

ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Οι παρούσες οδηγίες για τη διαχείριση της αναιμίας της ΧΝΝ, δημιουργήθηκαν από την Ομάδα Εργασίας για την Αιμοκάθαρση και την Νεφρική Οστική Νόσο της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας (ΕΝΕ), μετά από αίτημα του Διοικητικού Συμβουλίου της ΕΝΕ το 2023-24.

Ακολουθήθηκε ο τρόπος παρουσίασης που εμφανίζεται σε διεθνείς οδηγίες όπως οι κατευθυντήριες οδηγίες για την Αναιμία του KDIGO από το 2012 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 279–335.), το αμερικάνικο KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD (*Am J Kidney Dis.* 62(5):849-859. © 2013 by the National Kidney Foundation, Inc), οι αγγλικές οδηγίες του The Renal Association (Clinical Practice Guideline Anaemia of Chronic Kidney Disease 2020, <https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/Updated-130220-Anaemia-of-Chronic-Kidney-Disease-1-1.pdf>) και του NICE 2021 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>). Οι ανωτέρω οδηγίες αποτέλεσαν και τη βασική βιβλιογραφία για τη συγγραφή αυτών των οδηγιών.

Στη συγγραφή των οδηγιών συμμετείχαν οι Νεφρολόγοι: Ρήγας Καλαϊτζίδης, Ελένη Κάψια, Κυριακή Κολοβού, Ευθυμία Μουρβάτη, Ευαγγελία Ντουνούση, Αθανάσιος Ρουμελιώτης, Χρυσάνθη Σκαλιώτη, Κυριακή Σταματέλου, Αριστείδης Σταυρουλόπουλος, Μιχαήλ Τζανακάκης, Ιωάννα Τσουμπού.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Για λόγους συμβατότητας και της μακροχρόνιας έκθεσης στις συντομογραφίες των διεθνών οδηγιών, στις περισσότερες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται οι συντομογραφίες που εμφανίζονται στις διεθνείς οδηγίες.

ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος (CKD). Περιλαμβάνει ασθενείς σε όλα τα στάδια ΧΝΝ σύμφωνα με την KDIGO ταξινόμηση με ή χωρίς νεφρικό μόσχευμα. Συμπεριλαμβάνονται τόσο ασθενείς εξαρτώμενοι από νεφρική κάθαρση (CKD 5D), καθώς και ασθενείς όλων των σταδίων, με ή χωρίς νεφρικό μόσχευμα, μη εξαρτώμενοι από νεφρική κάθαρση (CKD ND)

ΔΕΚ: Δικτυοερυθροκύτταρα

CRP: C- αντιδρώσα πρωτεΐνη

ESA: Παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης

Hb: Αιμοσφαιρίνη

HIF: επαγόμενος από την υποξία παράγοντας

PRCA: Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς

TSAT: Κορεσμός τρανσφερίνης ορού

I. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΧΝΝ)

I.A. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Η διάγνωση της αναιμίας σε ενήλικες ασθενείς με ΧΝΝ, τίθεται όταν η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hb) είναι <13,0 g/dL (<130 g/L) για τους άνδρες και <12,0 g/dL (<120 g/L) για τις γυναίκες.

I.B. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

I.B.1. Σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς αναιμία, προτείνεται η μέτρηση της συγκέντρωσης Hb, όταν υπάρχει κλινική ένδειξη (κόπωση, αίσθημα παλμών, λήθαργος, δύσπνοια):

- Τουλάχιστον μια φορά ετησίως σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3
- Τουλάχιστον δύο φορές ετησίως σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 – 5 μη εξαρτώμενους από νεφρική κάθαρση
- Τουλάχιστον ανά τρεις μήνες σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

I.B.2. Σε ασθενείς με ΧΝΝ και αναιμία, που δεν λαμβάνουν θεραπεία με παράγοντα διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA), προτείνεται η μέτρηση της συγκέντρωσης Hb, όταν υπάρχει κλινική ένδειξη (κόπωση, αίσθημα παλμών, λήθαργος, δύσπνοια):

- Τουλάχιστον ανά τρεις μήνες σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3- 5 μη εξαρτώμενους από νεφρική κάθαρση και σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 υπό περιτοναϊκή κάθαρση
- Τουλάχιστον ανά μήνα σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 υπό αιμοκάθαρση

I.B.3. Κατά την αρχική φάση θεραπείας με ESA, προτείνεται η μέτρηση της συγκέντρωσης Hb τουλάχιστον κάθε μήνα.

I.B.4. Κατά τη φάση συντήρησης της θεραπείας με ESA, σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 εξαρτώμενους από νεφρική κάθαρση, προτείνεται η μέτρηση της συγκέντρωσης Hb τουλάχιστον κάθε μήνα.

I.B.5. Σε ασθενείς με ΧΝΝ μη εξαρτώμενους από νεφρική κάθαρση, κατά τη φάση συντήρησης της θεραπείας με ESA, προτείνεται η μέτρηση της συγκέντρωσης Hb τουλάχιστον κάθε τρεις μήνες.

I.Γ. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

I.Γ.1. Σε ασθενείς με ΧΝΝ και αναιμία (ανεξαρτήτως ηλικίας και σταδίου ΧΝΝ), προτείνεται να γίνεται αρχική διερεύνηση της αναιμίας τουλάχιστον με πλήρη γενική εξέταση αίματος (συγκέντρωση Hb, αριθμός και μορφολογία ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων), απόλυτο αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ), επίπεδα φερριτίνης ορού, κορεσμό τρανσφερίνης ορού (TSAT), επίπεδα βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος ορού.

I.Γ.2. Με βάση τα αποτελέσματα των ανωτέρω εξετάσεων και την κλινική εικόνα μπορεί να χρειαστεί περαιτέρω διερεύνηση της αναιμίας

II. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ ΓΙΑ ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

II.A. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

II.A.1. Η επάρκεια σιδήρου μπορεί να εκτιμηθεί με κάποια από τις παρακάτω μεθόδους (όποια είναι διαθέσιμη):

- Ποσοστό υπόχρωμων ερυθρών αιμοσφαιρίων (εφόσον το δείγμα εξεταστεί εντός 6ώρου): >6% είναι ενδεικτικό ανεπάρκειας σιδήρου

- Αιμοσφαιρίνη δικτυοερυθροκυττάρων (εφόσον διαθέσιμη): < 29 pg είναι ενδεικτική ανεπάρκειας σιδήρου

- Συνδυασμός TSAT και φερριτίνης (ιδίως σε περιπτώσεις αιμοσφαιρινοπαθειών που επηρεάζουν τις προηγούμενες εξετάσεις): TSAT ≤20% ή/και φερριτίνη ≤100ng/ml είναι ενδεικτικά ανεπάρκειας σιδήρου.

- Η μέτρηση της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) βοηθά στην εκτίμηση της φλεγμονής που επηρεάζει τις ανωτέρω μετρήσεις.

II.A.2. Προτείνεται η εκτίμηση της επάρκειας σιδήρου (TSAT και φερριτίνη) να γίνεται τουλάχιστον κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ESA, συμπεριλαμβανομένης της απόφασης έναρξης ή συνέχισης της θεραπείας με σίδηρο.

II.A.3. Ο έλεγχος της επάρκειας σιδήρου (TSAT και φερριτίνη) πιθανά να χρειαστεί να γίνεται συχνότερα, κατά την έναρξη ή την αύξηση της δόσης του ESA, όταν υπάρχει απώλεια αίματος, κατά την παρακολούθηση της ανταπόκρισης μετά από θεραπεία ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου και σε άλλες περιπτώσεις όπου οι αποθήκες σιδήρου μπορεί να εξαντληθούν.

II.A.4. Προτείνεται να μην γίνεται έλεγχος της επάρκειας σιδήρου νωρίτερα από μια εβδομάδα μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου σε ενήλικες, παιδιά και νέους με ΧΝΝ και αναιμία.

II.B. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

II.B.1. Κατά τη λήψη της απόφασης για χορήγηση παραγόντων σιδήρου θα πρέπει να ζυγίζεται το πιθανό όφελος από την αποφυγή/ελαχιστοποίηση των μεταγγίσεων ή/και των ερυθροποιητικών παραγόντων ή/και των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την αναιμία έναντι των πιθανών κινδύνων (π.χ. αναφυλακτικές και άλλες οξείες αντιδράσεις και πιθανές μακροπρόθεσμες επιπλοκές).

II.B.2. Σε ενήλικες ασθενείς με ΧΝΝ και αναιμία, οι οποίοι δεν λαμβάνουν σίδηρο και ανεξάρτητα από το αν λαμβάνουν ή όχι ESA, προτείνεται η δοκιμαστική χορήγηση σιδήρου ενδοφλεβίως (μπορεί να δοκιμαστεί και από του στόματος χορήγηση σιδήρου για 1-3 μήνες σε ασθενείς με ΧΝΝ εκτός κάθαρσης ή σε περιτοναϊκή κάθαρση) εφόσον :

- ο στόχος είναι η αύξηση της συγκέντρωσης Hb (με συνοδό καθυστέρηση της έναρξης ή μείωση της δόσης του ερυθροποιητικού παράγοντα) και

- ο κορεσμός τρανσφερρίνης είναι $\leq 30\%$ ή/και η φερριτίνη ≤ 500 ng/mL.

Σημαντική προϋπόθεση για τη χορήγηση σιδήρου στις παραπάνω ομάδες ασθενών είναι ο αποκλεισμός ενεργού λοίμωξης.

II.B.3. Η χορήγηση σιδήρου γίνεται συνήθως ενδοφλέβια σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση.

II.B.4. Σε ενήλικες ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση ή υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση και χρειάζονται αναπλήρωση σιδήρου, να επιλέγεται η οδός χορήγησης βάσει της βαρύτητας της έλλειψης σιδήρου, της κατάστασης του φλεβικού δικτύου του ασθενούς, της ανταπόκρισης σε προηγούμενη από του στόματος χορήγηση σιδήρου, των ανεπιθύμητων ενεργειών από προηγούμενη ενδοφλέβια ή από του στόματος θεραπεία με σίδηρο, της συμμόρφωσης του ασθενούς και των προτιμήσεών του, του κόστους και της δυνατότητας ανάνηψης σε περίπτωση καταπληξίας αλλεργικής αιτιολογίας.

II.B.5. Όταν χορηγείται ενδοφλέβια σίδηρος σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, να προτιμώνται σκευάσματα που δίνουν τη δυνατότητα χορήγησης υψηλότερης δοσολογίας (≥ 500 mg σιδήρου ανά έγχυση) με περιορισμένη συχνότητα χορήγησης (≤ 2 εγχύσεις).

II.B.6. Η συνέχιση της θεραπείας με σίδηρο σε ασθενείς με ΧΝΝ θα πρέπει να βασίζεται στην ανταπόκριση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης στην πρόσφατη θεραπεία με σίδηρο, σε ενδεχόμενη απώλεια αίματος, στα αποθέματα σιδήρου (προσδιορισμός κορεσμού τρανσφερρίνης, συγκέντρωσης φερριτίνης), στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, στην αναλογία υπόχρωμων ερυθροκυττάρων, στον αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων, στην ανταπόκριση στον ESA, στη δόση του ESA καθώς και στην κλινική κατάσταση του ασθενούς.

II.B.7. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση η προληπτική χορήγηση ενδοφλεβίου σιδήρου κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης σε τακτά χρονικά διαστήματα βοηθά στο να διατηρείται η επάρκεια σιδήρου.

II.B.8. Προτείνεται η διακοπή χορήγησης σιδήρου όταν η φερριτίνη είναι $> 700 - 800$ ng/mL ή η TSAT $> 40\%$.

II.Γ. ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΣΙΔΗΡΟ

II.Γ.1. Προτείνεται όταν χορηγείται η αρχική ενδοφλέβια δόση σκευάσματος σιδήρου, οι ασθενείς να παρακολουθούνται για 60 λεπτά μετά από την έγχυση. Επιπλέον, να είναι διαθέσιμος ειδικός εξοπλισμός και φάρμακα αναζωογόνησης καθώς και προσωπικό εκπαιδευμένο για την αξιολόγηση και την αντιμετώπιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

II.Γ.2. Να αποφεύγεται η χορήγηση ενδοφλεβίου σιδήρου σε ασθενείς με ενεργές συστηματικές λοιμώξεις.

II.Γ.3. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με το προφίλ ασφάλειας - τοξικότητας, τις προειδοποιήσεις και τις συστάσεις (βάσει του εντύπου χαρακτηριστικών του προϊόντος) των σκευασμάτων σιδήρου που συνταγογραφούν.

III. Η ΧΡΗΣΗ ESA ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΧΝΝ

III.A. ΈΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ESA

III.A.1. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ESA προτείνεται να διορθωθούν όλες οι αιτίες αναιμίας που μπορούν να διορθωθούν (συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης σιδήρου, βιταμινών και των φλεγμονωδών καταστάσεων)

III.A.2. Κατά την έναρξη και τη διατήρηση της θεραπείας με ESA, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα πιθανά οφέλη από τη μείωση των μεταγγίσεων αίματος και από την βελτίωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την αναιμία έναντι των κινδύνων σε μεμονωμένους ασθενείς (π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, απώλεια αγγειακής προσπέλασης, υπέρταση)

III.A.3. Οι ESA θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ιστορικό κακοήθειας ιδίως όταν στόχος είναι η ίαση από τη νόσο τους.

III.A.4. Δεν προτείνεται η έναρξη θεραπείας με ESA σε ενήλικες ασθενείς με ΧΝΝ μη εξαρτώμενους από νεφρική κάθαρση και με συγκέντρωση Hb $\geq 10,0$ g/dL (≥ 100 g/L).

III.A.5. Σε ενήλικες ασθενείς με ΧΝΝ και συγκέντρωση Hb $< 10,0$ g/dL (< 100 g/L) προτείνεται η απόφαση για την έναρξη θεραπείας με ESA να εξετασθεί με βάση το ρυθμό πτώσης της συγκέντρωσης της Hb, την ανταπόκριση στη θεραπεία με σίδηρο, τον κίνδυνο να χρειαστεί μετάγγιση, τους κινδύνους που συσχετίζονται με τη θεραπεία με ESA και την παρουσία συμπτωμάτων που αποδίδονται σε αναιμία.

III.A.6. Σε ενήλικες ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 εξαρτώμενους από νεφρική κάθαρση, προτείνεται η έναρξη θεραπείας με ESA όταν η συγκέντρωση Hb είναι μεταξύ 9,0–10,0 g/dL (90–100 g/L), ώστε να αποφευχθεί η πτώση της συγκέντρωσης Hb κάτω από 9,0 g/dL (90 g/L).

III.A.7. Η εξατομίκευση της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Σε ορισμένους ασθενείς που μπορεί να εμφανίσουν βελτίωση της ποιότητας ζωής σε υψηλότερη συγκέντρωση Hb, η έναρξη ESA σε συγκέντρωση Hb $> 10,0$ g/dL (100 g/L) μπορεί να είναι μια λογική επιλογή.

III.B. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΜΕ ESA

III.B.1. Για τους περισσότερους ασθενείς, προτείνεται να μην χρησιμοποιούνται οι ESA για τη διατήρηση της συγκέντρωσης Hb πάνω από 11,5 g/dL (115 g/L)

III.B.2. Η εξατομίκευση της θεραπείας με ESA είναι απαραίτητη καθώς ορισμένοι ασθενείς μπορεί να βελτιώνουν την ποιότητα ζωής σε συγκέντρωση Hb άνω των 11,5 g/dL (115 g/L). Θα πρέπει όμως να ενημερώνονται και να αποδεχθούν τους ενδεχόμενους κινδύνους.

III.B.3. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται οι ESA για σκόπιμη αύξηση της συγκέντρωσης Hb > 13 g/dL (130 g/L).

III.Γ. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ESA

III.Γ.1. Προτείνεται η αρχική δόση των ESA να καθορίζεται με βάση την συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, το σωματικό βάρος και τη συν-νοσηρότητα του ασθενή

III.Γ.2. Προτείνεται η δόση των ESA να προσαρμόζεται με βάση την συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης, τον ρυθμό μεταβολής της συγκέντρωσης της Hb, την τρέχουσα δόση και τη συν-νοσηρότητα.

III.Γ.3. Προτείνεται ο ρυθμός αύξησης της Hb να κυμαίνεται μεταξύ 1-2 g/dL (10 and 20 g/L) ανά μήνα.

III.Γ.4. Προτιμάται η μείωση της δοσολογίας των ESA παρά η διακοπή τους, όταν απαιτείται προσαρμογή με βάση την συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης.

III.Γ. 5. Η δοσολογία των ESA θα πρέπει να επαναξιολογείται όταν

- Ο ασθενής εκδηλώσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία σχετίζεται με τους ESA.
- Ο ασθενής πάσχει από οξεία ή εξελισσόμενη νόσο, η οποία μπορεί να αποτελεί αιτία μειωμένης απάντησης στους ESA.

III.Δ. ΕΠΙΛΟΓΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗΣ (ESA), ΟΔΟΣ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

III.Δ.1. Μόνο εγκεκριμένοι ESA θα πρέπει να χρησιμοποιούνται και η επιλογή προτείνεται να γίνεται με βάση την φαρμακοδυναμική, την ασφάλεια, τα δεδομένα κλινικών μελετών έκβασης και τη διαθεσιμότητα.

III.Δ.2. Παράγοντες που λαμβάνονται υπόψιν στην επιλογή του ESA και στην οδό χορήγησης είναι: το άλγος κατά την ένεση, η συχνότητα των χορηγήσεων, ο τρόπος ζωής του ασθενή και οι προτιμήσεις του, η αποτελεσματικότητα (υποδόρια έναντι ενδοφλέβιας χορήγησης, μακράς δράσης έναντι βραχείας διάρκειας δράσης σκευασμάτων), ο πληθυσμός των ασθενών και το κόστος.

III.Δ.3. Για ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου σε κλασική αιμοκάθαρση, σε αιμοδιήθηση ή αιμοδιαδιήθηση, προτείνεται η ενδοφλέβια ή η υποδόρια χορήγηση των ESA. Όταν χρησιμοποιείται εποετίνη βραχείας δράσης, η υποδόρια χορήγηση επιτρέπει τη χρήση χαμηλότερων δόσεων από την ενδοφλέβια χορήγηση.

III.Δ.4. Σε ασθενείς με ΧΝΝ μη εξαρτώμενους από νεφρική κάθαρση ή σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου που βρίσκονται σε περιτοναϊκή κάθαρση, προτείνεται η υποδόρια χορήγηση ESA.

III.Δ.5. Προτείνεται η συχνότητα των χορηγήσεων των ESA να καθορίζεται με βάση το στάδιο της ΧΝΝ, το είδος της θεραπείας, την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας, την ανοχή και την προτίμηση του ασθενούς, και τον τύπο των ESA.

E. ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΕΠΙΤΕΥΞΗΣ Ή ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΤΟΧΟΥ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

III.E.1. Προτείνεται ότι Μειωμένη Ανταπόκριση στη θεραπεία με ESA ή σχετική «αντίσταση» στους ESA να θεωρούμε ότι εμφανίζουν οι ασθενείς που:

- μετά από τον πρώτο μήνα θεραπείας δεν παρουσιάζουν καμία αύξηση της συγκέντρωσης Hb παρά τη χορήγηση κατάλληλης ως προς το σωματικό βάρος δόσης ESA.
- ενώ ήταν σε θεραπεία με σταθερή δόση ESA, έχουν ανάγκη δύο τουλάχιστον διαδοχικών αυξήσεων της δόσης έως και 50% από τη δόση με την οποία είχαν διατηρήσει σταθερή Hb.
- η επιθυμητή συγκέντρωση Hb δεν επιτυγχάνεται παρά τη χορήγηση δόσης epoetin > 300 IU/kg/εβδομάδα υποδορίως ή > 450 IU/kg/εβδομάδα ενδοφλεβίως ή darbepoetin >1.5 micrograms/kg/εβδομάδα.

III.E.2. Οι ασθενείς με μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία με ESA θα πρέπει να διερευνώνται για τις πιθανές αιτίες και να θεραπεύονται εφόσον είναι εφικτό. Ενδεικτικά πιθανές αιτίες μπορεί να είναι:

- Έλλειψη σιδήρου (π.χ. αιμορραγία), βιταμίνης B12, φυλικού οξέος
- Υπερπαραθυρεοειδισμός ή διαταραχές του θυρεοειδή
- Ανεπαρκής κάθαρση
- Λοιμώξεις, φλεγμονή, υποθρεψία
- Αιμόλυση, τοξικότητα από αλουμίνιο
- Κακοήθειες αιματολογικές ή συμπαγών οργάνων
- Ανεπαρκής συμμόρφωση
- Χρήση αναστολέων του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης
- Αιμοσφαιρινοπάθειες

III.E.3. Σε ασθενείς με μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία με ESA, προτείνεται η διαδοχική αύξηση της δόσης των ESA να μην υπερβαίνει το διπλάσιο της αρχικής δόσης (ή της δόσης που είχε σταθεροποιηθεί η συγκέντρωση Hb).

III.E.4. Σε ασθενείς που παρά τη διόρθωση των θεραπεύσιμων αιτιών, εξακολουθούν να εμφανίζουν μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία με ESA προτείνεται η εξατομίκευση της θεραπευτικής αγωγής, λαμβάνοντας υπόψιν τους σχετικούς κινδύνους (υπέρταση) και οφέλη (διατήρηση της συγκέντρωσης Hb, αποφυγή μεταγγίσεων αίματος)

ΣΤ. ΑΜΙΓΗΣ ΑΠΛΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΑΣ ΣΕΙΡΑΣ (PURE RED CELL APLASIA-PRCA) ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ESA

III.ΣΤ.1. Η πιθανότητα εκδήλωσης PRCA σχετιζόμενης με τη χορήγηση ESA θα πρέπει να διερευνηθεί σε περίπτωση που ένας ασθενής λαμβάνει ESA για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 8 εβδομάδων και εμφανίζει όλα τα παρακάτω:

α. Αιφνίδια και ταχεία μείωση των επιπέδων Hb με ρυθμό 0,5-1 g/dL την εβδομάδα ή ανάγκη για μετάγγιση με ρυθμό περίπου 1 έως 2 φορές την εβδομάδα (αφού έχει αποκλειστεί η απώλεια αίματος, ή η αιμόλυση) ΚΑΙ

β. Φυσιολογικός αριθμός αιμοπεταλίων και λευκών αιμοσφαιρίων στη γενική εξέταση αίματος ΚΑΙ

γ. Χαμηλός απόλυτος αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων (κάτω από 10,000/μL).

III.ΣΤ.2. Η διάγνωση της σχετιζόμενης με ESA PRCA επιβεβαιώνεται από την ανίχνευση εξουδετερωτικών αντισωμάτων που στρέφονται έναντι των ESA και της ενδογενούς ερυθροποιητίνης με συνοδό έλλειψη προερυθροβλαστών στο μυελό των οστών (<5%).

III.ΣΤ.3. Δεν προτείνεται ο τακτικός έλεγχος ρουτίνας για αντισώματα έναντι των ESA σε ασθενείς με ΧΝΝ υπό θεραπεία με ESA.

III.ΣΤ.4. Οι ασθενείς που εμφανίζουν σχετιζόμενη με ESA PRCA θα πρέπει να διακόπτουν τη χρήση των ESA.

III.ΣΤ.5. Το συνθετικό πεπτίδιο reginesatide που παλαιότερα χορηγούνταν για τη θεραπεία ασθενών με σχετιζόμενη με ESA PRCA έχει αποσυρθεί από την κυκλοφορία λόγω αλλεργικών αντιδράσεων.

III.ΣΤ.6. Σε ασθενείς με PRCA που χρειάζονται συχνές μεταγγίσεις μετά τη διακοπή του ESA προτείνεται να εξεταστεί η πιθανότητα χορήγησης ανοσοκατασταλτικής αγωγής κατευθυνόμενης από τα επίπεδα των αντισωμάτων έναντι των ESA.

III.ΣΤ.7. Επαναχορήγηση ESA μετά από επεισόδιο σχετιζόμενης με ESA PRCA θα πρέπει να εξεταστεί μόνο στην περίπτωση που δεν ανιχνεύονται πλέον αντισώματα έναντι των ESA και με συχνή παρακολούθηση της Hb, των ΔΕΚ και των αντισωμάτων έναντι των ESA. Σε αυτούς τους ασθενείς προτιμώμενη οδός χορήγησης είναι η ενδοφλέβια.

Z. ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΟΥ ΕΠΑΓΟΜΕΝΟΥ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΟΞΙΑ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ (HIF)

III.Z.1. Μια νέα κατηγορία φαρμάκων, οι σταθεροποιητές του HIF όπως οι roxadustat, daprodustat, vadadustat είναι πλέον διαθέσιμοι για την από του στόματος θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ.

III.Z.2. Οι σταθεροποιητές HIF μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση της αναιμίας της ΧΝΝ, είτε εναλλακτικά των ESA, είτε σε ασθενείς με μειωμένη απάντηση σε ESA. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται μεμονωμένα περιστατικά (case reports) όπου έχουν δοκιμαστεί και για την αντιμετώπιση της αναιμίας μετά από σχετιζόμενη με ESA PRCA.

III.Z.3. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στις ενδείξεις χορήγησής τους μιας και προς το παρόν δεν έχουν εγκριθεί όλοι για την αντιμετώπιση της αναιμίας σε όλες τις κατηγορίες ΧΝΝ.

III.Z.4. Τα φάρμακα αυτά τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση μετά την έγκρισή τους για τον προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση τους.

Η. ΆΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

III.Z.1. Δεν προτείνεται η χορήγηση ανδρογόνων ως επικουρική θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας

III.Z.2 Δεν προτείνεται η επιπλέον χορήγηση βιταμίνης C, βιταμίνης D, βιταμίνης E, φυλλικού οξέος, L-καρνιτίνης ή πεντοξυφυλλίνης, ως επικουρική θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας. Τυχόν ανεπάρκειες ή ελλείψεις όμως, θα πρέπει να διορθώνονται.

IV. ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

IV.1. Προτείνεται να γίνεται προσπάθεια αποφυγής όπου είναι δυνατό των μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων ώστε να ελαχιστοποιήσουμε τους κινδύνους που σχετίζονται με την χρήση τους. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους υποψήφιους προς μεταμόσχευση ασθενείς ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος άλλο-ευαισθητοποίησης.

IV.2. Στην απόφαση για να μεταγγιστεί ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν, εκτός από τα επίπεδα Hb και η συννοσηρότητα, η ποιότητα ζωής καθώς και η παρουσία συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την αναιμία.

IV.3. Στην απόφαση για να μεταγγιστεί ο ασθενής θα πρέπει τα δυνητικά οφέλη να υπερτερούν των πιθανών κινδύνων των μεταγγίσεων. Τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να είναι:

- Καταστάσεις όπου απαιτείται γρήγορη διόρθωση της αναιμίας (αιμορραγία, ισχαιμία μυοκαρδίου κτλ)
- Η προεγχειρητική αποκατάσταση της αναιμίας
- Η αναποτελεσματικότητα ή «αντίσταση» στους ESA
- Η αντένδειξη χορήγησης ESA

IV.4. Προτείνεται, στην απόφαση για μετάγγιση, να λαμβάνονται υπόψιν οι κατευθυντήριες οδηγίες των υπηρεσιών αιμοδοσίας και τα όρια αιμοσφαιρίνης που έχουν θέσει.

IV.5. Σε ασθενείς που παρά τη χορήγηση μέγιστης δόσης ESA υπάρχει ανάγκη συχνών μεταγγίσεων, μπορεί να σκεφτούμε την δοκιμαστική διακοπή των ESA εφόσον οι ασθενείς είναι σταθεροποιημένοι και σε επαρκή κάθαρση. Εάν η συχνότητα των μεταγγίσεων αυξηθεί, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με ESA

