risk of ESKD and death in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *NDT*. 2021;26:267–74

- Minutolo R, Locatelli F, Gallieni M, et al. Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:3035–45
- Moniem KA, Bhandari S. Bolus intraperitoneal iron versus intravenous iron in peritoneal dialysis patients; a prospective study. *Transfus Alt Transfus Med* 2007; 9:101–7
- Mousavi SS, Soleimani A, Mousavi MB. Epidemiology of end-stage renal disease in Iran: a review article. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25:697-702
- Nagaraju SP, Cohn A, Akbari A, et al. Heme iron polypeptide for the treatment of iron deficiency anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol* 2013; 14:64
- Nakanishi T, Hasuike Y, Otaki Y, et al. Heparin: Another culprit for complications in patients with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3092-3100
- Nangaku M, Eckardt KU. Pathogenesis of renal anemia. *Semin Nephrol*. 2006;26:261-268
- Nasouti MA, Ahmadi Halili S, Beladi Mousavi Z, et al. Anemia among hemodialysis patients; an updated mini-review. *Ann Res Dial*. 2017; 2(1):e03.
- National Institute of Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: managing anaemia. NICE Guideline NG8. 2015
- Nishiwaki H, Hasegawa T, Ikenoue T, et al. Association between post-dialysis hemoglobin level and the survival of vascular access. *J Vasc Access*. 2017;19:69-75
- Nissenson AR, Wade S, Goodnough T, et al. Economic burden of anemia in an insured population. *J Manag Care Pharm*. 2005;11:565–74
- Ogoshi Y, Matsui T, Mitani I, et al. Discovery of JTZ-951: A HIF prolyl hydroxylase inhibitor for the treatment of renal anemia. *ACS Med Chem Lett*. 2017;8:1320-1325.
- Pagé EL, Chan DA, Giaccia AJ, et al. Hypoxia-inducible factor-1 stabilization in nonhypoxic conditions: role of oxidation and intracellular ascorbate depletion. *Mol Biol Cell*. 2008;19:86–94
- Palazon A, Goldrath AW, Nizet V, Johnson RS. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity*. 2014;41:e008

- Palmer SC, Salanti G, Craig JC, et al. Erythropoiesis stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2013:CD010590
- Pan X, Suzuki N, Hirano I, et al. Isolation and characterization of renal erythropoietin- producing cells from genetically produced anemia mice. *PLoS ONE*. 2011;6:e0025839
- Pandolfi A, Di Pietro N, Siroli V, et al. Mechanisms of uremic erythrocyte-induced adhesion of human monocytes to cultured endothelial cells. *J Cell Physiol*. 2007;213:699-709
- Perez-Garcia R, Varas J, Cives A, et al. Increased mortality in haemodialysis patients administered high doses of erythropoiesis-stimulating agents: A propensity score-matched analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;33:gfx269
- Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest*. 2007;117:1926–3
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019-2032.
- Piroddi M, Depunzio I, Calabrese V, et al. Oxidatively-modified and glycated proteins as candidate pro-inflammatory toxins in uremia and dialysis patients. *Amino Acids*. 2007;32:573-92
- Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, et al. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(4):645–52
- Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2004a;44:94-111
- Pisoni RL, Gillespie BW, Dickinson DM, et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Design, data elements, and methodology. *Am J Kidney Dis*. 2004b;44 (5 Suppl 2):7-15.
- Poli M, Girelli D, Campostrini N, et al. Heparin: a potent inhibitor of hepcidin expression in vitro and in vivo. *Blood* 2011; 117(3):997–1004.
- Portolés J, Gorriz JL, Rubio E, et al. The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2013;14:2

- Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 26;8:642296
- Roger SD, Gaillard CA, Bock AH, et al. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: An analysis of the 1- FIND-CKD trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1530-1539
- Rottembourg J, Kadri A, Leonard E, et al. Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3262–7.
- Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(5):897–906
- Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Masakane I. Types of erythropoietin stimulating agents and mortality among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:1037–48.
- Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood* 2010; 115(17):3616–24
- Schwoebel F, van Eijk LT, Zboralski D, et al. The effects of the anti-hepcidin Spiegelmer NOX-H94 on inflammation induced anemia in cynomolgus monkeys. *Blood* 2013; 121(12):2311–5
- Selby N, Fonseca S, Fluck R, Taal M. Hemoglobin variability with epoetin beta and continuous erythropoietin receptor activator in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2011; 32(2):177–82
- Shetty A, Hawkins JV, Gupta A. Peritoneal dialysis using soluble ferric pyrophosphate as an iron supplement in rabbits. *Perit Dial Int* 2017; 37(1):121–2.
- Snyder JJ, Foley RN, Gilbertson DT, et al. Hemoglobin levels and erythropoietin doses in hemodialysis and peritoneal dialysis patients in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:174–179
- Solak Y, Atalay H, Guney I, et al. Comparison of adverse event profiles of intravenous low-molecular-weight iron dextran and iron sucrose in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2011; 33(3):307–11
- Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(12):1146–55

- Sotirakopoulos N, Tsitsios T, Stambolidou M, et al. The red blood cell deformability in patients suffering from end stage renal failure on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ren Fail* 2004;26:179–183
- Stack AG, Alghali A, Li X, et al. Quality of care and practice patterns in anaemia management at specialist kidney clinics in Ireland: a national study. *Clin Kidney J*. 2018;11:99–107.
- Stankovic-Popovic V, Nesic V, Popovic D, et al. Effects of conventional versus biocompatible peritoneal dialysis solutions on peritoneal and systemic inflammation, malnutrition and atherosclerosis in CAPD patients. *Clin Nephrol* 2011;76:314–322
- Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS ONE*. 2014;9:2–5.
- Stefansson BV, Haraldsson B, Nilsson U. Acute oxidative stress following intravenous iron injection in patients on chronic hemodialysis: a comparison of iron-sucrose and iron-dextran. *Nephron Clin Pract* 2011; 118(3):c249–56
- Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017;92:306–312
- Theurl I, Schroll A, Sonnweber T, et al. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats. *Blood* 2011; 118(18):4977–84
- Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, et al. 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: Guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial*. 2010;14:240–2
- Umanath K, Jalal DI, Greco BA, et al. Ferric citrate reduces intravenous iron and erythropoiesis-stimulating agent use in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(10):2578–87
- Van Der PK, Braam B, Jie KE, Gaillard CAJM. Mechanisms of Disease : erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nature*. 2008;4:47–57
- van Eijk LT, John AS, Schwoebel F, et al. Effect of the antihepcidin Spiegelmer lexaptapid on inflammation-induced decrease in serum iron in humans. *Blood*. 2014;124:2643–2646.
- van Swelm RPL, Wetzels JFM, Swinkels DW. The multifaceted role of iron in renal health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:77–98.

- Vogel S, Wottawa M, Farhat K, et al. Prolyl hydroxylase domain (PHD) 2 affects cell migration and F-actin formation via RhoA/Rho-associated kinase-dependent cofilin phosphorylation. *J Biol Chem*. 2010;285:33756–63.
- Wagner M, Alam A, Zimmermann J, et al. Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1573–9.
- Watts ER, Walmsley SR. Inflammation and hypoxia: HIF and PHD isoform selectivity. *Trends Mol Med*. 2019;25:33–46
- Weiss G, Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(4):205–15
- Wenger RH, Hoogewijs D. Regulated oxygen sensing by protein hydroxylation in renal erythropoietin-producing cells. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2010;298:F1287–96
- West JB. Physiological effects of chronic hypoxia. *NEJM*. 2017;376:1965–71.
- Wetmore B, Peng Y, Monda L, et al. Trends in anemia management practices in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis: a retrospective cohort analysis. *Am J Nephrol* 2015; 41(4–5):354–61.
- Wong MMY, Tu C, Li Y, et al. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3- 5ND patients in the chronic kidney disease outcomes and practice patterns study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J*. 2019;13:613–24.
- Wysowski DK, Swartz L, Borders-Hemphill BV, et al. Use of parenteral iron products and serious anaphylactic-type reactions. *Am J Hematol* 2010; 85(9):650–4
- Yamamoto H, Nishi S, Tomo T, et al. 2015 Japanese Society for Dialysis Therapy: Guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Renal Replacement Ther*. 2017;3:36
- Yessayan L, Sandhu A, Besarab A, et al. Intravenous iron dextran as a component of anemia management in chronic kidney disease: a report of safety and efficacy. *Int J Nephrol*. 2013;2013:703038.
- Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. A randomized trial of JTT751 versus sevelamer hydrochloride in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014b;29:1053–1060
- Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. JTT-751 for treatment of patients with hyperphosphatemia on peritoneal dialysis. *Nephron Clin Pract* 2014; 128(1–2):135–40.

- Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, et al. Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014a;9:543-552.
- Zaritsky J, Young B, Gales B, et al. Reduction of serum hepcidin by hemodialysis in pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1010-1014
- Zaritsky J, Young B, Wang HJ, et al. Hepcidin – a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1051-1056
- Zeidan A, Bhandari S. Anemia in Peritoneal Dialysis Patients; Iron Repletion, Current and Future Therapies. *Perit Dial Int*. 2017 1-2;37(1):6-13