

**Bolesław Rutkowski**

Klinika i Katedra Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

# Aktualne problemy dotyczące rozpoznawania i terapii niedokrwistości nerkopochodnej

## Current problems of the diagnosis and therapy of renal anemia

### ABSTRACT

In the presented paper current controversies which arised around erythropoietin stimulating agents (ESA) therapy during lat years were elucidated. After more than twenty years of successful use of drugs from this group medical community realized that they are not free from negative consequences. Nevertheless it is not reason for deleting ESA from the formulary practical use by nephrologists. But it is necessary to

pay more attention to individualization and optimization of ESA therapy aiming to achieve target Hb concentration (not exceeding 12 g/dl) with minimal drug dosage. Simultaneously special attention has to be paid to the chronic kidney disease (CKD) patients with coexisting neoplasm because ESA may potentially accelerate tumor progression.

**Key words:** renal anemia, controversis, diagnosis, therapy

**Forum Nefrologiczne 2010, vol. 3, no 4, 291–297**

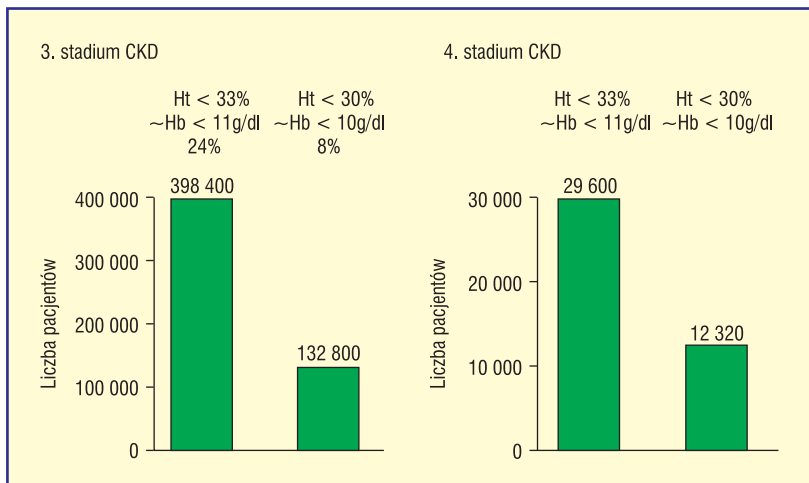
### WSTĘP

Niedokrwistość nerkopochodna jest jednym z podstawowych objawów towarzyszących przewlekłej chorobie nerek (CKD, *chronic kidney disease*). Zgodnie z informacjami pochodzącymi z badań epidemiologicznych, towarzyszy ona temu zespołowi chorobowemu już w 3. i 4. stadium [1, 2] (ryc. 1). Nie ma natomiast wątpliwości, że zdecydowana większość pacjentów w 5. stadium CKD, czyli chorych, których powinno się kwalifikować do leczenia nerkozastępczego, cierpi na niedokrwistość [1–3]. Przez wiele lat, poza wyrównywaniem niedoborów, głównie żelaza i kwasu foliowego, jedynym praktycznym środkiem prowadzącym do względnego wyrównania niedokrwistości były przetoczenia krwi. Wiązały się z wieloma niebezpieczeństwami — od przeniesienia wirusów, szczególnie hepatotropowych,

do rozwoju hemochromatozy w przypadku zbyt częstych przetoczeń. Prawdziwym dobrodziejstwem dla pacjentów z CKD było wprowadzenie do praktyki klinicznej rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (rhEPO, *recombinant human erythropoietin*) [4, 5]. Pierwszą grupą, która skorzystała z terapii tym lekiem, byli pacjenci dializowani. Natomiast w ostatnich latach zwiększa się liczba osób z CKD, które otrzymują jeden z preparatów rhEPO, a właściwie jeden z czynników stymulujących erytropoetazę (ESA, *erythropoietin stimulating agents*). Należy wspomnieć, że produkowanie rhEPO na skalę przemysłową stanowiło bez wątpienia spektakularny sukces biotechnologii. Kolejne kroki technologiczne doprowadziły do powstania długodziałających ESA, takich jak darbopoetyna alfa oraz glikol metoksy-polietylenowy erytropoetyny beta [6, 7]. Przez ponad 20 lat ESA były sukcesem na-

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski  
Katedra i Klinika Nefrologii,  
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych,  
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
tel.: (58) 349 25 05, faks: (58) 346 11 86  
e-mail: bolo@gumed.edu.pl



**Rycina 1.** Liczba pacjentów z niedokrwistością nerkopochodną zgodnie z wyliczeniami dokonanymi na podstawie ekstrapolacji danych epidemiologicznych w różnych stadiach przewlekłej choroby nerek

►► Dobrodziejstwem dla pacjentów z CKD było wprowadzenie do praktyki klinicznej rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny ◀◀

►► U chorych leczonych zachowawczo podkreślono działanie nefroprotecyjne ESA i ochronny wpływ na funkcję wydalniczą nerek ◀◀

ukowym, medycznym oraz finansowym. Nikt nie miał wątpliwości, że pacjentów z niedokrwistością nerkopochodną po wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości należy leczyć ESA. Dopiero wyniki przeprowadzonych i opublikowanych w ostatnich 2, 3 latach badań, takich jak: *Cardiovascular Risk Reduction by Early Anaemia Treatment with Epoetin-β* (CREATE), *Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency* (CHOIR) czy ostatnio *The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy* (TREAT) zasiały wątpliwości na temat istotnych korzyści, jakie odnoszą chorzy na CKD ze stosowania ESA [8–12]. Obecnie rozważania opierają się zarówno na wiedzy zaczerpniętej z rozległego piśmiennictwa, jak i na własnych obserwacjach dotyczących ponad 40-letniej praktyki lekarskiej i ponad 20-letnich doświadczeń z ESA [4, 13, 14].

### LECZYĆ CZY NIE LECZYĆ?

Co najmniej dwa pokolenia młodych nefrologów wychowały się w przeświadczeniu, że EPO i jej pochodne są obligatoryjne w terapii niedokrwistości nerkopochodnej. W wielu obserwacjach wskazywano, że jest grupa leków, które nie tylko potrafią doprowadzić do uzyskania odpowiedniego stężenia hemoglobiny (Hb, *haemoglobin*) oraz liczby krwinek czerwonych u pacjentów z CKD. U chorych leczonych zachowawczo podkreślono działanie nefroprotecyjne ESA i ochronny wpływ na funkcję wydalniczą nerek [4, 5]. Natomiast u pacjentów leczonych ESA niezależnie od stadium CKD terapia ta miała

działanie kardioochronne, łącznie z odwracalnością przerostu mięśnia sercowego [4, 5]. Wszystkie te działania ESA wraz z ich plejotropowymi właściwościami miały wpływać pozytywnie na ogólne przeżycie chorych na CKD oraz na ich lepszą jakość życia. Jednak pomimo 25 lat obecności ESA w praktyce klinicznej, ogromnej liczbie publikacji poświęconych różnym aspektom działania tych czynników, należy podkreślić, że niewiele spośród nich mogło się stać podstawą twierdzeń określanych jako EBM (*evidence based medicine*). Stąd też wynikają problemy kolejnych grup roboczych ze znalezieniem potwierdzenia opracowywanych przez nie zaleceń dotyczących leczenia niedokrwistości nerkopochodnej [15–17]. Dlatego ostatnio zamiast „zaleceń” ukazują się „stanowiska grup ekspertów”, które noszą w znaczącym stopniu znamiona opinii prezentowanych przez to gremium, które nie zawsze znajdują pełne potwierdzenie w kontrolowanych i randomizowanych badaniach [3, 18–21].

Wspomniane badania, głównie TREAT, zdają się podważać większość omawianych kanonów dotyczących pozytywnego oddziaływania ESA [8, 11, 22, 23]. Niektóre interpretacje ich wyników prowadziły do wniosku, że stosowanie tych czynników może być szkodliwe dla chorych na CKD. Nic więc dziwnego, że pojawiły się wątpliwości dotyczące stosowania ESA i pytanie: leczyć czy nie leczyć? [24–27]. W niektórych komentarzach i opracowaniach można także znaleźć zapowiedzi rokujące „symboliczny pogrzeb” ESA [26]. Po pierwszej fazie gorących i nieco bezkrytycznych wniosków przyszła pora na otrzeźwienie i bardziej konstruktywne podejście do zagadnienia. Głos w tym względzie zabrali nie tylko badacze i lekarze praktycy, ale także sami pacjenci [27–32]. Należy pamiętać, że w wielu dłużej działających ośrodkach dializ istnieje grupa pacjentów, którzy pamiętają czasy sprzed ery ESA i którzy potrafią ocenić, jakim dobrodziejstwem z ich punktu widzenia było wprowadzenie pierwszej rhEPO do leczenia niedokrwistości nerkopochodnej. Powinni o tym pamiętać także lekarze i pielęgniarki, którzy dzięki postępowi w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej niezwykle rzadko spotykają się ze stężeniem Hb w granicach 6–7 g/dl. W tabeli 1 przedstawiono dane z badania *European Survey on Anemia Management* (ESAM I) dotyczące chorych dializowanych z głęboką niedokrwistością [33].

Zawarte w tabeli 1 kolejne informacje ukazują zmianę stężenia Hb w momencie rozpoczęcia terapii ESA w różnych badaniach obejmujących ostatnie 15-lecie [33–37]. Podsumowując tę część rozważań, należy podkreślić, że mimo wspomnianych wcześniej zastrzeżeń dotyczących ESA, nikt z poważnie myślących ekspertów nie zaleca wykluczenia tej ważnej grupy leków u pacjentów z CKD. Natomiast w świetle omawianych doniesień istnieje powszechne przekonanie na temat konieczności dokonania pewnych zmian i podkreślenia zachowania zasad ostrożności podczas leczenia niedokrwistości nerkopochodnej [3, 21].

### Jak leczyć?

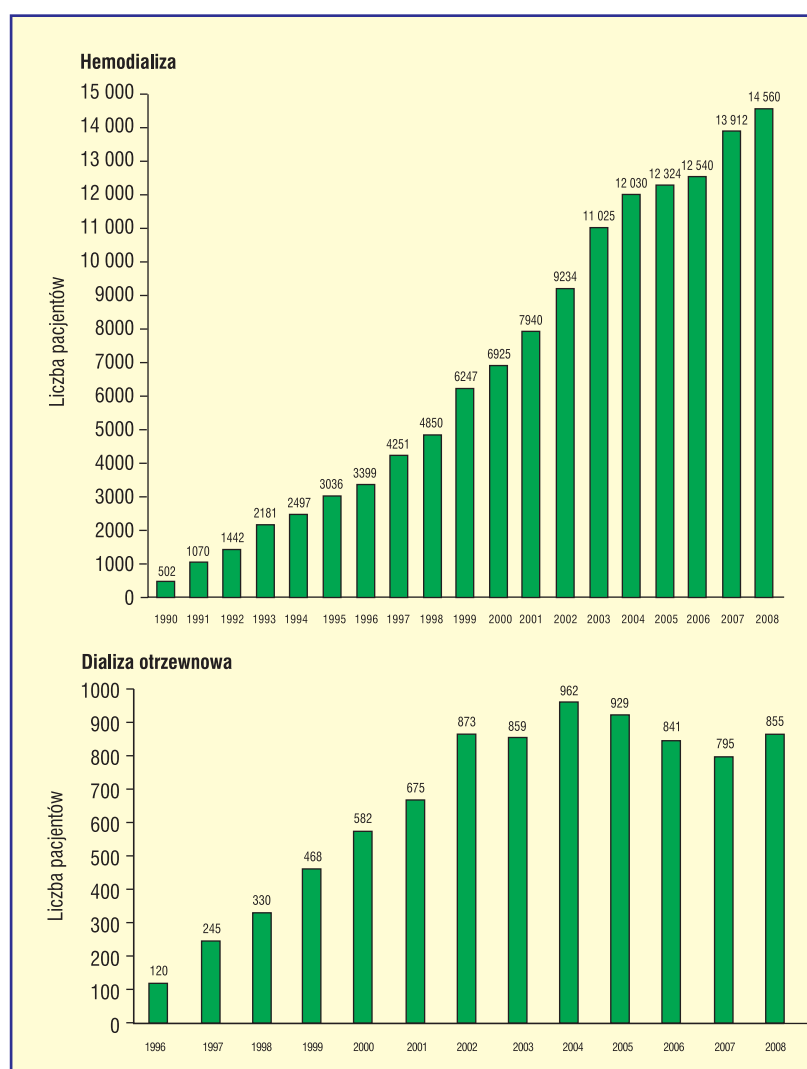
Należy podkreślić, że trudno wyobrazić sobie powrót do terapii niedokrwistości nerkopochodnej przed wprowadzeniem do praktyki ESA. Wówczas terapia niedokrwistości opierała się głównie na przetoczeniach masy krwinkowej. O niebezpieczeństwach związanych z częstymi przetoczeniami wspomniano już wcześniej. Ponadto istniały problemy związane z immunizacją pacjenta. Jest to szczególnie istotne u chorych dializowanych, którzy są kandydatami do przeszczepienia nerki. Trudno sobie wyobrazić możliwość zapewnienia takiej ilości masy krwinkowej, która byłaby niezbędna do wyrównania niedokrwistości u pacjentów dializowanych w Polsce. Należy bowiem przypomnieć, że już przed 20 laty wielokrotnie bywały problemy z możliwością uzyskania krwi lub też masy krwinkowej, szczególnie dla pacjentów z rzadszymi grupami krwi. Trzeba także mieć świadomość faktu, że od tamtych czasów liczba dializowanych w naszym kraju wzrosła prawie 10-krotnie [38], a zdecydowana większość z nich jest leczona ESA (ryc. 2).

Równoległy rozwój nowoczesnych technologii medycznych oraz zakresu skomplikowanych zabiegów chirurgicznych spowodował także zwiększone zapotrzebowanie na krew, które coraz trudniej jest zrealizować w praktyce. W terapii niedokrwistości nerkopochodnej lekarze są „skazani” na posługiwanie się ESA do czasu opracowania nowych leków, które z jednej strony będą wykazywały lepszą lub chociaż porównywalną efektywność wraz z zapewnieniem lepszego profilu bezpieczeństwa [39–41]. Na co należy zwrócić uwagę przy leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej, aby zapewnić pacjentom jak największe korzyści z tej terapii przy jednoczesnym zmniejszeniu do minimum potencjalnych zagrożeń? Poni-

**Tabela 1.** Wyjściowe stężenie hemoglobiny u pacjentów rozpoczynających leczenie czynnikami erytropoetycznymi w Polsce w różnych okresach

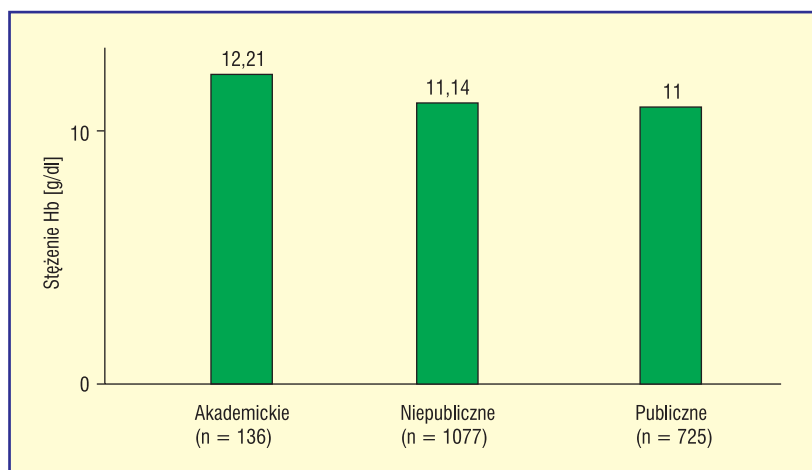
| Nazwa badania | Liczba pacjentów | Rok lub lata badania | Wyjściowe stężenie Hb [g/dl]              |
|---------------|------------------|----------------------|---|
| ESAM I        | 500              | 1991–1993            | 7,4                                       |
|               |                  | 1994–1996            | 7,6                                       |
|               |                  | 1997–1999            | 7,9                                       |
| PRESAM        | 747              | 2002                 | 8,2                                       |
| ESAM II       | 486              | 2003                 | < 10–46,2%<br>10,0–10,9–30,8%<br>≥ 11–23% |
| IKAR          | 63               | 2009                 | 10,1                                      |

Źródło: Dane zaczerpnięte z badań prowadzonych z udziałem polskich pacjentów nefrologicznych; ESAM I (European Survey on Anemia Management); PRESAM (Predialysis ESAM); IKAR (Renal Anemia in CKD in Central and Eastern Europe)



**Rycina 2.** Liczba pacjentów dializowanych za pomocą dwóch podstawowych metod dializoterapii leczonych przy użyciu czynników stymulujących erytropoetę w Polsce w latach 1990–2008

żej przedstawiono sugestie, które wynikają zarówno z przymyśleń międzynarodowych, jak i polskich grup ekspertów.



**Rycina 3.** Średnie stężenie hemoglobiny (Hb) u pacjentów dializowanych w zależności od typu ośrodka (dane z badania QC [Quality of Treatment] v. QL [Quality of Life] 2010)

### Kiedy rozpocząć terapię ESA?

Przestrzeganie zaleceń dotyczących szczegółowej diagnostyki mającej na celu określenie przyczyny niedokrwistości u pacjentów z CKD w momencie spadku stężenia Hb poniżej 11 g/dl nie podlega dyskusji. Jest to tym bardziej istotne, że na tym etapie często bardzo przydatnym sposobem terapii jest wyrównanie niedoboru żelaza lub innego z czynników istotnych w prawidłowej erytropoezie. Ulega ewolucji spojrzenie na moment rozpoczęcia terapii ESA u chorych, u których wykluczono inne przyczyny niedokrwistości. Powszechnie dąży się do obniżenia zalecanego progowego stężenia Hb z 11 na 10 g/dl, oczywiście pod warunkiem, że u pacjenta nie występują objawy związane z obecnością niedokrwistości [3, 20, 21]. Konieczne jest przy tym przypomnienie, że nie każdy pacjent z niedokrwistością nerkopochodną wymaga *a priori* włączenia ESA.

▶▶ Nie każdy pacjent z niedokrwistością nerkopochodną wymaga *a priori* włączenia ESA ◀◀

### Cele leczenia niedokrwistości nerkopochodnej

Obecnie powszechne jest przekonanie, że docelowe stężenie Hb powinno się wahać w zakresie 10–12 g/dl. Oznacza to, że obecnie w Polsce prawdopodobnie stosuje się zbyt intensywną terapię ESA. Wskazują na to dane przedstawione na rycinie 3, na której ukazano średnie stężenie Hb osiągnięte u pacjentów poddanych badaniu w ramach programu *Quality of Treatment (QC) v. Quality of Life (QL)*. Jest to wynik badań na reprezentatywnej grupie 2020 pacjentów poddawanych leczeniu powtarzanymi hemodializami w 2010 roku. Średnie stężenie Hb przekracza 12 g/dl szczególnie wśród pa-

▶▶ W przypadku oporności na leczenie należy poszukiwać jej przyczyny, a nie bezmyślnie zwiększać dawkę ESA ◀◀

cjentów leczonych w akademickich ośrodkach dializ. Oznacza to, że w tej grupie znajdowali się zapewne pacjenci, którzy charakteryzowali się stężeniem zbliżonym czy wręcz przekraczającym 13 g/dl. Natomiast zgodnie z obecnymi poglądami takie właśnie wartości Hb stanowią granicę zwiększonego ryzyka dla chorych na CKD i sugerują, aby wyznaczyć górną granicę Hb na 11,5–12 g/dl [12, 42]. Jednocześnie powstaje pytanie, czy rzecz jest w samym stężeniu Hb, czy też w dawce ESA, która jest niezbędna do osiągnięcia tego celu. Coraz częściej uważa się, że to właśnie wysoka dawka ESA może zwiększać ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, udaru mózgu czy też w długoterminowej obserwacji rozwoju nowotworu [10]. Są to jednak przypuszczenia, których dotychczas nie potwierdzono w odpowiednio udokumentowanych badaniach.

### Indywidualizacja dawkowania ESA

Przeprowadzony powyżej wywód prowadzi wprost do twierdzenia, że dawkę ESA powinno się dobierać do potrzeb pacjenta. Zawsze należy przy tym dążyć do osiągnięcia celu uznawanego za podstawę każdej terapii, że u każdego pacjenta powinno się określić minimalną, skuteczną dawkę leku. Wprawdzie może się wydawać, że w jakimś stopniu takie postępowanie jest sprzeczne z obecnymi standardami przewidującymi stosowanie podobnych dawek u każdego chorego. Warto jednak pamiętać, że wrażliwość indywidualnego pacjenta na działanie ESA może być bardzo różna. W przypadku oporności na leczenie należy poszukiwać jej przyczyny, a nie bezmyślnie zwiększać dawkę ESA. Takie holistyczne podejście do zagadnienia doboru dawki jest wyraźnie widoczne przy porównaniu danych z różnych krajów w badaniu *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)* [43]. Istnieje bowiem wyraźna różnica w dawkowaniu ESA i docelowym stężeniu Hb między Stanami Zjednoczonymi a Japonią. Natomiast w tym ostatnim kraju, mimo znacznie mniejszej dawki leków z tej grupy i niższych docelowych wartości Hb, śmiertelność wśród dializowanych jest zdecydowanie niższa niż w Stanach Zjednoczonych [43]. Ponadto przy uwzględnieniu optymalnego stężenia Hb powinno się zwracać uwagę także na zdanie zainteresowanego i odpowiednio poinformowanego pacjenta.

## Wahania stężenia hemoglobiny

W ostatnich latach ukazało się wiele doniesień na temat istotnego wpływu na bezpieczeństwo pacjenta wahań stężenia Hb [44–46]. Od dawna nie ma oczywiście wątpliwości, że w okresie wyrównania, czyli bezpośrednio po rozpoczęciu terapii ESA, należy dążyć do rozciągnięcia w czasie uzyskania docelowego stężenia Hb [47]. Natomiast w niektórych doniesieniach podejmowano próby wykazania, że leczenie długodziałającymi ESA może nasilać omawiane wahania Hb i przez to prowadzić do częstszego występowania powikłań z zakresu układu sercowo-naczyniowego niż stosowanie klasycznych, krótkoterminowych ESA. Wydaje się jednak, że stwierdzenia takie są przedwczesne i kontrowersyjne. Natomiast przy odpowiedniej indywidualizacji terapii znajduje się miejsce dla wszystkich istniejących preparatów ESA [48].

## Oporność na leczenie ESA

Klasyczna, obowiązująca dotąd definicja oporności na leczenie ESA coraz wyraźniej traci rację bytu. Nie ma w tym nic dziwnego, jeśli weźmie się pod uwagę, że jej stosowanie mogło prowadzić do zalecania wysokich dawek ESA odpowiadających 30 000 j.m. EPO na dobę [49]. Obecnie uważa się, że w przypadku oporności na leczenie ESA dawkę stosowanego czynnika należy zwiększyć nie więcej niż 2-krotnie. Natomiast równolegle należy dążyć do zidentyfikowania i usunięcia przyczyny tego stanu rzeczy.

## Grupy ryzyka przy stosowaniu ESA

Szczególną grupę ryzyka związanego ze stosowaniem ESA stanowią osoby z CKD i współistniejącą chorobą nowotworową. Czynniki stymulujące erytropoetę w ramach swojego plejotropowego działania mogą pobudzać wzrost nowotworów. Istnieje zatem powszechne przekonanie, poparte obserwacjami z badania TREAT, że u tego typu pacjentów ESA należy stosować bardzo ostrożnie, podając minimalne dawki umożliwiające uniknięcie przetoczeń. Ponadto u takich pacjentów, zgodnie z zaleceniami *Food and Drug Administration* (FDA), przed rozpoczęciem terapii ESA należy zaznajomić pacjenta szczegółowo z potencjalnymi zagrożeniami wynikającymi z przyjmowania tego leku oraz uzyskać jego świadomą zgodę na podjęcie tego leczenia [47, 50].

## PODSUMOWANIE

Przedstawione rozważania mają na celu pomóc lekarzowi praktykowi w świadomym podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia niedokrwistości nerkopochodnej za pomocą ESA. Jednocześnie zaprezentowane stwierdzenia poparto danymi pochodzącymi z literatury przedmiotu, a także są zgodne z obowiązującymi poglądami międzynarodowych i krajowych grup ekspertów. W najbliższym czasie problemy te zostaną szczegółowo omówione przez kolejną edycję zaleceń przygotowywanych przez międzynarodowe gremium zgromadzone pod egidą *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).

▶▶ Czynniki stymulujące erytropoetę w ramach swojego plejotropowego działania mogą pobudzać wzrost nowotworów ◀◀

## STRESZCZENIE

W artykule wyjaśniono niektóre kontrowersje, które powstały ostatnio wokół leczenia czynnikami stymulującymi erytropoetę (ESA). Okazało się bowiem po ponad 20-letnim pomyślnym stosowaniu leków z tej grupy, że ich działanie nie jest całkowicie pozbawione negatywnych następstw. Nie oznacza to, że leki te powinno się wykreślić z receptariusza praktyka nefrologa. Należy natomiast zwrócić większą uwagę na indywidualizację

opracowania i optymalizację terapii, tak aby przy minimalnych dawkach ESA osiągnąć zamierzony efekt, czyli stężenie hemoglobiny nieprzekraczające 12 g/dl. Jednocześnie szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą chorobą nowotworową, u których stosowanie ESA może potencjalnie się przyczynić do przyspieszenia rozrostu nowotworu.

Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 4, 291–297

**Słowa kluczowe:** niedokrwistość nerkopochodna, kontrowersje, diagnostyka, terapia

- Kazmi W.H., Kausz A.T., Kan S. i wsp. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38: 803.
- Dębska-Ślizień A., Rutkowski B., Biedunkiewicz B. Rozpoznanie i leczenie niedokrwistości nerkopochodnej. W: Rutkowski B., Czekalski S. (red.). *Rozpoznanie i leczenie chorób nerek — wytyczne, zalecenia i standardy postępowania.* Wyd. Med. Termedia, Poznań 2008.
- Rutkowski B., Więcek A., Nowicki M. i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące leczenia niedokrwistości nerkopochodnej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; 14, 11.
- Rutkowski B. Erytropoetyna — od odkrycia do zastosowań klinicznych. Wyd. Med. MAKmed, Gdańsk 2001.
- Rutkowski B. Optymalizacja terapii niedokrwistości erytropoetyną u pacjentów hemodializowanych. *Przewodnik praktyczny.* Graphis, Poznań 2004.
- Macdougall I.C., Ashenden M. Current and upcoming erythropoiesis-stimulating agents, iron products, and other novel anemia medications. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2009; 16: 117–130.
- Klinger M., Arias M., Vargemzis V. i wsp. Efficacy of intravenous methoxy polyethyleneglycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50: 989–1000.
- Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N. i wsp. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 335: 2071–2084.
- Małyszko J. Niedokrwistość w chorobach nerek — spojrzenie po CHOIR, CREATE I ACORD. *Nefrol. Dial. Pol.* 2009; 13: 5–9.
- Solomon S.D., Hajime U., Lewis E.F. i wsp. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 12.
- Szczech L.A., Barnhart H.X., Inrir J.K. i wsp. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int.* 2008; 74: 791–798.
- Svetonia C.P., Sankar D.N., Jonathan C.C. i wsp. Meta-analysis: Erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern. Med.* 2010; 153: 23–33.
- Dębska-Ślizień A., Kabata J., Rutkowski B. i wsp. Ocena odnowy układu czerwonych krwinek pod wpływem rekombinowanej erytropoetyny (R-EPO) u pacjentów dializowanych. *Pol. Arch. Med. Wewnętrz.* 1991; 85: 341.
- Rutkowski B. Postępowanie w przypadku niedokrwistości u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. *Nefrol. Nadc. Tętn.* 2009; 2: 77.
- European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14 (supl. 5): 1–50.
- Locatelli F., Aljama P., Barany P. i wsp. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (supl. 2): ii1–ii47.
- Locatelli F., Nissenson A.R., Barrett B.J. i wsp. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2008; 74: 1237.
- Więcek A., Rutkowski B. w imieniu Zespołu Ekspertów. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące aktualnych problemów dotyczących leczenia niedokrwistości nerkopochodnej. *Nefrol. Dial. Transplant.* 2007; 11: 87–88.
- Locatelli F., Covic A., Eckardt K.U. i wsp. ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 348–354.
- Rutkowski B., Więcek A., Durlik M.; z Grupą Ekspertów. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące aktualnych problemów diagnostyki i terapii zaburzeń układu czerwonych krwinek u pacjentów po przeszczepieniu nerki. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; 14: 173–175.
- Locatelli F., Aljama P., Canaud B. i wsp. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of The trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp® Therapy (TREAT) Study. *Nephrol. Dial. Transplant* 2010, June 29, doi 10.1093/ndt/gfQ336.
- Singh A.K. Does TREAT Give the Boot to ESAs in Treatment of CKD Anemia? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 2–6.
- Goldsmith D., Covic A. Time to Reconsider Evidence for Anaemia Treatment (TREAT) = Essential Safety Arguments (ESA). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 1734–1737.
- Więcek A. To TREAT or not to TREAT — that is the question. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010; 6: 254–255.
- Singh A.K. Diabetes, Anemia and CKD; Why TREAT? *Curr. Diab. Rep.* 2010; 10: 291–296.
- Goldsmith D. A requiem for rHuEPOs-but shoud we nail down the coffin in 2010. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 929–935.
- Tsubakihara Y., To Treat or not to treat renal anemia of chronic kidney disease patients? *Ther. Apher. Dial.* 2010; 14: 235–239.
- Folkert V.W., Meyer T.W., Hostetter T.H. Anemia Therapy in ESRD: Time to Move On. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1163–1164.
- Alcazar R., Tato A., Gracia F. i wsp. Would prescription of erythropoiesis stimulating agents in pre-dialysis change after results from TREAT study? *Nefrologia* 2010; 30 (1): 114–118.
- Agarwal R. Individualizing decision-making-resurrecting the doctor-patient relationship in the anemia debate. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5 (7): 1340–1346.
- Bern J.S. Are there implications from trial to reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) study for anemia management in dialysis patients? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010; 14.
- Prisant A. TREAT versus treatment: a patient's view of a scientific interpretation. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55: A31–A32.
- Horl W., Jacobs C., Macdougall I.C. i wsp. European Survey on Anemia Management ESAM. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (supl. 14): 43–45.
- Jacobs C., Frei D., Perkins A.C. i wsp. Results of European Survey of Anemia Management 2003 (ESAM 2003); current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over last 5 years. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20 (supl. 2): 1–47.

35. Vaderrabano F., Horl W.H., Macdougall I.C., Rosset J., Rutkowski B., Wauters J.P. PRE-dialysis survey on anemia management. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 89–94.
36. Czekalski S., Rutkowski B., Nowe Europejskie Zalecenia Niedokrwistości Nerkopochodnej (EBPG-2). Komentarz. W: Rutkowski B. Optymalizacja terapii niedokrwistości erytropoetyną u pacjentów hemodializowanych. Graphis, Poznań 2004.
37. Rutkowski B. Czynniki wpływające na efektywność leczenia niedokrwistości. W: Rutkowski B.L. Optymalizacja niedokrwistości erytropoetyną u pacjentów hemodializowanych. Graphis, Poznań 2004.
38. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce — 2007, Polski Rejestr Nefrologiczny, Gdańsk 2009.
39. Schatell D. Quality vs. quantity of life with ESAs; only patients should decide. *Nephrol. News Issues.* 2010; 24 (6): 14.
40. Locatelli F., Del Vecchio L., Debate Con. Should hemoglobin targets for anemic patients with chronic kidney disease be changed? *Am. J. Nephrol.* 2010; 31: 557–560.
41. Desai A., Lewis E., Solomon S. i wsp. Impact of erythropoiesis-stimulating agents or morbidity and mortality in patients with heart failure: an update, post-TREAT meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12 (9): 936–942.
42. Singh A.K. What is causing the mortality in treating the anemia of chronic kidney disease: erythropoietin dose or hemoglobin level? *Curr. Opin. in Nephrol. And. Hyperten.* 2010; 19: 420–424.
43. Pisoni R.L., Bragg-Gresham J.L., Young E.W. i wsp. Anemia management outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Pattern Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 94–111.
44. Stompór T. Wahania stężenia hemoglobiny — czy mają wpływ na rokowanie chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych erytropoetyną? *Przew. Lek.* 2007; 4 (96): 10–22.
45. Bouvdville N.C., Djurdjev O., Macdougall I.C. i wsp. Hemoglobin variability in nondialysis chronic kidney disease: examining the association with mortality. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1176–1182.
46. Kalantar-Zadeh K., Aronoff G.R. Hemoglobin variability in anemia of chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 479–487.
47. Singh A.K., The FDA's Perspective on the Risk for Rapid Rise in Hemoglobin in Treating CKD Anemia: Quo Vadis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 553–556.
48. Nowicki M., Rutkowski B. i wsp. Krótko- i długodziałające czynniki pobudzające erytropoezę — kiedy, komu, dlaczego? *Forum Nefrologiczne* 2010; 3: 132–137.
49. Kokot F., Rutkowski B. Oporność na erytropoetynę u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. W: Kokot F., Franek E. Niedokrwistość u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego. Medical. Press, Gdańsk 2003.
50. FDA Briefing Document. 10 May 2007: Oncologic Drugs Advisory Committee. Continuing reassessment of the risk of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) administered for the treatment of anemia associated with cancer chemotherapy. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4301b2-02-FDA.pdf>