

## Η χρήση της ερυθροποιητίνης στην αντιμετώπιση της αναιμίας της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας

(Εισήγηση σε στρογγυλό τραπέζι. 8ο Ετήσιο Συνέδριο  
Ι.Χ.Ε.Κ., Κέρκυρα 29 - 31 Ιανουαρίου, 1999)

**Ε. Κουλουρίδης**

**Δ/ντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού  
Γ.Ν.Ν. Κέρκυρας**

### Εισαγωγή

Η ερυθροποιητίνη αποτελεί την κατ' εξοχήν ορμόνη της ερυθροποίησης και αποσκοπεί στην διατήρηση της αναγκαίας μάζας ερυθρών αιμοσφαιρίων η οποία απαιτείται για την προσφορά ικανοποιητικής ποσότητας οξυγόνου στους ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού.

Πρόκειται για μία γλυκοπρωτεϊνή MB 39.000 daltons(1), η οποία παράγεται κατά κύριο λόγο στους νεφρούς και σε μικρότερη ποσότητα στο ήπαρ (<10 % της συνολικής παραγωγής). Ομόλογο ερέθισμα για την έκκριση της ορμόνης αποτελεί η υποξία, η οποία γίνεται αντιληπτή, στους νεφρούς και το ήπαρ, από ειδικούς αισθητήρες οξυγόνου (oxygen sensors), με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή mRNA της ερυθροποιητίνης και την ταχεία αύξηση της συγκέντρωσής της στο πλάσμα όπως συμβαίνει στην αναιμία.

Η κύρια δράση της ορμόνης συνίσταται στην προαγωγή της ωρίμανσης συγκεκριμένων πρόδρομων μορφών της ερυθράς σειράς στο μυελό των οστών όπως των BFU-E (Burst Forming Unit Erythroid) και CFU-E (Colony Forming Unit Erythroid), τα οποία μεταπίπτουν στην αμέσως επόμενη σειρά ωρίμανσης, την ερυθροβλάστη. Η απουσία της ορμόνης από το μικροπεριβάλλον του κυττάρου οδηγεί σε απόπτωση των συγκεκριμένων κυτταρικών σειρών και συνεπώς σε αναστολή της διαδικασίας ωρίμανσης της ερυθράς σειράς.

Ανασταλτική επίδραση στην δράση της ορμόνης ασκεί η παρουσία οιστρογόνων ενώ ευωδοτική επίδραση ασκούν τα ανδρογόνα και οι θυρεοειδικές ορμόνες.

Η προοδευτική καταστροφή του νεφρικού παρεγχύματος, όπως συμβαίνει στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη ικανότητα παραγωγής ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς. Η παρουσία αναιμίας στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι γνωστή από το 1836 χάρις στην εργασία του Richard Bright (Cases and observations: Illustrative of renal disease accompanied by the secretion of albuminous urine. Guy Hosp Rep 1:338, 1836).

Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει αρνητική σχέση μεταξύ των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού και της συγκέντρωσης ερυθροποιητίνης στο πλάσμα(2) καθώς επίσης ότι σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία η πτώση του αιματοκρίτη οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της ερυθροποιητίνης του ορού, ενώ σε άτομα με προϊούσα έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας αυτό το φαινόμενο αλληλεπίδρασης δεν παρατηρείται(3).

Η εφαρμογή της εξωνεφρικής κάθαρσης στην αντιμετώπιση του τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας χρονολογείται από το 1960. Η ανάγκη της εξωγενούς χορήγησης ερυθροποιητίνης για την αντιμετώπιση της αναιμίας η οποία συνοδεύει την πάθηση επισημάνθηκε, ήδη, από το 1961 (Hegstrom et al)(4).

Η απομόνωση του μορίου της ερυθροποιητίνης, σε καθαρή μορφή, επιτεύχθηκε από τους Miyake και

Goldwasser, το 1977, από τα ούρα ασθενών με απλαστική αναιμία(1). Η κλωνοποίηση του γονιδίου της ορμόνης έγινε από τους Lin et al το 1983(5) και σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα, το 1985, η ερυθροποιητίνη (Epoetin Alfa) ήταν διαθέσιμη για θεραπευτική χρήση, παρασκευασμένη με την μέθοδο του ανασυνδιασμένου DNA, από ωθηκικά κύτταρα μουξού (Chinese hamster). Η επίσημη άδεια για την θεραπευτική χορήγηση του φαρμάκου δόθηκε το 1988.

Από τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα, της ενδοφλέβιας χορήγησης της ορμόνης, στην αναιμία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, έγινε εμφανές ότι το 90 %, και πλέον, των ασθενών ανταποκρίνονται στην χορήγηση 200 IU/kg/week αυξάνοντας τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης τους σε 10-12 gr/dl(6).

Είναι γεγονός ότι η χρήση της ερυθροποιητίνης στην αντιμετώπιση της αναιμίας της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σηματοδότησε το τέλος μιας εποχής και την απαρχή μιας άλλης. Δεν είναι επομένως υπερβολή να θεωρήσωμε την πρό της ερυθροποιητίνης περίοδο και την μετά την ερυθροποιητίνη ως δύο ξεχωριστές περιόδους με εντελώς διαφορετική προσέγγιση και αντιμετώπιση των προβλημάτων της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, αφού είναι γνωστό ότι η ποιότητα ζωής των ασθενών, η ικανότητα για σωματική άσκηση, η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, η ανοσοποιητική τους κατάσταση και η αιμοστατική ικανότητα βελτιώθηκαν σημαντικά.

#### **Βασικές αρχές στην χορήγηση ερυθροποιητίνης**

Η χορήγηση της ερυθροποιητίνης στην αναιμία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας αποτελεί απόλυτη ένδειξη του φαρμάκου, δεδομένου ότι η αναιμία που συνοδεύει την νόσο οφείλεται, μεν, σε περισσότερους από έναν παράγοντες, όμως, η κυριότερη αιτία της είναι η έλλειψη της ορμόνης.

Η αναιμία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας είναι νορμόχρωμη, νορμοκυτταρική και εμφανίζεται πολύ ενωρίς κατά την διαδρομή της νόσου σε επίπεδα κρεατινίνης  $\sim 2$  mg/dl η όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) πέσει κάτω από 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> επιφανείας σώματος(7).

Προϊούσης της νόσου η βαρύτητα της αναιμίας εξελίσσεται σε επίπεδα αιμοσφαιρίνης τα οποία μπορεί να φθάσουν τα 7 gr/dl, στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, ενώ ανεφρικά άτομα παρουσιάζουν επίπεδα αιμοσφαιρίνης μέχρι 4 gr/dl, εάν αφαιθούν χωρίς μετάγγιση(8).

Οι φυσιολογικές διαδικασίες προσαρμογής του οργανισμού των ασθενών σ' αυτό τον βαθμό αναιμίας περιλαμβάνουν την αύξηση της συγγένειας της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο, την αύξηση της καρδιακής παροχής και την ανακατανομή του αίματος από την επιφάνεια του σώματος προς τα ζωτικά όργανα.

Αποτέλεσμα των ανωτέρω είναι η αύξηση του καρδιακού έργου και η βαθμιαία εγκατάσταση υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας η οποία αποτελεί ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα θνησιμότητας για τους ασθενείς αυτούς(9). Έχει αποδειχθεί ότι το 50 % των θανάτων των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση οφείλεται σε καρδιαγγειακά επισό-

δεια, ενώ η ισχαιμία του μυοκαρδίου και το πνευμονικό οίδημα αποτελούν αιτίες νοσηλείας στο νοσοκομείο του 10 % των εν λόγω ασθενών κατ' έτος(10).

Τιμές αιμοσφαιρίνης  $< 8$  gr/dl αποτελούν παράγοντα αυξημένης θνησιμότητας, ανεξάρτητο από την ηλικία, την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, ισχαιμίας μυοκαρδίου, υπολευκωματιναιμίας και αρτηριακής υπέρτασης ενώ η πρόγνωση βελτιώνεται για τιμές αιμοσφαιρίνης  $> 10$  gr/dl(11).

Από τα ανωτέρω συμπεραίνεται ότι επιβάλλεται η διόρθωση της αναιμίας η οποία συνοδεύει την νεφρική ανεπάρκεια και η οποία απαντάται στους αρρώστους υπό αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση, προ-τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας και λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων.

Πάρα ταύτα όμως το κλινικό όφελος που προκύπτει από την αύξηση του αιματοκρίτη με την χορήγηση ερυθροποιητίνης δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένο, δεδομένου ότι τα ίδια επίπεδα αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης μπορούν να επιτευχθούν και με άλλα μέσα, όπως για παράδειγμα συχνές μεταγγίσεις αίματος, χορήγηση σιδήρου, βιταμινών και ανδρογόνων.

Ο αντίλογος στην παραπάνω διαπίστωση είναι ότι οι συχνές μεταγγίσεις αίματος οδηγούν σε υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο, στην μετάδοση αιματογενών νοσημάτων και το σημαντικότερο σε αλο-ευαισθητοποίηση. Επίσης η χορήγηση ανδρογόνων δημιουργεί, γενικότερο, πρόβλημα ηπατοτοξικότητας και ανδροποίησης στις γυναίκες. Επί πλέον η διόρθωση της αναιμίας με ερυθροποιητίνη παρέχει την δυνατότητα ελεγχόμενης ανόδου του αιματοκρίτη σε προδιαγεγραμμένα επίπεδα και την διατήρησή του σε σταθερή βάση, σε αντίθεση με την διαλείπουσα χορήγηση μεταγγίσεων αίματος(12).

Μετά τα πρώτα αποτελέσματα της θεραπευτικής εφαρμογής της ερυθροποιητίνης διαπιστώθηκε, αφ' ενός μεν, ότι δεν ανταποκρίνονται επαρκώς όλοι οι άρρωστοι στην χορήγηση της ορμόνης (φαινόμενο αντίστασης στην δράση της ορμόνης) αφ' ετέρου δε ότι το υψηλό κόστος θεραπείας δημιούργησε προβλήματα χρηματοδότησης από τους ασφαλιστικούς οργανισμούς οι οποίοι καλύπτουν τις δαπάνες της αιμοκάθαρσης. Το γεγονός αυτό αναγκάζει τον γιατρό να επιλέγει την θεραπευτική προσέγγιση του αρρώστου με γνώμονα το καλλίτερο δυνατό αποτέλεσμα με το μικρότερο δυνατό κόστος.

Εξ αιτίας των ανωτέρω δημιουργήθηκε η ανάγκη θέσπισης συγκεκριμένων οδηγιών, βασισμένων σε αποδείξεις (evidence-based), οι οποίες να δίνουν απαντήσεις σε όλα τα ερωτήματα που προέκυψαν από την μέχρι σήμερα εμπειρία της εφαρμογής του φαρμάκου στην κλινική πράξη.

Τα ερωτήματα που δημιουργήθηκαν είναι: Σε ποιους αρρώστους πρέπει να χορηγείται το φάρμακο, σε ποια δόση, πώς πρέπει να χορηγείται, ποιοι παράγοντες επηρεάζουν την ανταπόκριση στο φάρμακο, ποιος είναι ο στόχος της θεραπείας και ποιες είναι οι παρενέργειες από την χορήγησή του.

Η αντικειμενικότερη μελέτη η οποία επιχειρεί να δώσει απάντηση στα παραπάνω ερωτήματα είναι αυτή η οποία σχεδιάστηκε και ολοκληρώθηκε από την National Kidney Foundation (NKF) της Αμερικής,

και είναι γνωστή διεθνώς, με το όνομα DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiative).

Η μελέτη αυτή άρχισε το 1995, ολοκληρώθηκε το 1997 και περιελάμβανε τέσσερα αντικείμενα: 1. Την επάρκεια αιμοκάθαρσης, 2. Την επάρκεια της περιτοναϊκής κάθαρσης, 3. Την αγγειακή προσπέλαση των αρρώστων τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας και 4. Την αντιμετώπιση της αναιμίας της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Από πλευράς μεθοδολογίας και αποτελέσματος αποτελεί υπόδειγμα προσπάθειας στην διατύπωση βασικών αρχών, ως προς την αντιμετώπιση σύγχρονων διαγνωστικών και θεραπευτικών προβλημάτων της ιατρικής πράξης, βασισμένων σε αποδείξεις (evidence based medicine). Η ομάδα εργασίας περιέλαβε 1.200 ειδικούς και ασθενείς, οι οποίοι ανασκόπησαν περισσότερα από 11.000 άρθρα της διεθνούς βιβλιογραφίας και κατέληξαν στην διατύπωση περισσότερων από 114 κλινικών οδηγιών. Τα αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν στο περιοδικό της NKF, American Journal of Kidney Diseases, Oct. 1997; 30 (Suppl. 3): S150-S240 και ευρίσκονται επίσης καταχωρημένα στο Internet στην διεύθυνση: <http://www.kidney.org/doqi/doqi/index.html>.

#### **Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της αναιμίας της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας**

Σύμφωνα με τις αρχές της μελέτης DOQI οι άρρωστοι που πάσχουν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο και θεραπεία για την αναιμία τους όταν ο αιματοκρίτης είναι κατώτερος από 33 % και η αιμοσφαιρίνη λιγότερη από 11 gr/dl, εφ' όσον πρόκειται για γυναίκες πριν την εμμηνοπαυση ή για όλους τους αρρώστους πριν από την ήβη. Οι ανάλογες παράμετροι που ισχύουν για ενήλικες άνδρες, και γυναίκες μετά την εμμηνοπαυση, είναι: αιματοκρίτης < 37 % και αιμοσφαιρίνη < 12 gr/dl.

Ο έλεγχος της αναιμίας πρέπει να περιλαμβάνει προσδιορισμό του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης, προσδιορισμό των δεικτών των ερυθρών αιμοσφαιρίων, μέτρηση των δικτυοερυθροκυττάρων, προσδιορισμό του σιδήρου ορού, την ολική δεσμευτική ικανότητα σιδήρου (TIBC), το ποσοστό κορεσμού της σιδηροφιλίνης (TSAT), προσδιορισμό της φερριτίνης του ορού και έλεγχο για απώλεια αίματος στα κόπρανα (guaiac test).

Ο σχολαστικός προσδιορισμός της επάρκειας σιδήρου των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια θεωρείται θεμελιώδους σημασίας επειδή οι άρρωστοι αυτοί παρουσιάζουν έλλειψη σιδήρου σε ποσοστό που κυμαίνεται από 25 - 37.5 % και η διόρθωση του ελλείματος οδηγεί σε βελτίωση της αναιμίας(13). Πέραν τούτου όμως είναι γνωστό ότι η διαδικασία της αιμοποίησης απαιτεί την παρουσία δύο παραγόντων: σιδήρου και ερυθροποιητίνης, γι' αυτό και η συχνότερη αιτία αντίστασης στην δράση της ερυθροποιητίνης είναι η έλλειψη σιδήρου.

Αφού ολοκληρωθεί ο έλεγχος της αναιμίας και διαπιστωθεί ότι οφείλεται σε έλλειψη ενδογενούς ερυθροποιητίνης, όπως αυτή απαντάται στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια προ-τελικού σταδίου, στο τελικό στάδιο υπό αιμοκάθαρση, στην περιτοναϊκή κάθαρση και στους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων

που ευρίσκονται σε κατάσταση χρόνιας απόρριψης ή στην πρώιμη φάση της μεταμόσχευσης πριν την ανάληψη πλήρους δραστηριότητας του μοσχεύματος, τότε ενδείκνυται η χορήγηση ερυθροποιητίνης.

Ένα ερώτημα το οποίο παραμένει αναπάντητο μέχρι σήμερα είναι μέχρι ποιο επίπεδο αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης (Ht/Hb) θα επιχειρηθεί η διόρθωση της αναιμίας. Θεωρητικά, εφ' όσον παρέχεται η δυνατότητα, με την χορήγηση της ερυθροποιητίνης είναι δυνατή η διόρθωση της αναιμίας σε επίπεδα Ht/Hb τα οποία να μην απέχουν από το φυσιολογικό.

Πάρα πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η αύξηση του Ht σε επίπεδα που κυμαίνονται μεταξύ 30 και 36 % συμβάλλει στην βελτίωση της χρησιμοποίησης οξυγόνου, στην καλλίτερη λειτουργία του μυϊκού συστήματος, την βελτίωση των νοητικών και ηλεκτροφυσιολογικών λειτουργιών του εγκεφάλου, της καρδιακής λειτουργίας, της σεξουαλικής δραστηριότητας και της ποιότητας ζωής των νεφροπαθών.

Η διαπίστωση αυτή είχε ως αποτέλεσμα να θεσπισθούν τιμές αιματοκρίτη 30-36 % και αιμοσφαιρίνης 10-12 gr/dl ως ο ενδεικνυόμενος στόχος της θεραπείας της αναιμίας, η οποία συνοδεύει την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, με εξωγενή χορήγηση ερυθροποιητίνης.

Τα ανωτέρω επίπεδα έχουν γίνει διεθνώς αποδεκτά όπως π.χ. από την FDA (Food and Drug Administration) των Η.Π.Α. και τον Ε.Ο.Φ. (Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων) της χώρας μας. Ορισμένες μάλιστα χώρες όπως οι ΗΠΑ δεν χρηματοδοτούν την χορήγηση ερυθροποιητίνης για επίπεδα αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης πάνω από αυτά που αναφέρθηκαν.

Επειδή κατά καιρούς έχει διατυπωθεί η θεωρητική άποψη ότι η άνοδος του αιματοκρίτη σε φυσιολογικά επίπεδα θα ήταν δυνατόν να μειώσει ακόμα περισσότερο την νοσηρότητα και θνησιμότητα των αρρώστων που πάσχουν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, επιχειρήθηκε η διενέργεια τέτοιων μελετών σε αρρώστους υπό αιμοκάθαρση και συνοδό παρουσία καρδιακής νόσου, η πρόγνωση της οποίας σαφώς επιβαρύνεται από την παρουσία της αναιμίας.

Μία τέτοια μελέτη, η οποία χρηματοδοτήθηκε από την εταιρεία Amgen, συμπεριέλαβε 1.200 αρρώστους υπό αιμοκάθαρση και βεβαιωμένη καρδιακή νόσο. Οι άρρωστοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, μία ομάδα στην οποία χορηγήθηκε ερυθροποιητίνη με στόχο την άνοδο του αιματοκρίτη στο 30±3 % και μία ομάδα με στόχο αιματοκρίτη το 42±3 %. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα επειδή διαπιστώθηκε ότι η ομάδα των αρρώστων με υψηλό αιματοκρίτη (42±3 %) παρουσίασε αυξημένη συχνότητα εμφραγμάτων μυοκαρδίου και αιφνιδίων θανάτων σε σχέση με την ομάδα αρρώστων με χαμηλό αιματοκρίτη (30±3 %)(14).

#### **Επάρκεια σιδήρου του οργανισμού**

Αφού διαπιστωθεί η ανάγκη της εξωγενούς χορήγησης ερυθροποιητίνης, για την διόρθωση της αναιμίας, επιβάλλεται στην συνέχεια ο ακριβής προσδιορισμός της επάρκειας σιδήρου του οργανισμού δεδομένης της σπουδαιότητας του ιχνοστοιχείου στην διαδικασία αιμοποίησης.

Από τα στοιχεία της μελέτης DOQI διαπιστώθηκε

ότι σε σύνολο 2.613 ασθενών, στις ΗΠΑ, το 50 % παρουσίαζαν σιδηροπενία (κορεσμός σιδηροφιλίνης <20 % και επίπεδα φερριτίνης ορού <200 ng/ml) με αποτέλεσμα ο μέσος αιματοκρίτης να είναι στο επίπεδο του 30.2 %, και το 43 % των αρρώστων να παρουσιάζει τιμές αιματοκρίτη < 30 % (15).

Οι άρρωστοι που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση παρουσιάζουν αυξημένες απώλειες αίματος, 15-25 ml ολικού αίματος ανά αιμοκάθαρση (60 ml την εβδομάδα), οι οποίες οφείλονται στην παραμονή αίματος στο φίλτρο αιμοκάθαρσης και τις γραμμές σύνδεσης καθώς επίσης και στις αιμοληψίες για διαγνωστικούς λόγους. Επί πλέον η φυσιολογική απώλεια σιδήρου από το πεπτικό ανέρχεται σε 1 mg την ημέρα.

Γυναίκες που παρουσιάζουν έμμηνο ρύση, άρρωστοι που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις για αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες ή παρουσιάζουν απώλεια αίματος από το πεπτικό υποκείμενα σε ακόμα μεγαλύτερες απώλειες. Υπολογίζεται ότι η συνολική απώλεια σιδήρου κατά την διάρκεια ενός έτους ανέρχεται σε 2 γραμμάρια, απώλειες όμως της τάξης των 6-8 gr έχουν περιγραφεί. Ένας άρρωστος που ευρίσκεται σε αιμοκάθαρση χάνει περίπου 400-500 mg σιδήρου σε διάστημα 100 ημερών (16).

Ο υπολογισμός της συνολικής ποσότητας σιδήρου που απαιτείται για την διόρθωση της αναιμίας ενός ασθενούς γίνεται ως εξής:

Είναι γνωστό ότι ο όγκος αίματος ισούται με το 8% του σωματικού βάρους, επομένως ένας άρρωστος βάρους 70 Kg θα έχει όγκο αίματος 5.6 Lt, εάν ο άρρωστος έχει Ht 25 %, τότε ο όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων του (RBC volume) είναι:  $5.600 \times 25 \% = 1.400 \text{ ml}$ . Σε επίπεδο Ht 35 % ο άρρωστος θα έχει RBC volume:  $5.600 \times 35 \% = 2.000 \text{ ml}$ . Για να ανέλθει, επομένως, ο αιματοκρίτης από το 25 στο 35 % πρέπει ο άρρωστος να συνθέσει 600 ml ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Δεδομένου ότι 1 ml ερυθρών αιμοσφαιρίων απαιτεί για την σύνθεσή του 1 mg σιδήρου, ο συγκεκριμένος ασθενής χρειάζεται 600 mg σιδήρου για την άνοδο του Ht στο 35 %, επί πλέον θα χρειαστεί 400-500 mg για να αναπληρώσει τις απώλειες που περιγράφηκαν παραπάνω.

Η ιδεώδης εκτίμηση της κατάστασης σιδήρου στον οργανισμό ενός αρρώστου που πάσχει από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια θα έπρεπε να μας πληροφορεί για το κατά πόσον ο άρρωστος διαθέτει ικανοποιητική ποσότητα σιδήρου η οποία να του επιτρέπει την άνοδο και διατήρηση του Ht στο 33-36 % και της Hb στα 11-12 gr/dl, καθώς επίσης και για την πιθανότητα περίσσειας σιδήρου στον οργανισμό του. Τέτοια δοκιμασία όμως δεν υπάρχει στην διάθεσή μας και γι αυτό η εκτίμηση της επάρκειας σιδήρου γίνεται με τον προσδιορισμό της φερριτίνης του ορού και του κορεσμού της σιδηροφιλίνης (τρανσφερρίνης).

Τα επίπεδα της φερριτίνης του ορού υποδηλώνουν την ποσότητα σιδήρου ο οποίος ευρίσκεται αποθηκευμένος στα κύτταρα του ΔΕΣ και τα κύτταρα του βλενογόνου του εντέρου. Ο σίδηρος ο οποίος είναι συνδεδεμένος με την φερριτίνη δεν είναι άμεσα προσπελάσιμος από τα κύτταρα του μυελού κατά την διαδικασία της αιμοποίησης, επί

πλέον τα επίπεδα της φερριτίνης αυξάνονται σε καταστάσεις οξείας φλεγμονής (acute phase reactant) χωρίς αυτό να σημαίνει και αύξηση των αποθεμάτων σιδήρου του οργανισμού.

Ο κορεσμός της τρανσφερρίνης προσδιορίζει την ποσότητα σιδήρου η οποία είναι άμεσα προσπελάσιμη από τα αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού (λειτουργικός σίδηρος) και υπολογίζεται από τον τύπο: Κορεσμός σιδηροφιλίνης (TSAT) = σίδηρος ορού  $\times 100$  / ολική δεσμευτική ικανότητα σιδήρου (TIBC).

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι ευρίσκονται υπό θεραπεία με ερυθροποιητίνη, τιμές φερριτίνης < 100 ng/ml και TSAT <20 % θεωρούνται ενδεικτικές σιδηροπενίας (17,18).

Συνήθη προβλήματα στην κλινική πράξη αποτελούν η διάκριση μεταξύ απόλυτης σιδηροπενίας και λειτουργικής έλλειψης σιδήρου. Στην πρώτη περίπτωση τα επίπεδα φερριτίνης είναι < 100 ng/ml και ο κορεσμός τρανσφερρίνης < 20 %, στην δεύτερη περίπτωση τα επίπεδα φερριτίνης είναι > 100 ng/ml και ο κορεσμός τρανσφερρίνης <20 %.

Άλο πρόβλημα είναι η διάκριση μεταξύ λειτουργικής έλλειψης σιδήρου και μειωμένης χρησιμοποίησης σιδήρου φλεγμονώδους αιτιολογίας οπότε και διαπιστώνεται η παρουσία TSAT < 20 % και επίπεδα φερριτίνης 100-700 ng/ml. Σ' αυτή την περίπτωση βοηθάει ο επανειλημένος προσδιορισμός των επιπέδων φερριτίνης και TSAT όπου παρατηρείται απότομη αύξηση των επιπέδων της φερριτίνης και μείωση της TSAT. Επί αμφιβολίας συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου (50-100 mg ανά εβδομάδα) για δέκα συνεχείς δόσεις.

Επειδή η κατάσταση σιδήρου θεωρείται θεμελιώδους σημασίας για την ανταπόκριση των αρρώστων στην εξωγενή χορήγηση ερυθροποιητίνης συνιστάται η εξής τακτική: α) Τα επίπεδα φερριτίνης του ορού πρέπει να διατηρούνται πάνω από 100 ng/ml, ανώτερο όριο δεν έχει προσδιοριστεί. β) Ο κορεσμός τρανσφερρίνης πάνω από 20 %. γ) Το ποσοστό υπόχρωμων ερυθρών αιμοσφαιρίων, στο περιφερικό αίμα, κάτω από 10 % και δ) ο προσδιορισμός της επάρκειας σιδήρου πρέπει να γίνεται ανά μήνα στην αρχή της θεραπείας και ανά 2 -3 μήνες στην συνέχεια (19).

### Τρόπος χορήγησης του σιδήρου

Παρά το γεγονός ότι οι άρρωστοι που πάσχουν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια δεν παρουσιάζουν διαφορά στην απορρόφηση σιδήρου από το πεπτικό, σε σχέση με τους φυσιολογικούς, έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση σιδήρου *ros* δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών των αρρώστων που υποβάλλονται σε θεραπεία με ερυθροποιητίνη (20,21).

Η ημερήσια χορήγηση *ros* 200 mg στοιχειακού σιδήρου δεν επαρκεί για να καλύψει τις απώλειες σιδήρου κατά την αιμοκάθαρση αλλά και ούτε την αυξημένη ανάγκη που προκύπτει από την χορήγηση της ερυθροποιητίνης.

Η αύξηση της απορρόφησης σιδήρου από το πεπτικό δεν είναι δυνατή επειδή αυτή είναι αντιστρόφως ανάλογη των αποθεμάτων σιδήρου

στον οργανισμό, επομένως η διατήρηση επιπέδων φερριτίνης  $>100$  ng/ml και TSAT  $> 20$  %, προκειμένου να εξασφαλιστεί ικανοποιητική ερυθροποίηση, αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την απορρόφηση σιδήρου από το έντερο. Επίσης η μη συμμόρφωση των αρρώστων στην σωστή λήψη των σκευασμάτων σιδήρου αποτελεί σοβαρό λόγο αποτυχίας της θεραπείας.

Παρά ταύτα όμως ένα μικρό ποσοστό αρρώστων που ευρίσκονται σε αιμοκάθαρση, αυτοί που υποβάλλονται σε περιτοναϊκές πλύσεις καθώς και οι πρό-τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας είναι δυνατόν να διατηρήσουν ικανοποιητική επάρκεια σιδήρου κατόπιν χορήγησης από του στόματος.

Η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου αποτελεί την μέθοδο εκλογής στην αποκατάσταση θετικής ισορροπίας σιδήρου για επαρκή αιμοποίηση των αρρώστων που υποβάλλονται σε θεραπεία με ερυθροποιητίνη.

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου είναι σε θέση να αυξήσει τα επίπεδα του αιματοκρίτη ακόμα και χωρίς την χορήγηση ερυθροποιητίνης, αν και όχι στα επιθυμητά επίπεδα, αναμφίβολα όμως βελτιώνει την ανταπόκριση στην θεραπεία και μειώνει σημαντικά τις απαιτούμενες δόσεις του φαρμάκου(22,23).

Το πρωτόκολλο ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου, για τους ενήλικες αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, που προτείνεται από την ομάδα μελέτης αναιμίας της DOQI, είναι: 100 mg δεξτρανικού σιδήρου σε κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης για δέκα αιμοκαθάρσεις (σύνολο 1000 mg σιδήρου). Για θεραπεία συντήρησης συνιστάται η χορήγηση 25-100 mg σιδήρου ανά εβδομάδα για δέκα συνεχείς εβδομάδες και μέτρηση των επιπέδων φερριτίνης και κορεσμού τρανσφερίνης μετά δύο εβδομάδες από την διακοπή της θεραπείας.

Οι μετρήσεις αυτές πρέπει να επαναλαμβάνονται ανά τρίμηνο και επαναχορήγηση της ίδιας δόσης όταν απαιτείται. Δεν έχει προκύψει διαφορά στην θεραπευτική ανταπόκριση σε διαφορετικά σκευάσματα σιδήρου (δεξτρανικός, γλυκονικός, φουμαρικός κ.λ.π.).

Επειδή η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου μπορεί να προκαλέσει σοβαρή πτώση της αρτηριακής πίεσης (0.65 % στον γενικό πληθυσμό, 0.7 % σε αρρώστους τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας) καθώς και κοιλιακές κράμπες η διάρροιας πρέπει η χορήγηση να γίνεται σε τέτοιο ρυθμό ώστε η ποσότητα εγχεομένου σιδήρου να μην υπερβαίνει την δεσμευτική ικανότητα της σιδηροφυλλίνης του ορού ούτως ώστε να μην υπάρχει ελεύθερος σίδηρος στον ορό ο οποίος είναι ιδιαίτερα τοξικός. Έχει βρεθεί ότι η έγχυση 62.5 mg στοιχειακού σιδήρου, κατά την διάρκεια μίας τετράωρης αιμοκάθαρσης, προλαμβάνει την εμφάνιση τέτοιων συμβαμάτων(24).

#### Τρόπος χορήγησης και δόση ερυθροποιητίνης

Αποτελεί πλέον τεκμηριωμένη γνώση ότι η υποδόρια (SC) χορήγηση της ερυθροποιητίνης έχει καλλίτερα φαρκοδυναμικά και θεραπευτικά αποτελέσματα από την ενδοφλέβια (IV) χορήγηση, παρά το γεγονός ότι κατά την υποδόρια χορήγηση η

βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου μειώνεται κατά 20 %(25,26).

Η υποδόρια χορήγηση της ερυθροποιητίνης επιτυγχάνει υψηλότερες συγκεντρώσεις στο αίμα, απ' ότι η ενδοφλέβια, οι οποίες διατηρούνται για 36 - 96 ώρες μετά την χορήγηση του φαρμάκου. Ο προσδιορισμός των συγκεντρώσεων του φαρμάκου "κάτω από την καμπύλη" (Area Under the Curve) για την ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση έδειξε 15.5 και 32.3 IU/h/ml αντίστοιχα(27).

Κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η υποδόρια χορήγηση της ορμόνης μπορεί να επιφέρει το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα μειώνοντας την δόση κατά 15 εως και 50 % σε σχέση με την ενδοφλέβια(28).

Η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση δεν συνιστάται επειδή η παρουσία των υγρών της περιτοναϊκής πλύσης αραιώνει πολύ την συγκέντρωση της ορμόνης παρεμποδίζοντας σημαντικά την απορρόφησή της. Σε περιπτώσεις όπου επιβάλλεται η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση, όπως παιδιά με CAPD, τότε καλόν είναι να χορηγείται σε "στεγνό" περιτόναιο η αραιωμένη σε 50 ml υγρού περιτοναϊκής πλύσης.

Η συχνότητα χορήγησης του φαρμάκου πρέπει να είναι 2-3 φορές την εβδομάδα, η καθημερινή χορήγηση δεν έχει αποδειχθεί ότι υπερτερεί σε σχέση με την διαλείπουσα. Η θέση της χορήγησης πρέπει να αλλάζει κάθε φορά και μπορεί να χορηγείται στον δελτοειδή, στους μηρούς ή στην κοιλιακή χώρα.

Η αρχική δόση της ερυθροποιητίνης, εφ' όσον πρόκειται για υποδόρια χορήγηση, πρέπει να είναι 80-120 IU/Kg/week (6.000 IU ανά εβδομάδα) κατανεμημένη σε δύο ή τρεις δόσεις. Παιδιά ηλικίας κάτω των πέντε ετών απαιτούν μεγαλύτερες δόσεις: 300 IU/Kg/week. Εάν η έναρξη της θεραπείας είναι η ενδοφλέβια χορήγηση τότε η συνιστώμενη δοσολογία είναι 120-180 IU/Kg/week (9.000 IU ανά εβδομάδα) χορηγούμενη σε τρεις δόσεις.

Ο ρυθμός ανόδου του αιματοκρίτη πρέπει να είναι μία ποσοστιαία μονάδα ανά εβδομάδα και ο τελικός αιματοκρίτης "στόχος" πρέπει να επιτυγχάνεται σε χρονικό διάστημα 2-4 μηνών, όσος δηλαδή είναι και ο χρόνος ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια(29).

Επειδή η ανταπόκριση των αρρώστων στην χορήγηση της ερυθροποιητίνης δεν μπορεί να προβλεφθεί συνιστάται ο έλεγχος του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης ανά μία εως δύο εβδομάδες, στην αρχή της θεραπείας η κάθε φορά που επιχειρείται αύξηση η μείωση της δόσης. Αφού επιτευχθεί ο στόχος της θεραπείας και τιτλοποιηθεί η δόση της ερυθροποιητίνης τότε ο έλεγχος του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης πρέπει να γίνεται κάθε τέσσερις εβδομάδες.

#### Ανεπαρκής ανταπόκριση και αντίσταση στην δράση της ερυθροποιητίνης.

Είναι γνωστό ότι δεν ανταποκρίνονται όλοι οι άρρωστοι με τον ίδιο τρόπο στην χορήγηση ερυθροποιητίνης ένα μικρό ποσοστό απαιτεί μεγαλύτερες δόσεις και παρατεταμένο χρονικό διάστημα για να ανταποκριθεί. Παρά ταύτα το 5 % των αρρώστων δεν ανταποκρίνεται στην χορήγηση της

ορμόνης και τότε ομιλούμε για αντίσταση στην δράση της ερυθροποιητίνης.

Ενας, μάλλον, αυθαίρετος ορισμός της αντίστασης στην δράση της ορμόνης είναι η αδυναμία αύξησης της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον κατά 2.0 gr μετά 12 εβδομάδες θεραπείας σε άρρωστο με επαρκή ποσότητα σιδήρου στον οργανισμό του και επαρκή χορήγηση ερυθροποιητίνης (150 U/Kg/week η και περισσότερη)(30).

Η συχνότερη αιτία ανεπαρκούς ανταπόκρισης στην ερυθροποιητίνη είναι η έλλειψη σιδήρου η οποία πρέπει να αναζητείται και να διορθώνεται όπου είναι δυνατόν.

Άλλες αιτίες κατά σειρά συχνότητας είναι:

1. Λοίμωξη η φλεγμονή, οποιασδήποτε αιτιολογίας, όπως λοιμώξεις της αγγειακής προσπέλασης, χειρουργική λοίμωξη, οδοντικά αποστήματα, AIDS, συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος κλπ.. Η φλεγμονώδης διαδικασία επηρεάζει την ερυθροποίηση δια μέσου της παραγωγής κυτταροκινών όπως της IL-1 και TNF οι οποίες μέσω της παραγωγής ιντερφερόνης  $\gamma$  και  $\beta$ , αντίστοιχα, μπλοκάρουν την ωρίμανση των CFU-E προς ερυθροβλάστη(31).

2. Χρόνια απώλεια αίματος η οποία πρέπει να υποψιάζεται σε αρρώστους που απαιτούν συνεχώς αυξανόμενες δόσεις ερυθροποιητίνης, πτώση του αιματοκρίτη και αδυνατούν να αυξήσουν τα επίπεδα σιδήρου μετά από ενδοφλεβια χορήγηση.

3. Κυστική ινώδης οστείτις η οποία οφείλεται σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και οδηγεί σε ίνωση του μυελού των οστών.

4. Τοξικότητα από αλουμίνιο η οποία μπορεί να οδηγήσει σε καθυστέρηση της ανταπόκρισης η αυξημένες δόσεις ερυθροποιητίνης όχι όμως σε μη ανταπόκριση.

5. Αιμοσφαιρινοπάθειες όπως δρεπανοκυτταρική νόσος και μεσογειακή αναιμία, ομόζυγος η ετερόζυγος μορφή. Γενικά οι αιμοσφαιρινοπάθειες απαιτούν την χορήγηση μεγάλων δόσεων ερυθροποιητίνης οι οποίες αυξάνουν, παροδικά, την περιεκτικότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη και σε πολύ βραδύτερο ρυθμό την αιμοσφαιρίνη τύπου ενήλικα(32).

6. Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12, παρά το γεγονός ότι δεν έχει αποδειχθεί ανεπάρκεια των ανωτέρω παραγόντων κατά την διάρκεια θεραπείας με ερυθροποιητίνη η ταχεία ερυθροποίηση από την χορήγηση της ορμόνης απαιτεί την αναπλήρωσή τους, ιδιαίτερα για το φυλλικό οξύ το οποίο είναι υδατοδιαλυτό και διέρχεται από το φίλτρο αιμοκάθαρσης.

7. Πολλαπλούν μυέλωμα, το οποίο απαιτεί την χορήγηση μεγάλων δόσεων ερυθροποιητίνης 125-320 U/Kg/week SC, χωρίς θεαματικά αποτελέσματα. Κατ' άλλους όμως είναι δυνατή η διατήρηση ικανοποιητικού αιματοκρίτη χωρίς την ανάγκη μεταγγίσεων. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι υπάρχει πιθανότητα διέγερσης των παθολογικών κλώνων από την χρόνια χορήγηση ερυθροποιητίνης, όμως δεν μπορεί να υποστηριχθεί, εκ του ασφαλούς, ότι αντενδείκνυται η χορήγηση της ορμόνης στην μυελωματική προσβολή του νεφρού.

8. Κακή θρέψη η οποία οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα λευκωματίνης στον ορό θεωρείται αιτία

μειονεκτικής ανταπόκρισης στην θεραπεία με ερυθροποιητίνη αφού σε καταστάσεις υποθρεψίας ο μυελός αποστερείται τα απαραίτητα συστατικά για την αιμοποίηση.

9. Η αιμόλυση η οποία συνοδεύει την χρόνια έκθεση σε φορμαλδεΰδη καθώς και την αντικατάσταση καρδιακών βαλβίδων με τεχνητές.

Άλλες καταστάσεις που οδηγούν σε αντίσταση είναι η παρουσία κακοήθων νεοπλασμάτων και πιθανώς η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου.

Σε περίπτωση που αποδεικνύεται η παρουσία αντίστασης στην δράση της ορμόνης τότε ο άρρωστος θεραπεύεται όπως πριν από την χρήση της ερυθροποιητίνης, δηλαδή με την χορήγηση μεταγγίσεων αίματος καθώς και με άλλα μέσα που πιθανώς αυξάνουν την δραστηριότητα της ερυθροποιητίνης όπως καρνιτίνη και ανδρογόνα. Επίσης μπορεί να επιχειρηθεί η αύξηση της δόσης αιμοκάθαρσης (Kt/V) αυξάνοντας τον χρόνο αιμοκάθαρσης η την επιφάνεια της μεμβράνης αιμοκάθαρσης.

#### Παρενέργειες από την χορήγηση ερυθροποιητίνης

Οι παρενέργειες που έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα από την χρήση της ερυθροποιητίνης είναι: Η υπέρταση, η εμφάνιση σπασμών, η θρόμβωση της αγγειακής προσπέλασης, μείωση της επάρκειας αιμοκάθαρσης, εμφάνιση πηγμάτων στο φίλτρο και εμφάνιση συμπτωμάτων "κρουολογήματος".

Η συχνότερη παρενέργεια από την χορήγηση ερυθροποιητίνης είναι η αρτηριακή υπέρταση η οποία εμφανίζεται στους αρρώστους με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σε ποσοστό 23 %, ενώ δεν έχει περιγραφεί σε αναιμικούς αρρώστους χωρίς νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγείται η ορμόνη(33,34).

Η εμφάνιση της υπέρτασης οφείλεται σε αυξημένη αντιδραστικότητα των αγγείων και σε αιμοδυναμικές διαταραχές που οφείλονται στην αυξημένη μάζα των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Συνήθως ανταποκρίνεται επαρκώς στην χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων, στην αύξηση της δόσης των ήδη χορηγουμένων και στην μείωση του σωματικού βάρους με την εφαρμογή υπερδιήθησης.

Η παρουσία υπέρτασης δεν αποτελεί αντένδειξη για την θεραπεία με ερυθροποιητίνη, επιβάλλεται όμως η διακοπή του φαρμάκου εάν εμφανιστεί υπερτασική εγκεφαλοπάθεια με η χωρίς σπασμούς.

Η εμφάνιση σπασμών είχε περιγραφεί παλαιότερα ως ένα σοβαρό πρόβλημα κατά την θεραπεία με ερυθροποιητίνη. Σε διάφορες μελέτες αναφέρεται η εμφάνιση σπασμών κατά τους τρεις πρώτους μήνες της θεραπείας σε ποσοστά που κυμαίνονται από 0-13 %.

Πλέον τεκμηριωμένες μελέτες δεν έδειξαν αυξημένη επίπτωση σπασμών σε ασθενείς με ελεύθερο ιστορικό πριν την έναρξη της θεραπείας γι' αυτό και η παρουσία σπασμών δεν θεωρείται πλέον αντένδειξη για την χορήγηση ερυθροποιητίνης με την προϋπόθεση ότι θα ακολουθηθεί η σωστή τακτική στην χορήγηση της ορμόνης.

Η εμφάνιση θρόμβωσης της αρτηριοφλεβικής

επικοινωνίας των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχει περιγραφεί σε ποσοστό 7.5 %, με προεξάρχουσα την θρόμβωση των αρτηριοφλεβικών μοσχευμάτων από PTFE και λιγότερο τις ενδογενείς αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες (fistulae). Τα αποτελέσματα όμως αυτών των μελετών αμφισβητούνται επειδή ο αριθμός των ασθενών ήταν μικρός και επειδή οι άρρωστοι χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες του εαυτού τους.

Πάντως η μελέτη της Amgen διαπίστωσε αυξημένη επίπτωση θρόμβωσης των αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών στους αρρώστους με υψηλούς αιματοκρίτες  $42 \pm 3$  % σε σχέση με τους χαμηλούς αιματοκρίτες  $30 \pm 3$  % (14).

Η αύξηση του αιματοκρίτη πάνω από 30 % βελτιώνει τους μηχανισμούς πήξης του αίματος και επομένως αυξάνει την πιθανότητα δημιουργίας πηγμάτων στο φίλτρο αιμοκάθαρσης με προφανή μείωση της επιφάνειας του φίλτρου και συνεπώς της χορηγούμενης δόσης αιμοκάθαρσης. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι αντικρουόμενα και υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει ανάγκη αυξημένης χορήγησης ηπαρίνης ενώ άλλες συνιστούν αύξηση της δόσης ηπαρίνης κατά 20-40 %.

Συμπτώματα όπως μυαλγίες, πονοκέφαλος, πόνος στην οσφύ και ερυθρότητα των ματιών είχαν περιγραφεί στις πρώτες μελέτες εφαρμογής της ερυθροποιητίνης, νεότερα όμως δεδομένα δεν επιβεβαιώνουν την ύπαρξη τέτοιων συμπτωμάτων σε μεγαλύτερο ποσοστό μεταξύ αρρώστων που λαμβάνουν ερυθροποιητίνη και placebo.

#### Βιβλιογραφία

- Miyake T, Kung C, Goldwasser E.: Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977; 252: 5558.
- McGonigle RJS, Boineau FG, Beckman B et al. Erythropoietin and inhibitors of in vitro erythropoiesis in the development of anemia in children with renal failure. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 449-458.
- Lopez-Gomez JM, Jofre R, Moreno F, Verde E, Valderabano F. rHuEpo before dialysis and in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl. 6): 31-35.
- Hegstrom RM, Murray JS, Pendras JP, Burnel JM, Scribner BH. Hemodialysis in the treatment of chronic uremia. *American Society for Artificial Internal Organs* 1961; 7: 136-152.
- Lin FK, Suggs CH, LinJK et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc. Acad. Sci. USA* 1985; 82: 7580-7584.
- Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR et al. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant erythropoietin. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 158-163.
- Hakim RM, Lazarus JM. Biochemical parameters in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1988; 11: 238-257.
- Stenzel KH, Cheigh JS, Sullivan JF, Tapia L, Riggio RR, Rubin AL. Clinical effects of bilateral nephrectomy. *Am J Med.* 1975; 58: 69-75.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnet JD et al. Clinical and echocardiographic cardiovascular disease in patients starting end-stage renal disease therapy: Prevalence, associations and prognosis. *Kidney Int* 1995; 47: 186-192.
- Canadian Organ Replacement Registry: 1991 Report. Hospital Medical Records Institute. Don Mills. Ontario. April 1993.
- Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Parfrey PS. Cardiac diseases and hematocrit level. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25: S3-S7.
- Muirhed N, Bargman J, Burgess E et al. Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26 (suppl. 1) S1-S24.
- Hutchinson F, Jones WJ. A cost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 651-657.
- Besarab A, Bolton K, Browne JK et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-590.
- U.S. Renal Data System: The USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study (Wave I). In National Institutes of Health, National Institute Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (eds): U.S. Renal Data System 1996 Annual Data Report. 4. Bethesda, MD, 1996, pp 45-67.
- Muller-Wiefel DE, Sinn H, Gilli G, Scharer K. Hemolysis and blood loss in children with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1977; 8: 481-486.
- Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, Maesaka JK. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2654-2657.
- Tarng DC, Chen TW, Huang TP. Iron metabolism indices for early prediction of the response and resistance to erythropoietin therapy in maintenance hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1995; 15: 230-237.
- Horl WH. How to get the best out of r-HuEpo. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 92-95.
- Wingard RL, Parker RA, Ismail N, Hakim RM. Efficacy of oral iron therapy in patients receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 433-439.
- Milman N. Iron absorption measured by whole body counting and relation to marrow iron stores in chronic uremia. *Clin Nephrol* 1982; 17: 77-81.
- Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 41-46.
- Schaefer RM, Schaefer L. Management of iron substitution during rHuEpo therapy in chronic renal failure patients. *Erythropoiesis* 1992; 3: 71-75.
- Zanen AL, Adriaansen HJ, van Bommel EFH et al. Oversaturation of transferrin after intravenous ferric gluconate (Ferrlecit) in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 820-824.
- McMahon FG, Vargas R, Ryan M et al. Pharmacokinetics and effects of recombinant human erythropoietin after intravenous and subcutaneous injections in healthy volunteers. *Blood* 1990; 76: 1718-1722.
- Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL et al. Subcuta-

neous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 578-583.

27. Shimosaka A. Pharmacokinetics and application of erythropoietin therapy: Overview of epoetin alfa in Japan. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 718: pp 111-122.

28. Besarab A, Flaherty KK, Erslev AJ et al. Clinical pharmacology and economics of recombinant erythropoietin end-stage renal disease: The case for subcutaneous administration. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1405-1416.

29. Uehlinger DE, Gotch FA, Sheiner LB. A pharmacodynamic model of erythropoietin therapy for uremic anemia. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 76-89.

30. Ponticelli C, Casati S. Correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1989; 52: 201-208.

31. Kranz SB. Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *Am J Med Sci* 1994; 307: 353-359.

32. Koulouridis E, Katsarou A, Tzilianos M et al. Ineffective erythropoiesis after erythropoietin administration in end-stage renal failure patients with heterozygous beta-thalassemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(6): A261 (Abstract).

33. Abels RI. Use of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in patients who have cancer. *Sem Oncol* 1992; 19: 29-35.

34. Eschbach JW, Davidson RC. Red blood cell mass/erythropoietin and blood pressure: Lessons from patients with renal disease. In Laragh JH, Brenner BM (eds): *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 24. (ed. 2nd) New York, NY, Raven Press, Ltd. 1995, pp 389-398.

**Πίνακας 1:** Αντιμετώπιση της αναιμίας του τελικού σταδίου Χ.Ν.Α. κατά την προ-ερυθροποιητίνη περίοδο

- Επαρκής αιμοκάθαρση.
- Ελαχιστοποίηση απωλειών αίματος.
- Αποφυγή νεφρεκτομής.
- Παρεντερική χορήγηση σιδήρου.
- Φαρμακολογικές δόσεις φιλικού οξέος και ανδρογόνων.
- Ελαχιστοποίηση αιμοληψιών για εργαστηριακές εξετάσεις.
- Αποφυγή σωματικής άσκησης.
- Οχι συχνές μεταγγίσεις αίματος

(Αποτέλεσμα: Hb 8 gr/dl, 10% των ασθενών εξαρτημένοι από συχνές μεταγγίσεις)

**Πίνακας 3:** Προτεινόμενο πρωτόκολλο ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου.

#### **I. Εναρξη θεραπείας**

100mg δεξτρανικού σιδήρου σε κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης για 10 εβδομάδες

#### **II. Θεραπεία συντήρησης**

25 - 100mg δεξτρανικού σιδήρου για 10 εβδομάδες. Διακοπή για 2 εβδομάδες και νέα μέτρηση φερριτίνης και κορεσμού σιδηροφυλλίνης. Επανάληψη του σχήματος εάν κριθεί αναγκαίο.

**Πίνακας 2:** Υπολογισμός απαιτούμενης ποσότητας σιδήρου για την διόρθωση της αναιμίας

- Ολικός όγκος αίματος: 8% του Σωματικού Βάρους
- Ολικός όγκος αίματος ασθενούς 70Kg: 5.600ml.
- Όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων για αιματοκρίτη 25%:  $5.600 \times 25\% = 1.400\text{ml}$
- Όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων για αιματοκρίση 35%:  $5.600 \times 25\% = 1400\text{ml}$
- Μεταβολή όγκου ερυθρών:  $2.000 - 1.400 = 600\text{ml}$
- Σύνθεση 1 ml ερυθρών αιμοσφαιρίων απαιτεί 1 mg σιδήρου.
- 600 ml ερυθρών απαιτούν 600mg σιδήρου.
- Χορήγηση επιπλέον 400 - 500mg σιδήρου για αναπλήρωση απωλειών.

**Πίνακας 4:** Εναρξη θεραπείας με ερυθροποιητίνη

#### **A. Υποδόρια χορήγηση**

1. Χορήγηση σε ενήλικες: 80 - 120U/Kg/week (τυπική αγωγή με 6.000U/week σε δύο έως τρεις δόσεις).
2. Παιδιατρικοί ασθενείς (<5 ετών): 300 U/Kg/week

#### **B. Ενδοφλέβια χορήγηση**

120 - 180 U/Kg/week.  
(Χορήγηση 9.000 U την εβδομάδα σε τρεις δόσεις)