



Zespół ekspertów: prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek<sup>1</sup> (przewodniczący),  
prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień<sup>2</sup>, prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik<sup>3</sup>,  
prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko<sup>4</sup>, dr hab. n. med. Teresa Nieszporek<sup>1</sup>,  
prof. dr hab. n. med. Michał Nowicki<sup>5</sup>, prof. dr hab. n. med. Bolestaw Rutkowski<sup>2</sup>,  
prof. dr hab. n. med. Tomasz Stompór<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>2</sup>Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>3</sup>Klinika Medycyny Transplantacyjnej Instytutu Transplantologii im. T. Orłowskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>4</sup>II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

<sup>5</sup>Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>6</sup>Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

# Zasady leczenia niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego

## Management of anaemia in patients with chronic kidney disease. A Polish Society of Nephrology position statement

### ABSTRACT

Polish Society of Nephrology presents its own position statement paper on the anaemia management in patients with chronic kidney disease based on the guidelines prepared by Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and some other societies. In this position statement paper the diagnosis and management of anaemia, including therapy with iron, erythropoiesis stimulating agents (ESAs) in non-dialysis and

dialysis patients CKD (chronic kidney disease) and renal transplant recipients are described. Additionally, resistance to ESAs and the current methods used to improvement of ESAs responsiveness are discussed. The large part of this paper is dedicated to the modern aspects of blood transfusion in patients with chronic kidney disease.

Forum Nefrologiczne 2015, vol 8, no 2, 110–121

**Key words:** anaemia, chronic kidney disease, erythropoietin, erythropoiesis stimulating agents, iron, ferritin, blood transfusion kidney transplantation

### Adres do korespondencji:

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

### WSTĘP

Niedokrwistość jest jednym z najczęstszych następstw przewlekłej choroby nerek (PChN), zwłaszcza w jej zaawansowanych stadiach. Uwzględniając fakt, że w ostatnich

latach zostały opublikowane przez *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) zasady leczenia niedokrwistości w chorobach nerek [1] oraz komentarz do tych zaleceń z perspektywy Europejskiego Towarzystwa Nefrologicznego (ERA-EDTA, *European Re-*

nal Association-European Dialysis and Transplant Association) przygotowany przez grupę ekspertów pracujących w ramach *European Renal Best Practice* (ERBP) [2], jak również wiele zaleceń lub stanowisk narodowych towarzystw nefrologicznych na różnych kontynentach, np. Kanadyjskiego Towarzystwa Nefrologicznego [3], również Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN) postanowiło opracować własne stanowisko w sprawie tak ważnej, jak diagnostyka i leczenie niedokrwistości u chorych na PChN zarówno leczonych zachowawczo, jak i leczonych dializami lub po transplantacji nerki. Niniejsze stanowisko PTN w dużej mierze jest zgodne z zaleceniami proponowanymi przez KDIGO lub ERBP, jednakże w przypadku niektórych zagadnień odpowiada bardziej polskim możliwościom organizacyjnym lub finansowym.

## DIAGNOSTYKA NIEDOKRWISTOŚCI W PChN

Niedokrwistość często jest pierwszą stwierdzoną laboratoryjnie nieprawidłowością świadczącą o występowaniu zaburzeń stanu zdrowia u badanych osób. Dlatego też oznaczanie stężenia hemoglobiny (Hb) we krwi należy do rutynowych badań wykonywanych w praktyce lekarskiej niezależnie od współistnienia PChN. Nasilenie niedokrwistości u chorych z upośledzoną, lecz stabilną PChN wymaga wyjaśnienia, gdyż może świadczyć o utracie krwi lub upośledzeniu tworzenia krwinek czerwonych. Definicja niedokrwistości w PChN zmieniała się w okresie ostatnich 10 lat. Obecnie przyjmuje się definicję niedokrwistości ustaloną przez Światową Organizację Zdrowia.

## DEFINICJA NIEDOKRWISTOŚCI W PChN

Prawidłowe stężenia Hb we krwi u osób zdrowych wykazują różnice zależne od badanej populacji. Stężenie Hb we krwi, które stanowi podstawę do rozpoznania niedokrwistości przyjęte w zaleceniach KDIGO [1], opiera się na definicji niedokrwistości przyjętej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [4]. Zgodnie z tą definicją niedokrwistość u osób dorosłych i dzieci powyżej 15. rż. należy rozpoznać wówczas, jeśli stężenie Hb we krwi wynosi  $< 13$  g/dl u mężczyzn i  $< 12$  g/dl u kobiet.

Rozpoznanie niedokrwistości i jej dalsza diagnostyka powinna być podjęta wówczas, jeżeli stężenie Hb we krwi wynosi  $< 13,5$  g/dl u dorosłych mężczyzn w wieku do 70 lat oraz  $< 13,2$  g/dl u mężczyzn w wie-

ku  $> 70$  lat i  $< 12,0$  g/dl u dorosłych kobiet niezależnie od wieku.

## ZALECANE BADANIA DIAGNOSTYCZNE W CELU WYJAŚNIENIA PRZYCZYNY NIEDOKRWISTOŚCI W PChN (WG KDIGO 2012) [1]

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

- morfologia krwi z rozmazem (metodą automatyczną);
- wskaźniki krwinek czerwonych: średnia objętość krwinki czerwonej (MCV, *mean corpuscular volume*) i średnia zawartość hemoglobiny w krwince (MCH);
- bezwzględna liczba retykulocytów;
- stężenie ferrytyny w surowicy;
- stężenie żelaza w surowicy i całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC, *total iron binding capacity*) w celu obliczenia stopnia wysycenia transferryny żelazem (TSAT, *transferrin saturated with iron*);
- TSAT wyliczane jest następująco: stężenie żelaza w surowicy  $\times 100/\text{TIBC}$ ;
- stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy;
- stężenie kwasu foliowego w surowicy.

Częstość wykonywania badania morfologii krwi u chorych z PChN w podano w tabeli 1.

## OCENA NIEDOBORÓW I LECZENIE PREPARATAMI ŻELAZA W PChN

Stosowanie preparatów żelaza jest ważnym elementem w leczeniu niedokrwistości w PChN, gdyż u tych chorych często występuje bezwzględny lub czynnościowy niedobór żelaza.

## BEZWZGLĘDNY I CZYNNOŚCIOWY NIEDOBÓR ŻELAZA W ORGANIZMIE

Właściwe zasoby żelaza w organizmie są niezbędne do osiągnięcia maksymalnych korzyści ze stosowania czynników stymulujących erythropoezę (ESAs, *erythropoiesis stimulating agents*) [5]. Oporność na ESAs jest głównie spowodowana zmniejszonymi zapasami żelaza i/lub zmniejszoną dostępnością tego pierwiastka do wytwarzania Hb. Chory dializowany ciągle jest narażony na utratę żelaza z powodu krwawień z przewodu pokarmowego, pobierania krwi do badań i/lub, co najważniejsze, w związku z samą procedurą hemodializy (w warunkach fizjologicznych osoby zdrowe tracą niewielkie ilości żelaza z potem, złuszczonej komórkami naskórka, jak również ze złuszczonej enterocytami z przewodu pokarmowego [6].

▶▶Zgodnie definicją WHO niedokrwistość u osób dorosłych i dzieci powyżej 15. rż. należy rozpoznać wówczas, jeśli stężenie Hb we krwi wynosi  $< 13$  g/dl u mężczyzn i  $< 12$  g/dl u kobiet◀◀

**Tabela 1.** Częstość wykonywania badania morfologii krwi u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN)

Grupa chorych	Częstość wykonywania oznaczeń morfologii krwi
Chorzy z PChN 1–2 bez współistniejącej niedokrwistości	Badania zgodnie z potrzebami klinicznymi (bez określenia częstości)
Chorzy z PChN 3 bez współistniejącej niedokrwistości	Badanie morfologii krwi co 12 miesięcy lub częściej
Chorzy z PChN 4–5 nieleczeni dializami bez niedokrwistości	Badanie morfologii krwi co 6 miesięcy lub częściej
Chorzy z PChN 5 dializowani bez niedokrwistości	Badanie morfologii krwi co 3 miesiące lub częściej
Chorzy z PChN z rozpoznaną niedokrwistością nieleczeni dotychczas czynnikami stymulującymi erytropoezę	Badania zalecane zgodnie z potrzebami klinicznymi (bez określenia częstości)
Chorzy z PChN 3–5 (nieleczeni dializami) i PChN 5 (dializowani metodą dializy otrzewnowej)	Badanie morfologii krwi co 3 miesiące lub częściej
Chorzy z PChN 5 (leczeni powtarzanymi hemodializami)	Badanie morfologii krwi co 1 miesiąc

U większości chorych leczonych ESAs występuje niedobór żelaza, o ile żelazo nie jest uzupełniane w postaci preparatów doustnych lub dożylnych. W pierwszych 3 miesiącach leczenia ESAs chory hemodializowany wymaga uzupełnienia około 1000 mg żelaza (do 30 mg/dobę), z czego 400 mg jest następstwem utraty w związku z dializą i pobieraniem krwi do badań.

Należy także zwrócić uwagę na fakt, że laboratoryjne kryteria niedoboru żelaza u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek są inne niż w populacji osób z prawidłową czynnością wydalniczą nerek. Bezwzględny niedobór żelaza u chorego ze schyłkową niewydolnością nerek występuje wówczas, gdy wysycenie transferyny żelazem (TSAT, obliczane ze wzoru: stężenie żelaza w surowicy podzielone przez całkowitą zdolność wiązania żelaza wyrażone w procentach) jest mniejsze od 20%, a stężenie ferrytyny w surowicy jest niższe od 100 ng/ml [7]. Takie stężenie ferrytyny w surowicy mieści się jeszcze w granicach wartości prawidłowych dla populacji ogólnej. Istotna niedokrwistość spowodowana niedoborem żelaza rozwija się u osób z prawidłową czynnością nerek wówczas, gdy stężenie ferrytyny w surowicy jest niższe od 10 ng/ml. Ta różnica w stężeniu ferrytyny w surowicy pomiędzy osobami z prawidłową czynnością nerek i ze schyłkową niewydolnością nerek wynika częściowo ze współistnienia stanu zapalnego u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek oraz jest następstwem wykonywania zabiegów hemodializy [8]. W praktyce klinicznej należy również wyróżnić tzw. czynnościowy niedobór żelaza, czyli tzw. blok zapalny, to znaczy niedokrwistość w chorobach przewlekłych spowodowaną przewlekłym stanem zapalnym. W tym ostatnim przypadku nie dochodzi do poprawy niedokrwistości po zastosowaniu

preparatów żelaza [9]. Oznaczanie stężenia ferrytyny i TSAT ma ograniczoną wartość w diagnostyce czynnościowego niedoboru żelaza, jak również w przewidywaniu odpowiedzi erytropoetycznej na dożylne podawanie żelaza [10–12]. W czynnościowym niedoborze żelaza wysycenie transferyny jest niższe od 20%, a stężenie ferrytyny najczęściej jest podwyższone (pomiędzy 100 a 800 ng/ml). Przydatność innych badań, takich jak odsetek erytrocytów hipochromicznych czy zawartość Hb w retikulocytach, w różnicowaniu tych dwóch przyczyn niedokrwistości nie została ostatecznie ustalona, a oznaczenia te nie są jeszcze szeroko stosowane w praktyce lekarskiej.

### DIAGNOSTYKA NIEDOBORU ŻELAZA

Zgodnie z zaleceniami KDIGO u chorych z PChN i niedokrwistością (niezależnie od wieku i stadium PChN) należy wykonać wszystkie wymienione powyżej badania laboratoryjne. U chorego dializowanego należy ocenić częstość i dawkę dializy. Należy zawsze wykluczyć inne niż niewydolność nerek przyczyny niedokrwistości, a także ocenić zasoby żelaza w organizmie. Jest to niezwykle istotne, gdyż u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, zarówno dializowanych, jak i niedializowanych, leczenie ESAs powinno się rozpocząć dopiero po uzupełnieniu zasobów żelaza w organizmie. Przy ocenie stężenia ferrytyny w surowicy należy również pamiętać o tym, że jest ona tzw. białkiem ostrej fazy i zakażenie może powodować wzrost ferrytynemii aż do wartości uznawanych za przeładowanie żelazem (nawet 2–4-krotny wzrost przy niewielkim stanie zapalnym) [13]. Do wzrostu stężenia ferrytyny w surowicy dochodzi też w chorobach nowotworowych oraz w chorobach wątroby [14]. Nie ustalono dotychczas, jaka jest górna granica stężenia ferrytyny w surowicy, powyżej

▶▶ Bezwzględny niedobór żelaza u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek występuje wówczas, gdy TSAT jest mniejsze od 20%, a stężenie ferrytyny w surowicy jest niższe od 100 ng/ml◀◀

▶▶ W czynnościowym niedoborze żelaza TSAT jest mniejsze od 20%, a stężenie ferrytyny w surowicy najczęściej jest podwyższone◀◀

której podawanie dożylnie preparatów żelaza jest nieskuteczne czy może być nawet szkodliwe. Obecnie nie ma precyzyjnej definicji przedładowania żelazem, chociaż ostatnie badania wskazują na ważność tego problemu u chorych dializowanych [15, 16].

### LECZENIE DOUSTNYMI PREPARATAMI ŻELAZA

U chorych z PChN leczonych zachowawczo oraz u chorych dializowanych otrzewnowo straty krwi są mniejsze niż u chorych hemodializowanych. W tych grupach chorych doustne uzupełnianie niedoborów żelaza może okazać się wystarczające dla potrzeb erytropoezy oraz wyrównania strat związanych z utratą krwi. W zaleceniach *National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NFK K/DOQI) sugeruje się, by doustnie podawać żelazo w dawce co najmniej 200 mg elementarnego żelaza dziennie [6]. Najprostszą i najtańszą postacią jest siarczan żelaza w dawce 325 mg (105 mg Fe<sup>2+</sup>) podawany dwa razy dziennie (np. Hemofer prolongatum). Do innych preparatów dostępnych w Polsce należą Sorbifer durules (100 mg Fe<sup>2+</sup>) oraz Tardyferon (80 mg Fe<sup>2+</sup>).

Inną możliwością jest podanie preparatów żelaza trójwartościowego w postaci tabletek do żucia i syropu dostępnego w Polsce pod nazwą Ferrum Lek (kompleks wodorotlenku żelaza z polimerem węglowodanowym polimaltozą).

#### Zasady stosowania doustnych preparatów żelaza są następujące:

- zalecana dawka elementarnego żelaza wynosi co najmniej 200 mg dziennie;
- preparaty żelaza należy przyjmować pomiędzy posiłkami lub rano na czczo, ewentualnie przed snem;
- należy unikać przyjmowania preparatów żelaza razem z innymi lekami, gdyż leki zobojętniające, fluorochinolony, tetracykliny zmniejszają wchłanianie żelaza;
- nie należy przyjmować preparatów żelaza razem z posiłkiem, zwłaszcza produktami pokarmowymi bogatymi w błonnik, nabiałem, jajami oraz z herbatą i kawą, gdyż powoduje to zmniejszenie wchłaniania żelaza;
- witamina C w dawce 250 mg może poprawić wchłanianie preparatów żelaza z przewodu pokarmowego.

Działania niepożądane spowodowane podawaniem doustnych preparatów żelaza dotyczą głównie przewodu pokarmowego: nudności, wymioty, uczucie pełności w jamie brzusznej. Objawy te można zmniejszyć,

np. stopniowo rozpoczynając leczenie od 1 tabletki dziennie i zwiększając liczbę tabletek lub zmieniając preparat żelaza.

### LECZENIE DOŻYLNymi PREPARATAMI ŻELAZA

Preparaty dożylnie powinny być przeznaczone dla pacjentów nietolerujących nawet niewielkich dawek żelaza drogą doustną oraz dla tych chorych, u których utrata krwi jest większa niż możliwości absorpcji żelaza z przewodu pokarmowego.

Według KDIGO, jeżeli w ciągu 1–3 miesięcy nie uda się uzupełnić niedoborów żelaza przy stosowaniu preparatów doustnych, to należy rozważyć podanie preparatów dożylnych [1].

#### Przyczyny braku odpowiedzi erytropoetycznej na leczenie doustnymi preparatami żelaza:

- nieprawidłowe rozpoznania (np. zespół mielodysplastyczny);
- współistniejące choroby (niedokrwistość w przebiegu innych chorób przewlekłych);
- brak współpracy chorego (pacjent nie przyjmuje leków);
- znaczne upośledzenie wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego (jednoczesne stosowanie leków zobojętniających, tabletki powlekane uwalniające się w jelicie, zespół złego wchłaniania, znaczne przewodnienie);
- utrata żelaza (np. w wyniku utraty krwi) przekraczająca możliwości absorpcji (np. krwawienie z przewodu pokarmowego, pacjent hemodializowany).

Zgodnie z zaleceniami KDIGO, stosując preparaty żelaza u chorych hemodializowanych, należy uwzględnić korzyści polegające na znacznym ograniczeniu przetaczania krwi oraz większą skuteczność leczenia ESAs. Według KDIGO leczenie preparatami żelaza można rozważyć wówczas, gdy stężenie ferrytyny w surowicy nie przekracza 500 ng/ml, a wysycenie transferryny żelazem nie jest większe niż 30%. Dalsze dawkowanie preparatów żelaza zależy zarówno od zmian stężenia Hb, TSAT, ferrytyny oraz odpowiedzi na ESAs, jak również od współistniejącej utraty krwi oraz stanu klinicznego chorego. Ocenę parametrów gospodarki żelazem należy prowadzić co 3 miesiące w trakcie leczenia ESAs. Parametry te powinny być oceniane częściej przy rozpoczynaniu leczenia ESA lub przy zmianie dawki ESAs oraz w przypadku zmniejszenia zasobów żelaza np. w wyniku krwawienia.

▶▶ U chorych z PChN leczonych zachowawczo oraz u chorych dializowanych otrzewnowo doustne uzupełnianie niedoborów żelaza może okazać się wystarczające dla potrzeb skutecznej erytropoezy oraz wyrównania strat związanych z utratą krwi. Zaleca się podawanie co najmniej 200 mg elementarnego żelaza dziennie ◀◀

▶▶ Preparaty dożylnie powinny być przeznaczone dla pacjentów nietolerujących preparatów żelaza podawanych drogą doustną oraz dla tych chorych z PChN leczonych zachowawczo, u których utrata krwi jest większa niż możliwości absorpcji żelaza z przewodu pokarmowego ◀◀

▶▶Jeżeli w ciągu 1–3 miesięcy nie uda się uzupełnić niedoborów żelaza przy stosowaniu preparatów doustnych, należy rozważyć podanie preparatów dożylnych◀◀

▶▶U chorych dializowanych zaleca się podawanie żelaza w sposób przerywany. Żelazo należy podać, gdy na podstawie badań laboratoryjnych zostanie stwierdzone istotne zmniejszenie jego zasobów (stężenie ferrytyny < 100 ng/ml i/lub TSAT < 20%). Druga strategia polega na regularnym podawaniu małych dawek żelaza dożylnie po osiągnięciu adekwatnych zapasów żelaza, aby zapobiec niedoborowi tego pierwiastka◀◀

**Obecnie w Europie zarejestrowane są następujące preparaty żelaza przeznaczone do podawania dożylnego:**

- glukonian żelaza (Ferrlecit, Sanofi, Francja) — zawierający 12,5 mg elementarnego żelaza w 1 ml;
- cukrzan żelaza (Venofer, Vifor, Francja) — zawierający 20 mg elementarnego żelaza w 1 ml;
- preparat dekstranu żelaza (Cosmofer — kompleks wodorotlenku żelaza Fe<sup>3+</sup> z dekstranem (Pharmacosmos, Dania) — zawierający 50 mg żelaza w 1 ml;
- karboksymaltoza żelazowa (Ferinject, Vifor, Francja) — zawierający 50 mg żelaza w 1 ml;
- Ferumoxytol (Rienso, Takeda, Japonia) — zawierający 30 mg żelaza w 1 ml;
- izomaltozyd żelaza (Monover, Pharmacosmos, Dania) — zawierający 100 mg żelaza w 1 ml.

#### ZASADY PODAWANIA DOŻYLNIEGO ŻELAZA

Istnieją dwie strategie dotyczące dożylnego podawania preparatów żelaza u chorych z PChN i dializowanych. Przerywane podawanie żelaza zaleca się, gdy na podstawie badań laboratoryjnych zostanie stwierdzone istotne zmniejszenie jego zasobów (stężenie ferrytyny < 100 ng/ml i/lub wysycenie transferryny < 20%). Druga strategia polega na regularnym podawaniu małych dawek żelaza dożylnie po osiągnięciu adekwatnych zapasów żelaza, aby zapobiec niedoborowi tego pierwiastka. Podawanie okresowe dożylnych preparatów żelaza może być przyczyną nieskutecznego leczenia ESAs, mniej nasilonej erytropoezy i/lub istotnych wahań parametrów gospodarki żelaza.

- Gdy zostanie stwierdzony absolutny niedobór żelaza podajemy 1000 mg elementarnego żelaza w postaci:
  - 125 mg preparatu glukonianu żelaza w czasie 8 kolejnych hemodializ;
  - 100 mg cukrzanu żelaza w ciągu 10 kolejnych hemodializ.
- Leczenie podtrzymujące:
  - 31,25–125 mg glukonianu żelaza co tydzień lub co 2 tygodnie;
  - lub 25–100 mg cukrzanu żelaza co tydzień lub co 2 tygodnie.

Zamienne można podawać jednorazowo do 1000 mg ostatnio wprowadzonych preparatów żelaza, takich jak karboksymaltoza żelazowa (Ferinject), Ferumoxytol (Rienso) lub izomaltozyd żelaza (Monover, Pharmacosmos).

Kontynuując leczenie podtrzymujące dożylnymi preparatami żelaza, należy dążyć do uzyskania wysycenia transferryny żelazem pomiędzy 20% a 50% oraz stężenia ferrytyny pomiędzy 100 a 800 ng/ml. Najczęściej zaleca się dawki 31,25–125 mg glukonianu żelaza lub 25–100 mg cukrzanu żelaza co tydzień lub co 2 tygodnie. Jeżeli pomimo podawania preparatów żelaza i wyników badań laboratoryjnych wskazujących na właściwe jego zapasy w organizmie (TSAT pomiędzy 20% a 50%, zaś stężenie ferrytyny pomiędzy 100 a 800 ng/ml) nie udaje się uzyskać docelowego stężenia Hb we krwi, należy wówczas zwiększyć dawkę ESAs. Jeżeli TSAT przekroczy 50% lub stężenie ferrytyny w surowicy jest większe od 800 ng/ml, należy odstawić preparaty żelaza, a jeżeli ponownie TSAT będzie wynosiło poniżej 50% i stężenie ferrytyny poniżej 800 ng/ml, można włączyć preparaty żelaza w mniejszej dawce (1/3 do 1/2 dawki żelaza poprzednio stosowanej).

U chorych dializowanych otrzewnowo można również rozważyć podanie dożylnych preparatów żelaza pod postacią cukrzanu żelaza w dawce 300 mg lub glukonianu żelaza w dawce 250 mg co 3 miesiące.

**UWAGA:** Zgodnie z zaleceniami KDIGO podczas podawania pierwszej dawki dekstranu żelaza oraz 60 min po podaniu leku chory powinien być monitorowany i powinien znajdować się w miejscu, w którym zapewniona jest pełna dostępność sprzętu reanimacyjnego i wyszkolonego personelu. Sugeruje się również, aby podobne postępowanie zastosować przy podawaniu pierwszej dawki związków żelaza niezawierających dekstranu. Podawanie w wywiadach występowania reakcji alergicznych (w odniesieniu do jednego lub wielu leków) może ułatwić przewidzenie pojawienia się reakcji anafilaktycznej po zastosowaniu dożylnych preparatów żelaza.

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

#### LECZENIE CZYNNIKAMI STYMULUJĄCYMI ERYTROPEZĘ I INNYMI LEKAMI

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

## CZYNNIKI STYMULUJĄCE ERYTROPOEZĘ

Pierwszymi stosowanymi w praktyce ESAs były epoetyna alfa i epoetyna beta. Obie epoetyny mogą być podawane zarówno dożylnie (*i.v.*) jak i podskórnie (*s.c.*), a ich czas półtrwania wynosi około 6–8 godzin, co wymaga podawania 1–3 razy w tygodniu. W ostatnich latach pojawiły się na rynku preparaty biopodobne (*biosimilar*) do ESAs. Zaaprobowane przez *European Medicines Agency* (EMA) leki biopodobne mają podobną skuteczność oraz bezpieczeństwo jak produkty oryginalne, jednak ich struktura molekularna i właściwości fizykochemiczne różnią się w porównaniu z lekiem oryginalnym. W Europie dwie różne biopodobne molekuly epoetyny zostały zatwierdzone do leczenia i są produkowane pod następującymi nazwami: Retacrit®, Silapo®, Binocrit®, Hexal® i Abseamed®. Leki biopodobne posiadają bardzo zbliżone właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne jak leki oryginalne, lecz nie do końca poznany potencjał immunogeny [17]. Przeciwciała przeciw epoetyne mogą pojawić się po wszystkich ESAs, powikłanie w postaci aplazji czerwonych (PRCA, *red blood cell aplasia*) występuje bardzo rzadko, nie częściej niż w około 1 przypadku na 10 000 leczonych chorych. *European Medicines Agency* wymaga, aby stosowanie leków biopodobnych odbywało się pod szczególnym nadzorem farmakologicznym z obowiązkiem rejestrowania i zgłaszania powikłań.

Do długodziałających ESAs należy darbepoetyna alfa (Aranesp®), analog epoetyny alfa z dodatkowymi pięcioma aminokwasowymi i dwoma dodatkowymi łańcuchami wodorowęglanowymi. Lek podawany jest zarówno *s.c.* jak i *i.v.* z częstością od 1 × w tygodniu do nawet 1 × w miesiącu, co wynika z długiego czasu półtrwania (ponad 20 godz.) [18, 19]. U większości chorych Aranesp® podaje się 1 × w tygodniu lub 1 × na 2 tygodnie. Biologiczne efekty działania darbepoetyny alfa są takie jak epoetyn.

Kolejną cząsteczką o jeszcze dłuższym okresie działania jest glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta (Mircera®) [20]. Lek ten ma bardzo długi okres półtrwania wynoszący około 130 godzin [21]. Biologiczne efekty działania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta są takie jak epoetyn i darbepoetyny alfa [20].

## ROZPOCZYNANIE TERAPII ESAs — ZALECENIA KDIGO

Po rozpoznaniu niedokrwistości, zanim rozpocznie się terapię ESAs, powinno się

leczyć wszystkie dające się skorygować przyczyny niedokrwistości (włączając niedobór żelaza i stan zapalny). Rozpoczynając i utrzymując terapię ESAs, wskazane jest wyważenie pomiędzy potencjalnymi korzyściami (zmniejszenie liczby przetoczeń krwi i objawów niedokrwistości) a ryzykiem (tj. udar, zakrzepnięcie dostępu naczyniowego, nadciśnienie tętnicze).

Leczenie przy użyciu ESAs powinno być prowadzone ze szczególną ostrożnością u chorych z aktywną chorobą nowotworową (szczególnie gdy wyleczenie jest przewidywane), udarem mózgu lub nowotworem w wywiadzie.

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

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

**Stanowisko PTN: U chorych z PChN zaleca się unikanie spadku Hb  $<$  9 g/dl, czyli wskazane jest rozpoczynanie terapii ESAs, gdy Hb wynosi 9–10 g/dl. W przypadku wyższego stężenia Hb decyzja jest indywidualna w zależności od etapu PChN, QL i czynników ryzyka.**

## TERAPIA PODTRZYMUJĄCA Z ZASTOSOWANIEM ESAs — ZALECENIA KDIGO

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

Zaleca się niestosowanie ESAs, aby celowo podwyższać stężenie Hb  $>$  13 g/d.

**PTN przychyła się do stanowiska ERBP.**

## DAWKOWANIE ESAs — ZALECENIA KDIGO

Wstępna dawka ESAs powinna być ustalona indywidualnie, w zależności od stężenia Hb we krwi, masy ciała chorego oraz sytuacji klinicznej. Dostosowywanie dawki powinno być dokonywane na podstawie aktualnego stę-

▶▶Przed rozpoczęciem terapii ESAs należy leczyć wszystkie dające się wyrównać przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, stan zapalny). Rozpoczynając i utrzymując terapię ESAs, wskazane jest wyważenie pomiędzy potencjalnymi korzyściami (zmniejszenie liczby przetoczeń krwi i objawów niedokrwistości) a ryzykiem (udar, zakrzepnięcie dostępu naczyniowego, nadciśnienie tętnicze)◀◀

**Tabela 2.** Zalecane początkowe dawki czynników stymulujących erytropoezę

Epoetyna alfa, epoetyna beta	20–50 j.m./kg/mc. 3 × w tyg.
Darbepoetyna alfa	0,45 µg/kg/mc. 1 × w tyg.
Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta	0,6 µg/kg/mc. 1 × na 2 tyg. lub 1,2 µg/kg/mc. 1 × 4 tyg.

▶▶W czasie terapii inicjującej ESAs oznaczenie stężenia Hb we krwi powinno być wykonywane przynajmniej raz w miesiącu. U chorych z PChN dializowanych w czasie terapii podtrzymującej ESAs stężenie Hb powinno być oznaczane przynajmniej raz na 3 miesiące◀◀

▶▶Niedostateczna odpowiedź na ESAs polega na nieuzyskaniu wzrostu stężenia Hb we krwi po pierwszym miesiącu terapii przy zastosowaniu odpowiednich dawek ESAs w przeliczeniu na masę ciała. U takich chorych sugeruje się unikanie zwiększania dawki ESAs powyżej podwójnej wyliczonej dawki wyjściowej. Stanowisko KDOQI sugeruje najkrótszy, 2-miesięczny okres obserwacji, zanim definitywnie rozpozna się pierwotną niedostateczną odpowiedź na ESAs◀◀

żenia Hb we krwi, a także szybkości wzrostu stężenia Hb w trakcie podawania ESAs. Należy uwzględnić aktualną dawkę ESAs oraz stan kliniczny pacjenta. Sugeruje się raczej zmniejszanie dawki niż całkowite odstawianie ESAs, gdy obserwuje się zbyt szybki wzrost stężenia Hb w trakcie leczenia. Należy unikać częstych wahań stężeń Hb we krwi w trakcie leczenia ESAs. Szybkość wzrostu stężenia Hb we krwi po rozpoczęciu terapii ESAs powinna mieścić się w granicach 1–2 g/dl w czasie 4 tygodni, a wzrost > 2,0 g/dl jest niepożądany. Wielkość początkowej dawki ESAs wynika z jego rodzaju, a zmiana dawki powinna odbywać się w odstępach 4-tygodniowych zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (tab. 2).

Dawka ESAs powinna być poddana ponownej ocenie, jeśli:

- u pacjenta stwierdza się objawy niepożądane mogące mieć związek ze stosowaniem ESAs;
- pacjent cierpi na ostre lub przewlekłe schorzenia, które mogą być przyczyną niedostatecznej odpowiedzi na dotychczasową terapię (patrz zalecenie KDIGO: Brak odpowiedzi na terapię ESAs).

**Stanowisko PTN jest podobne.**

#### DRUGA PODAWANIA ESAs — ZALECENIA KDIGO

U pacjentów z PChN hemodializowanych (CKD 5HD) oraz leczonych za pomocą hemofiltracji lub hemodiafiltracji ESAs powinny być podawane *i.v.* lub *s.c.* U pacjentów z PChN niedializowanych (CKD ND) oraz leczonych metodą dializy otrzewnowej (CKD 5PD) ESAs powinny być podawane *s.c.*

Częstość podawania ESAs powinna być uzależniona od stopnia zaawansowania PChN, rodzaju terapii nerkozastępczej, przewidywanej skuteczności leczenia, tolerancji przez pacjenta i jego preferencji oraz od rodzaju ESAs. U chorych, u których przy podaniu *s.c.* występuje ból, wyniszczonych, z zaburzeniami krzepnięcia dopuszcza stosowanie ESAs drogą *i.v.*

**Stanowisko PTN jest podobne do KDIGO.**

#### RODZAJE ESAs — ZALECENIA KDIGO

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

**Stanowisko innych ekspertów, w tym PTN, jest podobne.**

#### OCENA ODPOWIEDZI NA ESAs ORAZ POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU UTRZYMUJĄCEGO SIĘ BRAKU ODPOWIEDZI NA ESAs — ZALECENIA KDIGO

##### Częstość monitorowania

W czasie terapii inicjującej ESAs oznaczenie stężenia Hb we krwi powinno być wykonywane przynajmniej raz w miesiącu. U chorych z PChN niedializowanych (CKD ND) w czasie terapii inicjującej badanie stężenia Hb powinno być wykonywane przynajmniej jeden raz w miesiącu. U chorych z PChN dializowanych (CKD 5D) w czasie terapii podtrzymującej ESAs stężenie Hb powinno być oznaczane przynajmniej raz na 3 miesiące.

Eksperti KDOQI zgadzają się generalnie z zaleceniami KDIGO i podkreślają, że w czasie terapii inicjującej oznaczenie stężenia Hb częstsze niż co 2 tygodnie nie jest uzasadnione ze względu na mało prawdopodobny wzrost stężenia Hb przed upływem tego okresu.

**Stanowisko innych ekspertów, w tym PTN, jest podobne.**

#### PIERWOTNIE NIEDOSTATECZNA ODPOWIEDŹ NA ESAs — ZALECENIA KDIGO

Niedostateczna odpowiedź na ESAs polega na nieuzyskaniu wzrostu stężenia Hb we krwi po pierwszym miesiącu terapii przy zastosowaniu odpowiednich dawek ESAs w przeliczeniu na masę ciała. U pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na ESAs sugeruje się unikanie zwiększania jego dawki powyżej podwojenia dawki wyjściowej, wyliczonej na podstawie masy ciała.

Stanowisko KDOQI sugeruje najkrótszy, 2-miesięczny okres obserwacji, zanim definitywnie rozpozna się u pacjenta pierwotną niedostateczną odpowiedź na ESAs. W tym okresie eksperci KDOQI sugerują ponowne poszukiwanie przyczyny nieskuteczności ESAs i w przypadku jej zidentyfikowania odpowiednie postępowanie.

**Eksperti PTN przychylają się do opinii KDOQI.**

## WTÓRNIENIEDOSTATECZNA ODPOWIEDŹ NA ESAs (UTRATA ODPOWIEDZI NA ESAs)

### — ZALECENIA KDIGO

Utrata odpowiedzi na ESAs rozpoznawana jest wówczas, gdy po okresie leczenia dawkami ESAs zapewniającym stabilne stężenie Hb we krwi pacjent wymaga 2-krotnego zwiększania dawki (o 50% w stosunku do wcześniej wystarczającej dawki) w celu utrzymania stabilnego stężenia Hb we krwi. U chorych z wtórną niedostateczną odpowiedzią na ESAs sugeruje się unikanie zwiększania dawki powyżej podwojonej dawki, przy której wcześniej uzyskano stabilne stężenie Hb we krwi.

**Stanowisko ekspertów PTN sugeruje nieprzekraczanie tygodniowej dawki 12 000 j.m. epoetyny i 40 µg darbepoetyny.**

## POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU NIEDOSTATECZNEJ ODPOWIEDZI NA ESAs

### — ZALECENIA KDIGO

Należy przeprowadzić postępowanie diagnostyczne zarówno w przypadku pierwotnej, jak i wtórnej niedostatecznej odpowiedzi na ESAs oraz leczyć chorego w zależności od konkretnej przyczyny braku reakcji na ESAs.

U chorych, którzy nadal nie odpowiadają na terapię ESAs, sugeruje się indywidualizację terapii, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko i ewentualne korzyści wynikające z:

- obniżenia stężenia Hb we krwi;
- kontynuowania podawania ESAs w celu utrzymania stężenia Hb, z uwzględnieniem wymaganych dawek ESAs;
- przetoczenia krwi.

**Stanowisko innych ekspertów, w tym PTN, jest podobne.**

## LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

### — ZALECENIA KDIGO

Rekomenduje się niewspomaganie terapii ESAs podawaniem androgenów. Rekomenduje się niewspomaganie terapii ESAs podawaniem: witaminy C, witaminy D, witaminy E, kwasu foliowego, L-karnityny i pentoksyfiliny.

**Stanowisko innych ekspertów, w tym PTN, jest podobne.**

## OCENA W KIERUNKU WYSTĘPOWANIA APLAZJI CZERWONOKRWINKOWEJ (PRCA)

### — ZALECENIA KDIGO

Należy przeprowadzić diagnostykę w sytuacji, gdy u pacjenta otrzymującego ESAs przez okres powyżej 8 tygodni dochodzi do:

- nagłego spadku stężenia Hb we krwi w tempie 0,5–1,0 g/dl w okresie jednego tygodnia

lub

- konieczności przetoczenia 1–2 jednostek krwi i
- gdy jednocześnie w morfologii krwi obwodowej liczba PLT i WBC jest prawidłowa i
- bezwzględna liczba retykulocytów wynosi poniżej 10 000/ml.

Rekomendowane jest zaprzestanie terapii ESAs u pacjenta, u którego wystąpiła zależna od przeciwciał przeciw erytropoetynie aplazja czerwonych krwinek.

## PRZETOCZENIA KRWI W LECZENIU NIEDOKRWISTOŚCI NERKOPOCHODNEJ

### ZALECENIA KDIGO I INNYCH GRUP EKSPERTÓW DOTYCZĄCE PRZETOCZEŃ KRWI W PChN

*Kidney Disease Improving Global Outcomes* odniosło się do zagadnień związanych z przetoczeniami krwi u chorych z PChN w 4 punktach [1]:

1. Przetoczeń należy unikać tam, gdzie to tylko możliwe, aby zmniejszyć zagrożenia związane z tą formą terapii.
2. Zalecenia dotyczące unikania przetoczeń powinny dotyczyć w sposób szczególny pacjentów będących kandydatami do przeszczepienia nerki ze względu na uczulający wpływ tej formy leczenia, mogący wpływać w przyszłości na szanse dobrego doboru immunologicznego narządu do przeszczepienia.
3. Istnieją szczególne sytuacje kliniczne, w których korzyści wynikające z przetoczenia krwi mogą przewyższać ryzyko z nim związane:
  - gdy leczenie ESAs jest nieskuteczne (np. w hemoglobinopatiach, uszkodzeniu szpiku kostnego, w oporności na ESAs);
  - gdy ryzyko stosowania ESAs przekracza spodziewane korzyści (np. u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową lub z przebyłym udarem mózgu).
4. Decyzja o przetoczeniu w sytuacji, gdy niedokrwistość nie ma charakteru nagłego, nie powinna być podejmowana na podstawie arbitralnie ustalonego stężenia hemoglobiny, lecz na podstawie objawów wywołanych niedokrwistością.

### STANOWISKO EKSPERTÓW EUROPEJSKICH

Eksperci skupieni w grupie ERBP, powołując się na wytyczne *the American Association of Blood Bank* (AABB) dotyczące przyjęcia bardziej restrykcyjnych wskazań do przetoczeń, zaproponowali, aby rozważyć przetocze-

▶▶ Utrata odpowiedzi na ESAs rozpoznawana jest wówczas, gdy po okresie leczenia dawkami ESAs zapewniającym stabilne stężenie Hb we krwi pacjent wymaga 2-krotnego zwiększania dawki (o 50% w stosunku do wcześniej wystarczającej dawki) w celu utrzymania stabilnego stężenia Hb we krwi◀◀

▶▶ Rekomendowane jest zaprzestanie terapii ESAs u pacjenta, u którego wystąpiła zależna od przeciwciał przeciw erytropoetynie aplazja układu czerwono-krwinkowego◀◀



▶▶ Przetoczenie krwi należy rozważyć u stabilnych hemodynamicznie, hospitalizowanych pacjentów z  $Hb \leq 7,0$  g/dl (i  $Hb \leq 8,0$  g/dl w okresie pooperacyjnym). W przypadku obecności chorób układu sercowo-naczyniowego należy rozważyć przetoczenie krwi u pacjenta hospitalizowanego przy  $Hb \leq 8,0$  g/dl oraz w przypadku wystąpienia objawów klinicznych niedokrwistości ◀◀

▶▶ Do najważniejszych powikłań związanych z przetaczaniem krwi należy zaliczyć reakcje anafilaktyczne, masywną, zagrażającą życiu hemolizę, inne reakcje hemolityczne, ostre uszkodzenie płuc związane z przetoczeniem, reakcje gorączkowe, pokrzywkę i inne odczyny skórne ◀◀

nie krwi u stabilnych hemodynamicznie, hospitalizowanych pacjentów z  $Hb \leq 7,0$  g/dl (i  $Hb \leq 8,0$  g/dl w okresie pooperacyjnym). Uznano, aby w przypadku obecności chorób układu sercowo-naczyniowego rozważyć przetoczenie krwi u pacjenta hospitalizowanego przy  $Hb \leq 8,0$  g/dl (oraz w przypadku wystąpienia objawów niedokrwistości). Eksperci ERBP zwrócili też szczególną uwagę na ryzyko związane z nadmiernym gromadzeniem żelaza u chorych, u których powtarzalne transfuzje byłyby podstawą terapii niedokrwistości. Wskazali także na fakt, że długotrwałe leczenie niedokrwistości za pomocą powtarzalnych przetoczeń oznacza, iż pacjenci przez większość czasu leczenia mają suboptymalne stężenie hemoglobiny i wysokie ryzyko przerostu lewej komory serca. Podobnie jak inne grupy ekspertów odnieśli się także do ryzyka immunizacji [2].

#### ZAGROŻENIA ZWIĄZANE Z PRZETOCZENIAMI KRWI

Do najważniejszych powikłań związanych z przetaczaniem krwi należy zaliczyć [1, 22–25]:

- reakcje anafilaktyczne (1 epizod na 20 000–50 000 jednostek krwi);
- masywna, zagrażająca życiu hemoliza (1/1 000 000–1 500 000 jednostek);
- inne reakcje hemolityczne (1/6000 jednostek);
- ostre uszkodzenie płuc związane z przetoczeniem (TRALI, *transfusion-related acute lung injury* — 1/5000–1/12 000 jednostek);
- reakcje gorączkowe (1/50–300 jednostek);
- pokrzywka i inne odczyny skórne (1/50–100 jednostek).

Częstość niezgodności ABO/Rh przy przetoczeniu ocenia się na 1/15 000–40 000 transfuzji. W związku ze znacznymi postępami we wczesnej diagnostyce zakażeń wirusowych u dawców krwi istotnie spadło ryzyko przeniesienia drogą transfuzji zakażeń krwiopochodnych. Ryzyko zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), wirusami zapalenia wątroby typu C i typu B ocenia się na odpowiednio 1 na 1,5–3 milionów przetoczeń, 1 na 1–2 milionów przetoczeń i 1 na 100–350 tys. przetoczeń. Mniej niż 0,1% preparatów krwi zawiera kontaminacje bakteryjne, natomiast ryzyko zgonu wywołanego posocznicą wtórną do przetoczenia ocenia się na 1 przypadek na milion przetoczeń [1, 23, 24]. Przy przetaczaniu dużych objętości preparatów krwiopochodnych może dojść do objętościowego przeciążenia układu

krążenia (powikłanie to jest określane jako TACO — *transfusion associated circulatory overload*). Zdarza się ono w około 4% przetoczeń. Choć nie ma na to danych obiektywnych, można przypuszczać, że pacjenci dializowani (z oligurią lub anurią) mogą być bardziej podatni na takie powikłanie. Powszechna praktyka przetaczania krwi podczas hemodializy pozwala uniknąć tego zjawiska przy „planowych” przetoczeniach; minimalizuje ona także ryzyko hiperkaliemii poprzetoczeniowej. Hiperkaliemia może być realnym zagrożeniem, zwłaszcza przy przetaczaniu choremu dializowanemu dużych ilości krwi — stężenie potasu w „świeżym” preparacie koncentratu krwinek czerwonych wynosi bowiem około 4 mmol/l, natomiast pod koniec okresu przechowywania może wzrosnąć nawet do 50 mmol/l. U chorych dializowanych racjonalny wydaje się wybór preparatów krótko przechowywanych, choć skuteczności takiego postępowania w zapobieganiu hiperkaliemii nie zweryfikowano w żadnym badaniu klinicznym [23].

Przetaczania krwi zalecane są w leczeniu niedokrwistości w chorobach nowotworowych, gdyż należy unikać podawania ESAs u pacjentów z chorobą nowotworową w wywiadach. Zdaniem ekspertów zwiększone ryzyko progresji chorób nowotworowych, a zwłaszcza powikłań zakrzepowo-zatorowych u osób z chorobą nowotworową leczonych ESAs udowodniono jedynie w przypadkach, w których dążono do uzyskania „wysokich” prawidłowych wartości  $Hb$  ( $> 13$  g/dl). Stąd można spotkać się ze stanowiskiem, że u chorych z wywiadem w kierunku choroby nowotworowej uznanej za wyleczoną, a nawet u pacjentów z aktywnym nowotworem wymagających licznych przetoczeń można stosować ESAs w dawce pozwalającej na osiągnięcie  $Hb$  w granicach 10 g/dl przy intensywnym monitorowaniu.

#### LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI U BIORCÓW PRZESZCZEPU NERKOWEGO

Niedokrwistość jest częstym powikłaniem u biorców nerki przeszczepionej, a częstość występowania tego zaburzenia zwiększa się wraz z pogarszającą się funkcją przeszczepu. Oprócz upośledzonej funkcji nerki drugą najważniejszą przyczyną niedokrwistości są długotrwałe stosowane leki immunosupresyjne. Niedokrwistość u biorców przeszczepu, podobnie jak u chorych z PChN, ma istotny wpływ na przebieg potransplantacyjny, zwłaszcza na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych, oraz

pogarsza jakość życia chorych. U chorych po przeszczepieniu nerki należy podjąć leczenie ESAs, po wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości i uzupełnieniu ewentualnych niedoborów żelaza. Wskazana jest również modyfikacja leczenia immunosupresyjnego.

## DEFINICJA

Pacjenci po zabiegu przeszczepienia nerki traktowani są jako grupa chorych z PChN. Definicja niedokrwistości zalecana przez WHO niekoniecznie jest właściwa dla pacjentów z PChN, według opublikowanego w 2013 roku stanowiska EBRP u chorych z PChN niedokrwistość u mężczyzn rozpoznaje się przy stężeniu Hb we krwi < 13,5 g/dl (< 13,2 g/dl u mężczyzn > 70. rż.), a u kobiet < 12,0 g/dl.

## EPIDEMIOLOGIA

Niedokrwistość jest częstym powikłaniem u biorców nerki przeszczepionej, według danych literaturowych występuje ona we wczesnym okresie po transplantacji u 45–72%, a w późnym u 30–50% pacjentów. Naturalny przebieg niedokrwistości cechuje się małym stężeniem Hb we krwi w pierwszym miesiącu po transplantacji (wczesna), a następnie poprawą w ciągu pierwszego roku. Częstość występowania niedokrwistości po przeszczepieniu nerki zwiększa się wraz z pogarszającą się funkcją przeszczepu. Przyczyny niedokrwistości stwierdzanej we wczesnym okresie po przeszczepieniu to anemia przed przeszczepieniem, okołoperacyjna utrata krwi, mała produkcja erytropoetyny spowodowana niezadowolającą jeszcze czynnością przeszczepu. Mechanizm niedokrwistości potransplantacyjnej występującej w późnym okresie (PTA, *posttransplant anemia*) jest bardziej złożony, wywołwany przez wiele nakładających się czynników (tab. 3) [26].

## PATOGENEZA

Uważa się, że główną przyczyną niedokrwistości potransplantacyjnej jest upośledzona czynność przeszczepionej nerki. Mechanizm PTA wiąże się z niedoborem endogennej erytropoetyny, podobnie jak w populacji pacjentów z PChN. Ocenia się, że u ponad 60% biorców przeszczepów występuje upośledzona czynność nerek [współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]. Wielu badaczy podkreśla jednak fakt, że niedokrwistości u biorców nerki nie można tłumaczyć jedynie upośledzoną funkcją nerek. Wykazano, że anemia

**Tabela 3.** Przyczyny niedokrwistości potransplantacyjnej

Starszy wiek biorcy i dawcy
Płeć żeńska
Utrata krwi
Hemoliza
Nowotwory
Zapalenie i stres oksydacyjny
Infekcje wirusowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>— Parvovirus B19</li> <li>— CMV</li> <li>— HHV 6</li> </ul>
Upośledzona czynność nerki przeszczepionej (GFR): <ul style="list-style-type: none"> <li>— ostra</li> <li>— przewlekła</li> </ul>
Niedobór żelaza: <ul style="list-style-type: none"> <li>— całkowity</li> <li>— czynnościowy (zapalenie, mocznicą)</li> </ul>
Niedobór witaminy B <sub>12</sub> , kwasu foliowego
Leki immunosupresyjne
Inhibitory ACE/ARBs
Inne leki (gancyklowir, trimetoprim/sulfametoksazol, lamiwudyna, interferon, rybawiryna)

CMV (*cytomegalovirus*) — wirus cytomegalii; HHV 6 (*human herpesvirus 6*) — ludzki herpeswirus typu 6; GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik przesączania kłębuszkowego; ACE (*angiotensin-converting-enzyme*) — konwertaza angiotensyny; ARBs (*angiotensin receptor blockers*) — blokery receptora dla angiotensyny

występowała 10-krotnie częściej u pacjentów po transplantacji (30,8%) w porównaniu z chorymi z PChN (3,4%) odpowiednio dobranymi pod względem płci, wieku i stadium PChN [27].

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

Oprócz upośledzonej funkcji nerki drugą najważniejszą przyczyną niedokrwistości po transplantacji są długotrwale stosowane leki immunosupresyjne (tab. 4).

## LECZENIE PTA

Leczenie ESAs należy podjąć po wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości i uzupełnieniu ewentualnych niedoborów żelaza. Wskazana jest modyfikacja leczenia immunosupresyjnego. Mimo odmienności populacji biorców przeszczepu nerki w wytycznych KDIGO *Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients* z 2009 roku zaleca się leczenie niedokrwistości w taki sam sposób jak w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek własnych [28]. Podkreśla się także fakt, że PTA występuje w przebiegu

▶▶ Niedokrwistość jest częstym powikłaniem u biorców nerki przeszczepionej. Najważniejszymi przyczynami niedokrwistości jest upośledzona czynność nerki przeszczepionej i długotrwale stosowane leki immunosupresyjne ◀◀

▶▶ Leczenie ESAs należy podjąć po wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości i uzupełnieniu ewentualnych niedoborów żelaza. Wskazana jest modyfikacja leczenia immunosupresyjnego ◀◀

**Tabela 4.** Leki immunosupresyjne, które mogą powodować niedokrwistość

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

przewlekłej choroby nerki przeszczepionej wcześniej i korekcja niedokrwistości może wymagać większych dawek ESAs ze względu na oporność związaną ze stosowanym leczeniem immunosupresyjnym [29, 30].

Dotychczas w jednym z opublikowanych badań z randomizacją chorych wykazano ko-

rzystny wpływ korekcji niedokrwistości na czynność nerki przeszczepionej.

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

## STRESZCZENIE

Polskie Towarzystwo Nefrologiczne przedstawia własne stanowisko dotyczące leczenia niedokrwistości w chorobach nerek na podstawie zaleceń przygotowanych przez ekspertów *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*, *European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)* i niektórych innych Towarzystw Nefrologicznych. Przedstawione stanowisko PTN dotyczy diagnostyki i leczenia niedokrwistości, w tym stosowania preparatów żelaza i czynników stymulujących erytropoezę (ESAs) u chorych na

przewlekłą chorobę nerek leczonych zachowawczo, leczonych dializami oraz u chorych po transplantacji nerki. Omówiono również przyczyny niedostatecznej odpowiedzi na stosowane leczenie oraz sposoby zmniejszenia oporności na podawanie ESAs. W publikacji przedstawiono także aktualne zalecenia dotyczące przetaczania krwi u chorych na przewlekłą chorobę nerek.

**Forum Nefrologiczne 2015, tom 8, nr 2, 110–121**

**Słowa kluczowe: niedokrwistość, przewlekła choroba nerek, erytropoetyna, czynniki stymulujące erytropoezę, żelazo, ferrytyna, przetaczanie krwi, transplantacja nerki**

## Piśmiennictwo

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes: KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease: Summary of recommendation statements. *Kidney Int.* 2012; 2 (supl. 2): 283–287.
2. Locatelli F., Barany P., Covic A. i wsp. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1346–1359.
3. Moist L.M., Troyanov S., White C.T. i wsp. Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for anemia in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62: 860–873.
4. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001.
5. Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. i wsp. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N. Engl. J. Med.* 1998, 339: 584–590.
6. KDOQI: IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37 (supl. 1): S182–S238.
7. Lindsay R.M., Burton J.A., Edward N. i wsp. Dialyzer blood loss. *Clin. Nephrol.* 1973; 1: 29–34.
8. Fernandez-Rodriguez A.M., Guindeo-Casasus M.C., Moleiro-Labarta T. i wsp. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 508–513.
9. Thomas D.W., Hincliffe R.F., Briggs C. i wsp. British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br. J. Haematol.* 2013; 161: 639–648.
10. Tessitore N., Solero G.P., Lippi G. i wsp. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 1416–1423.
11. Coyne D.W., Kapoian T., Suki W. i wsp. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: Results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated

- Ferritin (DRIVE) Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 975–984.
12. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 448–454.
  13. Hulthen L., Lindstedt G., Lunberg PA, Hallberg L. Effect of mild infection on serum ferritin concentration clinical and epidemiological implications. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1998; 52: 376–379.
  14. Cavil I. Iron status as measured by serum ferritin: the marker and its limitations. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 12–17.
  15. Ghoti H., Rachmilewitz E.A., Simon-Lopez R. i wsp. Evidence for tissue iron overload in long-term hemodialysis patients and the impact of withdrawing parenteral iron. *Eur. J. Haematol.* 2012; 89: 87–93.
  16. Rostoker G., Griuncelli M., Loridon C., Couprie R, Benmadi A. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: A MRI study. *Am. J. Med.* 2012; 125: 991–999.
  17. Schellekens H. Recombinant human erythropoietins, biosimilars and immunogenicity. *Journal of Nephrology.* 2008; 21: 497–502.
  18. Macdougall I.C., Gray S.J., Elston C. i wsp. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 2392–2395.
  19. Jadoul M., Vanrenterghem Y., Foret M., Walker R., Gray S.J. Darbepoetin alfa administered once monthly maintains haemoglobin levels in stable dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 898–903.
  20. Curran M.P., McCormack P.L. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta: a review of its use in the management of anaemia associated with chronic kidney disease. *Drugs* 2008; 68: 1139–1156.
  21. Macdougall I.C., Robson R., Opatrna C. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 1211–1215.
  22. Carson J.L., Grossman B.J., Kleinman S. i wsp. Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB\*. *Ann. Intern. Med.* 2012; 157: 49–58.
  23. Vincent J.L. Indications for blood transfusions: too complex to base on a single number? *Ann. Intern. Med.* 2012; 157: 71–72.
  24. Macdougall I.C., Obrador G.T. How important is transfusion avoidance in 2013? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1092–1099.
  25. Tanhehco Y.C., Berns J.S. Red blood cell transfusion risks in patients with end-stage renal disease. *Semin. Dial.* 2012; 25: 539–544.
  26. Winkelmayr W.C., Chandraker A. Posttransplantation anemia: management and rationale. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 49–55.
  27. Chadban S.J., Baines L., Polkinghorne K. i wsp. Anaemia after kidney transplantation is not completely explained by reduced kidney function. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 301–309.
  28. Kasiske B.L., Zeier M.G. KDIGO Clinical Practice Guideline for Care of Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (supl. 3): S97–S101.
  29. Krajowy Konsultant Medyczny w Dziedzinie Nefrologii z Grupą Ekspertów. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące leczenia niedokrwistości nerkopochodnej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; 14: 11–13.
  30. Rutkowski B., Więcek A., Durlik M. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące aktualnych problemów diagnostyki i terapii zaburzeń układu czerwono krwinkowego u pacjentów po przeszczepieniu nerki. *Forum Nefrologiczne* 2010; 3: 326–330.