



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αναιμία στην αιμοκάθαρση

Γκόρτσου Ουρανία

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ιωάννης Στεφανίδης, Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Νεφρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Επιβλέπων
- Θεόδωρος Ελευθεριάδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Νεφρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Βασίλειος Λιακόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Α' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Λάρισα, Ιανουάριος, 2022



UNIVERSITY OF THESSALY



**SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE**

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

MASTER THESIS

Anemia in hemodialysis

Gkortsou Ourania

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ioannis Stefanidis, Professor of Internal Medicine - Nephrology, Nephrology Department, University Hospital of Larisa, Medical Department, University of Thessaly, Supervisor
- Theodoros Eleftheriadis, Assistant Professor of Nephrology, Nephrology Department, University Hospital of Larisa, Medical Department, University of Thessaly
- Vasileios Liakopoulos, Assistant Professor of Nephrology, A' Internal Medicine Department, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital

Larisa, January, 2022

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την 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.

Περιεχόμενα	Σελ.
Περίληψη	vii
Abstract	viii
1. Εισαγωγή	1
1.1 Αναμία στη νεφρική ανεπάρκεια – επιδημιολογικά στοιχεία	2
2. Παθοφυσιολογία σιδηροπενικής αναιμίας (iron-deficiency anemia, IDA)	4
2.1 Υπερφόρτωση με υγρά	5
2.2 Απόλυτη έναντι λειτουργικής ανεπάρκειας σιδήρου	7
2.3 Καρδιαγγειακός Κίνδυνος και Θνησιμότητα	8
3. Αξιολόγηση και διάγνωση της αναιμίας στη ΧΝΝ	11
3.1 Βιοδείκτες και διάγνωση	12
4. Θεραπεία	16
4.1 Θεραπεία της αναιμίας με σίδηρο στη ΧΝΝ	16
4.2 Τρόπος χορήγησης	17
4.3 Ανώτερα όρια για τη θεραπεία με σίδηρο	18
4.4 Συνθέσεις συμπληρωμάτων σιδήρου	19
4.5 Μετάγγιση Ερυθρών Αιμοσφαιρίων	20
4.6 Παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs)	20
4.7 Αναστολείς υδροξυλάσης	22
4.8 Χαρακτηριστικά θεραπειών που εφαρμόζονται και αυτών με αναστολείς HIF-PH	25
4.9 Επίδραση των ESAs στην ποιότητα ζωής	27
4.10 Παρακολούθηση της θεραπείας	31
5. Θέματα κόστους και ασφάλειας της θεραπείας	33
5.1 Κόστος της θεραπείας	33
5.2 Κίνδυνοι από συμπλήρωμα σιδήρου με αυξημένη φερριτίνη	34
5.3 Κίνδυνοι από την χορήγηση σιδήρου, ενδοφλέβια και από του στόματος	35
5.4 Ασφάλεια των ESAs	36

5.4.1 Ηλικιωμένοι ασθενείς	37
5.4.2 Διαβήτης	38
5.5 Αναφυλαξία με IV σίδηρο	39
6. Νέες θεραπείες με σίδηρο	40
6.1 Θεραπείες Αναιμίας στη ΧΝΝ χωρίς χορήγηση σιδήρου	41
Συμπεράσματα	43
Βιβλιογραφία	45

Πρόλογος – Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία δεν θα ήταν δυνατή χωρίς τη σημαντική συμβολή και καθοδήγηση του επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Στεφανίδη. Θερμές ευχαριστίες επίσης και στα άλλα εξαιρετικά μέλη της τριμελούς επιτροπής, κ. Ελευθεριάδη και κ. Λιακόπουλο, καθώς και στον κ. Ρουμελιώτη για την βοήθειά τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την κατανόηση και στήριξη που επέδειξε στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής, το σύζυγό μου Θοδωρή και τον γιο μου Τάσο Πρασά.

Αναιμία στην αιμοκάθαρση

Περίληψη

Η αναιμία είναι μια επιπλοκή που επηρεάζει την πλειοψηφία των ατόμων με προχωρημένη ΧΝΝ. Αν και η σχετική ανεπάρκεια παραγωγής ερυθροποιητίνης είναι ο κύριος παράγοντας αναιμίας στη ΧΝΝ, η ανεπάρκεια σιδήρου ξεχωρίζει μεταξύ των μηχανισμών που συμβάλλουν στην εξασθενημένη ερυθροποίηση, σε συνθήκες μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. Αρκετοί παράγοντες κινδύνου συμβάλλουν στην απόλυτη και λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου στη ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων των απωλειών αίματος, της μειωμένης απορρόφησης σιδήρου και της χρόνιας φλεγμονής.

Εξετάζεται η επιβάρυνση της αναιμίας στη ΧΝΝ, καθώς και η επίδρασή της στη θνησιμότητα και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, την ποιότητα ζωής, τις ανάγκες νοσηλείας και μετάγγισης και τις ανάγκες συμπλήρωσης με σίδηρο.

Πραγματοποιείται αξιολόγηση του κινδύνου και του οφέλους της θεραπείας και αναπτύσσονται νέοι παράγοντες για τον φαρμακολογικό χειρισμό του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα (HIF). Μπορεί να προσφέρει νέες και συναρπαστικές δυνατότητες στη θεραπεία της αναιμίας στη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ).

Λέξεις – κλειδιά: χρόνια νεφρική νόσος, αναιμία, ερυθροποίηση, νεφρική ανεπάρκεια

Anemia in hemodialysis

Abstract

Anemia is a complication that affects a majority of individuals with advanced CKD. Although relative deficiency of erythropoietin production is the major driver of anemia in CKD, iron deficiency stands out among the mechanisms contributing to the impaired erythropoiesis in the setting of reduced kidney function. Several risk factors contribute to absolute and functional iron deficiency in CKD, including blood losses, impaired iron absorption, and chronic inflammation.

The burden on CKD of anemia is examined, as well as its effect on mortality and cardiovascular risk, quality of life, hospitalization and transfusion needs, and iron supplementation needs.

The risk and benefit of treatment are evaluated and new agents are developed for the pharmacological handling of hypoxia-induced factor (HIF). It can offer new and exciting possibilities in the treatment of anemia in chronic kidney disease (CKD).

Key words: chronic kidney disease, anemia, erythropoiesis, renal insufficiency

Εισαγωγή

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) συνιστά ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας και ορίζεται από νεφρική βλάβη με μορφολογικές ή λειτουργικές διαταραχές των νεφρών, με ή χωρίς ελάττωση της σπειραματικής διήθησης (GFR), διαπιστωμένες είτε παθολογοανατομικά με βιοψία είτε απεικονιστικά είτε μέσω μικροβιολογικών εξετάσεων αίματος και ούρων (KDIGO CKD Work Group, 2012).

Η προχωρημένη XNN οδηγεί σε Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου (XNATΣ) η οποία απαιτεί έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό, περιτοναϊκή κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού) (USRDS, 2021, 2019; KDIGO, 2012).

Το οικονομικό κόστος, η επιβάρυνση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL) και οι κλινικές συνέπειες από τη XNN είναι σημαντικές, ιδιαίτερα μεταξύ των ασθενών σε αιμοκάθαρση. Η αναιμία συνιστά ένα σημαντικό παράγοντα επιβάρυνσης για την υγεία και την ποιότητα ζωής των ασθενών με XNATΣ (ως αναιμία ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ορού (Hb) <12g/dL στις γυναίκες και <13 g/dL στους άνδρες) (World Health Organization, 2008) και οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης (EPO). Η αναιμία επηρεάζει περισσότερους από τους μισούς ασθενείς με XNATΣ) συνεπάγεται αδυναμία, εύκολη κόπωση και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα (Spinowitz et al., 2019; Hanna et al., 2021).

Η αναιμία που σχετίζεται με τη XNATΣ μπορεί να οφείλεται σε έλλειψη σιδήρου (σιδηροπενία), μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς, χρόνια φλεγμονή ή/και αυξημένες απώλειες αίματος. Αφού διερευνηθεί η αιτία της αναιμίας, η τελευταία μπορεί να αντιμετωπιστεί με ενδοφλέβια ή per os χορήγηση σιδήρου, παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (erythropoiesis stimulating agents, ESAs) και μεταγγίσεις μονάδας συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, καθένα από τα οποία έχει πιθανά προβλήματα και ποικίλη αποτελεσματικότητα. Οι ESAs συνιστούν αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας της XNATΣ. Η χρήση τους υπόκειται σε περιορισμούς καθώς μπορεί να συνοδεύεται από παρενέργειες όταν αυξημένες δόσεις ESAs συνεπάγονται αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (KDIGO Anemia Work Group, 2012). Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση (Luo et al., 2016), η αναιμία

διορθώνεται με τη χορήγηση ESAs, ενώ κάποιοι άλλοι χρειάζονται σημαντικά υψηλότερες δόσεις ESA ή μεταγγίσεις για τη διαχείριση της αναιμίας τους (Spinowitz et al., 2019).

Οι συνέπειες της διόρθωσης της αναιμίας στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία των ασθενών (HR-QOL) είναι άγνωστες και τα επίμονα ζητήματα ασφάλειας συμβάλλουν στην αβεβαιότητα σχετικά με τις τιμές της Hb που θα ήταν οι καλύτερες δυνατές στη XNN (Hanna et al., 2021).

1.1 Αναιμία στη νεφρική ανεπάρκεια – επιδημιολογικά στοιχεία

Η αναιμία είναι η πιο συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με ΧΝΑ υπό αιμοκάθαρση με συχνότητα εμφάνισης άνω του 90%. Η αναιμία προκύπτει από την αδυναμία των νεφρών να συνθέσουν την ορμόνη ερυθροποιητίνη. Η αναιμία σε ασθενείς με ΧΝΑ μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακή νόσο και σε στατιστικά σημαντική αύξηση των εισαγωγών στο νοσοκομείο και της θνησιμότητας. Η αναιμία στην αιμοκάθαρση χρήζει πολυδιάστατης αντιμετώπισης. Από μελέτες έχει φανεί ότι ο έλεγχος του επιπέδου της Hb σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι πρακτικά δυσχερές. Μια έρευνα το 2012 διαπίστωσε ότι η Hb δε μπορούσε να ελεγχθεί επαρκώς, δηλαδή δεν ανήλθε σε επίπεδα πάνω από 11 g/dL στο 60% του πληθυσμού των Κινέζων αιμοκαθαιρόμενων ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη. Αντίθετα, το 85% των ασθενών σε αιμοκάθαρση στην Ελβετία είχαν επιτύχει επίπεδα Hb >11 g/dL. Δεδομένα από τη Μελέτη DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) έδειξαν ότι το 50,1% των ασθενών σε αιμοκάθαρση στον Καναδά, το 60,5% στις Ηνωμένες Πολιτείες, το 54,9% στη Γαλλία, το 61,1% στη Γερμανία, το 48,1% στο Ηνωμένο Βασίλειο, το 51,1% στην Ιταλία, το 36% στην Ιαπωνία και το 51,1% στην Ισπανία είχε συγκεντρώσει Hb από 11 έως 13 g/dL. Ο έλεγχος της Hb σε χρόνια αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς προϋποθέτει την ορθολογική χρήση σκευασμάτων σιδήρου και ερυθροποιητίνης (EPO), τον έλεγχο του επιπέδου παραθορμόνης και των λοιμώξεων. Παράγοντες όπως η υπερυδάτωση μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας για την αντιμετώπιση της αναιμίας. Η υπερφόρτωση με υγρά σε αυτούς τους ασθενείς έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με τη αναιμία και οι μειώσεις του φορτίου όγκου μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά τα επίπεδα Hb. Ωστόσο, λίγες μελέτες μέχρι σήμερα έχουν αξιολογήσει λεπτομερώς αυτή τη σχέση (Deng et al., 2019).

Ο εκτιμώμενος παγκόσμιος επιπολασμός της ΧΝΝ είναι 11% για ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 [εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) < 60 ml/min/1,73m²] έως

το στάδιο 5 (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) και 13% για ασθενείς με XNN σταδίου 1 (αναλογία λευκωματίνης (αλβουμίνης) προς κρεατινίνη στα ούρα >30 και eGFR >90 ml/min/1,73 m²) έως το στάδιο 5. Στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός της XNN σταδίου 1-5 ήταν 14,0% (που αντιπροσωπεύει 31,4 εκατομμύρια άτομα), σύμφωνα με τα δεδομένα των ετών 2007-2010 από την Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey). Τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) εκτίμησαν ότι ο επιπολασμός της XNN σταδίου 1 έως 4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73m²) ήταν 15% (37 εκατομμύρια άτομα) το διάστημα 2013-2016 (Hanna et al., 2021).

Ο επιπολασμός της αναιμίας αυξάνεται παράλληλα με το στάδιο της XNN. Στην ανάλυση της NHANES, 15,4% (4,8 εκατομμύρια άτομα) είχε αναιμία στη XNN και ο επιπολασμός της αναιμίας ήταν 17,4%, 50,3% και 53,4% στα στάδια 3, 4 και 5 της XNN, αντίστοιχα. Ο επιπολασμός της αναιμίας στη XNN αυξάνεται επίσης σε ασθενείς με συννοσηρότητες και με την ηλικία, από 28,0% σε άτομα ηλικίας 18-63 ετών, σε 50,1% σε άτομα ηλικίας >66 ετών μεταξύ των ασθενών στις ΗΠΑ με μη εξαρτώμενη από αιμοκάθαρση (NDD, non-dialysis dependent) XNN (Hanna et al., 2021).

Ο επιπολασμός της αναιμίας μειώνεται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, από 71% πριν από τη μεταμόσχευση, σε 51% στους 6 μήνες και σε 37% στα 2 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Ωστόσο, εμφανίζεται αναιμία και μετά τη μεταμόσχευση. Στους λήπτες μοσχεύματος νεφρού, η χαμηλότερη Hb είναι ένας προγνωστικός παράγοντας για επιστροφή στην αιμοκάθαρση, αποτυχία μοσχεύματος, επακόλουθη μεταμόσχευση νεφρού, μειωμένο δείκτη μάζας LV ή θάνατο. Η χρήση των ESAs που στοχεύει στην άνοδο της Hb (12,5-13,5 g/dl) φαίνεται ότι μειώνει την πτώση της νεφρικής λειτουργίας, σε σύγκριση με τη χαμηλή Hb (10,5-11,5 g/dl), μετά από 3 χρόνια παρακολούθησης σε λήπτες μοσχεύματος νεφρού. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που αποκρίνονται στους ESAs χαμηλότερα από το αναμενόμενο πριν από τη μεταμόσχευση νεφρού, παρέμειναν σε χαμηλή απόκριση και μετά τη μεταμόσχευση, υποδεικνύοντας την ανάγκη για νέες θεραπείες της αναιμίας σ' αυτόν τον υποπληθυσμό. (Hanna et al., 2021).

2. Παθοφυσιολογία σιδηροπενικής αναιμίας (iron-deficiency anemia, IDA)

Ο μεταβολισμός του σιδήρου ρυθμίζεται στενά σε πολλαπλά στάδια του κύκλου ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC). Αν και η εξέλιξη που οδηγεί σε ερυθροκύτταρα από ένα πολυδύναμο μυελοειδές βλαστοκύτταρο, ρυθμίζεται από την ερυθροποιητίνη (EPO, erythropoietin), η διαφοροποίηση από ερυθροβλάστες σε δικτυοερυθροκύτταρα είναι μια διαδικασία εξαρτώμενη από τον σίδηρο. Γι' αυτό η έλλειψη σιδήρου θα περιορίσει την ανταπόκριση στην EPO. Ο σίδηρος απορροφάται από τη γαστρεντερική οδό και συνδέεται με την τρανσφερίνη στο ορό. Στη συνέχεια, ο σίδηρος είτε μεταφέρεται στο ήπαρ και τον σπλήνα, όπου συνδέεται με τη φερριτίνη για αποθήκευση, είτε στο μυελό των οστών όπου χρησιμοποιείται για την ερυθροποίηση. Αν και η λήψη θρεπτικών ουσιών είναι συνήθως επαρκής για να αντικαταστήσει τις περισσότερες ημερήσιες απώλειες σιδήρου, η πλειονότητα των αποθεμάτων σιδήρου αναπληρώνονται από μακροφάγα με φαγοκυττάρωση των κατεστραμμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και ανακύκλωση σιδήρου, μια διαδικασία που επηρεάζεται από την EPO. Ο μεταβολισμός του σιδήρου ρυθμίζεται περαιτέρω από την εψιδίνη. Μια πεπτιδική ορμόνη που συντίθεται κυρίως στο ήπαρ, η εψιδίνη ρυθμίζει την πρόσληψη σιδήρου από το έντερο και η απελευθέρωση του σιδήρου από τις αποθήκες σιδήρου. Η παραγωγή της εψιδίνης διεγείρεται από την αυξημένη πρόσληψη σιδήρου, τη φλεγμονή και τη μόλυνση. καταστέλλεται σε συνθήκες ανεπάρκειας σιδήρου και υποξίας. Η XNN σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα εψιδίνης (Batchelor et al., 2020).

Ο σίδηρος παίζει ουσιαστικό ρόλο σε πολλές βιολογικές διεργασίες, όπως η μεταφορά οξυγόνου, η οξείδωση και αναγωγή των ενζύμων, η σύνθεση DNA και η κυτταρική αναπνοή. Ωστόσο, όταν υπάρχει περίσσεια, ο σίδηρος μπορεί να αποδειχθεί τοξικός λόγω της δημιουργίας ελεύθερων ριζών. Έτσι, τα συστηματικά επίπεδα σιδήρου ρυθμίζονται σε αυστηρά πλαίσια από τον οργανισμό. Οι ασθενείς με XNN διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο απώλειας σιδήρου. Για παράδειγμα, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση χάνουν περίπου 1-3g σιδήρου ετησίως, κυρίως λόγω απώλειας σιδήρου κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, της συχνής πραγματοποίησης φλεβοτομής, των χειρουργικών επεμβάσεων και των απωλειών από το γαστρεντερικό. Ένας μέσος άνδρας 70 κιλών έχει περίπου 3,5g ολικού σιδήρου στο σώμα του (Kaplan et al., 2018).

Ο επαγόμενος από υποξία παράγοντας (Hypoxia Inducible Factor, HIF) είναι ένας σημαντικός μεταγραφικός παράγοντας στη ρύθμιση της ερυθροποίησης, του μεταβολισμού του σιδήρου και πολλαπλών άλλων διεργασιών που εμπλέκονται στη διατήρηση της ομοιόστασης. -ευαίσθητη α-υπομονάδα (HIF-1α, HIF-2α, ή HIF-3α) και μια σταθερή β-υπομονάδα. Τα ετεροδιμερή HIF ενεργοποιούν τη μεταγραφή γονιδίων των οποίων οι προαγωγείς περιέχουν στοιχεία απόκρισης υποξίας, ενώ η στρατολόγηση συνενεργοποιητών όπως η πρωτεΐνη που δεσμεύει το p300/CREB απαιτείται στη μεταγραφή με τη μεσολάβηση HIF. Οι πρωτεΐνες HIF-α ρυθμίζονται από πρωτεΐνες 1-3 (PHD1-3) που περιέχουν περιοχή προλυλ-4-υδροξυλάσης, οξυγενάσες εξαρτώμενες από σίδηρο και 2-οξογλουταρικό, των οποίων η δραστηριότητα εξαρτάται από το οξυγόνο. Υπό κανονικές συνθήκες, τα PHD παρέχουν υδροξύλιο στο HIF-α στα κατάλοιπα προλίνης, επιτρέποντας τη στόχευση για ουβικουιτίνη από το σύμπλεγμα λιγάσης von Hippel-Lindau (pVHL)-E3-ουβικιτίνης και την επακόλουθη πρωτεοσωμική αποικοδόμηση. Με υποξικές συνθήκες, ο HIF-α σταθεροποιείται και, μετά την πυρηνική μετατόπιση, διμερίζεται με το Υπομονάδα HIF-β, σχηματίζοντας ετεροδιμερή που ενεργοποιούν 100-200 γονίδια, συμπεριλαμβανομένης της EPO και άλλων γονιδίων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του σιδήρου. Επιπλέον, ο HIF μειώνει τα επίπεδα της επιδίνης στον ορό έμμεσα μέσω της διέγερσης της επαγόμενης από EPO ερυθροποίησης. Οι ενώσεις που αναστέλλουν φαρμακολογικά τις PHD ενεργοποιούν τη σηματοδότηση του HIF υπό κανονικές συνθήκες και μπορεί να αντιπροσωπεύουν αποτελεσματικές θεραπείες της αναιμίας στη ΧΝΝ (Batchelor et al., 2020).

2.1 Υπερφόρτωση με υγρά

Ο στόχος της αιμοκάθαρσης είναι ανάμεσα στα άλλα η επαρκής απομάκρυνση της περίσσειας ύδατος και των άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού μειώνοντας έτσι τη θνησιμότητα των ασθενών. Η επαρκής δόση αιμοκάθαρσης απαιτεί την ενδεδειγμένη απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών και την επαρκή υπερδιήθηση, με σκοπό τη διατήρηση της ισορροπίας νερού και ηλεκτρολυτών. Ένας σημαντικός στόχος της αιμοκάθαρσης είναι επομένως η απομάκρυνση της περίσσειας νερού από το σώμα, μειώνοντας έτσι την αύξηση του σωματικού βάρους μεταξύ των συνεδριών. Προς το παρόν, δεν υπάρχει απλή και ακριβής μέθοδος για την εκτίμηση του ξηρού σωματικού βάρους σε κλινικές συνθήκες, εκτός από την αντικειμενική εξέταση. Παρ' όλα αυτά η συνολική αξιολόγηση των κλινικών δεικτών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εμπειρία του

κλινικού γιατρού. Ως αποτέλεσμα, το ξηρό σωματικό βάρος συχνά υπερεκτιμάται, με ένα υψηλό ποσοστό ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση να παραμένουν σε κατάσταση χρόνιας υπερυδάτωσης και να μη μπορούν να επιτύχουν το πραγματικό ξηρό σωματικό βάρος που τους αντιστοιχεί. Οι Deng et al. (2019) αναφέρουν ότι έχουν παρατηρήσει παρόμοια ευρήματα, καθώς ένας σημαντικός αριθμός των ασθενών παραμένει με υπερφόρτωση όγκου μετά την αιμοκάθαρση. Η επίτευξη πραγματικού ξηρού βάρους μπορεί να βελτιώσει την καρδιαγγειακή κατάσταση και την ποιότητα ζωής του ασθενούς (Sato, et al., 2018).

Η υπερφόρτωση με υγρά δεν είναι μόνο ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές επιπλοκές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, αλλά σχετίζεται επίσης με άλλες ανεπιθύμητες επιδράσεις. Για παράδειγμα, η χρόνια υπερφόρτωση με υγρά είναι ένας παράγοντας κινδύνου για μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση, στην οποία τα επίπεδα φλεγμονωδών παραγόντων, όπως η CRP, η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-β1 (TGF-β1) και το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο, είναι σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με ασθενείς που δεν εμφανίζουν υπερφόρτωση όγκου. Από αυτούς τους δείκτες, η CRP έχει δείξει σχετικά υψηλή ειδικότητα και συσχέτιση με την υπερογκαιμία, δείχνοντας θετική συσχέτιση με το βαθμό φλεγμονής, αλλά αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα λευκοματίνης ορού και Hb (Deng et al., 2019). Με βάση τη μελέτη των Deng *et al.* το 2019, η αύξηση της υπερδιήθησης και η προσπάθεια επίτευξης ξηρού βάρους στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση σχετίστηκε με μείωση στα επίπεδα της CRP και ταυτόχρονη στατιστικά σημαντική αύξηση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης.

Η χρόνια υπερφόρτωση με υγρά έχει επίσης συνδεθεί στενά με τον υποσιτισμό, ο οποίος εμφανίζεται στο 23% έως 76% των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σε μια μελέτη από την Κίνα και σε 10% έως 51% σε μελέτες από άλλες χώρες. Η θρεπτική κατάσταση μπορεί να επηρεάσει άμεσα την ποιότητα ζωής των ασθενών, το ποσοστό μακροπρόθεσμης επιβίωσης και την πρόγνωση, καθώς και να σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας. Αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών σε υπερογκαιμικούς ασθενείς υπό αιμοκάθαρση έχουν επίσης συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα δεικτών θρέψης όπως η αλβουμίνη ορού, η φερριτίνη και η Hb (Deng et al., 2019).

Οι ασθενείς με χρόνια υπερφόρτωση με υγρά εμφανίζουν επίσης μειωμένη ανταπόκριση στην EPO. Η χρόνια φλεγμονή και ο υποσιτισμός που προκαλούνται από τη χρόνια υπερφόρτωση με υγρά μπορούν να μειώσουν την απορρόφηση και τη χρήση του σιδήρου από τον οργανισμό, μειώνοντας έτσι την ανταπόκριση των ασθενών στην EPO. Τα υψηλά επίπεδα CRP και τα χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης ορού έχουν συσχετιστεί με

μειωμένη ανταπόκριση στην EPO. Έτσι, παρόλο που η υπερογκαιμία είναι βασική αιτία για την ελλιπή ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία της αναιμίας, συχνά παραβλέπεται σε κλινικές συνθήκες (Deng et al., 2019).

Η υπερφόρτωση με υγρά, οι μη βιοσυμβατές μεμβράνες αιμοκάθαρσης, οι γραμμές αιμοκάθαρσης, οι μικροβιακές λοιμώξεις είναι συνήθεις καταστάσεις που συνεπάγονται χρόνια φλεγμονή σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Ειδικότερα, διαταραχές στην απέκκριση κυτοκινών σε ασθενείς με ΧΝΑ, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης και προϊόντων οξειδωτικού στρες οδηγούν σε μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση. Η μείωση της υπερυδάτωσης και η επίτευξη του ξηρού βάρους μπορούν να περιορίσουν τη φλεγμονή, βελτιώνοντας έτσι τη θρεπτική κατάσταση του ασθενούς και την αναιμία. Στο κλινικό περιβάλλον, το φορτίο υγρών ρυθμίζεται κυρίως μέσω του περιορισμού της πρόσληψης νατρίου και νερού καθώς και μέσω υπερδιήθησης κατά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης. Ωστόσο, η μείωση της πρόσληψης νερού και νατρίου απαιτούν αλλαγές στον τρόπο ζωής, οι οποίες είναι δύσκολο να τηρηθούν από τους ασθενείς για μεγάλες χρονικές περιόδους. Ταυτόχρονα η αύξηση της συχνότητας ή της διάρκειας της αιμοκάθαρσης μπορεί να απομακρύνει αποτελεσματικά την περίσσεια ύδατος, αλλά αφενός δε γίνεται εύκολα αποδεκτή από τον ασθενή και αφετέρου μπορεί να αυξήσει το κόστος θεραπείας. Η αύξηση της υπερδιήθησης με σκοπό τη μείωση του ξηρού βάρους μπορεί να φαίνεται ως μια σχετικά απλή στρατηγική, αλλά μπορεί να συνοδεύεται και από επιπλοκές όπως τα υποτασικά επεισόδια (Deng et al., 2019).

2.2 Απόλυτη έναντι λειτουργικής ανεπάρκειας σιδήρου

Υπάρχουν δύο βασικές αιτίες που κρύβονται πίσω από την ανάπτυξη αναιμίας στη ΧΝΝ: η ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης (EPO) και η λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου (FID, functional iron deficiency). Η ανεπάρκεια EPO αντιπροσωπεύει μια αμβλεία, αν και όχι απύουσα, απόκριση στην παραγωγή EPO προς τον βαθμό αναιμίας. Η FID είναι ένας συνδυασμός μειωμένης κινητοποίησης σιδήρου από τις αποθήκες και ανεπαρκούς παροχής σιδήρου στον ερυθροειδή μυελό, σε συνθήκες αυξημένης παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC), η οποία προκαλείται από φαρμακολογική θεραπεία με ESA. Απόλυτη ανεπάρκεια σιδήρου μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε ασθενείς με ΧΝΝ, λόγω ανεπαρκούς παροχής ή απορρόφησης διαιτητικού σιδήρου ή/και απωλειών αίματος (Gupta & Wish, 2017).

Είναι σημαντικό να γίνεται διάκριση μεταξύ της απόλυτης (ή αποθηκευτικής) ανεπάρκειας σιδήρου και της λειτουργικής (ή σχετικής) ανεπάρκειας σιδήρου. Σε απόλυτη ανεπάρκεια σιδήρου, τα συνολικά αποθέματα σιδήρου του σώματος εξαντλούνται, περιορίζοντας την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην απόλυτη ανεπάρκεια σιδήρου περιλαμβάνουν τη μειωμένη γαστρεντερική απορρόφηση σε ασθενείς με ΧΝΝ και την αυξημένη απώλεια αίματος (για παράδειγμα, σε περίπτωση προβλήματος με τα αιμοπετάλια που προκαλείται από ουραιμία και ιατρογενή απώλεια από συνεχόμενες αιμοληψίες, ή προβλήματα στο σημείο πρόσβασης και στο κύκλωμα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της αιμοκάθαρσης) (Babitt et al., 2012).

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

2.3 Καρδιαγγειακός Κίνδυνος και Θνησιμότητα

Η αναιμία, η υπερφόρτωση με υγρά και η αρτηριοφλεβική αναστόμωση μπορεί να οδηγήσουν σε υπερφόρτωση όγκου που τελικά οδηγεί σε μυοκαρδιοπάθεια, η οποία σημαίνει και αυξημένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVH) και τη συστολική και διαστολική δυσλειτουργία. Αυτή η μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να παρουσιαστεί ως ισχαιμική καρδιακή νόσος ή καρδιακή ανεπάρκεια, ακόμη και όταν απουσιάζει η αρτηριοπάθεια. Η αναιμία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνησιμότητα από κάθε αιτία, σε μια σειρά από μελέτες παρατήρησης και η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία θεωρεί ότι η αναιμία είναι ένας μη παραδοσιακός (δεν αναφέρεται στη μελέτη Framingham Heart Study) παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με

XNN. Σε μια αμερικανική μελέτη με >900.000 ασθενείς με NDD-CKD, η λειτουργική σιδηροπενική αναιμία συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και αυξημένο σχετικό κίνδυνο (RR) νοσηλείας λόγω καρδιαγγειακού αιτίου μετά από 1 έτος και 2 έτη. Ομοίως, σε μελέτη στη Δανία, ασθενών με XNN και εξαρτώμενων από αιμοκάθαρση (DD-CKD) και NDD-CKD, βρέθηκε ότι η αναιμία συσχετίστηκε με αυξημένους κινδύνους σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACE, major adverse cardiovascular events), οξείας νοσηλείας και θανάτου από κάθε αιτία (Toft, et al., 2020). Μια μελέτη από την Ιαπωνία, σε ασθενείς με NDD-CKD, ανέφερε ότι η αναιμία και η σιδηροπενική αναιμία συσχετίστηκαν με αυξημένους κινδύνους θνησιμότητας, σχετιζόμενης με καρδιαγγειακά αίτια και από κάθε αιτία. Μετά την προσαρμογή για άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακό σύμβαμα (περιλαμβάνονται η ηλικία, ο διαβήτης, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία), οι ασθενείς με αναιμία στη μελέτη «Κίνδυνος Αθηροσκλήρωσης στις Κοινότητες των ΗΠΑ» (ARIC) είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού, με συννοσηρότητα XNN, έναντι απουσίας XNN, ενώ σε ασθενείς χωρίς αναιμία, ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου με XNN δεν αυξήθηκε σημαντικά. Σε ασθενείς με διαβήτη, μια συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων από τις μελέτες ARIC (the US Atherosclerosis Risk in Communities), Cardiovascular Health, Framingham Heart και Framingham Offspring βρήκε συσχέτιση μεταξύ της αναιμίας και των αυξημένων κινδύνων για ατομικά και σύνθετα αποτελέσματα εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI), θανατηφόρα στεφανιαία νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατο και θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, σε ασθενείς με XNN ως συννοσηρότητα, αλλά όχι σε αυτούς που δεν έχουν XNN. Μια συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων Hb και αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας και θνησιμότητας από κάθε αιτία, παρατηρήθηκε επίσης σε μια μελέτη από την Κορέα, σε 300.000 ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Επιπλέον, η αναιμία συσχετίστηκε με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στους Ιάπωνες ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία για υπέρταση και σε μια μελέτη ασθενών με διαβήτη στην Ιταλία. (Hanna et al., 2021).

Αν και η συσχέτιση μεταξύ αναιμίας και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με XNN, βασίζεται κυρίως σε μελέτες παρατήρησης και οι τυχαιοποιημένες επεμβατικές κλινικές δοκιμές δεν έχουν ακόμη δείξει μείωση του κινδύνου θνησιμότητας με τη διόρθωση της αναιμίας. Συγκεκριμένα, κλινικές δοκιμές που προσπάθησαν να αυξήσουν την Hb σε υψηλά επίπεδα (13-13,5 g/dl) με θεραπεία με darbepoetin alfa, βρήκαν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας ή καρδιαγγειακών ή νεφρικών

επιπλοκών, σε σύγκριση με έναν σχεδόν φυσιολογικό ή χαμηλό στόχο Hb (11,3 g/dl) και επίσης, αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου εγκεφαλικού, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (Hanna et al., 2021).

3. Αξιολόγηση και διάγνωση της αναιμίας στη ΧΝΝ

Επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Οι διεθνείς οδηγίες (guidelines) συστήνουν ότι τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης πρέπει να εκτιμώνται τακτικά για τον έλεγχο της αναιμίας, δηλαδή τουλάχιστον μια φορά το χρόνο σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 και τουλάχιστον δύο φορές το χρόνο σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 και 5, οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Mikhail et al., 2017).

Για όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ και αναιμία συστήνεται να γίνεται διερεύνηση της αιτίας της αναιμίας για την πιθανή έναρξη θεραπείας. Η διερεύνηση πραγματοποιείται όταν η ηλικία του ασθενούς μπορεί να υποκρύπτει κάποια συννοσηρότητα ή όταν συνυπάρχει και άλλη συμπτωματολογία π.χ. από το γαστρεντερικό σύστημα (Mikhail et al., 2017).

Αξιολόγηση νεφρικής λειτουργίας

Η αναιμία συνοδεύει συνήθως τη ΧΝΝ σε επίπεδα ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) κάτω από 60 ml/min/1,73m². Όσο μειώνεται ο GFR <30 ml/min/1,73m² (<45/min/1,73m² σε ασθενείς με διαβήτη) και όταν δεν υπάρχει άλλη αιτία, π.χ. απώλεια αίματος, ανεπάρκεια φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B12, ο κίνδυνος εμφάνισης αναιμίας αυξάνεται (Mikhail et al., 2017).

Η μέτρηση των επιπέδων ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με ΧΝΝ δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση ή τη διαχείριση της αναιμίας (Mikhail et al., 2017).

Βασική διερεύνηση αναιμίας στη ΧΝΝ-ΧΝΑΤΣ

Πριν από την έναρξη της θεραπείας για αναιμία σε ασθενείς με ΧΝΝ ή ΧΝΑΤΣ συστήνεται η κλινικοεργαστηριακή αξιολόγηση.

Η κλινική αξιολόγηση περιλαμβάνει την αντικειμενική εξέταση για λεμφαδένες, μάζες και τη δακτυλική εξέταση για την αξιολόγηση του προστάτη καθώς και την πιθανή παρουσία αίματος στο γαστρεντερικό.

Η εργαστηριακή αξιολόγηση περιλαμβάνει τις ακόλουθες εξετάσεις:

Αιμοληψία για γενική εξέταση αίματος (FBC), η οποία περιλαμβάνει εκτός από τη συγκέντρωση της Hb και του αιματοκρίτη, επιπλέον και δείκτες όπως:

- ◆ μέση συγκέντρωση σωματικής αιμοσφαιρίνης (MCH)
- ◆ μέσος όγκος ερυθρών (MCV)

- ◆ μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC)
- ◆ αριθμό και τύπο λευκών αιμοσφαιρίων
- ◆ αριθμός αιμοπεταλίων
- ◆ Απόλυτος αριθμός και ποσοστό δικτυοερυθροκυττάρων για την εκτίμηση της απόκρισης του μυελού των οστών.

Δοκιμή για τον προσδιορισμό της κατάστασης του σιδήρου:

- ◆ επίπεδα σιδήρου αίματος.
- Τρανσφερίνη ή σιδηροδεσμευτική ικανότητα.
- Συνδυασμός τους με υπολογισμό κορεσμό τρανσφερίνης (TSAT).
- ◆ Φερριτίνη ορού για την αξιολόγηση των αποθεμάτων σιδήρου.
 - ◆ C-αντιδρώσα πρωτεΐνη πλάσματος/ορού (CRP) για την αξιολόγηση της φλεγμονής (Mikhail et al., 2017).

Με βάση την αρχική αξιολόγηση που προτείνεται σε επιλεγμένες περιπτώσεις, οι ακόλουθες εργαστηριακές δοκιμές μπορεί να είναι χρήσιμες για τη διάγνωση της αιτίας της αναιμίας:

- Συγκεντρώσεις ορού B12 και φυλλικού οξέος.
- Δοκιμασίες αιμόλυσης (επίπεδα αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα/ορός, γαλακτική αφυδρογονάση, χολερυθρίνη, δοκιμή Coombs).
- Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού και/ή ούρων.
- Ηλεκτροφόρηση Hb.
- Ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες και εξέταση μυελού των οστών για πιθανή μυελοδυσπλασία (Mikhail et al., 2017).

3.1 Βιοδείκτες και διάγνωση

Οι βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση της IDA περιλαμβάνουν Hgb και αιματοκρίτη, αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων, μέση σωματιδιακή Hgb και μέσο σωματιδιακό όγκο, οι περισσότεροι από τους οποίους μειώνονται σε IDA (Lopez et al., 2016). Σε συνθήκες απόλυτης ανεπάρκειας σιδήρου, οι εργαστηριακές εξετάσεις συνήθως δείχνουν μειωμένο επίπεδο σιδήρου, μειωμένη φερριτίνη, αυξημένη τρανσφερίνη και ολική ικανότητα δέσμευσης σιδήρου (υπολογισμένη ως τρανσφερίνη \times 1,389) και

μειωμένος κορεσμός τρανσφερίνης (transferrin saturation, TSAT, υπολογισμένος ως σίδηρος ορού/ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα $\times 100$). Ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν ότι τα παραδοσιακά όρια του TSAT σε $\leq 20\%$ και της φερριτίνης ορού στα ≤ 100 ng/ml δεν είναι ευαίσθητα στην ανίχνευση ανεπάρκειας σιδήρου. Έχει συμβεί, σε μελέτη 100 ασθενών με XNN (στάδια 3-5), με αυτούς τους δείκτες να εντοπίζεται XNN και έλλειψη σιδήρου μόνο στο 17% των ασθενών, ενώ με βάση την πρότυπη εξέταση της χρώσης σιδήρου του μυελού των οστών, περίπου το 50% ήταν σιδηροπενικοί. Σύμφωνα με αυτά ευρήματα, ασθενείς με αποτελέσματα εξετάσεων σιδήρου που βρίσκονται εντός αυτού που θεωρείται το φυσιολογικό εύρος ή «στο στόχο», μπορεί να εξακολουθούν να παρουσιάζουν αύξηση στην ερυθροποίηση σε κλινικές δοκιμές θεραπείας με σίδηρο, είτε βρίσκονται σε θεραπεία με ESA, είτε όχι (Batchelor et al., 2020).

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

Η βιοψία μυελού των οστών θεωρείται από πολλούς ως η καλύτερη μέθοδος για τη διάγνωση της IDA. Οι εκτιμήσεις που έχουν γίνει καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι έως και το 30% των δειγμάτων μυελού των οστών μπορεί να είναι ανακριβή ή ανεπαρκή για τη διάγνωση και οι ποσότητες σιδήρου που εντοπίζονται και αναλύονται επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη διατύπωση μιας σωστής διάγνωσης (Hung & Tarng, 2010).

Άλλοι περιορισμοί περιλαμβάνουν τον επεμβατικό χαρακτήρα της διαδικασίας και τα βάρη του κόστους και της διάρκειας ταξιδιού για ασθενείς που δε ζουν κοντά σε εργαστήριο που πραγματοποιεί αυτή την εξέταση. Υπολογίζοντας αυτούς τους περιορισμούς, προκύπτει η ανάγκη για νέους βιοδείκτες στον ορό, για τη διαφοροποίηση των τύπων IDA σε ασθενείς με XNN (Batchelor et al., 2020).

Φερριτίνη ορού: Η φερριτίνη είναι ένα αντιδραστήριο οξείας φάσης. Έτσι, είναι συχνά αυξημένη σε ασθενείς με XNN, ανεξάρτητα από τα αποθέματα σιδήρου τους. Τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης στη XNN είναι πιθανότατα το αποτέλεσμα υποκείμενης συστηματικής φλεγμονής επειδή η σύνθεση φερριτίνης αποκρίνεται στις φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Η

ειδικότητα της χαμηλής συγκέντρωσης φερριτίνης είναι λοιπόν υψηλή για την απόλυτη ανεπάρκεια σιδήρου, αλλά φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα φερριτίνης δεν αποκλείουν την IDA στη XNN (Batchelor et al., 2020).

Διαλυτός υποδοχέας τρανσφερρίνης (sTfR): Ο υποδοχέας τρανσφερρίνης δεσμεύει τον σίδηρο της φερριτίνης και το σύμπλοκο στη συνέχεια εισέρχεται στο κύτταρο. Στη συνέχεια, ο sTfR αποβάλλεται από τη μεμβράνη των ερυθροειδών προγονικών κυττάρων στην κυκλοφορία. Ο sTfR έχει αξιολογηθεί ως πιθανός δείκτης ανεπάρκειας σιδήρου. Μια μελέτη 71 ασθενών που εξαρτώνται από αιμοκάθαρση διαπίστωσε ότι ο sTfR δεν ανίχνευσε κρυφή ανεπάρκεια σιδήρου. Αντίθετα, συσχετίστηκε θετικά με τις αιματολογικές παραμέτρους στο πλαίσιο της χορήγησης EPO, υποδεικνύοντας ότι ο sTfR είναι δείκτης ερυθροποίησης. Επομένως, τα στοιχεία δεν υποστηρίζουν τη χρήση του sTfR στην αξιολόγηση της IDA στη XNN (Batchelor et al., 2020).

Ποσοστό υποχρωμικών ερυθρών αιμοσφαιρίων (HRC%) και περιεκτικότητας Hgb δικτυοερυθροκυττάρων (CHr): Αρκετές άλλες έμμεσες μετρήσεις έχουν ληφθεί υπόψη στην αξιολόγηση της IDA. Το ποσοστό HRC και το CHr υπολογίζουν την περιεκτικότητα σε Hgb στα ερυθρά αιμοσφαίρια, αντανακλώντας έτσι τον διαθέσιμο σίδηρο για ερυθροποίηση στο χρονικό διάστημα που μόλις προηγήθηκε. Το HRC% και το CHr είναι προγνωστικά της απόκρισης σιδήρου, με αποτέλεσμα ορισμένοι ερευνητές να προτείνουν τη χρήση τους στην αξιολόγηση της IDA, στη XNN. HRC%, ιδιαίτερα, θεωρείται ως ένα οικονομικά αποδοτικό μέτρο για την εκτίμηση της ανταπόκρισης σιδήρου.³⁹ Ωστόσο, και οι δύο μετρήσεις περιορίζονται από τις απαιτήσεις δοκιμών. Το ποσοστό HRC πρέπει να ελεγχθεί μέσα από 6 ώρες από τη λήψη και η CHr έχει ευαισθησία ως προς το χρόνο ωρίμανσης των ερυθροκυττάρων. Επιπλέον, η CHr δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περίπτωση θαλασσαιμίας, επειδή η θαλασσαιμία προκαλεί αλλαγές παρόμοιες με την έλλειψη σιδήρου (Batchelor et al., 2020).

Επιδίνη: Με δεδομένο τον ρόλο της στη ρύθμιση του σιδήρου, η επιδίνη έχει αξιολογηθεί ως δείκτης αποθεμάτων σιδήρου και απόκρισης σιδήρου και για διαφοροποίηση της απόλυτης και λειτουργικής IDA. Η επιδίνη έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με τα επίπεδα φερριτίνης σε μια υποομάδα 61 ασθενών με XNN στη μελέτη Ferinject, σε ασθενείς με IDA και μη εξαρτώμενη από την αιμοκάθαρση XNN (FIND-CKD) (Macdougall et al., 2014).

Ωστόσο, δεν βρέθηκε αξιόπιστη συσχέτιση μεταξύ της απόκρισης της ηψιδίνης και του σιδήρου. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Αυτά τα δεδομένα σημαίνουν ότι η μέτρηση των επιπέδων της εψιδίνης είναι περιορισμένης χρησιμότητας στην αξιολόγηση της IDA στη ΧΝΝ (Batchelor et al., 2020).

Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία, η χρήση των παραδοσιακών βιοδεικτών του IDA είναι λογική, ιδιαίτερα αν ληφθεί υπόψη η απουσία άλλων αξιόπιστων βιοδεικτών.

4. Θεραπεία

Η αναιμία είναι μια συχνή επιπλοκή της ΧΝΝ και της ΧΝΑΤΣ. Συνδέεται με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και καρδιακή ανεπάρκεια, επιπλέον με μείωση της ικανότητας άσκησης και της ποιότητας ζωής. Η χρήση θεραπειών με χορήγηση σιδήρου και ερυθροποιητικών παραγόντων (erythropoiesis stimulating agents, ESA) επέτρεψε βελτίωση σε ασθενείς με αναιμία στη ΧΝΝ. Νεότερες θεραπείες βρίσκονται υπό μελέτη όπως σταθεροποιητές του παράγοντα που επάγεται από την υποξία και οι ανταγωνιστές της επιδίνης, χωρίς όμως με τα δεδομένα που υπάρχουν να έχουν περάσει στις κατευθυντήριες οδηγίες της νεφρολογικής εταιρείας της Βρετανίας (Mikhail et al., 2017).

4.1 Θεραπεία της αναιμίας με σίδηρο στη ΧΝΝ

Αρχικά σε περίπτωση μειωμένων επιπέδων ή αποθηκών σιδήρου θα πρέπει να αναπληρωθεί.

Τα ικανοποιητικά επίπεδα σιδήρου ορίζονται ως:

- %HRC < 6% / CHr > 29 pg, φερριτίνη και TSAT (>100 μg/L και >20% αντίστοιχα).
- Για παιδιά, επιδιώκεται ένα επίπεδο τιμής-στόχου φερριτίνης μεγαλύτερο από 100 μg/L για ασθενείς με ΧΝΑ σε αιμοκάθαρση, καθώς και για ασθενείς με ΧΝΝ που δε λαμβάνουν θεραπεία με ESA (Mikhail et al., 2017).

Έναρξη ESA και κατάσταση σιδήρου

Συστήνεται η θεραπεία με ESA να μην ξεκινά παρουσία απόλυτης ανεπάρκειας σιδήρου (φερριτίνη <100 μg/L) αλλά όταν αυτή διορθωθεί και η αναιμία εξακολουθεί και επιμένει. Σε ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου, χορηγούνται συμπληρώματα σιδήρου πριν ή κατά την έναρξη της θεραπείας με ESA.

Η χαμηλή φερριτίνη στον ορό χρησιμεύει στη διάγνωση της απόλυτης ανεπάρκειας σιδήρου. Οι φυσιολογικές ή υψηλές τιμές φερριτίνης στον ορό (>100 μg/λίτρο) που αποτελεί και πρωτεΐνη οξείας φάσης δεν αποκλείουν την έλλειψη σιδήρου, καθώς μπορεί να οφείλεται σε άλλες αιτίες, όπως λοίμωξη ή φλεγμονή (Mikhail et al., 2017).

Η διαχείριση της ανεπάρκειας σιδήρου σε ασθενείς με ΧΝΝ δεν έχει φτάσει ακόμη στο καλύτερο δυνατό σημείο. Τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας έχουν αξιολογήσει την ασφάλεια διαφόρων σκευασμάτων σιδήρου, αλλά δεν είναι αρκετές για να διατυπωθούν οριστικά συμπεράσματα. Οι οδηγίες της ομάδας εργασίας “The Kidney

Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)”, που συγκροτήθηκε το 2012, συνιστούν την εξισορρόπηση των πιθανών οφελών από την αποφυγή ή την ελαχιστοποίηση των μεταγγίσεων αίματος, τη θεραπεία με ESA και τα συμπτώματα που σχετίζονται με την αναιμία, έναντι των πιθανών κινδύνων από τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2011).

Για ενήλικες ασθενείς με ΧΝΝ και αναιμία, η KDIGO συνιστά μια δοκιμή αναπλήρωσης σιδήρου εάν το TSAT είναι $\leq 30\%$ και η φερριτίνη ορού είναι ≤ 500 ng/ml. Η ευρωπαϊκή κατευθυντήρια γραμμή βέλτιστης πρακτικής για τους νεφρούς (Locatelli et al., 2013), από την άλλη πλευρά, συνιστά μια δοκιμή σιδήρου για επίπεδα TSAT $< 20\%$ και επίπεδα φερριτίνης < 100 ng/ml για αύξηση της Hgb, αποφεύγοντας τα ESA με στόχο να παραμείνουν κάτω από τα επίπεδα ανώτατο όριο TSAT 30% και φερριτίνη 500 ng/ml κατά τη διάρκεια της συμπλήρωσης. Λαμβάνοντας υπόψη τα πιο πρόσφατα στοιχεία ότι πολλοί ασθενείς με ΧΝΝ έχουν επίπεδα φερριτίνης > 500 ng/ml³⁵, οι πιο πρόσφατες οδηγίες από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Αριστείας (the National Institute for Healthcare and Excellence the National Institute for Healthcare and Excellence) (National Clinical Guideline Centre National Clinical Guideline Centre, 2015) και τη Νεφρική Εταιρεία (Renal Association) (Mikhail et al., 2017) αύξησαν το ανώτατο όριο φερριτίνης σε 800 ng/ml κατά τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου (Batchelor et al., 2020).

4.2 Τρόπος χορήγησης

Ο σίδηρος μπορεί να χορηγηθεί είτε από το στόμα είτε ενδοφλεβίως. Η από του στόματος χορήγηση είναι, συνήθως, επαρκής για τη διατήρηση των επιπέδων του και μπορεί να είναι επαρκής για την επίτευξη ικανοποιητικών επιπέδων Hb, εντός των στόχων, σε ασθενείς με ΧΝΝ υπό ESA και που δεν χρειάζονται ακόμη αιμοκάθαρση, όπως και σ' αυτούς υπό περιτοναϊκή κάθαρση (PD) (Mikhail et al., 2017).

Για ασθενείς με ΧΝΝ που δεν χρειάζονται αιμοκάθαρση, η επιλογή μεταξύ της από του στόματος και της παρεντερικής χορήγησης σιδήρου εξαρτάται από τη σοβαρότητα της ανεπάρκειας σιδήρου, την απόκριση και τις παρενέργειες που έχουν σημειωθεί σε προηγούμενη χορήγηση, το κατά πόσο ο ασθενής διαθέτει καλό φλεβικό δίκτυο για τη φλεβοκέντηση καθώς και από την ανάγκη έναρξης θεραπείας με ESA. Όμως, οι περισσότεροι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση θα χρειαστούν ενδοφλέβια χορηγούμενο σίδηρο (Mikhail et al., 2017).

Σε περιπτώσεις ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου σε άτομα που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η χορήγηση υψηλής δόσης σιδήρου σε αραιά μεταξύ τους διαστήματα (high dose, low frequency, HD/LF), ενδοφλέβια (IV), ως θεραπεία εκλογής για ενήλικες και νέους, όταν η προσπάθεια γίνεται για να ανεβεί η ποσότητα του σιδήρου σε ικανοποιητικό επίπεδο, λαμβάνοντας υπόψιν τα ακόλουθα:

- διαθέσιμη φλεβική πρόσβαση
- προτιμήσεις του ατόμου με αναιμία και ΧΝΝ ή, αν χρειάζεται, της οικογένειας ή των φροντιστών του
- έξοδα νοσηλείας
- κόστος προμήθειας φαρμάκων
- διαθεσιμότητα χώρου ανάνηψης (Mikhail et al., 2017).

4.3 Ανώτερα όρια για τη θεραπεία με σίδηρο

Συστήνεται η φερριτίνη ορού να μην υπερβαίνει τα 800 $\mu\text{g}/\text{λίτρο}$ σε ασθενείς που λαμβάνουν σίδηρο. Η ποσότητα του χορηγούμενου σιδήρου πρέπει να αναθεωρείται όταν η φερριτίνη ανέλθει σε τιμές >500 μικρογραμμάρια/λίτρο (Mikhail et al., 2017).

Η χορήγηση σιδήρου ενδοφλεβίως ή από το στόμα, μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα ακόμα και χαμηλότερων δόσεων ESA (Roger et al., 2017). Βέβαια υφίστανται και επιφυλάξεις σχετικά με την ασφάλεια του ασθενούς από την πιθανή υπερφόρτωση με σίδηρο (Vaziri, 2016).

Όμως, σε πρόσφατη τυχαioποιημένη κλινική δοκιμή (RCT), διαπιστώθηκε ότι μια υψηλή ενδοφλέβια δόση σιδήρου που χορηγήθηκε προληπτικά και ταυτόχρονα με ESAs, δεν έφερε κατώτερο αποτέλεσμα από αυτό που φέρνουν οι χαμηλότερες δόσεις σιδήρου (χορηγήθηκαν αντιδραστικά). Οι υψηλότερες δόσεις σιδήρου στη μελέτη αυτή δε βρέθηκε να σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου, καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή λοίμωξης (Macdougall et al., 2019).

Οι μεταγγίσεις αίματος εξακολουθούν να θεωρούνται ως η τελευταία επιλογή, μια λύση που θα εφαρμοστεί μόνο αν εξαντληθούν όλες οι άλλες, λόγω πιθανών αντιδράσεων που συμβαίνουν σε μια μετάγγιση και αλλοευαισθητοποίησης, που περιορίζουν την πιθανή μεταμόσχευση νεφρού. Γι' αυτό υπάρχει ανάγκη να προστεθούν νέες θεραπευτικές επιλογές (Spinowitz et al., 2019).

Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία, συμπεραίνεται ότι η θέσπιση ανώτατου ορίου για τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου για οποιονδήποτε ασθενή, με φερριτίνη <500 ng/ml

και TSAT<30%, μπορεί να οδηγήσει σε πιο περιορισμένη χρησιμοποίηση των συμπληρωμάτων σιδήρου, σε μεγάλη μερίδα ασθενών οι οποίοι είναι πιθανό να ανταποκριθούν στη θεραπεία. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο δοκιμής σιδήρου για άτομα με επίπεδα φερριτίνης >500 ng/ml στα οποία επιθυμείται αύξηση του επιπέδου Hgb ή/και μείωση της δόσης ESA. Πέρα από το ανώτατο όριο των 800 ng/ml, ωστόσο, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να χρησιμοποιήσουν την κρίση τους για να σταθμίσουν τους κινδύνους εναλλακτικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου υψηλότερης δόσης ESA και των ιατρικών συννοσηροτήτων του ασθενούς, έναντι των πιθανών κινδύνων από τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου. Ένα ανώτατο όριο TSAT 40% μπορεί να θεωρηθεί ως εύλογο όριο πέρα από το οποίο θα πρέπει να δίνεται προσοχή πριν συνεχιστεί η αναπλήρωση σιδήρου. Για ασθενείς με XNN που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της XNN, δικαιολογείται μια δοκιμή χορηγούμενων από του στόματος συμπληρωμάτων σιδήρου, πριν από την εξέταση της χορήγησης IV σιδήρου (Batchelor et al., 2020).

4.4 Συνθέσεις συμπληρωμάτων σιδήρου

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

Οι από του στόματος χορηγούμενοι παράγοντες περιλαμβάνουν θειικό σίδηρο, γλυκονικό σίδηρο, φουμαρικό σίδηρο, πολυσακχαρίτη σιδήρου και κιτρικό σίδηρο (FC). Τα σιδηρούχα σκευάσματα τείνουν να χρησιμοποιούνται πιο συχνά, καθώς είναι λιγότερο ακριβά και κυκλοφορούν ευρύτερα σε σύγκριση με άλλα σκευάσματα, αν και οι παρενέργειές τους περιορίζουν τη συνολική ανεκτή ημερήσια δόση. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ενδοφλέβιος σίδηρος μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικός από τον από του στόματος σίδηρο γενικά. Αυτό καταδείχθηκε για πρώτη φορά από τους Macdougall et al. (1996) σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με συμμετοχή 37 ασθενών με XNN που λάμβαναν ESAs. Έγινε σύγκριση της χορήγησης IV, από του στόματος και χωρίς συμπλήρωμα σιδήρου. Και άλλες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την ανωτερότητα πολλών διαφορετικών σκευασμάτων σιδήρου IV σε σχέση με τις θεραπείες με χορήγηση από του στόματος, τόσο σε ασθενείς που εξαρτώνται από αιμοκάθαρση όσο και σε ασθενείς με XNN σταδίων 3-5, τόσο για την ταχύτητα βελτίωσης της Hgb, όσο και για την ποιότητα ζωής. Ανεξάρτητα από το σκεύασμα, φαίνεται ότι η χρήση μικρότερων δόσεων IV σιδήρου με αυξημένη συχνότητα είναι μια πιο αποτελεσματική προσέγγιση, από τη χρήση μεγαλύτερων

δόσεων λιγότερο συχνά, για τη διατήρηση των επιπέδων Hgb και τη μείωση της δόσης της EPO. Η συχνή χορήγηση μικρότερων δόσεων IV σιδήρου είναι εφικτή και βολική σε ασθενείς με XNN που λαμβάνουν διαλείπουσα αιμοκάθαρση αλλά όχι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση ή σε ασθενείς με μη εξαρτώμενη από την αιμοκάθαρση XNN. Μεγαλύτερες δόσεις, με μειωμένη συχνότητα, μπορεί να προτιμηθούν για τη μείωση του αριθμού των φλεβοκεντήσεων (για τη διατήρηση των μελλοντικών θέσεων αγγειακής πρόσβασης για την αιμοκάθαρση) και για τη μείωση του ψυχολογικού βάρους που προξενούν οι μετακινήσεις και το κόστος των εγχύσεων (Batchelor et al., 2020).

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

4.5 Μετάγγιση Ερυθρών Αιμοσφαιρίων

Πριν γίνουν διαθέσιμοι οι ESAs, η συχνή μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων ήταν το κύριο μέσο διόρθωσης της αναιμίας στη XNN. Αυτή τη στιγμή, 20% των ασθενών με NDD-CKD δέχονται μεταγγίσεις με RBC. Υπάρχει όμως πιθανότητα να εμφανιστεί υπερφόρτωση όγκου αίματος, υπερκαλιαιμία, υπερφόρτωση σιδήρου, αιματογενείς λοιμώξεις, πυρετός ή αλλοευαισθητοποίηση. Καθώς είναι γνωστές οι επιβαρύνσεις που σχετίζονται με τη μετάγγιση RBC, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να εξετάσουν εναλλακτικές θεραπείες για την αναιμία στη XNN. Ωστόσο, η μετάγγιση RBC μπορεί να είναι η μόνη διαθέσιμη επιλογή για ορισμένους ασθενείς στους οποίους δεν συνιστώνται οι ESAs, για παράδειγμα, ασθενείς με καρκίνο και αναιμία που δεν σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία (εκτός από επιλεγμένους ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο) (Hanna et al., 2021).

4.6 Παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs)

Η θεραπεία με παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA) για ασθενείς με αναιμία λόγω ΧΝΑΤΣ, είναι πιθανό να ωφελήσει, στην ποιότητα ζωής, στη νεφρική λειτουργία, καθώς επίσης συμβάλλει και στην αποφυγή μετάγγισης αίματος, ιδιαίτερα σε ασθενείς που θεωρούνται κατάλληλοι για μεταμόσχευση (Mikhail et al., 2017).

Θεραπεία αναιμίας με ESA - στόχος Hb

Για τους ασθενείς με ΧΝΝ, σε θεραπεία με ESA, οι στόχοι για τα επίπεδα Hb κυμαίνονται μεταξύ:

- 10 και 12 g/dL σε ενήλικες, νέους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω,
- 9,5 και 11,5 g/dL σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών (αντανακλούν το χαμηλότερο φυσιολογικό εύρος σε αυτή την ηλικία) (Mikhail et al., 2017).

Θεραπεία αναιμίας χωρίς ESA - στόχος Hb

Αυτό το εύρος του στόχου για την Hb ισχύει αποκλειστικά για ασθενείς που λαμβάνουν ESA. Δεν προορίζεται για εφαρμογή στη θεραπεία της ανεπάρκειας σιδήρου σε ασθενείς που λαμβάνουν σίδηρο χωρίς τη χρήση ESA (Mikhail et al., 2017).

Αρχική δόση ESA

Συνιστάται η αρχική δόση ESA να καθορίζεται από το επίπεδο Hb του ασθενούς, το επίπεδο-στόχο της Hb, τον παρατηρούμενο ρυθμό αύξησης του επιπέδου Hb και την κλινική κατάστασή του ασθενούς (Mikhail et al., 2017).

Τρόπος χορήγησης

Η οδός χορήγησης του ESA θα πρέπει να καθορίζεται από τον βαθμό της ΧΝΝ, τη ρύθμιση της θεραπείας, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την κατηγορία του ESA που χρησιμοποιείται. Η υποδόρια οδός χορήγησης (SC) είναι η πρόσβαση που επιλέγεται σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ενώ για διευκόλυνση και αποφυγή νυγμών στον ασθενή κατά την αιμοκάθαρση μπορεί να ευνοηθεί η IV χορήγηση (Mikhail et al., 2017).

Συχνότητα χορήγησης

Η συχνότητα χορήγησης καθορίζεται από το στάδιο της ΧΝΝ, το περιβάλλον στο οποίο χορηγείται και την κατηγορία του ESA. Η πιο αραιή χορήγηση ESA πιο μακράς δράσης, μπορεί να είναι η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς που δεν κάνουν αιμοκάθαρση (Mikhail et al., 2017).

Προσαρμογές δόσης ESA

Συνιστάται να οι δόσεις του ESA όταν η Hb είναι <10,5 ή >11,5 g/dL σε ενήλικες, νέους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω, προκειμένου να εξισορροπηθούν το όφελος και η

ασφάλεια για τους ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψιν τις τρέχουσες διεθνείς οδηγίες (Mikhail et al., 2017).

Ο στόχος για την επίτευξη επιπέδων Hb είναι η μέση τιμή των 110 g/L και με εύρος 10-12 g/dL.

Όταν είναι επιθυμητή η μείωση του επιπέδου Hb, προτιμάται η μείωση των επιπέδων ESA αρχικώς και κατόπιν η παράταση των μεσοδιαστημάτων χορήγησής τους (Mikhail et al., 2017).

Προτείνεται ότι η χορήγηση ESA σε ασθενείς υπό αγωγή, πρέπει να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια οξείας νόσου, χειρουργικών επεμβάσεων ή οποιασδήποτε άλλης αιτίας νοσηλείας, εκτός εάν υπάρχει σαφής αντένδειξη, όπως μια υπέρταση που επιδεινώνεται (Mikhail et al., 2017).

Επίσης, προτείνεται να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συνταγογράφηση θεραπείας με ESA, σε ασθενείς με ΧΝΝ με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή κακοήθειας, ιδιαίτερα σε εκείνους με ενεργό κακοήθεια, όταν μάλιστα αναμένεται ότι θα θεραπευτούν (Mikhail et al., 2017).

4.7 Αναστολείς υδροξυλάσης

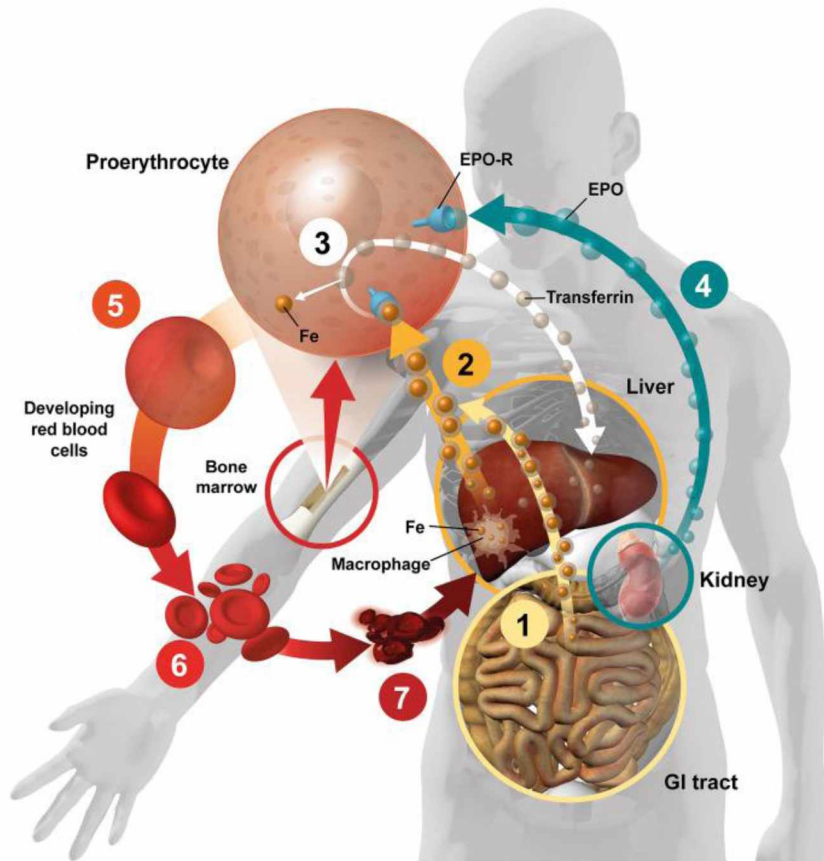
Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (rHuEPO, Recombinant human erythropoietin) εγκρίθηκε για τη θεραπεία της αναιμίας το 1989 από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA, Food and Drug Administration) (Gupta & Wish, 2017).

Μελέτες ακόμη και από προηγούμενες δεκαετίες, έδειξαν ότι η θεραπεία της αναιμίας που σχετίζεται με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) με rHuEPO και συναφή προϊόντα (παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης [ESAs, erythropoiesis-stimulating agents]), αυξάνει τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb), μειώνει την ανάγκη για μετάγγιση και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Ωστόσο, η θεραπεία με υψηλότερες επιδιωκόμενες τιμές Hb σε κλινικές δοκιμές, έχει οδηγήσει σε υψηλότερα ποσοστά θρόμβωσης της πρόσβασης στην κυκλοφορία του αίματος, εγκεφαλικών αγγειακών επεισοδίων και καρδιαγγειακών συμβαμάτων, και τελικά σε ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης νωρίτερα απ' όσο υπολογιζόταν αρχικά και υψηλότερη θνησιμότητα (Drueke et al., 2006).

Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν η δόση του ESA ή το υψηλότερο επίπεδο Hb που επιδιώκεται ήταν η αιτία αυτών των ανεπιθύμητων δράσεων (AE). Οι ερευνητές έχουν επιδιώξει να εντοπίσουν τον καλύτερο δυνατό παράγοντα θεραπείας της αναιμίας, ο οποίος θα αύξανε τα επίπεδα Hb, θα βελτιώνει την ποιότητα ζωής, θα μείωνε την ανάγκη για μετάγγιση και θα συνέβαλε στην αποφυγή των AE.

Μια νεότερη προσέγγιση για τη θεραπεία της ανεπάρκειας EPO σε αναιμικούς ασθενείς με ΧΝΝ, είναι η χρήση παραγόντων που διεγείρουν την παραγωγή ενδογενούς EPO σε νεφρικούς και μη νεφρικούς ιστούς. Μια τέτοια στρατηγική μπορεί να μειώσει τις δυσμενείς εκβάσεις επιτρέποντας ένα πιο συνεπές, αν και όχι απαραίτητα συνεχές, φυσιολογικό επίπεδο EPO για την τόνωση της παραγωγής RBC, αντί για τα υψηλά διαλείποντα επίπεδα στο αίμα, που προκύπτουν από τη φαρμακολογική χορήγηση ενός εξωγενούς ESA. Μία κατηγορία παραγόντων υπό ανάπτυξη συμβάλλει στη σταθεροποίηση του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα (HIF), αναστέλλοντας τα ένζυμα της προλυλ-υδροξυλάσης (PH, prolyl hydroxylase). Στη νορμοξία (φυσιολογική στάθμη οξυγόνου), η δραστηριότητα του HIF-PH οδηγεί σε ταχεία αποδόμηση του HIF. Κατά τη διάρκεια της υποξίας, η δραστηριότητα του HIF-PH καταστέλλεται, επομένως ο HIF συσσωρεύεται και διεγείρει άμεσα την ενδογενή παραγωγή EPO, ρυθμίζει ανοδικά την έκφραση του υποδοχέα τρανσφερίνης, αυξάνει την πρόσληψη σιδήρου από τα προερυθροκύτταρα και προάγει την ωρίμανση των ερυθροκυττάρων που περιέχουν Hb στη μεγαλύτερη δυνατή ποσότητα. Η υπόθεση που γίνεται είναι ότι η τακτική, αλλά όχι συνεχής διέγερση του HIF σε χαμηλό επίπεδο από αυτούς τους παράγοντες, βελτιώνει την ερυθροποίηση, ενώ ελαχιστοποιεί ορισμένες από τις ανεπιθύμητες επιδράσεις της συνεχούς διέγερσης του HIF (Gupta & Wish, 2017).



Εικόνα 1. Ερυθροποιητικές επιδράσεις του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα (HIF). (1) Ο HIF ρυθμίζει προς τα πάνω τον μεταφορέα δισθενούς μετάλλου 1 (DMT1) και το κυτόχρωμα Β του δωδεκαδακτύλου (DcytB), για να αυξήσει την εντερική απορρόφηση σιδήρου (Fe). (2) η τρανσφερίνη μεταφέρει τον Fe στους υποδοχείς της τρανσφερίνης στον μυελό των οστών. (3) Ο Fe απελευθερώνεται από την τρανσφερίνη στα αναπτυσσόμενα ερυθροκύτταρα. (4) Ο HIF ρυθμίζει ανοδικά (πλειορρυθμίζει) τον υποδοχέα της ερυθροποιητίνης (EPO) (EPO-R) και την ενδογενή παραγωγή EPO. (5) Ο HIF ρυθμίζει ανοδικά τον υποδοχέα της τρανσφερίνης, αυξάνοντας την πρόσληψη σιδήρου από τα προερυθροκύτταρα. (6) Ο HIF προάγει τον σχηματισμό πλήρως λειτουργικών ώριμων ερυθροκυττάρων που είναι πλήρη με αιμοσφαιρίνη (Hb). (7) Μετά από μια διάρκεια ζωής κατά μέσο όρο περίπου 120 ημερών, τα αποδυναμωμένα ερυθροκύτταρα καταλήγουν στο στομάχι και ο Fe επιστρέφεται για επαναχρησιμοποίηση. Συντομογραφία: GI, γαστρεντερικό. Liver: ήπαρ. Bone marrow: μυελός των οστών. Kidney: νεφρό. Developing red blood cells: ερυθροκύτταρα σε εξέλιξη. Macrophage: μακροφάγο (Gupta & Wish, 2017).

4.8 Χαρακτηριστικά θεραπειών που εφαρμόζονται και αυτών με αναστολείς HIF-PH

Με δεδομένους τους εγγενείς περιορισμούς του προτύπου περίθαλψης που ισχύει, χρειάζονται νέες αποτελεσματικές και ανεκτές θεραπευτικές επιλογές για την αναιμία ΧΝΝ. Μια ιδιαίτερα πολλά υποσχόμενη κατηγορία παραγόντων σε ανάπτυξη είναι οι επαγόμενοι από υποξία αναστολείς παράγοντα προλυλ-υδροξυλάσης (HIF-PH, hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase) (Hanna et al., 2021).

Ο επαγόμενος από την υποξία παράγοντας (HIF, Hypoxia-inducible factor) ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων ως απόκριση στην υποξία και των γονιδίων που εμπλέκονται στην ερυθροποίηση και τον μεταβολισμό του σιδήρου, προάγοντας την απορρόφηση σιδήρου, τη μεταφορά του και τη σύνθεση της αίμης. Η εργασία για την ανακάλυψη του HIF και του μηχανισμού δράσης του έλαβε το Νόμπελ Φυσιολογίας ή Ιατρικής 2019. Υπό κανονικές συνθήκες, τα ένζυμα HIF-PH προάγουν την αποικοδόμηση του HIF. Έτσι, η εκλεκτική σταθεροποίηση του HIF με αναστολείς HIF-PH, είναι μια καινοτόμος προσέγγιση για τη θεραπεία της αναιμίας στη ΧΝΝ. Αρκετοί αναστολείς HIF-PH βρίσκονται υπό ανάπτυξη τα τελευταία χρόνια. Οι αναστολείς HIF-PH χορηγούνται από το στόμα και επάγουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα EPO, σε σύγκριση με τα ανώτερα του κανονικού επίπεδα, που επιτυγχάνονται τυπικά με τη θεραπεία με ESA. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι οι αναστολείς HIF-PH διεγείρουν την έκφραση της EPO στους νεφρούς και το ήπαρ, αυξάνοντας τα επίπεδα Hb σε μοντέλα αναιμίας στη ΧΝΝ. Οι αναστολείς HIF-PH έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνουν την εμίδνη. Η μείωση αυτή μπορεί να επιτρέψει στους ασθενείς να κινητοποιήσουν τα αποθέματα σιδήρου και να μειώσουν τις ανάγκες για συμπληρώματα σιδήρου. Επιπλέον, η σταθεροποίηση του HIF θα πρέπει να αυξήσει την γαστρεντερική απορρόφηση του σιδήρου, μέσω της αυξημένης έκφρασης του μεταφορέα δισθενούς μετάλλου-1 (divalent metal transporter-1) και του δωδεκαδακτυλικού κυτοχρώματος B (Hanna et al., 2021).

Αν και η παρεντερική θεραπεία με ESA παράγει υψηλά επίπεδά του στο αίμα, η θεραπεία με αναστολείς HIF-PH έχει ως αποτέλεσμα μια σχετικά μικρή αύξηση στα επίπεδα EPO στο αίμα (Gupta & Wish, 2017).

Αυτό μπορεί να προσφέρει ένα πιθανό πλεονέκτημα στους αναστολείς HIF-PH, επειδή οδηγούν σε ενδογενή επίπεδα EPO κοντά στο φυσιολογικό εύρος και διεγείρουν επαρκώς τον υποδοχέα υψηλής συγγένειας που είναι υπεύθυνος για την αιμοποίηση. Ωστόσο, θα

πρέπει να σημειωθεί ότι πολλά γονίδια που δεν σχετίζονται με την ερυθροποίηση ρυθμίζονται από το HIF και η δραστηριότητά τους θα μπορούσε ενδεχομένως να επηρεαστεί από τους αναστολείς HIF-PH (Gurta & Wish, 2017).

Σε δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές αναστολέων HIF-PH μέχρι σήμερα, οι μελέτες σχεδιάστηκαν για να στοχεύουν τα επίπεδα Hb σε <11 g/dL. Όταν τα επίπεδα Hb ήταν >12 g/dL, είτε η φαρμακευτική αγωγή διακόπηκε είτε η δόση μειώθηκε (Drueke et al., 2006; Brigandi et al., 2016).

Οι συνέπειες στην καρδιαγγειακή υγεία από τη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων της ενδογενούς EPO με αναστολείς HIF-PH δεν έχουν ακόμη καθοριστεί, όπως και οι συνέπειες της ομαλοποίησης των επιπέδων της Hb με αυτούς τους παράγοντες. Για ασθενείς με ΧΝΝ, οι πληροφορίες για το προϊόν που δημοσιεύονται από τον FDA για όλα οι εγκεκριμένοι ESAs, αναφέρουν ότι: «μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές με αποτελέσματα που συμφωνούν απόλυτα μεταξύ τους θα καθορίσουν εάν αυτές οι δηλώσεις ισχύουν και για τους αναστολείς HIF-PH». Με την εμπειρία που έχει διαμορφωθεί από τους ESA, είναι πιθανόν ότι ο FDA να προχωρήσει με προσοχή και να μην πραγματοποιηθούν μελέτες με αναστολείς HIF-PH που στοχεύουν επίπεδα Hb >11 g/dL στο εγγύς μέλλον (Gurta & Wish, 2017).

Μεταβολισμός σιδήρου

Σχεδόν το 10% του πληθυσμού που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση είναι ανθεκτικό στο ESA, κατάσταση που προκαλείται συχνά από FID.

Έχει αναφερθεί άμεση συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου της εμιδίνης και της δόσης του ESA.

Έχει προταθεί ότι η υποξία αυτή καθαυτή, πιθανώς μέσω της οικογένειας των μεταγραφικών παραγόντων HIF, παρέχει ένα ερέθισμα για μεταγραφική καταστολή της εμιδίνης.

Ωστόσο, άλλοι έχουν υποστηρίξει ότι η καταστολή της εμιδίνης δεν προκύπτει άμεσα από την υποξία, αλλά μάλλον από την επαγόμενη από την υποξία αύξηση της ερυθροποίησης. Πρόσφατα, έχουν προταθεί πολυάριθμοι μεσολαβητές ως ο σύνδεσμος μεταξύ της ερυθροποίησης και της καταστολής της εμιδίνης (αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης 15, διαλυτός υποδοχέας τρανσφερίνης, EPO και η νέα ορμόνη

ερυθροφερρόνη), ενώ η ερυθροφερρόνη παίζει πιθανότατα τον μεγαλύτερο ρόλο (Gurta & Wish, 2017).

Η θεραπεία με αναστολείς HIF-PH αυξάνει τη διαθεσιμότητα του σιδήρου για να είναι αποτελεσματική η ερυθροποίηση. Ο μηχανισμός καταστολής της επιδίνης φαίνεται ότι είναι μια έμμεση επίδραση, μέσω ρυθμιστών ερυθροποίησης με ενεργοποίηση του HIF. Τρεις φαρμακευτικές ουσίες έχουν δείξει ότι μειώνουν τις τιμές φερριτίνης και TSAT και δύο έχουν δείξει ότι μειώνουν τα επίπεδα της επιδίνης. Οι κλινικές δοκιμές τρίτης φάσης θα καταδείξουν το κλινικό όφελος από αυτές τις παρατηρήσεις, εάν πράγματι υπάρχει (Gurta & Wish, 2017).

4.9 Επίδραση των ESAs στην ποιότητα ζωής

Σε ασθενείς με XNN σταδίου 3, εκείνοι που αναπτύσσουν αναιμία έχουν ταχύτερη εξέλιξη στα στάδια 4 και 5 της XNN. Η αιμοκάθαρση παίζει βασικό ρόλο στη διαχείριση της ESRD, αλλά η HR-QOL για ασθενείς με DD-CKD παραμένει ανησυχητική, υποδηλώνοντας την ανάγκη για μια αξιολόγηση που λαμβάνει περισσότερο υπόψη τον ασθενή. Εκτός από την απώλεια αίματος που σχετίζεται με την αιμοκάθαρση, οι επιπλοκές της σοβαρής αναιμίας συμβάλλουν σημαντικά σε μειωμένη HR-QOL και αυξημένη εξάρτηση από τη μετάγγιση RBC. Η υπερφόρτωση σιδήρου, προκαλεί μια ακόμη ανησυχία και παρατηρήθηκε στο 84% των ασθενών με DD-CKD που έλαβαν θεραπεία με ESA και IV σίδηρο. Παρόμοια με τους ασθενείς με NDD-CKD, ανεπιθύμητες εκβάσεις εμφανίζονται σε ασθενείς με DD-CKD, με υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας και καμία διαφορά στα καρδιαγγειακά συμβάντα, όταν η ερυθροποιητίνη χρησιμοποιήθηκε για την επίτευξη υψηλότερης τιμής αιματοκρίτη, σε αντιπαραβολή με χαμηλότερη τιμή. Σημειώνεται ότι η εξασθένηση της εξέλιξης της XNN δεν έχει αποδειχθεί με τη θεραπεία με ESA (Hanna et al., 2021).

Η αναιμία που σχετίζεται με τη XNN και τη XNATΣ είναι μια παθολογική κατάσταση η κλινική αντιμετώπιση της οποίας έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Επιπλέον, υπάρχουν διαφορές από χώρα σε χώρα αναφορικά με την κλινική διαχείριση της αναιμίας στη XNN και την αιμοκάθαρση, επομένως προκύπτει η ανάγκη για μια σφαιρική εκτίμηση του κόστους και της επιβάρυνσης στην HRQoL. Στην ανασκόπηση των Spinowitz et al. (2019), το οικονομικό κόστος και η επιβάρυνση της HRQoL από την αναιμία σε αιμοκαθαίρομενους ασθενείς αξιολογήθηκε σε 15 μελέτες. Όλες οι μελέτες επικεντρώθηκαν

στους ESAs και σε ορισμένες χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα σίδηρος. Επιπλέον, δύο κλινικές δοκιμές ε εικονικό φάρμακο έδειξαν ότι η θεραπεία με ESA οδηγεί σε βελτίωση της HRQoL με στατιστική και κλινική σημασία, αν και αυτό είναι ένα εύρημα που δεν επιβεβαιώνεται σε όλες τις μελέτες. Οι διαφορές αυτές μπορεί να αποδοθούν στις μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων τύπων των κλινικών μελετών πιο σημαντικό για τομείς που σχετίζονται με κόπωση (Spinowitz et al., 2019).

Οι μελέτες έδειξαν ότι, παρά το υψηλό κόστος των ESAs, αν δεν επιτευχθεί επίτευξη των θεραπευτικών στόχων της αιμοσφαιρίνης σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς αυτό συνεπάγεται ακόμη πιο υψηλά έξοδα και αξιοποίηση έμψυχου προσωπικού τους συστήματος υγείας που υπερτερεί του κόστους των ESAs. Αυτό τονίζει τη σημασία της θεραπείας της αναιμίας εκτός των άλλων και για αποφυγή περαιτέρω οικονομικού φόρτου. Ο στόχος για την επίτευξη επιπέδων Hb άνω του 12 g/dL έχει ως συνέπεια την χρήση περισσότερου προσωπικού και εξοπλισμού φροντίδας υγείας και μεγαλύτερο κόστος και μεταφράστηκε σε περιορισμένο όφελος μετρημένο σε QALYs. Τα QALYs (quality-adjusted life year) ορίζονται ως ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής, αποτελούν ένα συνδυασμό μακροβιότητας και ποιότητας ζωής, και έτσι το κόστος ανά QALY που προστίθεται, είναι συνολικά υψηλότερο (Spinowitz et al., 2019).

Σ' αυτές τις μελέτες δεν μελετήθηκε η χορήγηση μονάδας συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ή συμπληρώματος σιδήρου ανεξάρτητα από τη χορήγηση ESAs. Η περιορισμένη διαθεσιμότητα μελετών που ασχολούνται αποκλειστικά και μόνο με τη χορήγηση σιδήρου μπορεί να αποδοθεί στο υψηλότερο κόστος των ESAs, σε σύγκριση με το σίδηρο, το οποίο μπορεί να έχει κινήσει το ενδιαφέρον για περισσότερη έρευνα σχετικά με τις συνέπειες των ESAs, αναφορικά με το κόστος και την HRQoL. Παρ' όλα αυτά, η επίδραση του σιδήρου στη θεραπεία της αναιμίας δεν είναι αμελητέα. Οι αιμοκαθαρόμενοι ασθενείς χρειάζονται χορήγηση σιδήρου για να διατηρήσουν επαρκή επίπεδα αιμοσφαιρίνης, καθώς ο σίδηρος είναι αναγκαίος στην ερυθροποίηση. Στην αιμοκάθαρση συνυπάρχει απώλεια σιδήρου, καθώς και διαταραχή του σήματος για ερυθροποίηση (που περιλαμβάνει επίδραση περιορισμού της κινητοποίησης του σιδήρου), Πιο αναλυτικά, η ομοιόσταση του σιδήρου διαταράσσεται συχνά στη ΧΝΝ. Η έκκριση επιδίνης που προκαλείται λόγω φλεγμονής στην αιμοκάθαρση, παρεμβαίνει στην απορρόφηση και κινητοποίηση του σιδήρου, με αποτέλεσμα τη λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου που τελικά οδηγεί σε μειωμένη απάντηση στη χορήγηση ακόμα και υψηλών δόσεων ESA. Μια τέτοια ελλιπής απάντηση που προκαλείται από χρόνια φλεγμονή μεταφράζεται σε υψηλότερο κόστος και αυξημένη χρήση διαθέσιμων μέσων της φροντίδας υγείας, καθώς αυτοί οι

ασθενείς χρειάζονται υψηλότερες δόσεις και συχνότερη χορήγηση ESA. Η ανάγκη ελέγχου της ευαίσθητης ισορροπίας της ρύθμισης του σιδήρου, προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη ερυθροποιητική απόκριση κατά τη χρήση με ESA, εξηγεί τη σημασία του σιδήρου ως συστατικού που χορηγείται ταυτόχρονα για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου (Spinowitz et al., 2019).

Όσον αφορά στην HRQoL, δύο δημοσιεύσεις από την ίδια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή κατέγραψαν σημαντικές βελτιώσεις της HRQoL μετά από θεραπεία με ESA (σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο). Ωστόσο, μια μελέτη σε κλινικές συνθήκες από τους Eriksson et al. το 2016 ανέφερε μη σημαντικές διαφορές στο HRQoL μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ESA/σίδηρο έναντι ασθενών που δεν έλαβαν ESA/σίδηρο. Μια πιθανή εξήγηση αυτής της απόκλισης σχετίζεται με έναν γενικό περιορισμό των μελετών HRQoL ότι δηλαδή οι ασθενείς που δεν συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια της HRQoL, μπορεί να είχαν διαφορετικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά σε σύγκριση με αυτούς που συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο, με αποτέλεσμα σφάλμα από προκατάληψη επιλογής. Ωστόσο, οι Eriksson et al. (2016) δεν αξιολόγησαν σε ποιο βαθμό αυτά τα χαρακτηριστικά ήταν διαφορετικά και δεν ανέφεραν τη φύση αυτών των διαφορών. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχουν αποκλίσεις μεταξύ των οδηγιών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της αναιμίας στην αιμοκάθαρση και αυτής που παρατηρείται στην κλινική πράξη (Spinowitz et al., 2019).

Αν και αναφέρονται συχνά τα οφέλη, οι σημαντικές βελτιώσεις που αναμένονται στην HR-QOL μετά τη θεραπεία της αναιμίας με ESA, σε ασθενείς με XNN, δεν προκύπτουν με σταθερότητα. Η θεραπεία με ESA συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση της αντιμετώπισης της κόπωσης, της ζωτικότητας, της ψυχικής υγείας και συναισθηματικής ευεξίας και της συνολικής σωματικής υγείας σε ασθενείς με NDD-CKD. Η διόρθωση της αναιμίας στο ύψος μιας τιμής-στόχου Hb 13-15 g/dl, βελτίωσε την HR-QOL σε ασθενείς με XNN με ή χωρίς διαβήτη και προέκυψαν βελτιώσεις σε αρκετές υποκλίμακες ερευνών, σε σύγκριση με τιμή-στόχο της Hb 10,5-11,5 g/dl. Αντίθετα, βρέθηκε ότι η θεραπεία με ESA για την επίτευξη υψηλότερων στόχων Hb (10,2-13,6 g/dl) δεν βελτιώνει την HR-QOL. Σε ασθενείς με XNN που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η θεραπεία με ESA σχετίζεται με καλύτερη συνολική HR-QOL και χαμηλότερο κόστος και χρήση υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης, σε σύγκριση με την απουσία θεραπείας με ESA, αν και φαίνεται ότι υπάρχει κάποιο ελάχιστο όφελος σε υψηλότερες τιμές-στόχους Hb. Η εν μέρει διόρθωση της αναιμίας με τη λήψη ESA σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την κόπωση και βελτιώνει την ανοχή στην άσκηση και τη γενική ευεξία, όμως η υψηλή δόση

ESA συσχετίστηκε με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που επηρέασε αρνητικά την HR-QoL, με αποτέλεσμα μια μέτρια μόνο συνολική βελτίωση (Hanna et al., 2021).

Ενώ υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων Hb και της HRQoL, αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι στοχεύοντας σε υψηλά επίπεδα Hb με τη χορήγηση ESA αυτό οδηγεί σε μεγαλύτερες βελτιώσεις της HRQoL στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Στην ανασκόπηση των Spinowitz et al. (2019), η επίτευξη υψηλότερων επιπέδων Hb σχετίστηκε με μέτρια βελτίωση στη συνολική HRQoL. Παρά το ότι δύο μελέτες κόστους-χρησιμότητας ανέφεραν μείωση των QALYs με στόχους Hb >12g/dL, σε άλλες μελέτες βρέθηκαν αντίθετα αποτελέσματα (Moreno et al. 2000). Δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ανέφεραν βελτιώσεις της HRQoL με αβέβαιη κλινική σημασία. Αυτά τα συγκρουόμενα αποτελέσματα μπορεί να εξηγηθούν εν μέρει από τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που σχετίζεται με χορήγηση υψηλότερων δόσεων ESA. Οι ESAs συνιστούν εξωγενή πηγή ερυθροποιητίνης (EPO), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε επίπεδα που υπερβαίνουν αυτά της ενδογενούς EPO, τα οποία με τη σειρά τους θα μπορούσαν να είναι αυτοτελώς υπεύθυνα για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ή ακόμα και μέσω άλλων μηχανισμών όπως αυξημένης αρτηριακής πίεσης (Spinowitz et al., 2019).

Στη συνολική αξιολόγηση της HRQoL στην SLR των Spinowitz et al. (2019), ο αντίκτυπος της χαμηλής Hb στους τομείς που σχετίζονται με την κόπωση ξεχώρισε από τις άλλες διαστάσεις. Από 20 τομείς ποιότητας ζωής στη νεφρική ανεπάρκεια (KDQoL-36, (Kidney Disease Quality of Life) που αξιολογήθηκαν, παρατηρήθηκε ότι μόνο η ενέργεια/κόπωση βελτιώθηκε σημαντικά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με στόχο για υψηλότερη Hb. Οι Furuland et al. (2003) παρατήρησαν επίσης σημαντικές βελτιώσεις στον τομέα της κόπωσης, από τις απαντήσεις στο ερωτηματολόγιο KDQ (Kidney Disease Questionnaire), αν και οι βελτιώσεις δεν έφτασαν σε μια MCID. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οι πιο σημαντικές βελτιώσεις στην HRQoL που παρατηρήθηκαν μετά από την αποκατάσταση της αναιμίας, αφορούν σωματικά συμπτώματα και κόπωση, ενώ άλλοι τομείς παρουσιάζουν πιο μέτριες βελτιώσεις. Δεν υπάρχει μελέτη που αξιολόγησε άμεσα τις συνέπειες της κόπωσης της αναιμίας στο έμμεσο κόστος όπως η παραγωγικότητα της εργασίας. Παρόλα αυτά οι συνέπειες αυτές μπορεί να είναι σημαντικές τόσο για τους ασθενείς όσο και για την κοινωνία. Από κλινική άποψη, η πρωτοβουλία (SONG-HD) για να λαμβάνονται τυποποιημένα αποτελέσματα στη νεφρολογία, σε ό,τι αφορά την αιμοκάθαρση στοχεύει στην καλύτερη μελέτη, μέτρηση και κατανόηση των συνεπειών της

αναιμίας στην κόπωση. Οι οικονομικές επιπτώσεις της αναιμίας δεν έχουν διερευνηθεί ακόμη πλήρως (Spinowitz et al., 2019).

Μια μετα-ανάλυση που έκαναν οι Collister et al. (2016) σχετικά με τις συνέπειες των ESAs στην HRQoL των αιμοκαθαιρόμενων και μη ασθενών με αναιμία. Δεν βρέθηκαν κλινικά ή στατιστικά σημαντικές διαφορές στην HRQoL ακόμα και σε επίτευξη υψηλότερων επιπέδων Hb στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και προτείνουν ότι πρέπει να διερευνηθεί μια πιθανή θετική επίδραση των ESAs στην HRQoL. Τα δεδομένα των Collister et al. (2016) δείχνουν ότι οι ESAs έχουν αντίκτυπο στην HRQoL, αλλά μόνο όταν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ESAs συγκρίνονται με τους αντίστοιχους που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία. Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχει ένα περιορισμένο όφελος από την επίτευξη υψηλών στόχων Hb με τη χορήγηση ESA, σε σύγκριση με την επίτευξη χαμηλότερων στόχων Hb. Αυτό το συμπέρασμα είναι σύμφωνο με την ικανότητα των ESAs να αυξάνουν τα επίπεδα της Hb σε ασθενείς με αναιμία, με κίνδυνο αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου όταν στοχεύουν στην πλήρη αποκατάσταση της αναιμίας σε φυσιολογικά για το γενικό πληθυσμό επίπεδα. Οι Collister et al. (2016) και Spinowitz et al., 2019 κατέληξαν σε σχεδόν παρόμοια συμπεράσματα, ότι οι συνέπειες των ESAs στην HRQoL αποδυναμώνονται περισσότερο, τόσο σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, όσο και σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν κάνουν αιμοκάθαρση. Επίσης, αναφέρεται ότι δεν έχει πραγματοποιηθεί μετα-ανάλυση για την ποσοτική αξιολόγηση αυτών των διαφορών.

4.10 Παρακολούθηση της θεραπείας

Η συγκέντρωση της Hb κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ESA, προτείνεται ότι πρέπει να παρακολουθείται κάθε 2-4 εβδομάδες στη φάση διόρθωσης και κάθε 1-3 μήνες για σταθερούς ασθενείς στη φάση συντήρησης. Η συχνότερη παρακολούθηση θα εξαρτηθεί από τις κλινικές συνθήκες (Mikhail et al., 2017). Για τη θεραπεία με σίδηρο συνιστάται τακτική παρακολούθηση των επιπέδων και των αποθηκών του σιδήρου (κάθε 1-3 μήνες) σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια σίδηρο, για αποφυγή τοξικότητας. Επίπεδα φερριτίνης ορού σταθερά πάνω από 800 μικρογραμμάρια/L χωρίς ενδείξεις φλεγμονής (φυσιολογικοί δείκτες φλεγμονής όπως π.χ. η CRP), μπορεί να υποδηλώνει υπερφόρτωση με σίδηρο (Mikhail et al., 2017).

Η πρώτη ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση, οπότε συστήνεται να υπάρχει φαρμακευτική αγωγή ανάνηψης και προσωπικό εκπαιδευμένο για την αξιολόγηση και την ανάνηψη από αναφυλαξία σε τέτοια περίπτωση (Mikhail et al., 2017).

Σε ενεργό λοίμωξη, προτείνεται η αποφυγή παρεντερικής θεραπείας με σίδηρο (Mikhail et al., 2017).

Η ανεπαρκής απόκριση ή αντίσταση στη θεραπεία με ESA, μπορεί να οριστεί ως η αποτυχία επίτευξης των επιπέδων στόχου της Hb, παρά την υποδόρια δόση ερυθροποιητίνης >300 IU/kg/εβδομάδα (450 IU/kg/εβδομάδα IV ερυθροποιητίνης), ή τη δόση νταρμποεποιητίνης με >1,5 μg/kg βάρους σώματος/εβδομάδα. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ενώ τα επίπεδα του σιδήρου είναι σε επαρκή επίπεδα, πρέπει να υποβάλλονται σε κλινικό έλεγχο και σε διερεύνηση για άλλες συνήθεις αιτίες αναιμίας (Mikhail et al., 2017).

5. Θέματα κόστους και ασφάλειας της θεραπείας

5.1 Κόστος της θεραπείας

Λόγω του υψηλού κόστους των ESAs που σχετίζεται με την παραγωγή των βιολογικά ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών, περίπου το 80% των ασθενών με αναιμία σχετιζόμενη με ΧΝΝ δεν μπορεί να λάβει ESAs. Το κόστος είναι υψηλότερο σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν έλαβαν θεραπεία με ESA σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ESA, υποδηλώνοντας ότι το υψηλό κόστος των ESAs μπορεί να αντισταθμιστεί από το συνολικό χαμηλότερο ιατρικό κόστος που συνοδεύει την αποκατάσταση της αναιμίας. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στην ανακούφιση των συννοσηροτήτων στη ΧΝΝ σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη χορήγηση ESA, που μπορεί να σημαίνει λιγότερη χρήση μέσων φροντίδας υγείας. Επειδή οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν με βάση τη χορήγηση ή μη ESA πριν από την αιμοκάθαρση, αυτά τα αποτελέσματα μπορεί επίσης να αντικατοπτρίζουν άλλες πτυχές της διαχείρισης της νόσου πριν από την αιμοκάθαρση. Οι πτυχές αυτές θα μπορούσαν να έχουν συνέπειες στην οικονομικό τομέα και μετά την έναρξη της αιμοκάθαρσης (Spinowitz et al., 2019).

Το 2012, οι οδηγίες του KDIGO συνέστησαν αποφυγή στόχων Hb >13,0g/dL με ESA. Μόνο τέσσερις μελέτες που περιλήφθηκαν, συμπεριλαμβανομένων τριών μελετών σε κλινικά περιστατικά, διεξήχθησαν το 2011 ή μετά το 2011, υποδηλώνοντας ότι εξακολουθεί να υπάρχει ανάγκη για πιο σύγχρονα δεδομένα σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με αναιμία (Spinowitz et al., 2019).

Νέες αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές, με άλλους μηχανισμούς δράσης, φαίνεται ότι είναι απαραίτητες προκειμένου να βοηθήσουν τους ασθενείς με αναιμία στη ΧΝΝ. Αρκετές δραστικές ουσίες μελετώνται και μπορεί να χρησιμεύσουν για να δημιουργηθούν φάρμακα προς αυτή την κατεύθυνση. Η κατηγορία των αναστολέων προλυλ-υδροξυλάσης που επάγονται από την υποξία (HIF-PHIs, HIF prolyl-hydroxylase inhibitors) βρίσκεται υπό διερεύνηση. Βρίσκονται στην 3^η φάση δοκιμών στις ΗΠΑ και πρόσφατα εγκρίθηκαν στην Κίνα. Σε αντίθεση με τους ESAs, οι οποίοι λειτουργούν ως εξωγενής πηγή ερυθροποιητίνης, οι HIF-PHI διεγείρουν την παραγωγή ενδογενούς EPO και συντονίζουν την απάντηση στην ερυθροποιητίνη. Αυτή η νέα κατηγορία φαρμάκων απέδειξε την ικανότητα επίτευξης και διατήρησης των επιπέδων στόχων της Hb, σε βραχυπρόθεσμες κλινικές μελέτες φάσης II (Haase et al., 2019; Holdstock et al., 2016). Τα φάρμακα αυτά συνεπάγονται μια απόκριση με EPO πιο κοντά σε επίπεδα που υπάρχουν ως

ενδογενή στον οργανισμό, τα οποία παρατηρήθηκαν σε μέτριο βαθμό, αλλά είναι αρκετές τάξεις μεγέθους χαμηλότερα από αυτά που παρατηρήθηκαν μετά από συμβατική θεραπεία με ESA (Holdstock et al., 2016).

5.2 Κίνδυνοι από συμπλήρωμα σιδήρου με αυξημένη φερριτίνη

Οι ανησυχίες σχετικά με την υπερφόρτωση σιδήρου σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με την πιθανότητα για αντιδράσεις του ελεύθερου σιδήρου, που οδηγούν σε βλάβη από οξειδωτικό στρες, αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στους ιστούς και αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης. Για να αντιμετωπιστεί το ερώτημα, εάν η χρόνια συμπλήρωση με σίδηρο οδηγεί σε αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στους ιστούς, μια προοπτική μελέτη στη Γαλλία με 119 ασθενείς με ΧΝΝ που εξαρτώνται από αιμοκάθαρση, έκανε χρήση μαγνητικής τομογραφίας για να φανεί ποσοτικοποιημένη η υπερφόρτωση σιδήρου, χωρίς επεμβατική διαδικασία. Οι ερευνητές δεν ανέφεραν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της δόσης σιδήρου και της εναπόθεσης σιδήρου στο ήπαρ. Είναι σημαντικό ότι η διακοπή της ενδοφλέβιας χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου είχε ως αποτέλεσμα μείωση της εναπόθεσης σιδήρου στο ήπαρ. Αυτό υποδηλώνει ότι η διαλείπουσα χορήγηση IV σιδήρου δεν οδηγεί σε μακροχρόνια υπερφόρτωση. Αν και τα ευρήματα που υπάρχουν είναι καθησυχαστικά, η μελέτη έχει περιορισμούς γιατί δεν έγιναν παρατηρήσεις σχετικά με τη θνησιμότητα των ασθενών ή την καρδιαγγειακή νόσο (Batchelor et al., 2020).

Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει την ασφάλεια της ενδοφλέβιας χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου σύμφωνα με διαφορετικά όρια (κατώφλια) TSAT και φερριτίνης σε ασθενείς με ΧΝΝ, εξαρτώμενους από αιμοκάθαρση. Μετά από επιπλέον περίοδο παρακολούθησης 6 εβδομάδων, οι ασθενείς που είχαν λάβει γλυκονικό σίδηρο συνέχισαν να χρειάζονται χαμηλότερες δόσεις EPO. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν τη χρήση συμπληρωμάτων σιδήρου ως μια τακτική εξοικονόμησης ESA, ακόμη και σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα φερριτίνης ορού (Batchelor et al., 2020).

Τα πιο ενδιαφέροντα στοιχεία που υποστηρίζουν μια όχι τόσο αυστηρή προσέγγιση για τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου, προέρχονται από την τυχαίοποιημένη δοκιμή «Σύγκριση προληπτικής χορήγησης, υψηλής δόσης, έναντι αντιδραστικού, χαμηλής δόσης συμπληρώματος σιδήρου IV στην αιμοκάθαρση» (PIVOTAL, Comparing Proactive, High-Dose versus Reactive, Low-Dose IV Iron Supplementation in Hemodialysis). Η PIVOTAL είναι μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με 2141 ασθενείς με ΧΝΝ, εξαρτώμενους από

αιμοκάθαρση, που τυχαιοποιήθηκαν είτε σε υψηλή δόση σιδήρου σακχαρόζης (400 mg) χορηγούμενη προληπτικά κάθε μήνα, έναντι μιας αντιδραστικής τακτικής με χαμηλότερη δόση που προσαρμόστηκε με βάση τη φερριτίνη ή την TSAT. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές έθεσαν ένα ανώτατο όριο 700 ng/ml για τη φερριτίνη και 40% για την TSAT, οι οποίες θα επιτύγχαναν οπωσδήποτε τη συγκράτηση των δόσεων σιδήρου, στο τμήμα της μελέτης στο οποίο χορηγείται προληπτικά υψηλή δόση. Μετά από μέση παρακολούθηση 2,1 ετών, η ομάδα που τυχαιοποιήθηκε στο σκέλος προληπτικής χορήγησης υψηλών δόσεων, είχε χαμηλότερη συχνότητα θανάτου, μη θανατηφόρα CV συμβάντα και νοσηλεία, καθώς και σημαντικά χαμηλότερες ανάγκες για ESA και μετάγγιση. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπήρχε διαφορά στα ποσοστά μόλυνσης μεταξύ των ασθενών των δύο σκελών της μελέτης. Τα αποτελέσματα της PIVOTAL είναι συνεπή με τα αποτελέσματα των DRIVE I και II και υποδεικνύουν ότι μια πιο χαλαρή προσέγγιση για τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου είναι ασφαλής και αποτελεσματική, ειδικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ωστόσο, δεδομένου ότι το διάμεσο επίπεδο φερριτίνης ορού στις ΗΠΑ είναι υψηλότερο από το όριο ασφαλείας που εφαρμόζεται στην PIVOTAL, θα χρειαστούν επιπλέον μελέτες για να διαπιστωθεί η ασφάλεια της λήψης συμπληρωμάτων σιδήρου από ασθενείς με επίπεδα φερριτίνης ορού >700 ng/ml (Batchelor et al., 2020).

5.3 Κίνδυνοι από την χορήγηση σιδήρου, ενδοφλέβια και από του στόματος

Οξειδωτικό στρες έχει παρατηρηθεί παροδικά, τόσο σε ανθρώπους, όσο και σε ζώα, μετά από έγχυση σιδήρου. Ωστόσο, η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι ασαφής. Έχει υποστηριχθεί ότι το οξειδωτικό στρες, που προκαλείται από τον ενδοφλέβιο σίδηρο, μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης, αθηροσκλήρωσης και νοσηλείας. Ωστόσο, αρκετές μελέτες παρατήρησης σχετικά με το θέμα έχουν αποφέρει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε μια ανάλυση >32.000 ασθενών με XNN εξαρτώμενη από αιμοκάθαρση που παρακολούθηθηκαν για 9 χρόνια, υψηλές δόσεις σιδήρου IV βρέθηκε να συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, νοσηλείας και καρδιαγγειακών συμβάντων. Αν και άλλες αναλύσεις έχουν δώσει παρόμοια αποτελέσματα, τα ευρήματά τους έρχονται σε αντίθεση με εκείνα πολλών μελετών. Για παράδειγμα, ορισμένοι ερευνητές έχουν δείξει ότι η συσχέτιση μεταξύ του ενδοφλεβίου σιδήρου και της θνησιμότητας εξασθενεί μετά την προσαρμογή για συννοσηρότητες.⁶⁵ Άλλες μελέτες έχουν δείξει πιο περίπλοκα ευρήματα:

η χρήση σιδήρου IV συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα θανάτου σε 58.058 ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση, εφόσον η χορηγούμενη δόση σιδήρου ήταν ≤ 400 mg/μήνα και με υψηλότερη θνησιμότητα εάν η δόση ήταν >400 mg/μήνα. Μια μεγαλύτερη μελέτη παρατήρησης αξιολόγησε την πιθανή συσχέτιση μεταξύ ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου και θανάτου σε 72.114 ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση. Μετά την προσαρμογή για το επίπεδο του αιματοκρίτη και τη δοσολογία EPO, η χρήση IV σιδήρου συσχετίστηκε με 22% χαμηλότερη θνησιμότητα. Η μεγαλύτερη ανάλυση που έγινε, μέχρι σήμερα, αξιολόγησε 117.050 ασθενείς σε αιμοκάθαρση με 776.203 μοναδικές περιόδους έκθεσης/παρακολούθησης σιδήρου με στόχο της αξιολόγησης της ασφάλειας διαφορετικών στρατηγικών IV-δοσολογίας σιδήρου, συμπεριλαμβανομένου του bolus έναντι της συντήρησης και των υψηλών (>200 mg/μήνα) έναντι των χαμηλών (≤ 200 mg/μήνα) δόσεων. Δεν παρατήρησαν συνεπείς συσχετίσεις, μεταξύ οποιωνδήποτε από τις δοσολογίες που αξιολογήθηκαν και τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Αν και αυτά τα δεδομένα μπορεί να είναι καθυστερημένα, λαμβάνοντας υπόψη τη φύση και τους περιορισμούς αυτών των μελετών παρατήρησης, η μακροπρόθεσμη ασφάλεια χορήγησης του σιδήρου IV παραμένει ασαφής και θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν ερμηνεύονται τέτοιες μελέτες (Batchelor et al., 2020).

Η ασφάλεια του IV σιδήρου έναντι του από του στόματος χορηγούμενου συμπληρώματος σιδήρου παραμένει αμφισβητήσιμη, ειδικά σε ασθενείς με μη εξαρτώμενη από αιμοκάθαρση ΧΝΝ που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ (Batchelor et al., 2020).

5.4 Ασφάλεια των ESAs

Το 2012, ο προβληματισμός για το προφίλ ασφάλειας των ESAs, οδήγησε σε συναίνεση στις κατευθυντήριες οδηγίες των KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) και αυτές της Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) και του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA). Έτσι διατυπώθηκαν συστάσεις ώστε κατά τη χρήση των ESAs τα επίπεδα Hb να μην ανέρχονται άνω των 13g/dL λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών (European Medicines Agency, 2019; KDIGO Anemia Work Group, 2012).

Το ποσοστό των ασθενών που κάνουν αιμοκάθαρση και λαμβάνουν ESA, καθώς και η μέση δόση ESA, εμφάνισε μείωση μεταξύ των ετών 2009 και 2013 (Evans et al., 2016).

Με την πάροδο του χρόνου, οι οδηγίες στις ΗΠΑ συστήνουν μείωση των επιπέδων Hb από 11,5 σε 10,6 g/dL, ενώ στην Ευρώπη συστήνεται μικρότερη μείωση στα επίπεδα-στόχους και στην Ιαπωνία δε συστήνεται πρακτικά καμία αλλαγή (Evans et al., 2016; Fuller et al., 2016).

Χαμηλότερες δόσεις ESA και σιδήρου από αυτές που συνταγογραφούνται στη Βόρεια Αμερική, χορηγήθηκαν στην Κίνα και την Ιαπωνία από το 2011 και μετά. Πολλές από αυτές τις ποικίλες εφαρμογές της θεραπείας, φαίνεται ότι οφείλονται στις διαφορές μεταξύ των πολιτικών αποζημίωσης από τους ασφαλιστικούς οργανισμούς από χώρα σε χώρα, καθώς και σε άλλους παράγοντες (π.χ. διαφορές μεταξύ εθνικοτήτων) (Fuller et al., 2016).

Λόγω αυτής της διαφορετικής θεραπευτικής στρατηγικής, των νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων που δίνουν ελπίδες και των διαφορών στη χρήση των ESAs σε κάθε περιοχή του κόσμου, είναι σημαντικό να παρέχεται ενημέρωση με τα πιο πρόσφατα δεδομένα, σχετικά με τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι έρευνες σχετικά με την αναιμία της ΧΝΝ είναι πολλές. Για παράδειγμα, σε τρεις μελέτες βιβλιογραφικής ανασκόπησης (SLRs) (Akizawa et al., 2018; van Nooten et al., 2010; Collister et al., 2016) έχει εκτιμηθεί η οικονομική επιβάρυνση και η επίδραση στην HRQoL από την αναιμία στη ΧΝΝ. Ωστόσο δύο από αυτές αφορούσαν στην Ιαπωνία (Akizawa et al., 2018 και ΗΠΑ, van Nooten et al., 2010) και δεν επικεντρώθηκαν ειδικά σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (Akizawa et al., 2018; van Nooten et al., 2010). Επιπλέον, μια μελέτη πραγματοποιήθηκε πριν από τη δημοσίευση των κατευθυντήριων οδηγιών του KDIGO του 2012 (van Nooten et al., 2010). Η τρίτη ανασκόπηση περιορίστηκε μόνο σε τέσσερις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs) σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (Collister et al., 2016). Λόγω της τήρησης αυστηρών πρωτοκόλλων με τα οποία πραγματοποιούνται οι RCTs, μπορεί να μην είναι η καταλληλότερη πηγή δεδομένων για την εκτίμηση του κόστους και της HRQoL (Spinowitz et al., 2019).

5.4.1 Ηλικιωμένοι ασθενείς

Ο επιπολασμός των καρδιαγγειακών παθήσεων αυξάνεται σε ηλικιωμένους ασθενείς με αναιμία ΧΝΝ. Πράγματι, η ΧΝΝ, η αναιμία και ο περιορισμός της κινητικότητας είναι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες κινδύνου θνησιμότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν υψηλότερα ποσοστά φλεγμονωδών καταστάσεων, διατροφικών ελλείψεων και καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων, καθώς και αυξημένα επίπεδα επιδίνης, γεγονός που ενδεχομένως περιπλέκει τη θεραπεία με σίδηρο ή/και ESA.

Επιπλέον, η Hb μειώνεται με την ηλικία λόγω της μειωμένης ερυθροποίησης, επομένως η καλύτερη δυνατή τιμή Hb που μπορεί να επιτευχθεί στους ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί να είναι χαμηλότερη. (Hanna et al., 2021).

5.4.2 Διαβήτης

Ο διαβήτης τύπου 2 συχνά συμβάλλει στην ανάπτυξη ΧΝΝ και μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο αναιμίας. Ο διαβήτης είναι μια φλεγμονώδης κατάσταση που επιδεινώνεται από την υπεργλυκαιμία και άλλες φλεγμονώδεις διαταραχές, όπως η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία. Αυτή η αυξημένη φλεγμονή θεωρείται ότι προκαλεί ανεπάρκεια EPO σε ασθενείς με διαβήτη. Οι ελλείψεις σε EPO και σίδηρο, καθώς και η υποαπόκριση στην EPO, είναι οι κύριοι μηχανισμοί για την ανάπτυξη αναιμίας σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο. Σε ασθενείς με διαβήτη, η αναιμία είναι γενικά πιο σοβαρή, εμφανίζεται σε πρώιμο στάδιο της ΧΝΝ και σχετίζεται με δυνητικά μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, οι διαβητικές μακροαγγειακές επιπλοκές συμβάλλουν επίσης στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, η οποία μπορεί να περιπλέξει ακόμη περισσότερο τη διαχείριση της αναιμίας. Όμως, παρά τον αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων κλινικών εκβάσεων σε ασθενείς με διαβήτη και αναιμία, συχνά δεν αποφασίζεται η έναρξη θεραπείας με ενδοφλέβιο σίδηρο ή ESA σ' αυτούς τους ασθενείς. Σε ασθενείς με συννοσηρό διαβήτη, η θεραπεία με τον ESA δαρμπεποετίνη άλφα δεν έδειξε μείωση του κινδύνου σύνθετων εκβάσεων όπως ο θάνατος ή καρδιαγγειακό επεισόδιο και θάνατος, ή νεφρικό επεισόδιο και αυξημένος κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη των Hanna et al. (2021), ασθενείς με κακή αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία με ESA (που έλαβαν υψηλότερες δόσεις ESA για την επίτευξη των τιμών-στόχων για την Hb), είχαν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και καρδιαγγειακών συμβαμάτων, σε σύγκριση με εκείνους που είχαν καλύτερη αρχική απόκριση. Αυτό υποδεικνύει ότι ορισμένοι ασθενείς με διαβήτη και αναιμία μπορεί να ωφεληθούν από εναλλακτικές θεραπείες, εξαλείφοντας την ανάγκη για κλιμάκωση της δόσης του ESA σε εκείνους με κακή αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία αυτή..

5.5 Αναφυλαξία με IV σίδηρο

Μια επιπλέον ανησυχία που έχει παρατηρηθεί με τη χορήγηση σιδήρου είναι η αναφυλαξία. Η αναφυλαξία αναφέρεται συχνότερα με σκευάσματα σιδήρου και δεξτράνης,

αν και αυτό δε μπορεί να επιβεβαιωθεί, λόγω ασυνεπειών στον τρόπο με τον οποίο αναφέρονται οι χημικοί παράγοντες στις συνθέσεις των σκευασμάτων (Auerbach & Macdougall, 2014).

Αν και από τις δεξτράνες υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος να προκαλέσουν αναφυλαξία, τα περισσότερα σκευάσματα IV σιδήρου φαίνεται να έχουν καλύτερο προφίλ ασφάλειας από αυτή την άποψη και τα περισσότερα σκευάσματα δεν απαιτούν τεστ αλλεργίας πριν από τη χορήγηση. Από μια μεγάλη αναδρομική μελέτη κοόρτης ασθενών που ήταν υπό παρακολούθηση για 10 χρόνια διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος αναφυλαξίας εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 24 έως 68/100.000 για όλα τα συνδυασμένα σκευάσματα σιδήρου IV (δεξτράνη, γλυκονική, σακχαρόζη και φερουμοξυτόλη) και μειώνεται με την επακόλουθη δοσολογία (Wang et al., 2015). Αν και αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η επίπτωση της αναφυλαξίας παραμένει μικρή, οι ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια θεραπεία σιδήρου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (Batchelor et al., 2020).

6. Νέες θεραπείες με σίδηρο

Κιτρικός σίδηρος: Η αντικατάσταση σιδήρου με ένα από του στόματος παρασκεύασμα όπως ο κιτρικός σίδηρος μπορεί να υπόκειται σε μια πιο φυσιολογική ρύθμιση της απορρόφησης σιδήρου, με αποτέλεσμα να υπόσχεται δυνητικά να αποφευχθούν οι παρενέργειες της υπερφόρτωσης σιδήρου που εξακολουθούν να αποτελούν πηγή ανησυχίας με τα IV σκευάσματα. Το FC έχει εγκριθεί ως συνδέτης φωσφορικών σε ασθενείς με ESKD. Πιο πρόσφατα, ο κιτρικός σίδηρος εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία της IDA σε ασθενείς με XNN που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Αυτό βασίζεται σε πρόσφατα δεδομένα που δείχνουν ότι η FC βελτιώνει την Hgb (επιπλέον της μείωσης του φωσφόρου) σε ασθενείς με XNN που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (στάδιο 3–5). Λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή επιβάρυνση χαπιών στη XNN, η FC μπορεί να αντιπροσωπεύει μια ελκυστική προσέγγιση για τη θεραπεία της υπερφωσφαταιμίας και της IDA στη XNN (Batchelor et al., 2020).

Σίδηρος με μαλτόλη: Έχει εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με IDA και φλεγμονώδη νόσο του εντέρου στο Ηνωμένο Βασίλειο και στις Ηνωμένες Πολιτείες, η οποία έχει δείξει ταχεία διόρθωση της αναιμίας με σχετικά χαμηλό προφίλ παρενεργειών. Μια δοκιμή φάσης 3 στη Μελέτη με Σιδηρική Μαλτόλη από του στόματος για τη θεραπεία της IDA σε άτομα με XNN (AEGIS-CKD, Study with Oral Ferric Maltol for the Treatment of IDA in Subjects with CKD) έχει ολοκληρωθεί σε ασθενείς με XNN σταδίων 3-4 για την αξιολόγηση των πιθανών επιδράσεων της μαλτόλης σιδήρου στην Hgb σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης εκκρεμούν ακόμη (Batchelor et al., 2020).

Κιτρικός πυροφωσφορικός σίδηρος (FPC): Ο FPC εγκρίθηκε από τον FDA το 2015 για χρήση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Είναι ένα υδατοδιαλυτό, απαλλαγμένο από υδατάνθρακες, σύνθετο άλας σιδήρου που χορηγείται μέσω του διηθήματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Παρέχει σίδηρο απευθείας στην τρανσφερρίνη και μπορεί να αποφύγει τη δέσμευση σιδήρου στα δικτυοενδοθηλιακά μακροφάγα. Ο FPC συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ESKD που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, στις δοκιμές Συνεχούς Αντικατάστασης με χρήση Διαλυτών Ισοδυνάμων Σιδήρου (CRUISE, Continuous Replacement Using Iron Soluble Equivalents) 1 και 2. Η FPC που χορηγήθηκε μέσω υγρού της αιμοκάθαρσης, βρέθηκε ότι διατηρεί

καλύτερα την Hgb, τον TSAT και τη φερριτίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με σημαντική μείωση στη δοσολογία ESA (Batchelor et al., 2020).

Λιποσωματικός/Σουκροσωμικός σίδηρος: Ο λιποσωμικός σίδηρος περιβάλλει τον πυρήνα του πυροφωσφορικού σιδήρου με μια διπλή στοιβάδα φωσφολιπιδίων και τον σακχαροσωμικό σίδηρο με ένα επιπλέον στρώμα σακχαροσωμάτων (sucrose, ένα επιφανειοδραστικό και επιπλέον ενώσεις που μοιάζουν με άμυλο). Αυτό επιτρέπει στον σίδηρο να παρακάμπτει τη γαστρεντερική οδό και να προσλαμβάνεται από μικροπτυχωμένα κύτταρα (microfold cells, M cells) μέσω του λεμφικού συστήματος, αποφεύγοντας έτσι τις αρνητικές επιδράσεις της εμίδινης και ελαχιστοποιώντας τις πιθανές παρενέργειες. Υπάρχουν δεδομένα που είναι όμως προκαταρκτικά, τα οποία υποδηλώνουν ότι ο λιποσωμικός σίδηρος βελτιώνει την Hgb σε ασθενείς με XNN ενώ ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (Pisani et al., 2015).

Ο σακχαροσωμικός σίδηρος έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την αναιμία με παρόμοιο τρόπο σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, ασθενείς που υποβάλλονται σε βαριατρική χειρουργική και σε ασθενείς με κακοήθεια. Δεν έχει αξιολογηθεί εάν ο σουκροσωμικός σίδηρος είναι αποτελεσματικός ή ασφαλής σε ασθενείς με XNN (Batchelor et al., 2020).

6.1 Θεραπείες Αναιμίας στη XNN χωρίς χορήγηση σιδήρου

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες (εκτός των συμπληρωμάτων σιδήρου) που βρίσκονται υπό έρευνα για τη θεραπεία της αναιμίας στη XNN. Συγκεκριμένα, οι παράγοντες που αναστέλλουν τις προλυλ-υδροξυλάσες του HIF οδηγούν όχι μόνο σε αυξημένη παραγωγή EPO αλλά και σε αυξημένη διαθεσιμότητα αποθεμάτων σιδήρου και αυξημένη πρόσληψη σιδήρου από τη γαστρεντερική οδό. Οι HIF-PHIs είναι από του στόματος χορηγούμενα σκευάσματα που έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τα επίπεδα Hgb σε ασθενείς με XNN. Για παράδειγμα, μια δοκιμή φάσης 2b 20 εβδομάδων για το vadadustat, απέδειξε μια σημαντική βελτίωση της Hgb σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε 138 ασθενείς με XNN (στάδιο 3–5). Πιο πρόσφατα, το roxadustat βρέθηκε ότι αυξάνει τα επίπεδα Hgb σε μια φάση 9 εβδομάδων 3 δοκιμές με 154 ασθενείς με αναιμία XNN που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Πρόσθετα ευρήματα περιλάμβαναν μείωση των επιπέδων της εμίδινης και σταθερών δεικτών σιδήρου (παρά την περιορισμένη ενδοφλέβια χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου). Σε ασθενείς με ESKD σε αιμοκάθαρση, 305 ασθενείς που χρειαζόνταν ESA τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε roxadustat είτε ερυθροποιητίνη άλφα.

Κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων παρακολούθησης, το roxadustat αύξησε τα επίπεδα Hgb και τρανσφερίνης, διατήρησε τα επίπεδα σιδήρου στον ορό και εξασθένησε τις μειώσεις του TSAT. Παρόμοια με τα δεδομένα σε ασθενείς με XNN που δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, το roxadustat μείωσε τα επίπεδα επιδίνης. Αυτά τα ευρήματα συνιστούν μια πρόταση, για το ότι τα HIF-PHIs μπορεί να βελτιώσουν τη χρήση του σιδήρου. Υπάρχουν τουλάχιστον έξι φάρμακα από αυτή την οικογένεια, σε διάφορα στάδια κλινικών δοκιμών και ερευνών στις ΗΠΑ και σε άλλες χώρες: roxadustat, vadadustat, daprodustat, molidustat, enarodustat και desidustat. Για παράδειγμα, οι μελέτες φάσης 3 για την αξιολόγηση μείζονων ανεπιθύμητων εκβάσεων CV με το roxadustat, έχουν ολοκληρωθεί και αναμένονται τα αποτελέσματα. Η είσοδος αυτής της νέας τάξης φαρμακευτικών παραγόντων στο θεραπευτικό οπλοστάσιο είναι ιδιαίτερα ελπιδοφόρα. Αν και είναι σημαντικό να διαπιστωθεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια των HIF-PHIs, ειδικά λαμβάνοντας υπόψη τη δυνατότητά τους να προάγουν τη νεοπλασματική ανάπτυξη και αγγειογένεση (ιδιαίτερα σχετική με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια), αυτοί οι φαρμακευτικοί παράγοντες είναι πιθανό να αλλάξουν τους αλγόριθμους που χρησιμοποιούνται τώρα για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με XNN, που περιλαμβάνει τη χρήση συμπληρωμάτων σιδήρου (Batchelor et al., 2020).

Συμπεράσματα

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που προηγήθηκε, ασχολήθηκε με την αναιμία στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Τονίζει, δε, ότι η οικονομική και η επιβάρυνση στην ποιότητα της ζωής των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με αναιμία είναι σημαντική. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι ποικίλες και περιλαμβάνουν το σίδηρο, τους ερυθροποιητικούς αλλά και νεότερους, και ακόμα υπό διερεύνηση, παράγοντες. Ωστόσο, οι μελέτες αναφέρουν ότι η στόχευση για επίπεδα Hb άνω των 12g/dL που σχετίζονται με χορήγηση υψηλότερων δόσεων ESA έχει ως αποτέλεσμα μέτριες και δαπανηρές βελτιώσεις της HRQoL, αβέβαιης κλινικής σημασίας, γεγονός που θα μπορούσε να συνεπάγεται και κλινικές επιπλοκές κυρίως καρδιαγγειακής φύσεως.

Η έλλειψη σιδήρου είναι γνωστή και θεραπεύσιμη αιτία αναιμίας σε ασθενείς με XNN. Καθώς ο TSAT και η φερριτίνη θέτουν κάποιους περιορισμούς στη διαπίστωση της ανεπάρκειας σιδήρου σε ασθενείς με αναιμία XNN, οι κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO συνιστούν την εξισορρόπηση των πιθανών οφελών από την αποφυγή ή την ελαχιστοποίηση των μεταγίσεων αίματος, τη θεραπεία με ESA και των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την αναιμία, έναντι των πιθανών κινδύνων από τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου. Υπάρχουν πολλοί φαρμακευτικοί παράγοντες που έχουν καθιερωθεί για τη θεραπεία της IDA στη XNN, στους οποίους περιλαμβάνονται πολλά χορηγούμενα από του στόματος και IV σκευάσματα. Για ασθενείς με σταθερή XNN, τα IV σκευάσματα είναι αποδεκτά και χρησιμοποιούνται με ευκολία από τους ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση. Η δόση και η συχνότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου θα πρέπει να σταθμίζουν την άνεση και την προσβασιμότητα από τον ασθενή (Batchelor et al., 2020).

Οι αναστολείς HIF-PH είναι πιθανό να αποτελέσουν ένα σημαντικό εργαλείο για τη διαχείριση της αναιμίας σε ασθενείς με XNN. Λαμβάνοντας υπόψη τον τρόπο δράσης του HIF, είναι πιθανό η στόχευση των ενζύμων PH να οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα. Η αναστολή του HIF-PH οδηγεί σε ενδογενή παραγωγή EPO και ενισχύει τη διαθεσιμότητα του σιδήρου στα ερυθροκύτταρα και τα προερυθροκύτταρα. Δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές δείχνουν αυξημένα επίπεδα Hb, με φυσιολογικά επίπεδα ενδογενούς EPO στο αίμα. Η από του στόματος οδός χορήγησης μπορεί να παρουσιάζει πλεονέκτημα έναντι της ενδοφλέβιας/υποδόριας χορήγησης για τους ESAs, ιδιαίτερα σε ασθενείς με XNN, οι οποίοι δεν εξαρτώνται από αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση. Αν και ο χειρισμός του HIF-PH μπορεί να έχει πολλά οφέλη, οι ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια πρέπει να

αντιμετωπιστούν. Μια σημαντική ανησυχία σχετικά με τη μακροχρόνια χρήση αυτών των παραγόντων είναι η πιθανή επίδραση στους όγκους, επειδή η ενεργοποίηση του HIF σε περιβάλλον με υποξία μπορεί να βοηθήσει τους ήδη υπάρχοντες όγκους να επιβιώσουν και να αναπτυχθούν. Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις στον VEGF και στην αγγειογένεση δεν έχουν ακόμη προσδιοριστεί. Αναμένονται αποτελέσματα μακροχρόνιων μελετών που συγκρίνουν αναστολείς HIF-PH και θεραπεία με ESA. Επομένως δεν είναι ακόμη εφικτό να ειπωθεί οριστικά, εάν οι αναστολείς HIF-PH δίνουν ένα πλεονέκτημα, όταν συγκρίνονται με τιμές της Hb. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών θα αποσαφηνίσουν την ύπαρξη οφέλους από αυτές τις φαρμακευτικές ουσίες, βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα, σε σχέση με τους κινδύνους που υπάρχουν από την χρήση αυτών των παραγόντων, για να καθοριστεί καλύτερα ο ρόλος τους ως εναλλακτική λύση στους ESAs και τα συμπληρώματα σιδήρου, σε ασθενείς με ΧΝΝ και αναιμία (Gupta & Wish, 2017).

Βιβλιογραφία

Akizawa, T., Okumura, H., Alexandre, A. F., Fukushima, A., Kiyabu, G., & Dorey, J. (2018). Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients in Japan: A Literature Review. *Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*, 22(5), 444–456.

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

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

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

Brigandi RA, Johnson B, Oei C, et al. A novel hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor (GSK1278863) for anemia in CKD: a 28-day, phase 2A randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(6):861-871.

Collister, D., Komenda, P., Hiebert, B., Gunasekara, R., Xu, Y., Eng, F., Lerner, B., Macdonald, K., Rigatto, C., & Tangri, N. (2016). The Effect of Erythropoietin-Stimulating Agents on Health-Related Quality of Life in Anemia of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 164(7), 472–478.

Deng, Y., Liu, H., Lin, N., Ma, L., & Fu, W. (2019). Influence of dry weight reduction on anemia in patients undergoing hemodialysis. *The Journal of international medical research*, 47(11), 5536–5547.

Drueke 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(20):2071-2084

Eriksson, D., Goldsmith, D., Teitsson, S., Jackson, J., & van Nooten, F. (2016). Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia. *BMC nephrology*, 17(1), 97.

European Medicines Agency. Abseamed - epoetin alfa. 2019. Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000727/WC500020661.pdf

Evans, M., Suttorp, M. M., Bellocco, R., Hoekstra, T., Qureshi, A. R., Dekker, F. W., & Carrero, J. J. (2016). Trends in haemoglobin, erythropoietin-stimulating agents and iron use in Swedish chronic kidney disease patients between 2008 and 2013. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 31(4), 628–635.

Fuller, D. S., Bieber, B. A., Pisoni, R. L., Li, Y., Morgenstern, H., Akizawa, T., Jacobson, S. H., Locatelli, F., Port, F. K., & Robinson, B. M. (2016). 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. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 27(7), 2205–2215.

Furuland, H., Linde, T., Ahlmén, J., Christensson, A., Strömbom, U., & Danielson, B. G. (2003). A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 18(2), 353–361.

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

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

Haase, V. H., Chertow, G. M., Block, G. A., Pergola, P. E., deGoma, E. M., Khawaja, Z., Sharma, A., Maroni, B. J., & McCullough, P. A. (2019). Effects of vadadustat on hemoglobin concentrations in patients receiving hemodialysis previously treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 34(1), 90–99.

Holdstock, L., Meadowcroft, A. M., Maier, R., Johnson, B. M., Jones, D., Rastogi, A., Zeig, S., Lepore, J. J., & Cobitz, A. R. (2016). Four-Week Studies of Oral Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor GSK1278863 for Treatment of Anemia. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 27(4), 1234–1244.

Hung, S. C., & Tarng, D. C. (2010). Bone marrow iron in CKD: correlation with functional iron deficiency. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 55(4), 617–621.

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

Kidney Disease Improving Global Outcomes: Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Summary of recommendation statements. *Kidney Int Suppl* (2011) 2: 283–287, 2012.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Inter.* 2012;2(Suppl.):279–335. Available from:

<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Anemia-Guideline-English.pdf>

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–150.

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

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

Luo, J., Jensen, D.E., Maroni, B.J., Brunelli, S.M. (2016). Spectrum and Burden of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness among Contemporary Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 68(5):763-771.

Macdougall, I. C., Bock, A. H., Carrera, F., Eckardt, K. U., Gaillard, C., Van Wyck, D., Roubert, B., Nolen, J. G., Roger, S. D., & FIND-CKD Study Investigators (2014). FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients

with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 29(11), 2075–2084.

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

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

Mikhail, A., Brown, C., Williams, J. A., Mathrani, V., Shrivastava, R., Evans, J., Isaac, H., & Bhandari, S. (2017). Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC nephrology*, 18(1), 345.

Moreno, F., Sanz-Guajardo, D., López-Gómez, J. M., Jofre, R., & Valderrábano, F. (2000). Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group of the Spanish Society of Nephrology. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 11(2), 335–342.

National Clinical Guideline Centre (UK). (2015). *Anaemia Management in Chronic Kidney Disease: Partial Update 2015*. Royal College of Physicians (UK).

Pisani, A., Riccio, E., Sabbatini, M., Andreucci, M., Del Rio, A., & Visciano, B. (2015). Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 30(4), 645–652.

Roger, S. D., Tio, M., Park, H. C., Choong, H. L., Goh, B., Cushway, T. R., Stevens, V., & Macdougall, I. C. (2017). Intravenous iron and erythropoiesis-stimulating agents in haemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 22(12), 969–976.

Sato, Y., Toida, T., Nakagawa, H., Iwakiri, T., Nishizono, R., Kikuchi, M., & Fujimoto, S. (2018). Diminishing dry weight is strongly associated with all-cause mortality among long-term maintenance prevalent dialysis patients. *PloS one*, 13(8), e0203060.

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

Toft, G., Heide-Jørgensen, U., van Haalen, H., James, G., Hedman, K., Birn, H., Christiansen, C. F., & Thomsen, R. W. (2020). Anemia and clinical outcomes in patients with non-dialysis dependent or dialysis dependent severe chronic kidney disease: a Danish population-based study. *Journal of nephrology*, 33(1), 147–156.

United States Renal Data System. *Chapter 1: CKD in the General Population 2021. 2021 USRDS Annual Data Report*. Available from:

<https://adr.usrds.org/2020/chronic-kidney-disease/1-ckd-in-the-general-population>

United States Renal Data System. 2019. *USRDS Annual Data Report: Executive Summary 2019*. Available from: <https://www.usrds.org/media/2371/2019-executive-summary.pdf>

van Nooten, F. E., Green, J., Brown, R., Finkelstein, F. O., & Wish, J. (2010). Burden of illness for patients with non-dialysis chronic kidney disease and anemia in the United States: review of the literature. *Journal of medical economics*, 13(2), 241–256.

Vaziri N. D. (2016). Safety Issues in Iron Treatment in CKD. *Seminars in nephrology*, 36(2), 112–118.

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

World Health Organization (2008). *Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia* / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell. Available from:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/97892?sequence=1>