

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ
ПРИ АНЕМИЈА КАЈ ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ

Член 1

Со ова упатство се пропишува приодот кон дијагнозата и терапијата на анемијата кај хроничната бубрежна болест.

Член 2

Начинот на дијагнозата и терапијата на анемијата кај хроничната бубрежна болест е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на дијагностицирање и терапија на анемија кај хронична бубрежна болест во нефрологијата, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на анемијата кај хроничната бубрежна болест, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2848/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

КЛИНИЧКО УПАТСТВО ЗА АНЕМИЈА КАЈ ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ

НОМЕНКЛАТУРА И ОПИС ЗА СТЕПЕНУВАЊЕ НА ПРЕПОРАКИТЕ ВО УПАТСТВОТО

Во секоја препорака, силината на препораката е означена со ниво 1, ниво 2, или без степенување, а квалитетот на поткрепувачките докази како А, В, С, или D.

Импликации			
Степен*	Пациенти	Клиничари	Политика
Ниво 1 'Препорачуваме'	Повеќето луѓе во вашата ситуација би го сакале препорачаниот тек на делување и само мал дел не би го сакале.	Повеќето пациенти би требало да го примат препорачаниот тек на делување.	Препораката може да се оцени како кандидат за развој на политика или како мерка за перформанса.
Ниво 2 'Сугерираме'	Најголемиот дел од луѓето во вашата ситуација би го сакале препорачаниот тек на делување, но многу од нив не би го сакале.	Различни избори би биле соодветни за различни пациенти. Секој пациент има потреба од помош за да дојде до одлука за неговиот третман која е конзистентна со нејзините или неговите вредностни и претпочитувања.	Препораката е, веројатно, дека ќе бара суштинска дебата и вклученост на заинтересираните страни пред да се одреди политиката.

* Дополнителната категорија 'Без степенување' се користи, типично, за да се даде упатување кое се засновува на здравиот разум или кога темата не дозволува соодветна примена на доказ. Најчестите примери вклучуваат препораки кои се однесуваат на интервалите за мониторирање, советување и упатување кај други клинички специјалисти. Нестепенуваните препораки, генерално, се напишани како прости искази, но не се мисли да бидат толкувани како построги препораки од препораките со ниво 1 или 2.

Степен	Квалитет на доказот	Значење
A	Висок	Убедени сме дека вистинскиот ефект е блиску до оној на проценката на ефектот.
B	Умерен	Вистинскиот ефект е, веројатно, дека е блиску до проценката на ефектот, но има веројатност дека тој може суштински да се разликува.
C	Низок	Вистинскиот ефект може да е суштински различен од проценката на ефектот.
D	Многу низок	Проценката на ефектот е многу несигурна и често ќе биде далеку од вистината.

СТАДИУМИ НА ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ

ХББ стадиум	Опис	GFR (ml/min per 1.73 m ²)
1	Бубрежно оштетување со нормална или со зголемена ГФР	>90
2	Бубрежно оштетување со благо намалена ГФР	60–89
3	Умерено намалена ГФР	30–59
4	Изразено намалена ГФР	15–29
5	Бубрежна слабост	<15 (или дијализа)

ХББ, хронична бубрежна болест; ГФР, гломеруларна филтрациона рата; ХББ 1–5 Т ознаката се однесува на реципиенти на бубрежен трансплантат; ³5Д, ако е на дијализа (ХД – хемодијализа или ПД- перитонеална дијализа).

АКТУЕЛНА НОМЕНКЛАТУРА ЗА ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ (ХББ), КОРИСТЕНА ОД KDIGO

ХББ категории	Дефиниција
ХББ	ХББ од кој било стадиум (1–5), со или без бубрежен трансплантат, вклучувајќи ја и дијализата независната ХББ (ХББ1–5НД) и дијализата зависна ХББ (ХББ 5Д)
ХББ НД	Дијализа независна ХББ од кој било стадиум (1–5), со или без бубрежен трансплантат
ХББ Т	Дијализа независна ХББ од кој било стадиум (1–5), со бубрежен трансплантат
Специфични стадиуми на ХББ	
ХББ 1, 2, 3, 4	Специфични стадиуми на ХББ, ХББ НД или ХББ Т
ХББ 3-4, итн.	Опсег на специфични стадиуми (пр. и ХББ3 и ХББ 4)
ХББ 5Д	Од дијализа зависен ХББ 5
ХББ 5ХД	Од хемодијализа зависен ХББ 5
ХББ 5ПД	Од перитонеална дијализа зависен ХББ 5

ФАКТОРИ НА КОНВЕРЗИЈА НА МЕТРИЧНИ ЕДИНИЦИ ВО SI ЕДИНИЦИ

Параметар	Метрични единици	Фактор на конверзија	SI единици
Феритин	ng/ml	1	mg/l
Хемоглобин	g/dl	10	g/l

Кратенки и акроними

Δ	Промена	HEMO Студија	Kidney Disease Clinical Studies Initiative Hemodialysis Study
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation	HLA	Хуман леукоцитен антиген
КС	Коскена срцевина	HR	Хазард однос
ККС	Комплетна крвна слика	IM	Интрамукулно
CERA	Континуиран еритропетински рецептор активатор	IU	Интернационална единица
CHOIR	Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency	IV	Интравенозно
CI	Интервал на доверливост	KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
ХББ	Хронична бубрежна болест	KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
CKiD	Chronic Kidney Disease in Children Prospective Cohort Study	Kt/V	Клиренс, изразен како дел од уреа или волумен на вода
COGS	Conference on Guideline Standardization	MCH	Среден корпускуларен хемоглобин
CREATE	Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment With Epoetin Beta Trial	NAPRTCS	North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study
CRP	C-реактивен протеин	НД	Не-дијализа
КВБ	Кардиоваскуларна болест	NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
eГФР	Пресметана гломеруларна филтрациона рата	ПД	Перитонеална дијализа
ЕМА	European Medicines Agency	PRA	Панел реактивни антитела
EPO	Еритропоетин	ЧЕА	Чиста еритроцитна аплазија
ERT	Evidence review team (Тим за прегледување на докази)	QoL	Квалитет на живот
ESA	Еритропеза-стимулирачки агенс	ЦКК	Црвени крвни клетки
ББКС	Бубрежна болест во краен стадиум	РКС	Рандомизирана контролирана студија
EQ-5D	Мерка за здравствениот статус од EuroQol Group	rHuEPO	Рекомбинантен хуман еритропоетин
FACT-Fatigue	Функционална оценка на замор, поврзан со терапија за рак	ROC	Оперативни карактеристики на примателот
FDA	Администрација за храна и лекови	RR	Релативен ризик
ГФР	Гломеруларна филтрациона рата	SC	Супкугано
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation	SF-36	36-Item Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey
		TRALI	Со трансфузии поврзано белодробно оштетување
Хб	Хемоглобин	TREAT	Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy
Хкт	Хематокрит	TSAT	Сатурација на трансферин
HCV	Вирус на хепатитис С	USRDS	United States Renal Data System
ХД	Хемодијализа	СЗО	Светска здравствена организација

Глава 1: Дијагноза и евалуација на анемија кај ХББ

ТЕСТИРАЊЕ ЗА АНЕМИЈА

ИСТОРИЈАТ

Кај секоја индивидуа, анемијата може да биде првичен лабораториски показател за суштински медицински проблем. Затоа, анализата на комплетна крвна слика, која вклучува и одредување на вредноста на концентрацијата на хемоглобин (Хб) е секогаш дел од рутинска проверка на здравјето кај повеќето возрасни, без разлика дали тие боледуваат од хронична бубрежна болест (ХББ). Кај пациентите со ХББ, но со стабилна бубрежна функција, појавувањето или прогресирањето на анемијата може да биде показател за нов проблем кој е предизвикан од загуба на крв или, пак, е во врска со продукцијата на црвените крвни клетки. Анемијата треба да се проценува независно од стадиумот на ХББ за да се идентификува евентуалниот реверзибилен процес кој придонесува кон нејзино влошување. Причините за настанувањето на анемија се бројни и премногу за да бидат вклучени во едно вакво упатство. Сеопфатен список на причините и постапките за дијагностицирање на анемијата може да се најдат во секој стандарден учебник по медицина или хематологија. Најчестата реверзибилна причина за хронична анемија или прогресираща анемија кај пациенти со ХББ, за разлика од анемијата која е директно поврзана со ХББ, е анемија поради дефицит од железо.

Фреквенција на тестирање за анемија

1.1.1: За пациенти со ХББ без анемија (како што е дефинирано подолу во Препораката 1.2.1 за возрасни и Препораката 1.2.2 за деца), концентрација на Хб треба да се одредува кога е тоа клинички укажано и (*Без степенување*):

- Најмалку еднаш годишно кај ХББ 3
- Најмалку двапати годишно кај ХББ 4-5НД
- Најмалку на секои 3 месеци кај ХББ 5ХД и ХББ 5ПД

1.1.2: За пациенти со ХББ со анемија кои не се лекувани со еритропеза-стимулирачки агенси (ЕСА), концентрација на Хб треба да се одредува кога е тоа клинички укажано и (*Без степенување*):

- Најмалку на секои 3 месеци кај ХББ 3-5НД и кај ХББ 5ПД
- Најмалку еднаш месечно кај ХББ 5ХД [Види Препораки 3.12.1–3.12.3 за проверка на концентрацијата на Хб кај пациенти кои се лекуваат со ЕСА]

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Релативно малку се знае за појавата и прогресирањето на анемијата кај пациенти со ХББ. Поради тоа, оптималната фреквенција за одредување на концентрацијата на Хб не може оптимално да се утврди. Препораката пациентите со ХББ да бидат повремено тестирани за анемија се заснова на опсервацијата дека во отсуство на користење на ЕСА, доаѓа до постепено намалување на Хб со тек на времето, како што се намалува¹ и нивото на гломеруларната филтрациона рата (ГФР), што укажува на потребата од редовно следење на концентрацијата на Хб. Фреквенцијата на следење на Хб, без разлика на стадиумот на ХББ, треба да зависи од нивото на Хб (односно, почесто следење може да биде соодветно за пациенти со посериозна анемија) и од стапката на намалување на нивото на Хб. Како што се намалува функцијата на бубрезите, кај пациенти со понапреден стадиум на ХББ, се зголемува и инциденцата и преваленцата на анемијата. Затоа, со цел да се идентификуваат пациентите со ХББ на кои, можеби, ќе им биде потребно администрирање железо, ЕСА, па дури и трансфузија, потребно е почесто проверување на концентрацијата на Хб во понапреднатите стадиуми на ХББ.

Почеста проверка се препорачува за возрасни пациенти со ХББ 5ХД и со ХББ 5ПД кои не примаат ЕСА; најмалку еднаш месечно за пациенти со ХББ 5ХД и најмалку на секои 3 месеци

за пациенти со ХББ 5ПД. За пациентите со ХББ 5ХД, традиционално концентрацијата на Хб се одредува пред редовната среднеделна хемодијализа (ХД). Иако ова не е од есенцијална важност, веројатно има за цел да се минимизира варијабилноста на Хб поради долгиот интервал помеѓу последниот дијализен третман од тековната недела и првиот дијализен третман од следната недела. Како и кај сите пациенти, проверката за Хб треба да се направи секогаш кога е тоа клинички индицирано, како по поголема хируршка интервенција, хоспитализација или крвавење.

Кај педијатриската популација со ХББ не постојат директни докази за да се препорача различна фреквенција на мониторинг на анемијата од онаа на возрасните. Во Проспективната Кохорт Студија за хронична бубрежна болест кај деца (CKiD), во која беа испитувани 340 деца од Северна Америка со ХББ, користејќи, притоа, ГФР² утврден со јохексол, наспроти крајна граница на ГФР од 43 ml/min на 1.73 m², постоеше линеарна врска меѓу Хб и ГФР, со Хб 0.3 g/dl (3 g/l) понизок за 5 ml/min/1.73 m² понизок ГФР. Над таа граница, имаше незначителна асоцијација на 0.1 g/dl (1 g/l) понизок Хб за секое 5 ml/min на 1.73 m² понизок ГФР. Со оглед на тоа, дека преку пресметана гломеруларна филтрациона рата (eГФР), користејќи ја формулата на Шварц (Schwartz), може да се прецени вистинската вредност на ГФР кај децата³, лекарите треба да ја имаат во предвид можноста за намалување на Хб и појава на анемија уште во раните стадиуми на ХББ, па, соодветно на тоа, да вршат и проверки. Кај децата со ХББ 5ХД и ХББ 5ПД месечно мониторирање на анемијата е стандардна клиничка пракса.

Дијагноза за анемија

1.2.1: Анемијата се дијагностицира кај возрасни и кај деца над 15 години со ХББ кога концентрацијата на Хб <13.0 g/dl (<130 g/l) кај мажи и кога концентрацијата на Хб <12.0 g/dl (<120 g/l) кај жени. *(Без степенување)*.

1.2.2: Анемијата се дијагностицира кај деца со ХББ ако концентрацијата на Хб е <11.0 g/dl (<110 g/l) кај деца од 0.5–5 години, <11.5 g/dl (115 g/l) кај деца од 5–12 години и <12.0 g/dl (120 g/l) кај деца од 12–15 години. *(Без степенување)*.

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Вредностите на концентрација на Хб кои ја дефинираат анемијата и кои треба да доведат до иницирање на евалуацијата за причините на анемијата зависат од полот и од возраста. Препорачаните вредности на Хб за возрасни и за деца ја претставуваат дефиницијата за анемија на Светската здравствена организација (СЗО), а воспоставуваат и одредница за обработка на анемијата која се применува за целата популација.⁴

Алтернативен извор на вредности на концентрација на Хб кои ја дефинираат анемијата кај деца на возраст од 1 до 19 години е NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) со податоци од 1988–94⁵ година (Табела 1). За новороденчињата и децата до возраст од 24 месеци, податоците се земени од нормалните референтни вредности⁶ (Табела 2).

Овие гранични вредности за утврдување на дијагноза на анемија и евалуацијата на причините за нејзината појава не треба да се толкуваат и како гранични вредности за лекување на анемијата. Наместо потпирање на единечно лабораториско испитување, кај пациентите кај кои не постои очигледна причина за ниско ниво на Хб, треба да се потврди дека вредноста е под граничните вредности за дијагностицирање на анемија пред да се започне каква и да е дијагностичка процедура.

Табела 1. Хб ниво кај деца меѓу 1–19 години за започнување на испитувања за обработка^a на анемија

Сите раси/етнички групи	Број на субјекти	Среден Хб g/dl (g/l)	Стандардна девијација g/dl (g/l)	Анемија се дефинира ако вредноста е <5-иот перцентил g/dl (g/l)
<i>Момчиња</i>				
1 година и повеќе	12,623	14.7 (147)	1.4 (14)	12.1 (121)
1–2 год.	931	12.0 (120)	0.8 (8)	10.7 (107)
3–5 год.	1,281	12.4 (124)	0.8 (8)	11.2 (112)
6–8 год.	709	12.9 (129)	0.8 (8)	11.5 (115)
9–11 год.	773	13.3 (133)	0.8 (8)	12.0 (120)
12–14 год.	540	14.1 (141)	1.1 (11)	12.4 (124)
15–19 год.	836	15.1 (151)	1.0 (10)	13.5 (135)
<i>Девојчиња</i>				
1 година и повеќе	13,749	13.2 (132)	1.1 (11)	11.4 (114)
1–2 год.	858	12.0 (120)	0.8 (8)	10.8 (108)
3–5 год.	1,337	12.4 (124)	0.8 (8)	11.1 (111)
6–8 год.	675	12.8 (128)	0.8 (8)	11.5 (115)
9–11 год.	734	13.1 (131)	0.8 (8)	11.9 (119)
12–14 год. ^b	621	13.3 (133)	1.0 (10)	11.7 (117)
15–19 год. ^b	950	13.2 (132)	1.0 (10)	11.5 (115)

Хб, хемоглобин; год., година;

^aБазирано на податоците од NHANES III, САД, 1988–94.⁵

^b Менструалните загуби придонесуваат за пониска средна Хб вредност и пониска вредност за 5-ти перцентил за групата.

Испитување на анемија

1.3: Кај пациентите со ХББ и анемија (без разлика на возраста и стадиумот на ХББ), вклучете ги следниве тестирања при иницијалната евалуација на анемијата (*Без степенување*):

- Комплетна крвна слика (ККС), која треба да вклучува концентрација на Хб, индекси за црвени крвни клетки, број на бели крвни клетки и диференцијална крвна слика, како и број на тромбоцити.
- Апсолутен број на ретикулоцити.
- Ниво на феритин во серум.
- Сатурација на трансферин (TSAT).
- Ниво на серумски витамин В₁₂ и фолат.

Табела 2. Хб ниво кај деца од раѓање до 24 месеци за започнување на испитувања за обработка^a на анемија

Возраст	Среден Хб g/dl (g/l)	-2 SD ^b g/dl (g/l)
На термин (крв од папочна врвца)	16.5 (165)	13.5 (135)
1–3 д	18.5 (185)	14.5 (145)

1 нед	17.5 (175)	13.5 (135)
2 нед	16.5 (165)	12.5 (125)
1 мес	14.0 (140)	10.0 (100)
2 мес	11.5 (115)	9.0 (90)
3–6 мес	11.5 (115)	9.5 (95)
6–24 мес	12.0 (120)	10.5 (105)

д, ден; Хб, хемоглобин; мес, месеци; SD, стандардна децијација; нед, недели.

^a Податоци, земени од нормалните референтни вредности. Ова е објавено во Nathan DG, Orkin SH. Appendix 11: Normal hematologic values in children. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D *et al.* (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 6th edn. p 1841, ©Elsevier, 2003.⁶

^b Вредности 2 стандардни девијации под средните се еквивалентни на <2.5-от перцентил.

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Комплетна крвна слика

Комплетната крвна слика (ККС) дава информации за сериозноста на анемијата и адекватноста на функцијата на коскената срцевина. Сериозноста на анемијата најдобро се проценува со мерење на концентрацијата на хемоглобинот, а помалку со одредување на хематокритот.

Одредувањето на хематокритот претставува релативно нестабилна компонента, не постои стандардизација во неговото мерење и зависи од инструментите, затоа што резултатот се добива индиректно преку автоматски анализатори.^{7–9} Не постојат докази за да се поткрепат различните препораки за иницијална евалуација на анемијата кај деца, наспроти оние за возрасните.

Покрај концентрацијата на Хб, важни клинички информации може да дадат другите резултати од ККС. Анемијата, поврзана со ХББ, е хипопротрофираивна и, генерално, е нормохромна и нормоцитна. Во оваа смисла, таа морфолошки не е различна од анемијата на некоја хронична болест.¹⁰ Недостатокот на фолат или витамин B₁₂ може да доведат до макроцитоза, додека недостатокот на железо или наследените нарушувања во формирањето Хб (пр. алфа- или бета-таласемија) може да предизвикаат микроцитоза. Инсуфициенцијата на железо, особено ако е долготрајна, се поврзува со хипохромија (ниска концентрација на хемоглобин во еритроцити [МСН]). Макроцитозата со леукопенија или тромбоцитопенија значи генерално нарушување на хематопоезата, предизвикана од токсини (на пр. алкохол), нутритивен дефицит (недостаток на витамин B₁₂ или фолат), или миелодисплазија. Кога ќе бидат присутни вакви резултати, се иницира натамошна дијагностичка евалуација.

Ниската еритропоетска активност што ја карактеризира анемијата, поврзана со ХББ, е конзистентна со инсуфициентната еритропоетинска стимулација. Одредувањето на нивото на еритропоетин во рутинска пракса не се користи во одделувањето на дефицитот на еритропоетин од други причини за појава на анемија кај пациенти со ХББ во најголем број клинички постапки, па мерењето, вообичаено, не се препорачува.^{11,12} Ефективната еритропоетска пролиферативна активност најчесто се проценува едноставно со утврдување на апсолутниот број на ретикулоцити. Аномалиите во бројот на белите крвни зрнца, диференцијалната крвна слика или во бројот на тромбоцити не се типични за анемијата, поврзана со ХББ и треба да се направат испитувања за други процеси.

Бројот на ретикулоцити, кој може да се добие со автоматско тестирање на крвната слика, може да биде висок кај пациенти кои имаат активно крвавење или хемолиза, а можеби низок кај хипопротрофираивна еритропоеза со анемија.

Статус на железо

Има два важни и специфични аспекти при тестирањето на статусот на железо: присуство или отсуство на резерви на железо и можност железото да ја поддржи еритропоезата која е во тек. Одредување на серумскиот феритин е најчесто користениот тест за утврдување на резервите на железо, со тоа што „златен стандард“ и натаму останува испитувањето со аспирација на коскена срцевина.¹³ Сатурацијата со трансферин (TSAT; серумско железо x 100, поделено со вкупниот капацитет за врзување на железо) е најчесто употребуваната мерка за проценување на капацитетот на железото да поддржува еритропоеза. Воспалението влијае на серумскиот феритин и претставува „реактант на акутна фаза“¹³ па така, вредностите на феритин мора да се толкуваат со доза на внимание кај пациенти со ХББ, особено кај оние што се на дијализа и кај кои може да е присутно супклиничко воспаление.¹⁴

Вредностите на серумски феритин ≤ 30 ng/ml (≤ 30 μ g/l) укажуваат на сериозна инсуфициенција на железо и се силно прогностички за отсуство на резерви на железо во коскената срж.^{15,16} Вредноста на феритин од > 30 ng/ml (> 30 μ g/l) не секогаш упатуваат на присуство на нормални или адекватни резерви на железо во коскената срж. Студиите за утврдување на нивотата на феритин над коишто сите, или речиси сите, пациенти со ХББ имаат нормални резерви на железо во коскената срж, дадоа различни резултати, но повеќето пациенти со ХББ, вклучувајќи ги и пациентите на хемодијализа, ќе имаат нормална резерва на железо во коскената срж кога нивниот серумски феритин е > 300 ng/ml (> 300 μ g/l). Дури и со ниво на серумски феритин од 100 ng/ml (100 μ g/l) повеќето пациенти со ХББ имаат одржлива резерва на железо во коскената срж.¹⁶⁻²¹ Како што ќе биде наведено во Глава 2, вредностите на серумски феритин и TSAT често се користат заедно за да се утврди статусот на железо, да се дијагностицира дефицитот на железо и да се прогнозира еритропоезски одговор по суплементација со железо.

Покрај мерењата на нивото на феритин и TSAT може да се користат други тестови за утврдување на статусот на железо, како на пример процент на хипохромични црвени крвни клетки и содржина на хемоглобин во ретикулоцитите, доколку се достапни. Мерењата на нивото на хепцидин не се покажа дека е клинички употребливо или супериорно пред останатите стандардни тестови за статусот на железото кај пациенти со ХББ.^{22,23}

Витамин В₁₂ и фолат

Недостатокот од фолат и витамин В₁₂ се невообичаени, но важни причини за излечива анемија, вообичаено придружени со индекс на макроцитни црвени крвни клетки (RBC). Ограничените податоци кои стојат на располагање укажуваат на преваленца на недостигот на фолат и витамин В₁₂ кај $< 10\%$ од пациентите на хемодијализа; преваленцата кај пациенти со ХББ е непозната. Сепак, со оглед на тоа дека овие дефицити лесно се корегираат, а имајќи предвид и дека недостатокот од витамин В₁₂ може да биде показател за некои други заболувања, проценките на нивоата на фолат и витамин В₁₂ вообичаено се сметаат за стандардни компоненти на евалуација за анемија, особено со присуство на макроцитоза. Инсуфициенцијата на фолат кај повеќето пациенти најдобро се детектира со тестирање на нивото на серумскиот фолат; нивоата на RBC фолат може да се одредат кога нивото на серумски фолат е двосмислено или, пак, постои загриженост дека тековната исхрана може да ја „затскрие“²⁴ инсуфициенцијата на фолат доколку се користи одредување само на серумското ниво.

Дополнителни тестирања

Други тестирања, покрај оние наведени погоре, може да бидат соодветни за индивидуални пациенти и во одредени специфични клинички услови. На пример, мерењето на високо сензитивниот Ц-реактивен протеин (CRP) може да се користи доколку постои стравување од некое окултно воспаление. Во некои земји и/или кај некои пациенти од одредена националност или етничка припадност, може да бидат соодветни и тестирања за хемоглинопатии, паразити и други заболувања.

Глава 2: Користење на железото за лекување на анемија, поврзана со ХББ

ЛЕКУВАЊЕ СО АГЕНСИ КОИ ГО ВРЗУВААТ ЖЕЛЕЗОТО

ИСТОРИЈАТ

Корегирањето на дефицитот на железо преку орална или интравенозна суплементација може да ја намали сериозноста на анемијата кај пациенти со ХББ.^{25,26} Нетретираниот дефицит на железо е важна причина за хипореакција на лекувањето со ЕСА.^{27,28} Важно е да се дијагностицира дефицитот на железо, затоа што самото негово лекување може да ја корегира анемијата, додека испитувањата на причината за недостаток на железо, може да наведат кон откривање на важни дијагнози. Во отсуство на менструално крвавење, намалувањето и дефицитот на железо, вообичаено, произлегуваат од губење крв во гастро-интестиналниот тракт. Има и некои други можности кои треба да се земат предвид за пациентите со ХББ и дефицит на железо. На пример, пациентите на хемодијализа се подложени на постојано губење на крв поради задржување на крвта во дијализерите и линиите за крв. Други причини кои придонесуваат кон ова кај пациентите на хемодијализа и другите пациенти со ХББ вклучуваат често земање крв за лабораториски испитувања, губење крв при хируршки интервенции (на пример, при создавање васкуларен пристап), интерференција во апсорпцијата на железо поради земање лекови, на пример инхибитори на желудочна киселина и врзувачи на фосфати, како и намалена апсорпција на железо поради воспаление.²⁹ Подлабоки дискусии во врска со дијагнозата и евалуацијата на пациентите со познат или суспектен дефицит на железо можат да се најдат во стандардни книги од медицина и педијатрија.

Суплементацијата на железо е широко распространета кај пациенти со ХББ за лекување на дефицитот на железо, спречување на неговата појава кај пациенти третирани со ЕСА, зголемување на нивото на Хб во присуство или отсуство на лекување со ЕСА, како и намалување на дозите на ЕСА кај пациенти кои примаат ваква терапија. Администрирање на железо е соодветно кога резервите на железо во коскената срж се испразнети и е соодветно за пациенти за кои е веројатно дека ќе имаат клинички значителна еритропоетска реакција. Сепак, од есенцијална важност е да се избегнува терапија со железо кај пациенти кај кои веројатноста за постигнување значајна клиничка придобивка е мала, поточно кога не може да се избегне трансфузија и да се намалат симптомите, карактеристични за анемијата, како и кај пациентите кај кои евентуалните придобивки од ваквиот третман се незначителни во однос на ризикот што би го носел таквиот третман.^{23,30-32} Има релативно малку податоци за долгорочните клинички придобивки од суплементација со железо, освен директните ефекти на концентрацијата на Хб. Слично, постојат малку информации за долгорочните негативни последици од суплементацијата на железо, освен дека е тоа неопходно за да се обезбедат соодветни резерви на железо во коскената срцевина.³³⁻³⁵ Со оглед на тоа дека во клиничката пракса ретко се врши аспирација на коскена срцевина за утврдување на резервите на железо, суплементацијата на железо вообичаено се врши преку тестови за утврдување на статусот на железо преку крв, без притоа да се има информации за резервите на железо во коскената срцевина.^{27,28,36-38}

Следниве насоки претставуваат препораки за користење на суплементација на железо кај пациенти со ХББ:

2.1.1: При препишување на терапија со железо, треба да се направи рамнотежа меѓу потенцијалните придобивки од избегнувањето или намалувањето на трансфузиите на крв, терапијата со ЕСА, како и симптомите поврзани со анемија во однос на ризикот од штетата кај индивидуални пациенти (на пр. анафилакса или друг вид на акутна реакција, непознат долгорочен ризик). *(Без степенување)*.

2.1.2: Кај возрасни пациенти со ХББ и анемија кои не се на терапија со железо или ЕСА, предлагаме пробна терапија со интравенско железо (или кај ХББ НД алтернативно 1–3-месечна пробна орална терапија со железо) ако (ннд-2C):

- Треба да се постигне зголемување на концентрацијата на Хб без иницирање на терапија со ЕСА* и
- TSAT е <30% и феритинот е <500 ng/ml (<500 mg/l).

2.1.3: За возрасни пациенти со ХББ кои се на терапија со ЕСА, а кои не добиваат суплементација на железо, предлагаме пробна терапија со интравенско железо (или кај ХББ НД алтернативно 1–3-месечна пробна орална терапија со железо) ако (ннд-2C):

- Треба да се постигне зголемување на концентрацијата на Хб** или намалување на дозата на ЕСА *** и
- TSAT е <30%, а феритинот е <500 ng/ml (<500 mg/l).

* Зависно од симптомите на пациентите и севкупната клиничка цел, вклучувајќи ги и можностите за избегнување трансфузија, подобрување на симптомите, поврзани со анемија и по исклучување на активна инфекција.

** Согласно Препораките #3.4.2 и 3.4.3.

*** Зависно од симптомите на пациентите и севкупната клиничка цел, вклучувајќи ги и можностите за избегнување трансфузија, подобрување на симптомите, поврзани со анемија и по исклучување на активна инфекција и други причини за намален одговор од терапијата со ЕСА.

2.1.4: За ХББ НД пациенти кај кои е потребна суплементација на железо, селектирајте го начинот на администрирање на железо, согласно со сериозноста на инсуфициенцијата на железо, венскиот пристап, одговорот на претходната орална терапија со железо, несакани ефекти при претходна орална терапија или интравенска терапија со железо, комплијансата на пациентот и трошоците. *(Без степенување)*.

2.1.5: Натамошното администрирање на железо кај пациенти со ХББ утврдете го согласно со реакцијата на Хб на последната терапија со железо, како и тековните губења крв, тестовите за статус на железото (TSAT и феритин), концентрацијата на Хб, одговорот од терапијата со ЕСА и дозата на ЕСА кај пациенти кои се лекуваат со ЕСА, трендовите кај секој параметар, како и клиничкиот статус на пациентот. *(Без степенување)*.

2.1.6: За сите педијатриски пациенти со ХББ и анемија, кои не се на терапија со железо или ЕСА, препорачуваме орално администрирање на железо (или интравенско железо кај пациенти кои се на хемодијализа) кога TSAT изнесува $\leq 20\%$, а феритинот ≤ 100 ng/ml (≤ 100 μ g/l). (ннд-1D)

2.1.7: За сите педијатриски пациенти со ХББ, кои се на терапија со ЕСА, а не примаат суплементација на железо, препорачување орално администрирање на железо (или интравенско железо кај пациенти кои се на хемодијализа) за да се одржи вредноста на TSAT $>20\%$ и на феритинот >100 ng/ml (>100 μ g/l). (ннд-1D)

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Кај пациентите со анемија, поврзана со ХББ, суплементацијата на железо има за цел да се обезбедат соодветни резерви на железо за еритропоеза, за да се корегира дефицитот на железо, а кај пациентите кои се на терапија со ЕСА, целта е превенирање на дефицит на железо. Суплементацијата на железо, особено со интравенско железо, може да ја зголеми еритропоезата и да го зголеми нивото на Хб кај пациенти со ХББ и анемија, дури и кога нивоата на TSAT и феритин не се индикативни за апсолутен дефицит на железо и дури кога и проверките на коскената срцевина покажуваат соодветни резерви на железо.^{38–40} Третирањето со железо, особено администрирано интравенски, покажало дека го подобрува еритропоезскиот одговор на терапија со ЕСА.^{27,28,32,36,37,41–43} За секој поединечен пациент не е

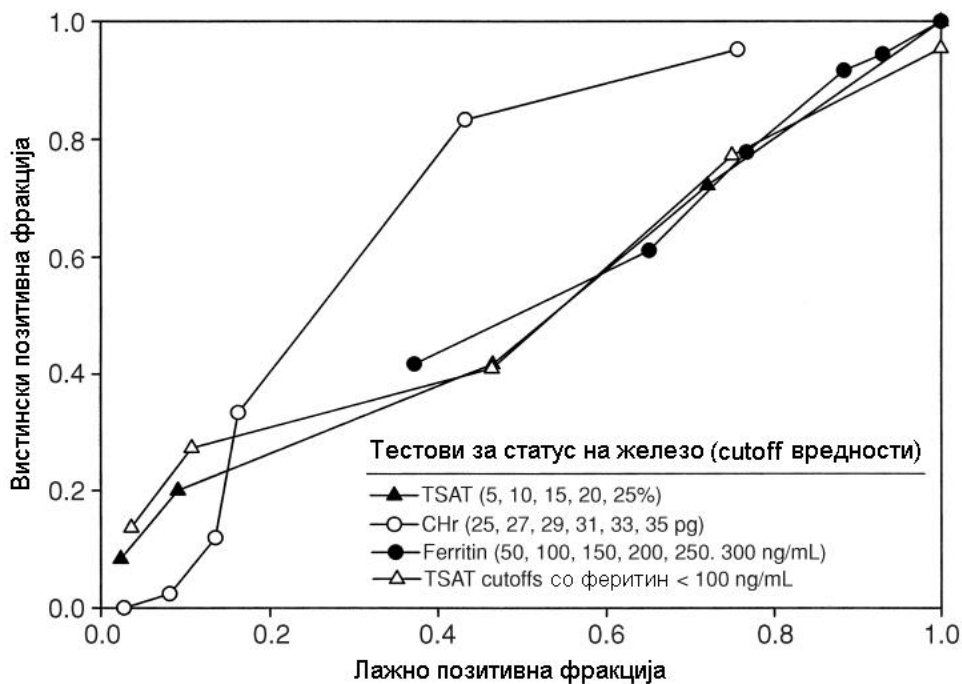
познат оптималниот баланс за нивото на Хб, дозата за ЕСА и дозата на железо, при што клиничката придобивка би била максимизирана, а потенцијалниот ризик минимизиран. Препишување на терапија со железо кај пациенти со ХББ е комплицирано поради релативно лошото дијагностичко искористување на тестовите за серумски феритин и TSAT за да се утврдат резервите на железо во организмот или за да се предвиди реакцијата на Хб на суплементацијата на железо.^{23,30} Дури и испитувањето на резервите на железо во коскената срцевина што се смета за „златен стандард“ за утврдување на резерви на железо не го предвидува со голема точност одговорот на еритропоезата на суплементацијата на железо кај пациенти со ХББ.^{16,23,30,40} Важно е дека при препишувањето на терапијата со железо треба да бидат внимателно разгледани краткорочната и долгорочната безбедност на оралните и интравенските (IV) агенси на железо, доколку тие се познати да се внимава на нив, а воедно предвид да биде земена и можноста за појава на некои сè уште непознати токсичности. За секој пациент мора да се утврди тековното и посакуваното ниво на Хб, доза на ЕСА и трендовите во дозите на ЕСА со текот на времето, проценка на реакцијата на Хб на суплементацијата на железо, тековното губење крв, како и промените во тестовите за статус на железото. Иако опсервационите студии во голем дел не обезбедија цврсти докази за значителна токсичност на хроничното администрирање на интравенско железо, клиничките придобивки од ваквиот третман не се убедливо демонстрирани, но резултатите од една неодамнешна рандомизирана контролирана студија (PKC) кај пациенти со срцева слабост (од кои некои имаа и ХББ) се охрабрувачки.⁴⁴

Ниво на TSAT и феритин

Двата најшироко распространети тестови за утврдување на статусот на железо се тестовите за утврдување на TSAT и нивото на серумски феритин. Многу низок серумски феритин (<30 ng/ml [<30 µg/l]) е индикативен за дефицит на железо.¹⁶ Освен во вакви околности, нивото на TSAT и серумски феритин имаат само ограничена сензитивност и специфичност кај пациентите со ХББ за предвидување на резервите на железо во коскената срцевина и одговорот на еритропоезата на суплементацијата на железо.^{16-21,40,45} (Слика 1 и 2). Нивната корисност е уште компромитирана и со значителната варијабилност кај пациентите во однос на промените во статусот на резервите на железо.⁴⁶

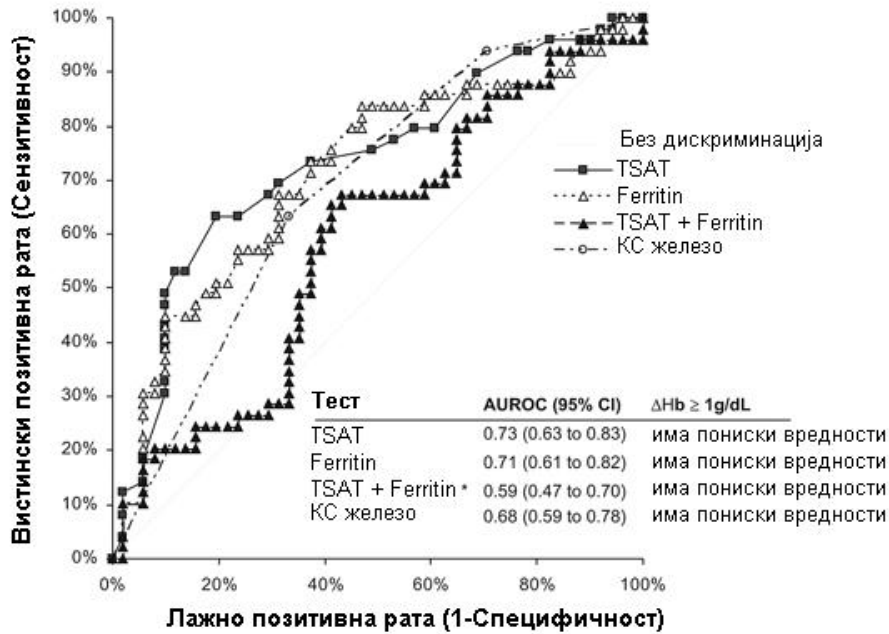
Доказите за поддршка на препорака за специфично ниво на TSAT и феритин кога треба да се иницира терапија со железо или, пак, кои се „таргети“ за терапија со железо се ограничени, со оглед на малиот број PKC.¹⁶⁻²¹ Ниту една интервентна студија за железо не беше доволно силна или доволно долга за да се утврди долгорочната безбедност, а ниту една студија не се однесува на клиничките придобивки, економичноста и споредбата во однос на придобивките наспроти ризикот од користење на различни нивоа на TSAT и феритин за дијагностицирање на инсуфициенција на железо или, пак, како иницијатор за суплементација на железо.

Работната група имаше за цел да препорача таргети на железо кои ја балансираат дијагностичката сензитивност и специфичност со претпоставките во однос на безбедноста. Претходните препораки за клиничка пракса ([KDOQI] 2006 и други) – главно базирани на мислења – покажуваат дека суплементарно железо треба да се администрира за да се задржи ниво на феритин >200 ng/ml (>200 µg/l) кај пациенти со ХББ 5ХД и феритин >100 ng/ml (>100 µg/l) кај ХББ НД и ХББ 5ПД и со TSAT >20% кај сите пациенти со ХББ. Овие насоки, исто така, покажуваат дека нема доволно докази за да се препорача рутинско интравенско администрирање на железо во случаи кога нивото на феритин е >500 ng/ml (>500 µg/l).



Слика 1. Криви на оперативните карактеристики на приемникот (ROC), испитувајќи ја корисноста на тестовите за статусот на железото за да се разграничат студираниите пациенти кои имаат од оние кои немаат недостаток на железо. Препечатено со дозвола од Macmillan Publishers Ltd: *Kidney International*. Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO *et al*. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int* 2005; 68: 2846–2856;⁴⁵ accessed <http://www.nature.com/ki/journal/v68/n6/full/4495631a.html>.

Повеќето пациенти со ХББ со ниво на серумски феритин >100 ng/ml (>100 μ g/l) имаат нормални резерви на железо во коскената срцевина,^{16–21} а сепак многу такви пациенти ќе имаат и зголемување на концентрацијата на Хб и/или намалување на дозата на ЕСА доколку се обезбеди суплементација на железо.^{16,23,30,31,40,45} Значителен дел од пациентите со ХББ и анемија и TSAT $>20\%$ реагираат на суплементацијата на железо со зголемување на концентрацијата на Хб и/или намалување на дозата на ЕСА. Затоа, кај анемични пациенти со ХББ, каде TSAT $<30\%$ и серумскиот феритин <500 ng/ml (<500 μ g/l), а кои не добивале суплементација на железо, предлагаме администрирање на железо, доколку е потребно зголемување на нивото на Хб, особено ако се има за цел избегнување на трансфузии и намалувања на симптомите, поврзани со анемија, и/или намалување на дозата на ЕСА, откако претходно ќе се разгледаат потенцијалните ризици од администрирање на железо. Безбедноста на обезбедување дополнително железо заради планирано одржување на нивото на TSAT $>30\%$ и на серумскиот феритин на >500 ng/ml (>500 μ g/l) е проучувана кај многу малку пациенти. Не препорачуваме рутинско користење на суплементација на железо кај пациенти со TSAT $>30\%$ или серумски феритин >500 ng/ml (>500 μ g/l), затоа што – како што беше кажано погоре – придобивките и ризикот од тоа не се соодветно проучени. Кај сите пациенти кои примаат железо, важно е да се измерат и краткорочните и акутните токсичности, поврзани со терапијата на железо и да се исклучи присуството на акутна инфекција (Препорака 2.4) пред да се започне со интравенска терапија со железо.



Слика 2. Сензитивност и специфичност на TSAT и серумскиот феритин (ferritin) и нивната комбинација (TSAT + ferritin) и железото во коскената срцевина (KC железо) за да се идентифицира правилно позитивниот еритропоетски одговор (≥ 1 -g/dl [>10 -g/l] пораст во Хб Нб [АНб]) на интравенско железо кај 100 недијализни пациенти со ХББ (ареи под ROC). Репродуцирано со дозвола од American Society of Nephrology⁴⁰ од Stancu S, Barsan L, Stanciu A *et al.* Can the response to iron therapy be predicted in anemic nondialysis patients with chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 409–416; дозвола добиена преку Copyright Clearance Center; пристапено на <http://cjasn.asnjournals.org/content/5/3/409.long>

Има само малку докази за пациенти со ХББ кои даваат информации за евентуално донесување одлука за дефинирање на специфична горна граница за поставување таргет за железен статус при третман со железо. 47,48 Претходните насоки, како на пример оние од 2006 година насоки на KDOQI и некои други, специфицираа ниво на серумски феритин над кои, вообичаено, не се препорачува дополнителна интравенозна терапија со железо,^{8,49–52} некаде во границите на 500–800 ng/ml (500–800 μ g/l). Сепак, ниту една PKCs, а и неколку други студии не ја испитуваат ефикасноста и безбедноста од обезбедување интравенско железо заради одржување на нивото на феритин >500 –800 ng/ml (>500 –800 μ g/l). Повеќето студии се ретроспективни, а малкуте проспективни студии вклучуваа мал број на пациенти и кратко проследување, користејќи т.н. сурогат исходи, како на пример, ниво на Хб и доза ЕСА, а не некои позначајни исходи за пациентите, како на пример ризик од инфекција или морталитет. Кај повеќето пациенти со TSAT $>30\%$ или серумски феритин од >500 ng/ml (>500 μ g/l), секој еритропоетски одговор на суплементацијата на железо сама по себе (т.е. поединечна промена на Хб и/или на редукција на дозата на ЕСА) ќе биде мал. Во една PKC, направена на пациенти со ХББ стадиум 5 на хемодијализа со анемија и ниво на серумски феритин од 500–1200 ng/ml (500–1200 μ g/l) и на TSAT $<25\%$, пациентите имале 25% зголемување во дозата на епоетин, а и биле рандомизирани или да не примаат железо (контрола) или 1000 mg интравенско железо. По шестата недела, Хб се зголемил во поголема мера во групата која примала интравенско железо.⁵³ Оваа студија не беше вклучена во изборот на целни нивоа за феритин и TSAT во овие упатства, делумно поради тоа што таа била спроведена само врз ограничена група пациенти, при што сите тие имале и зголемување на дозата на ЕСА. Бројот на пациенти бил премногу мал, а периодот на опсервација премногу краток за да се процени клинички важен исход или токсичност.

Високата вредност на феритин во некои студии се поврзува со повисока стапка на смртност, но и натаму останува нејасно дали зголемувањето на нивото на феритин е маркер за експесивно

администрирање на железо или неспецифична реакција од акутна форма. Кај растечките високи нивоа на феритин, постојат одредени докази дека е тоа индикативно за зголемено хепатично таложење на железо.^{54,55} Клиничките последици од ова не се документирани, иако таквото хепатитично таложење на железо може да биде од особена загриженост за пациенти со инфекција со вирусен хепатит С (HCV).⁵⁶ Иако има некои податоци со кои се поврзува нивото на феритин кај пациенти со хемохроматоза и таложење на железо во трансфузионо ткиво кај пациенти без ХББ,⁵⁷ сè уште не е јасно до кој степен овие откритија се релевантни за пациентите со ХББ или треба да се користат за насоки за клиничката пракса кај пациенти со ХББ.

Наместо фокусирање на нивото на серумски феритин како предиктор на исходот, некои опсервациони студии ја разгледуваа поврзаноста меѓу исходот кај пациентите и количеството на администрирано железо. Една таква студија не утврди никакви негативни врски кај пациент кој живеел две години кога интравенозната доза на железо во период од шест месеци била ≤ 1000 mg, но со статистички значително поголема стапка на смртност за дози на железо >1000 mg (адаптиран сооднос на опасноста од индекс на ризик [HR] 1.09; 95% интервал на доверливост [CI] 1.01–1.17 за > 1000 mg на 1800 mg и 1.18; 95% CI 1.09–1.27 for > 1800 mg).³³ Сепак, и по употребата на мултиваријабилни модели, наспроти временски различните мерки за администрирање на железо и некои други параметри, не беше пронајдена значителна поврзаност меѓу кои и да е нивоа на администрирање на железо и стапката на смртност. Една друга ретроспективна студија која користеше временски-зависно и мултиваријабилно прилагодување, покажа дека дозите на интравенски администрирано железо до 400 mg/месечно се поврзуваат со помала стапка на смртност, наспроти дозите >400 mg/месечно.³⁵

Работната група се согласи дека дополнително железо не треба да биде администрирано интравенски кај пациенти со ниво на серумски феритин константно >500 ng/ml (>500 μ g/l). Кај пациентите со ниво на Хб пониско од посакуваното кои примаат релативно високи дози на ЕСА или, пак, кај кои се претпочита прекинување на терапијата со ЕСА (на пр. пациент со ХББ и малигност), може да се реализира терапевтска студија за дополнително интравенско администрирање на железо (на пр. еден курс од најмногу 1000 mg во период од неколку недели кој може да се повтори доколку е тоа потребно) кај пациенти со ниво на серумски феритин >500 ng/ml (>500 μ g/l) откако внимателно ќе се разгледаат потенцијалните акутни токсичности и долгорочниот ризик. Одлуката за натамошно лекување треба да биде базирана на клиничкиот статус на пациентот, вклучувајќи ги трендовите кај нивоата на TSAT, феритин и Хб, како и дозата и одговорот кон терапијата на ЕСА.

Нивоата на феритин треба да бидат внимателно толкувани кај пациенти кои можеби имаат воспаление, затоа што тие може да не ги прикажуваат резервите на железо или, пак, реакцијата на терапијата со железо на ист начин, како што тоа би било случај доколку не постои воспаление. Во отсуство на клинички евидентен инфективен или воспалителен процес, проверката на CRP може да укаже на присуство на окултна инфламаторна состојба која може да се поврзе со покаченото ниво на феритин и хипореактивноста на терапијата со ЕСА.

Може да се користат други тестови за утврдување на статусот на железо кои не се широко достапни, како што е тоа случај со тестовите за TSAT и феритин, на пр. процент на хипохромни црвени крвни клетки, содржина на хемоглобин во ретикулоцити, цинк протопорфирин, и солубилни трансферински рецептори, но тие се многу помалку проучувани.^{22,23}

Нема докази дека постигнувањето на повисоки таргети на феритин од 200 ng/ml (200 μ g/l) е соодветна или несоодветна гранична вредност за педијатриски пациенти со ХББ 5ХД. Затоа, не се направени никакви промени во KDOQI насоките од 2006 година за деца со ХББ и анемија кои препорачуваат цел на ниво на феритин поголемо од 100 ng/ml (100 μ g/l) за пациенти со ХББ 5ХД, како и пациенти со ХББ 5ХД, со ХББ 5ПД и ХББ НД кои не се на терапија со ЕСА.⁵⁸

Терапија со железо

Одлуката на еден пациент да му се препише терапија со железо треба да се базира на проценка дека е пожелно зголемување на нивото на Хб, со цел да се избегнат трансфузии или да се намалат симптомите, поврзани со анемија и дека предвид се земени потенцијалните несакани ефекти од суплементацијата на железо, администрирано орално или интравенски, кои се внимателно споредени и се надминати од потенцијалните придобивки од ваквата терапија. Суплементацијата може да биде во форма на орално или на интравенско администрирање на железо. Интрамускулното давање на железо веќе одамна не се користи. Секој од овие начини има свои предности и недостатоци. Оралното внесување железо е евтино, нашироко достапно и не бара интравенски пристап, што претставува особен проблем за пациентите со ХББ кои не се на хемодијализа. Тоа, исто така, не е придружено со сериозни несакани ефекти, но сепак често се јавуваат одредени гастроинтестинални несакани ефекти кои може да го ограничат придржувањето кон терапијата. Ова, заедно со варијабилната апсорпција во гастроинтестиналниот тракт, ја ограничува ефикасноста на орално земеното железо. Со интравенското внесено железо се избегнуваат проблемите во однос на адхеренцата на лекот (или придржување кон терапијата) и ефикасноста во лекувањето на инсуфициенција на железо, но тоа, пак, бара интравенски пристап и се поврзува со не многу чести, но сериозни несакани реакции. При донесувањето одлука за тоа кој начин ќе биде префериран во однос на суплементацијата на железо предвид треба да се земе сериозноста на анемијата и дефицитот на железо, одговорот, толеранцијата и адхеренцата кон лекот (или придржување кон терапијата) при претходно орално администрирање на железо, трошоците и можноста за обезбедување интравенски пристап, балансирајќи со желбата за зачувување на таквите пристапни места.

За преддијализните пациенти, доказите кои стојат на располагање поддржуваат поголема ефикасност на интравенско наспроти орално администрирање на железо, иако ефектот е релативно мал, со измерена разлика на Хб од 0.31 g/dl (3.1 g/l).^{45,59–63} За тоа дали малата придобивка во однос на Хб при интравенско администрирање на железо за преддијализните пациенти е клинички значајна и дали таа го оправдува малиот ризик од сериозни негативни последици и непознат долгорочен ризик и натаму е нејасно.

Работната група е согласна дека јасно дефинирана предност или претпочитање на интравенското, наспроти орално администрираното железо кај преддијализните пациенти, не е поддржана со расположивите докази. Затоа, кај тие пациенти, начинот на администрирање на железо може да биде или интравенски или орален. Кај некои пациенти, желбата за избегнување на венепункција (и зачувување на вената) – особено пациентите со благ дефицит на железо - можеби ќе придонесе тие првично да претпочитаат орално администрирање на железото.

Орално администрираното железо, вообичаено, се препишува за да обезбеди околу 200 mg елементарно железо на ден (на пример железо сулфат 325 mg трипати на ден, секоја пилула со 65 mg елементарно железо). Помали дневни дози може да бидат корисни и подобро толерирани кај некои пациенти. Иако железо сулфатот е широко достапен и ефтин, може да се користат и други препарати на железо; сепак, не постојат доволно докази кои би укажале дека други формулации на железо се поефективни или имаат помалку несакани ефекти од железо сулфатот. Доколку целта на суплементацијата на железо не е исполнета во рок од 1-3 месеци администрирање на орално железо, треба да се размисли за интравенска суплементација на железо на начин кој е доследен на горенаведените препораки и со дискусијата која следи подолу.

Постојат докази кои го поддржуваат интравенското администрирање на железо кај пациенти со ХББ 5ХД кои произлегуваат од РКС и некои други студии во кои се споредува интравенското со орално администрираното железо со плацебо, без или со истовремена терапија со ЕСА.^{27,32,62,64,65} Кај повеќето од овие студии, интравенското администрирање на железо довело до поголемо зголемување на концентрацијата на Хб, намалување на дозата на ЕСА, или и на двете. Кај пациентите со ХББ 5ХД, постоечкиот интравенски пристап и погодноста за администрирање на железо во текот на хемодијализата дополнително го поддржува претпочитањето за интравенско администрирање на железо кај нив.

Во претходните упатства за анемија, поврзана со ХББ анемија,⁵⁰ пациентите со пациентите со на ХББ 5ПД се сметаат за повеќе слични со ХББ НД отколку со пациентите со ХББ 5ХД во однос на нивната потреба и веројатен одговор на третманот со железото, како и во однос на отсуството на постоечки венски пристап за интравенско администрирање на железото. Лимитирани студии за администрирање на железо кај пациенти со ХББ 5ХД и ХББ 5ПД укажуваат дека орално внесеното железо има ограничена ефикасност и дека интравенско администрираното железо е супериорно пред орално внесеното железо во однос на постигнатото ниво на Хб и дозите на ЕСА. Затоа, овој начин е префериран кај овие пациенти, иако желбата за зачувување на венскиот пристап мора секогаш да се има предвид за тие пациенти.⁶⁶⁻⁷⁰

Железото може да биде администрирано интравенски во голема единечна доза или, пак, поделено во помали дози, во зависност од специфичноста на препарат на железото кој се користи (со тоа што највисоката единечна доза ќе варира, согласно со специфичните формулации). Вообичаена пракса е да се обезбеди иницијален тек на интравенско железо од околу 1000 mg; ова може да се повтори доколку иницијалната доза не го зголеми нивото на Хб и/или не ја намали дозата на ЕСА и доколку TSAT остане <30%, а серумскиот феритин на <500 ng/ml (<500 mg/l).³⁸

При донесување на одлуката за континуирана терапија со железо, треба да се води сметка за моменталниот одговор на пациентот на терапијата со железо, тестовите за статус на железото (TSAT и феритин), концентрацијата на Хб, одговор на пациентот на терапијата со ЕСА и дозата на ЕСА кај пациентите кои се на терапија со ЕСА, тековните губења крв, трендовите во секој параметар, како и клиничкиот статус на пациентот. Нивоата на серумски феритин и TSAT не треба да се мерат пред истекувањето на барем една недела од последната доза на железо, примена интравенозно. На натамошното продолжување на администрирање железо треба да му претходи внимателно разгледување на очекуваните потреби од железо и евалуација на тековните загуби. Загубите на крв треба да бидат минимални кај преддијализните пациенти и кај пациентите со ХББ 5ХД на ХББ 5ПД, додека кај пациентите со ХББ 5ХД на хемодијализа е забележано губење на 1–2 gm железо годишно поради самата постапка на хемодијализа и околностите, поврзани со тоа.⁷¹⁻⁷³ Значи, очигледната тековна потреба за каква и да е суплементација на железо кај ХББ НД и кај пациентите со ХББ 5ПД или за повеќе од 1–2 gm/годишно кај пациентите со ХББ 5ХД треба да укажува на брза проценка на изворот на активното губење крв. Потребата од разгледување на трендовите во тестовите за одредување на статусот на железо уште повеќе се зголемува кога станува збор за пациент со намалување на нивоата на TSAT и феритин, што може да значи присуство на гастроинтестинално крвавење или прекумерно губење крв, поврзано со дијализата. Од друга страна, покачувањето на нивоата на TSAT и феритин може да претставува показател за прекумерна суплементација на железо, а со тоа и потреба од намалување или прекинување на администрирањето на железо. И конечно, зголемување на нивото на феритин, проследено со намалување на нивото на TSAT и на Хб, укажуваат на ретикулоендотелијална блокада поради воспаление.¹⁴

Постојат два пристапи кои вообичаено се користат за тековното администрирање на железо или администрирање на железо во фаза на одржување кај пациентите со ХББ 5ХД: (1) периодично надоместување на железо, што се состои од серија на интравенски дози на железо, администрирани во серијал заради надоместување на резервите на железо секогаш кога тестовите за утврдување на статусот на железо укажуваат на веројатност од дефицит на железо или кога е тоа пониско од одреден таргет; или (2) терапија за одржување, која се состои од помали дози кои се администрираат во редовни интервали за одржување на тестовите за статусот на железото во одредени граници, со цел да се спречи дефицитот на железо или да се намалат тест параметрите на железото под одредено ниво. Постојат лимитирани докази кои укажуваат на тоа дека редовното интравенско администрирање на железо кај пациенти со ХББ 5ХД се поврзува со користење на помали дози на ЕСА и дека може да резултира со пониски кумулативни дози на железо.^{41,74,75} Сепак, овие податоци не се доволни за да поткрепат каква и да е препорака за давање предност на одредена стратегија за дозирање на IV железо кај оваа популација на пациенти. Кај пациенти со ХББ НД на ХББ 5ПД, суплементацијата со интравенско железо најчесто се врши при периодичните (на пр. месечни) посети.

Генерално, препораките за TSAT и феритин од погоре се однесуваат и за деца со ХББ на терапија со ЕСА. Како и да е, не постојат докази дека повисоко ниво на феритин од 200 ng/ml (200 µg/l) е соодветно или несоодветно како гранична вредност за педијатриските пациенти со ХББ на хемодијализа. Согласно тоа, не е направена никаква промена на насоките KDOQI од 2006 година за ХББ кај деца со анемија, кои препорачуваат целна вредност на феритин поголема од 100 ng/ml (100 µg/l) за пациенти со ХББ 5ХД, како и за оние со ХББ 5ПД и ХББ НД кои се на терапија со ЕСА.⁵⁸

ПРОВЕРКА НА СТАТУСОТ НА ЖЕЛЕЗО

2.2.1: Правете проверка на статусот на железото (TSAT и феритин) барем на секои 3 месеци за време на терапија со ЕСА, како и на одлуката за започнување или продолжување на терапијата со железо. *(Без степенување)*

2.2.2: Проверувајте го статусот на железо (TSAT и феритин) почесто кога започнувате со терапија со ЕСА или ја зголемувате дозата на ЕСА, кога има загуби на крв, кога се мониторира одговорот при терапија со интравенско железо и во други околности кога резервите на железо може да се намалат. *(Без степенување)*

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Во отсуство на клинички студии кои специфично ја утврдуваат оптималната фреквенција на тестирања за статусот на железо, а во согласност со претходните упатства,⁵⁰ Работната група е согласна дека пациентите кои се на терапија со ЕСА, без разлика дали истовремено примаат и терапија со железо, треба да прават тестирања за статусот на железо барем на секои 3 месеци. Намалувањето на нивоата на TSAT и/или феритин веројатно се резултат на тековно крвање или трошење на резервите на железо, а може да укажат на потребата од понатамошна или дополнителна суплементација на железо. Кај пациентите на орална терапија со железо, проверките за статусот на железо, исто така, може да се искористат за утврдување на придржувањето до терапијата со железо. Покачувањето на нивоата на TSAT и/или феритин може да укажуваат на тоа дека терапијата со железо е ексесивна и дека може да биде прекината или намалена. Зголемено ниво на феритин, заедно со стабилно или намалено ниво на TSAT, може исто така да е индикативно за присуство на воспаление, инфекција или друга клиничка состојба која индуцира реактанти на акутна фаза, при што може да се појави потреба од повторно утврдување на соодветноста од продолжување на администрирањето на железо.¹⁴

Во некои околности може да биде потребно почесто проверување на статусот на железото, вклучително и при иницирање на терапијата со ЕСА или терапија со железо или, пак, кога се зголемува дозата или фреквенцијата на давање на ЕСА. Проверките за статус на железото се воедно важни и за проценка на пациентите кои имаат послаб одговор на терапијата со ЕСА.

И покрај отсуство на специфични податоци за педијатриската популација со ХББ, оваа препорака се смета за соодветна за деца, бидејќи нема причини кои би укажале на поинаква препорака. По KDOQI упатствата од 2006 година за анемија кај педијатрски пациенти со ХББ,⁵⁸ не се објавени нови докази во однос на терапијата за деца со ХББ. Предлог за орална суплементација на железо кај деца е 2–6 mg/kg/ден на елементално железо во 2–3 одвоени дози.^{76,77} РКС, направена врз 35 педијатрски пациенти со ХББ 5ХД за надоместување на железото, ја утврдуваше нивната реакција на неделни дози на интравенско железо декстран, дозиран според тежината или, пак, на орално земено железо од 6 mg/kg/дневно. Само интравенското железо декстран резултираше со значително зголемување на нивото на серумски феритин, а доведе и до значително намалување на дозата на ЕСА, потребна за одржување на целното ниво на Хб.⁷⁸ Една меѓународна двојно слепа мултицентрична РКС ја истражуваше безбедноста и ефикасноста на двата режими на дозирање (1.5 mg/kg или 3 mg/kg) на железо глуконат кај педијатрски пациенти со дефицит на железо на хемодијализа, кои истовремено примаат и терапија со ЕСА. Ефикасноста и безбедноста беа компарабилни, без неочекувани несакани реакции кај ниту една од дозите.⁷⁹ Согласно со оваа клиничка студија,

препораката за иницијална терапија со железо глуконат изнесува 1.5 mg/kg за осум дози кај педијатриски пациенти со дефицит на железо со ХББ 5ХД и 1 mg/kg неделно за педијатриски пациенти со ХББ 5ХД кои немаат дефицит на железо, со тоа што натамошните прилагодувања на дозите треба да се вршат во зависност од нивоата на TSAT и/или феритин.^{79,80} Железо сукроза исто така се користи кај деца со ХББ⁸¹ но сè уште нема објавени РКС во однос на оваа популација. Иако не е невообичаено педијатриските пациенти со ХББ 5ПД и ХББ НД да не реагираат или да не ја толерираат терапијата со орално железо, интравенскиот пристап при терапија со железо често има ограничена употреба кај децата.

ПРЕДУПРЕДУВАЊА ВО ОДНОС НА ТЕРАПИЈАТА СО ЖЕЛЕЗО

2.3: Кога ќе се администрира иницијалната доза на интравенско железо со декстран, препорачуваме (ннд-1В), а кога ќе се администрира иницијалната доза на интравенско железо без декстран, предлагаме (ннд-2С) пациентите да се следат 60 минути по инфузијата, а на располагање да има услови за реанимација (вклучително и лекови), како и обучен персонал за евалуација и третирање на сериозни несакани реакции.

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Секоја форма на интравенско железо може да биде придружена со потенцијално сериозна акутна реакција.⁸²⁻⁹¹ Симптомите кои најчесто се хипотензија и диспнеа, во најлош случај може да бидат катастрофални, со карактеристики на анафилакса. Причините за ваквите реакции не се целосно карактеризирани, но може да ги вклучува имуниот механизам и/или ослободување на слободно реактивно железо во циркулацијата со индуцирање на оксидативен стрес. Механизмите на акутна реакција може да се разликуваат за различни препарати на железо. Особено железо декстраните се поврзуваат со реакции кои се карактеристични за анафилакса. Стапката на појава на вакви реакции се проценува на 0.6–0.7% од третираниите пациенти. Стапката на појава на сериозни негативни ефекти може да биде помала кај железо декстраните со помала молекуларна тежина, за разлика од железо декстраните со голема молекуларна тежина.⁹²⁻⁹⁶

Кај интравенското железо кое не содржи декстран, се верува дека анафилактоидни или други сериозни, опасни по живот реакции, се помалку вообичаени, но ова не е сè уште добро поткрепено. Сериозни реакции, вклучувајќи и длабока хипотензија се јавува – иако не често – кај сите препарати на интравенското железо кое не содржи декстран. Со оглед на тоа дека сите форми на лекови на интравенско железо може да бидат придружени со сериозни непосредни реакции, тие секогаш треба да се користат со внимателност. Имајќи предвид дека стапката на ваквите реакции може да биде поголема кај лековите со железо декстран, препорачуваме да бидат ставени на располагање лекови за реанимација и обучен персонал за евалуација и третирање на сериозни несакани реакции при иницијалното администрирање на интравенско железо декстран. Кога станува збор за иницијалната доза на состојки на железо кои не содржат декстран, податоците кои одат во прилог на ваквата препорака не се толку обемни. Во САД, Агенцијата за храна и лекови (FDA) наложи обврска за означување на ферумокситолот дека пациентите мора да се набљудуваат во период од 60 минути по администрирањето. Ова можеби е разумен совет за сите лекови со интравенско железо, вклучувајќи и некои нови препарати на железо, како што се железно карбоксималтоза и железо изомалтоза. За секој интравенски препарат на железо, лекарот што го припишува мора да биде запознаен со безбедноста и со токсичноста, со означување на етиката за предупредувањата и препораките за администрирање на лекот, како и со обврската за следење на пациентот за време и по терапијата.

Железо при инфекција

2.4: Избегнувајте администрирање на интравенско железо на пациенти со активни системски инфекции. (*Без степенување*)

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Железото е од есенцијална важност за раст и пролиферација на повеќето патогени, вклучувајќи бактерии, вируси, габи, паразити и хелминти, а има и одредено влијание врз имунитетот и реакцијата на домаќинот кон микробите.⁹⁷ Постојат теоретски и експериментални докази кои укажуваат на тоа дека администрирањето на железо може да влоши постоечка инфекција, за што нема доволно клинички докази. Кај тестирањето на животни, преоптоварувањето со железо резултира со намалување на контролата на инфекциите, особено кај интрацелуларните бактерии или габи.⁹⁸⁻¹⁰¹ Кај луѓето, ткивното преоптоварување со железо се смета за ризичен фактор за здобивање со одредени инфекции и за неповолен клинички тек на инфекцијата. Податоците кај пациентите со ХББ се конфликтни.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Со оглед на тоа дека досегашните докази не нудат јасен одговор на прашањето дали одредени групи пациенти со ХББ се изложени на поголем ризик за инфекција или, пак, на полош исход од инфекцијата кога анемијата се третира со интравенско железо, Работната група предлага интравенското железо да не се администрира кога пациентите имаат активна системска инфекција. Неопходна е клиничка проценка за секој индивидуален пациент за да се утврди дали е неопходна потребата од интравенско железо (или може да се одложи до моментот кога инфекцијата ќе помине), да се види веројатноста од постигнување резултати со внесување на дозата на интравенско железо во текот на активна инфекција, како и да се утврди сериозноста на инфекцијата.

ПРЕПОРАКИ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕ

Остануваат многу непознати работи во однос на проверката на статусот на железо и користењето на суплементација на железо, особено интравенското железо кај пациенти со ХББ во сите стадиуми. Исто така, постои и сериозен недостаток од големи, проспективни клинички студии за проценување на клинички значителните исходи и токсичноста; наместо тоа, повеќето биле мали, краткорочни студии, кои се фокусираше, главно, на сурогат резултатите, како на пример, зголемување на нивото на Хб и намалување на дозата на ЕСА. Остануваат уште неколку важни прашања кои треба да бидат опфатени во студиите што ќе се реализираат во иднина:

- Која е компаративната рамнотежа на ризикот наспроти придобивките од различните стратегии на третирање, вклучувајќи ги и различните соодноси на дозирање на ЕСА и суплементацијата на железо заради постигнување на одредено ниво на Хб?
- Дали постои можност за третирање на анемијата, поврзана со ХББ само со железо без третирање со ЕСА и доколку постои, во какви околности (или, пак, ЕСА да се вклучат само како „терапијата за спасување“ за особено ниски нивоа на Хб)?
- Дали има долгорочна токсичност на интравенската суплементација на железо, а доколку има, во какви околности и во кои групи на пациенти со ХББ?
- Дали администрирањето на интравенско железо со или без истовремено зголемување на дозата на ЕСА е безбедно и има клиничка корист кај пациенти со ниво на феритинин $>500-800$ ng/ml ($>500-800$ mg/l)?
- Кои се најдобрите лабораториски тестови за донесување одлука во однос на иницирање, продолжување или прекинување на суплементација на железо?
- Дали е соодветен тековниот начин на справување со недостиг на железо и анемијата кај педијатриските пациенти со ХББ?

Поглавје 3: Користење на ESA и на други агенси за лекување на анемија кај ХББ

ИНИЦИРАЊЕ НА ESA

ИСТОРИЈАТ

Воведувањето на рекомбинантен хуман еритропоетин (rHuEPO) во клиничката пракса во 80-те години од минатиот век претставуваше важен чекор во лекувањето на анемија кај пациенти со ХББ. Развивањето на rHuEPO имаше за цел заменување на недоволната продукција на ендеген еритропоетин (EPO) што доведува до прогредирање на ХББ. Останува нејасно дали главната причина за појавата на анемија е губењето на капацитетот на бубрегот за продукција на EPO или, пак, нарушување во осетливост на O₂, како што се покажа тоа од неодамна.¹⁰⁵

На почетокот, нефролошката заедница го сметаше администрирањето на rHuEPO за корисна терапија за пациентите кои се подолго време на дијализа кај коишто вредноста на Хб паднала на екстремно ниско ниво, правејќи ги зависни од трансфузија. Непосредната придобивка од rHuEPO кај пациентите со ХББ со сериозна анемија, како и знаци и симптоми, поврзани со анемијата, е јасна. Покрај тоа, уште една голема придобивка беше намалувањето на потребата од редовна трансфузија на крв, што резултираше со намалување на бројот на крвно преносливи вирусни заболувања, како што се хепатит Б и Ц, помала чувствителност на алоантигени, предиспонираност за продолжено време на чекање или недобивање на трансплантација на бубрег, отфрлање на графотот и помала појава на хемосидероза.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹

По воведувањето на rHuEPO во клиничката пракса, неговото администрирање беше ограничено кај пациентите на дијализа со најсериозна форма на анемија. Постепено, неговата употреба беше проширена и кај поголем дел од пациентите на дијализа со ренална анемија, а потоа и на пациенти со анемија и ХББ 4–5 во земји каде што големите трошоци на rHuEPO не го ограничуваат бројот на пациенти, подобни за ваквиот вид на лекување.

Вредностите на Хб исто така постепено се зголемуваа, често достигнувајќи ги нормалните вредности. Идејата дека анемијата може целосно да се корегира беше базирана на патофизиолошките аспекти, како и прикажаната инверзна врска меѓу концентрацијата на Хб до нормални вредности и посредниот исход во бројни опсервационски студии, како што е исходот во врска со лево вентрикуларната хипертрофија,¹¹⁰ како и т.н. „тешки“ исходи на пациенти, на пр. кардиоваскуларни инциденти,¹¹¹⁻¹¹³ хоспитализација¹¹⁴ и смрт.^{115,116} Треба да се забележи и една понова студија која покажа дека пациентите со ХББ 5Д со природна концентрација на Хб поголема од 12 g/dl (120 g/l) не се изложени на поголем ризик од смртност.¹¹⁷ Сепак, заклучокот извлечен од епидемиолошките студии дека анемијата може да биде целосно корегирана кај пациентите со ХББ не беше поддржан со Normal Hematocrit Study кај пациенти со ХББ 5Д¹¹⁸ и неколку понови рандомизирани контролирани студии (РКС), направени на голем број пациенти со ХББ.

Кај пациенти со ХББ 5Д, концентрацијата на Хб често паѓа под 8 g/dl (80 g/l) доколку анемијата не се лекува, додека кај пациентите со ХББ НД, вообичаени се повисоки концентрации на Хб, освен ако пациентите не се блиску до дијализа или постои некоја друга причина. Одлуката за препишување на ESA треба да се заснова на доказите, добиени од РКС. Сепак, постои обемна хетерогеност кај РКС студиите за евалуација на ESA терапијата, особено во однос на класификацијата на пациенти, дизајнот на истражување, референтно ниво на Хб, посакувано ниво на Хб, клиничкиот исход, како и дефиниции на клинички значајни подобрувања.

Исходите од интерес во РКС студиите за ESA ги вклучуваат појавата на смртност, параметрите за следење на кардиоваскуларните и на бубрежните состојби, безбедноста, квалитетот на живот (QoL), трансфузија на крв и трошоци. Исходот од QoL е особено важен за пациенти со ХББ 5Д,

а за некои дури и поважен од кардиоваскуларните инциденти или смртноста, бидејќи тие имаат краток животен век, а симптомите карактеристични за анемија (на пр. немање енергија, замор, намалена физичка активност и намален капацитет за вежбање) често се појавуваат и може да бидат сосема оневозможувачки.¹¹⁹ Сепак, особено е тешко да се измери QoL, а исто толку тешко е да се измери и клиничката важност на измерените промени. Исто така, ако мерењето на QoL не е извршено во ригорозни услови на двојно слепи студии, неговата валидност е сомнителна. Избегнувањето трансфузии е важно, како што беше споменато претходно.

Насоките за лекување или нелекување на анемија кај пациенти со ХББ, важат и за пациенти со ХББ 4–5Т. Важно е да се спомене дека трансфузиите на крв може да го зголемат ризикот од алореактивност и епизоди на отфрлање по извршена трансплантација на бубрег.¹²⁰ Покрај ова, една нова рандомизирана студија покажа дека корегирањето на анемијата по неодамнешна трансплантација на бубрег со ESA терапија, го намалува прогредирањето на алографт-нефропатија, иако и натаму останува непознат нејзиниот ефект врз „тешките“ исходи кај оваа популација на пациенти.¹²¹

3.1: Корегирајте ги сите причини за анемија кои може да се корегираат (вклучувајќи и железо дефицитот и некои воспалителни состојби) пред да започнете со ESA терапија. *(Без степенување)*

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Откако анемијата ќе биде дијагностицирана кај пациент со ХББ, треба да бидат третирани сите причини за нејзината појава кои може да се корегираат пред да се започне со ESA терапија. Пред сè, оваа препорака се базира на опсервацијата дека суплементацијата на железо што им се дава на пациенти со ХББ со докажан дефицит на железо или со намалена достапност на железото („функционална инсуфициенција на железо“), вообичаено доведува до зголемување на нивото на Хб (види глава 2). Корегирањето и на други дефицитни состојби може да ја намали анемијата. Кај пациенти со инфламаторни заболувања, кои вклучуваат бактериски и вирусни инфекции, атенуацијата на воспалителниот статус најчесто е проследен со подобрување на нивото на Хб.

Има неколку причини зошто треба активно да се бараат корективни причини, покрај дефицитот на еритропоетин. Како и кај секое заболување, најпрво треба да се излечат патолошките состојби кои можат да се излечат. Пример, лекување со ESA веројатно нема да биде ефективно во смисла на покачување на концентрацијата на Хб, сè додека не се третираат соодветно сериозните системски бактериски инфекции или секундарниот хиперпаратироидизам. Кога се смета дека постојат неколку различни фактори кои придонесуваат кон појавата на анемија поврзана со ХББ, дури и кога главната основна причина е нарушена синтеза на ЕПО, правилната медицинска нега го диктира лекувањето на сите основни причини.

3.2: При иницирање и одржување на терапија со ESA, препорачуваме изнаоѓање баланс меѓу потенцијалните придобивки од намалувањето на трансфузиите со крв и симптомите, поврзани со анемија, наспроти ризикот од штета кај индивидуалните пациенти (на пр. мозочен удар, губење на васкуларен пристап, хипертензија). *(ннд-IB)*

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Лекување на сериозна анемија

Има доста силни објективни докази за поддржување на лекување на состојби каде концентрација на Хб е помала од 9 g/dl (90 g/l), имајќи предвид дека придобивките од трансфузија се значителни, а подобрувањето на квалитетот на животот е клинички важно.

Сепак, не се направени проценки за безбедноста на ESA при лекување на сериозна анемија во големите плацебо контролирани студии.

Canadian Erythropoietin Study Group во 1990 година извести за двојно слепа РКС на 118 пациенти со ХББ 5ХД. Терапија со ESA се давала кај пациенти со концентрација на Хб <9 g/dl (<90 g/l), а следените три групи беа рандомизирано распоредени (плацебо, целна вредност на Хб 9.5–11 g/dl [95–110 g/l], највисока целна вредност на Хб >11 g/dl [>110 g/l]).¹²² Почетното ниво на Хб беше 7.0 g/dl (70 g/l), а средните потреби за трансфузија беа 7 трансфузии годишно. По 8 недели, беа трансфундирани 58% (N = 23/40) во плацебо групата, а само 2.5% (N = 1/40) кај групата со целна вредност на Хб од 9.5–11 g/dl (95–110 g/l) и 2.6% (N = 1/38) кај групата со целна вредност на Хб >11 g/dl (>110 g/l). По 6 месеци, забележани се значителни подобрувања во однос на заморот, физичката функција и споредбени тестови со шестминутно пешачење за групата со низок Хб, наспроти групата со плацебо, но не беше забележано никакво подобрување при споредбата на групата со ниска и онаа со висока вредност на Хб. Во една отворена РКС студија, спроведена на само 83 пациенти со ХББ НД со ниво на Хб <10 g/dl (<100 g/l), исто така се забележани значителни подобрувања во енергијата и во физичката кондиција.¹²³

Лекување на умерена анемија

Направени се неколку големи РКС за ESA терапија, каде што почетното ниво на Хб >10 g/dl (>100 g/l).^{118,124–128} Интервенцијата која беше предмет на тестирање во овие клинички студии беше целосна корекција на анемијата со ESA, споредено со истражувањата за делумна корекција со ESA која беше предмет во пет рандомизирани клинички студии,^{118,124–126,128} а и една РКС со плацебо.¹²⁷ Двојно слепиот дизајн е неопходен за правилно да се утврдат субјективниот или клиничкиот исход, особено квалитетот на живот, започнување со дијализа и давање трансфузија. Имено, само 3 од 6 клинички студии беа со двојно слеп дизајн – Normal Hematocrit Study, пријавена во 1998 година,¹¹⁸ Canada-Europe Study, пријавена во 2005 година¹²⁶ и TREAT, пријавена во 2009 година.¹²⁷ The Scandinavian Study,¹²⁵ CREATE¹²⁴ и CHOIR¹²⁸ беа отворени студии.

Американската студија Normal Hematocrit Trial, спроведена од Besarab *et al.*¹¹⁸ беше прва во серијата рандомизирани клинички студии што предизвика сериозно сомневање за претпоставката дека треба да се постигне целосна корекција на анемијата кај повеќето пациенти на дијализа. Примерок од 1233 пациенти во најголем дел со ХББ 5ХД и симптоматска срцева слабост или исхемична болест на срцето беа распоредени во групи за делумно третирање на анемијата или целосна корекција на анемијата, со употреба на епоетин алфа. Конечните постигнати вредности на хематокрит беа 31% и 40%, соодветно. Во групата со нормален хематокрит која примала епоетин имало 183 смртни случаи и 19 инфаркти на миокардот, продуцирајќи 202 примарни настани, наспроти 164 настани (150 смртни случаи, 14 инфаркти на миокардот) во групата во која анемијата била делумно корегирана со епоетин. Соодносот за ризик за примарната точка изнесувал 1.3 (95% CI 0.9–1.9) кој не го задоволувал претходно утврдениот критериум за статистичка значајност (иако номиналната р вредност изнесувала 0.03) по прилагодување на привремените анализи. Студијата беше прекината кратко по нејзиниот почеток во ситуација во која беше нереално дека ќе биде докажана примарната хипотеза и во која интервенцијата која беше предмет на тестирање предизвикуваше штета: 39% имаа тромбоза на васкуларниот пристап во групата каде имаше интервенции и 29% во контролната група ($P = 0.001$).

Двострано слепата Канадско-европска студија, спроведена од Parfrey *et al.*¹²⁶ врз 596 пациенти со ХББ 5ХД без симптоматски срцеви заболувања (18% со дијабетична нефропатија) го разгледуваше прашањето дали целосната корекција на анемија со епоетин алфа во рандомизираната група со целна вредност на Хб од 13.5–14.5 g/dl (135–145 g/l), наспроти делумната корекција на анемија во рандомизираната група со целна вредност на Хб од 9.5–11.5 g/dl (95–115 g/l) би имала позитивен ефект врз волуменот на левата срцева комора и индексот

на маса. Конечните постигнати вредности на Хб изнесувале 13.1 и 10.8 g/dl (131 и 108 g/l), соодветно. Немало разлика во индексот на волумен на левата срцева комора или во индексот на маса во текот на оваа студија со времетраење од 96 недели. Треба да се спомене и дека групата со целосна корекција на анемија имала значително поголема инциденција на мозочен удар (секундарна крајна точка) отколку онаа со пациенти со делумно корегирање на анемија. Сепак, апсолутниот број на пациенти со мозочен удар бил многу мал. И она што може и да се очекува, групата со висок Хб примила значително помал број на трансфузии отколку групата со помал Хб, но степенот на придобивки од сето ова бил скромно: иако 9% од групата со висок Хб примила барем една трансфузија наспроти 19% во групата со низок Хб ($P = 0.004$) во текот на 96-те недели од студијата; трансфузија по пациент годишно била 0.3 за групата со висок Хб и 0.7 за групата со низок Хб ($P < 0.0001$).¹²⁹ Освен тоа, забележани се значителни подобрувања во квалитетот на животот за *a priori* селектираните области на овој параметар, виталност и замор.^{126,130}

Целта на студијата CREATE спроведена од Drueke et al.¹²⁴ била да се покаже супериорноста на целосното корегирање на анемија во однос на кардиоваскуларните инциденти, наспрема делумната корекција на анемија при иницирање на ESA терапија во рана фаза на ренално заболување, наместо во бубрежна болест во краен стадиум (ББКС). Во оваа студија, 603 пациенти со ХББ 3–5 (26% со дијабет) по случаен избор беа распоредени во групи или со целна вредноста на Хб од 13.0–15.0 g/dl (130–150 g/l) или со целна вредност на Хб од 10.5–11.5 g/dl (105–115 g/l) со употреба на епоетин бета. Конечно постигнатите вредности на Хб изнесувале 13.5 и 11.6 g/dl (135 и 116 g/l), соодветно. Бројот на пациенти на кои им била потребна дијализа бил значително поголем во групата со висок Хб, за разлика од групата со низок Хб. Од друга страна, пак, стапката на опаѓање на ГФР во двете групи во периодот од три години била слична. Статистички значајни подобрувања во некои области од параметарот за квалитет на живот, меѓу кои и физичката активност и виталноста, се забележани во групата со висока вредност на Хб, иако ова мора внимателно да се толкува, затоа што студијата била од отворен тип. Американската студија CHOIR, спроведена од Singh et al.¹²⁸, слично како и претходните, имаше за цел да ја покаже супериорноста на целосното корегирање на анемија со администрација на ESA во однос на кардиоваскуларни инциденти и смртни случаи, наспроти делумното корегирање на анемија кај пациенти со ХББ кои сè уште не се подложени на дијализа. Во оваа студија, по случаен избор за распоредување по групи, учествуваа 1432 пациенти со ХББ 3–4 (49% со дијабетес) со целна вредност на Хб од 13.5 g/dl (135 g/l) и 11.3 g/dl (113 g/l) со употреба на епоетин-алфа. Стапката на повлекување беше висока: 17% поради ренална заместителна терапија и 21% поради други причини. Студијата беше прекината прерано со извршени само временски анализи со средно време на траење на студијата од 16 месеци. Постигнатото ниво на вредностите на Хб изнесувале 12.6 и 11.3 g/dl (126 и 113 g/l), соодветно. Дотогаш, 125 пациенти во групата со целосна корекција на анемија и само 97 пациенти во групата со стандардна корекција ја достигнале примарната комбинирана кардиоваскуларна крајна точка ($P=0.03$). Не се забележани никакви разлики во квалитетот на живот при споредувањето на двете групи, иако, повторно, овие резултати мора да се толкуваат внимателно, затоа што студијата била од отворен тип.

И конечно, меѓународната студија на дарбоетин-алфа кај пациенти со дијабетес тип 2 и ХББ (TREAT), спроведена од Pfeffer et al.¹²⁷ ги разгледуваше кардиоваскуларните и бубрежните исходи кај 4038 преддијализни пациенти со ХББ 3–4. Мора да се забележи дека ова е најголемата досега направена студија за ESA, а има и најдобар дизајн на истражувањето, затоа што беше плацебо контролирана и двојно слепа. Пациентите примале дарбоетин-алфа за да постигнат целна вредност на Хб од 13.0 g/dl (130 g/l) или плацебо со додавање на „спасувачки“ дарбоетин алфа кога концентрацијата на Хб изнесувала < 9.0 g/dl (< 90 g/l). Постигнатите вредности на Хб изнесувале 12.5 и 10.6 g/dl (125 и 106 g/l), соодветно. Средно време на следење на студијата изнесувало 29 месеци. Немало разлика во двете примарни крајни точки, кои беа композитен исход од смртен случај или кардиоваскуларен инцидент (прва примарна крајна точка) и смртен случај или ББКС (втора примарна крајна точка). Соодносот на индексот за ризик од смртен случај/композитен кардиоваскуларен настан изнесувал 1.05 (95% CI 0.94–

1.17), а за смртен случај или ББКС - 1.06 (95% CI 0.96–1.19). Сепак, постоело значително поголем ризик од мозочен удар (HR 1.92; 95% CI 1.38–2.68), иако апсолутниот ризик од мозочен удар бил скроман: 5.0% од групата со висока вредност на Хб имала мозочен удар, наспроти 2.6% во плацебо групата (P<0.001).

Релативното зголемување на ризикот од мозочен удар било слично како кај пациентите со или без претходна историја на мозочен удар. Затоа, апсолутниот ризик од мозочен удар беше позначителен кај 11% од пациентите кои имале претходна историја на мозочен удар; 12% во групата со дарбопоедин, наспроти 4% во плацебо групата. Во групата со повисока вредност на Хб се појавија значително повеќе венозно тромбо-емболитични настани (2.0%), за разлика од плацебо групата (1.1%, P = 0.02). Сигнал дека нормализацијата на Хб со дарбопоедин може да биде штетна за пациентите со историја на малигни заболувања покажа и направената post-hoc анализа: 14/188 (7.4%) од оние со историја на малигни заболувања во групата со дарбопоедин починале од канцер, наспроти 1/160 (0.6%) (P=0.002) во плацебо групата. Беше забележано статистички значително подобрување во функционална оценка на замор, поврзан со терапија за канцер (FACT) на 26-та недела кај групата што примала дарбопоедин, но клиничката значајност беше скромна, поради тоа што 55% од групата со висока вредност на Хб имала клинички важно подобрување во однос на заморот за разлика од плацебо групата, каде што овој процент изнесувал 50%. Трансфузија била препишувана релативно почесто во плацебо групата (25%), за разлика од групата со висока вредност на Хб (15%). Соодносот на штетата во однос на придобивките во студијата TREAT била 1 мозочен удар на 5 трансфузии кои биле превенирани со високата целна вредност на Хб¹³¹ (Дополнителни табели 9–19 онлајн). Кај голем дел од пациентите кои учествувале во TREAT се проценуваше параметарот квалитет на животот, користејќи FACT, SF-36 и EQ-5D во период од 97 недели. За разлика од плацебо групата, дарбопоедин групата покажа конзистентно, но мало подобрување во периодот од 97 недели во однос на заморот и севкупниот квалитет на животот, но не и во енергијата и физичката активност. Мозочниот удар имал негативно влијание врз заморот и физичката функција.¹³²

Мета анализи

Проценката на ESA терапија кај пациенти со ХББ преку мета анализа е проблематична поради хетерогеноста на пациентите, вклучени во студиите, различниот квалитет и дизајн на спроведените РКС, како и разликите во дефинирањето на крајните точки. Покрај ова, апстрахирањето на насобраните податоци од извештаите од РКС за популаризирање на базата на податоци за мета анализа исто така претставува проблем, затоа што повеќе се претпочитаат податоци од индивидуални пациенти. Последната мета анализа¹³³ заклучи дека повисоките концентрации на Хб кај пациенти со ХББ го зголемува ризикот од мозочен удар (релативен ризик [RR] 1.51, 95% CI 1.03–2.21), хипертензија (RR 1.67, 95% CI 1.31–2.12) и тромбоза на васкуларен пристап (RR 1.33; 95% CI 1.16–1.53), а можеби може и да го зголеми ризикот од смрт (RR 1.09; 95% CI 0.99–1.20), сериозни кардиоваскуларни настани (RR 1.15, 95% CI 0.98–1.33) или ББКС (RR 1.08; 95% CI 0.97–1.20). Според нашето мислење, токму поради хетерогеноста на пациентите и направените интервенции низ студиите во мета анализата, поголема доверба треба да им се даде на резултатите од една многу голема, плацебо контролирана, двојно слепа студија, како што е TREAT, отколку на мета анализите, во деловите каде што резултатите се разликуваат: TREAT не утврди разлика меѓу групата со високо ниво на Хб и дарбопоедин и групата со пониско ниво на Хб, плацебо групата во однос на двата примарни композитни исходи (смрт или кардиоваскуларен инцидент, или смрт или ренално заболување).¹²⁷

Постоечките мета анализи на исходите во однос на квалитетот на животот уште повеќе се комплицираат со вклучување на податоци од студиите од отворен тип, различните инструменти за мерење на квалитетот на животот, разликите во дизајнот на истражување во различните РКС, некомплетното известување, затоа што некои студии (*a priori*) одбираат одредени параметри за исходи на студијата, како и разликите во дефинирање на клинички значајни подобрувања во параметрите на квалитетот на животот.¹¹⁹ Резултатите од две

систематски ревизии, објавени неодамна,^{134,135} укажаа дека подобрувањата во квалитетот на животот се максимални во опсегот 10–12 g/dl (100–120 g/l). Кај пациенти со ХББ НД, ревизијата се фокусираше на енергијата и на физичката активност¹³⁴, додека кај пациентите со ХББ 5Д ревизијата се фокусирала на физичката активност и мета анализата на толеранцијата на физичка активност.¹³⁵

3.3: Препорачуваме користење на ESA терапија со голема внимателност, особено кај пациенти со ХББ и активна малигност – посебно кога очекуваниот исход е лечење — (ннд-**1B**), кај пациенти каде што постои историја на мозочен удар (ннд-**1B**), или анамнеза на малигност (ннд-**2C**).

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Заедничкото упатство на American Society of Clinical Oncology¹³⁶ и American Society of Hematology¹³⁷ препорачува користење на ESA терапија со голема внимателност кај пациенти со активна малигност, особено кога очекуваниот исход е излекување. Овој совет се потврди за пациенти со ХББ со пост-шок анализата на TREAT која покажа значително повисока стапка на смртност од канцер во групата со дарбепоетин кај пациенти со историја на малигно заболување, наспроти плацебо групата.¹²⁷

Релативниот ризик од мозочен удар кај пациентите од групата со дарбепоетин во TREAT студијата беше ист со пациентите со и без историја на мозочен удар (односно, речиси удвоен). Сепак, апсолутниот ризик од мозочен удар беше многу повисок кај пациенти со историја на мозочен удар (во двете групи на студијата), со тоа што апсолутниот ризик од мозочен удар кој се припишува на висок Хб/дарбепоетин беше особено висок, 8% кај оние со историја на мозочен удар, наспроти 1% кај оние без историја на мозочен удар во период од 29 месеци.¹³⁸ Согласно горенаведеното, Работната група заклучи дека ESA терапијата треба да се користи со голема внимателност кај пациенти со претходна историја на мозочен удар.

3.4.1: За возрасни пациенти со ХББ НД и концентрација на Хб >10.0 g/dl (>100 g/l), предлагаме да не се иницира ESA терапија. (ннд-**2D**)

3.4.2: За возрасни пациенти со ХББ НД и концентрација на Хб <10.0 g/dl (<100 g/l), предлагаме одлуката за иницијализирање на ESA да се донесува индивидуално за секој случај, зависно од стапката на опаѓање на концентрацијата на Хб, претходната реакција на терапија со железо, ризикот од појава на потребата од трансфузија, ризикот поврзан со ESA терапијата и присуството на симптоми на анемија. (ннд-**2C**)

3.4.3: За возрасни пациенти со ХББ 5Д, предлагаме да се користи ESA терапија за да се избегне пад на концентрацијата на Хб под вредноста од 9.0 g/dl (90 g/l), иницирајќи ја кога нивото на хемоглобинот изнесува меѓу 9.0–10.0 g/dl (90–100 g/l). (ннд-**2B**)

3.4.4: Индивидуализацијата на терапијата е разумен чекор, бидејќи некои пациенти може да имаат подобрување во квалитетот на животот на повисоки концентрации на Хб, а терапијата со ESA може да се иницира над 10.0 g/dl (100 g/l). (Без степенување)

3.4.5: За сите педијатриски пациенти со ХББ, предлагаме при селекција на концентрација на Хб на која би се иницирала ESA терапија кај индивидуалниот пациент да вклучува разгледување на потенцијалните придобивки (на пр. подобрување на квалитетот на животот, одење на училиште/работен учинок, избегнување трансфузија) и потенцијалната штета. (ннд-**2D**)

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Кај возрасни пациенти со ХББ-НД, TREAT покажа дека групата со висок Хб и дози на дарбепоетин била изложена на штета. Кај пациентите со плацебо и „спасувачко“ лекување кое било дозволено кога вредноста на Хб паднала под 9.0 g/dl (90 g/l), постигнатата средна вредност на Хб била дури 10.6 g/dl (106 g/l) и покрај тоа што поголем дел од пациентите воопшто не примале или, пак, примале малку дарбепоетин¹²⁷.

Нема убедливи докази дека активното зголемување на Хб до постигнување концентрација во нормален опсег доведува до јасен бенефит за возрасните пациенти со ХББ со стадиум од 3-5. Исто така, кога вредноста на Хб кај овие пациенти ќе падне под 10 g/dl (100 g/l), Работната група не е уверена дека сите пациенти треба да започнат со ESA терапија, особено со оглед на фактот дека стапката на паѓање на Хб може да биде многу бавна. Беше предложено, одлуката за иницирање на ESA терапија кај пациенти со ХББ-НД кога вредноста на Хб е >9.0 и <10.0 g/dl (>90 и <100 g/l) да се донесува индивидуално за секој случај поединечно, зависно од ризикот од потребните трансфузии, од присуството на симптоми, карактеристични за анемија, особено од аспект што некои пациенти може да се изложени на повисок ризик поради потребната трансфузија на црвени крвни клетки, а други пациенти да се поподложни на пројавување на симптоми и знаци на анемија.

Кај возрасните пациенти на хемодијализа, стапката на опаѓање на Хб е побрза отколку кај преддијализните пациенти, па доколку не се третира, Хб често ќе паѓа и под 8 g/dl (80 g/l).¹²² Со оглед на фактот дека ризикот од трансфузија е голем кај пациентите на ХД кај кои нивото на Хб паѓа под 9 g/dl (90 g/l), Работната група предложи да се користи ESA терапија за да се спречи концентрацијата на Хб да падне под 9.0 g/dl (90 g/l), што во пракса значи дека концентрацијата на Хб кога треба да биде иницирана ESA терапија изнесува меѓу 9.0 и 10.0 g/dl [90 и 100 g/l].

Сепак, може да има подгрупи на возрасни пациенти со ХББ во 3–5 стадиум и ХББ 5Д пациенти кај кои може да не биде мудро да се дозволи вредноста на Хб да падне подолу од 10 g/dl (100 g/l), особено кај постари пациенти кои се поподложни на развивање на симптоми и знаци на анемија, како и кај оние пациенти кои може да имаат повеќе потреба од трансфузија на црвени крвни клетки.

Понатаму, физичкиот и менталниот учинок и квалитетот на живот може да бидат сериозно компромитирани кај возрасните пациенти со ХББ и сериозна анемија. РКС кои го поддржуваат регистрирањето на епоетин-алфа за лекување на анемија кај пациенти на дијализа, покажаа дека ESA терапијата кај пациенти со вредност на Хб од < 10 g/dl (<100 g/l) до целна вредност на Хб од околу 10–12 g/dl (100–120g/l) го подобрила физичкото функционирање на пациентите.^{134,135} Прашањето во однос на повисока вредноста на Хб, кога повеќе нема натамошно подобрување кај овие параметри, останува нерешено, особено за пациенти со ХББ-НД без дијабетес и пациенти со ХББ-5Д со или без дијабетес.

За анемичните деца со ХББ нема рандомизирани контролирани студии кои ја проучуваат администрацијата на ESA при тежок исход. Затоа, евентуалниот предлог за целна вредност на Хб кај оваа подгрупа на ХББ пациенти мора да биде базирана на резултатите, добиени за возрасната популација на пациенти со ХББ и врз клиничкото искуство во педијатриската средина. Горната и долната граница на Хб се базираат на мислење, поради недостиг од педијатриски специфични докази. Има неколку фактори кои се специфични само за децата, со што потпирањето на расположивите докази за возрасни е несоодветно. Такви фактори се варијациите на нормалната концентрација на Хб која е зависна од возраста, како и квалитетот на живот, растот, развојните и психолошките разлики меѓу децата и возрасните.⁵⁸ Ограничените податоци со кои располагаме сугерираат дека децата со ХББ и вредност на Хб помала од 9.9 g/dl (99 g/l) се изложени на ризик од смртност,¹³⁹ лева вентрикуларна хипертрофија,^{140,141} и/или

намален капацитет за физичка активност¹⁴², за разлика од децата со вредност на Хб поголема од 9.9 g/dl (99 g/l). Кога се евалуира како континуирана варијабла, хематокритот (Хкт) се поврзува директно со мерки на подобро здравје и физичко функционирање во прашалник за квалитетот на живот, наменет за педијатриската популација со ХББ.¹⁴³

ESA ТЕРАПИЈА ЗА ОДРЖУВАЊЕ

3.5.1: Генерално, предлагаме терапијата со ESA да не се користи за одржување на концентрација на Хб над 11.5 g/dl (115 g/l) кај возрасни пациенти со ХББ. (ннд-2C)

3.5.2: Ќе биде неопходна индивидуализација на терапијата, бидејќи кај некои пациенти кај кои може да има подобрување во квалитетот на животот при концентрација на Хб над 11.5 g/dl (115 g/l) и ќе бидат подготвени да го прифатат ризикот. (Без степенување)

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Предлогот за поставување на генерална горна граница за вредност на Хб на <11.5 g/dl (<115 g/l) кај возрасни пациенти со ХББ се базира на толкувањето на комбинирани резултати од последните РКС дека е можно да се направи поголема штета отколку придобивки со поголема концентрација на Хб. Треба да се спомене и дека ажурирањето на упатството од 2006 година на KDOQI за анемија во 2007 година, веќе доведе до формулирање на препорака за ограничување на горната целна вредност на Хб на 12 g/dl (120 g/l), без да премине 13 g/dl (130 g/l).⁵¹ Сегашниот предлог за да не се надминува вредноста на Хб од 11.5 g/dl (115 g/l) генерално се базира на фактот дека горната граница на концентрација на Хб во контролната група во повеќето рандомизирани контролни студии за ESA, вообичаено, не ја надминувала границата од 11.5 g/dl (115 g/l); нема податоци за придобивките од постигнување на целна вредност на Хб меѓу 11.5 и 13.0 g/dl (115 и 130 g/l); а високите целни вредности на Хб се придружени со несакани исходи.

Работната група препознава дека кај некои пациенти постои подобрување во квалитетот на живот кога вредноста на Хб е поголема од 11.5 g/dl (115 g/l). Ова мислење е поддржано со хетерогеноста на исходите за квалитетот на животот во поголемите рандомизирани контролирани студии: во двојно слепата Канадско-Европска студија и во отворената студија CREATE, кај поголемите вредности на Хб забележани се статистички значителни подобрувања во параметрите на квалитетот на животот кои може да бидат клинички важни.^{124,126,130} Во двојно слепата студија TREAT, придобивките во однос на квалитетот на животот при повисоки вредности на Хб беа скромни^{127,132}, а во отворената студија CHOIR, не се забележани никакви придобивки¹²⁸.

Со оглед на тоа дека сите ХББ пациенти во студијата TREAT имаа и дијабетес тип 2, можеби кај оваа подгрупа на пациенти е потешко да се постигнат подобрувања во квалитетот на животот отколку кај пациентите кои немаат дијабетес.

Покачување на вредноста на Хб над 11.5 g/dl (115 g/l) кон 13 g/dl (130g/l) може исто така да биде оправдана кај индивидуални пациенти со поголема тенденција на крвавење, затоа што тоа резултира со намалување на потребите од трансфузија, како што тоа и се покажува во 8-те РКС.¹³³

Секако, зголемувањето на вредноста на Хб над 11.5 g/dl (115 g/l), па до 13 g/dl (130 g/l) мора да се избалансира во однос на веројатноста од зголемување на штетата. Оваа перспектива мора да биде јасно предочена на секој пациент кој сака да ги разгледа можните придобивки од целосно когирање на анемијата.

3.6: Кај сите возрасни пациенти препорачуваме да не се користи ESA терапија за намерно зголемување на концентрацијата на Хб над 13 g/dl (130 g/l). (ннд-1A)

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Цврстата препорака да не се цели кон зголемувања на концентрацијата на Хб поголеми од 13 g/dl (>130 g/l) се заснова на толкувањето на комбинираниите резултати од последните поголеми РКС кои покажуваат поголема штета отколку придобивки со повисоки вредности на Хб, наспроти пониските вредности на Хб, кои вклучуваат и зголемен ризик од мозочен удар,^{126,127} хипертензија¹³³ и тромбоза на васкуларен пристап (кај пациентите на хемодијализа).¹¹⁸ TREAT не покажа значителна разлика во однос на сериозни кардиовасуларни или бубрежни инциденти при корегирање на анемијата со дарбепоетин во однос на плацебо групата.¹²⁷ Значи, зголемениот ризик од бубрежни инциденти, забележани во CREATE¹²⁴ и на кадиоваскуларни инциденти, забележани во CHOIR¹²⁸, не беа потврдени со многу поголемата студија TREAT.¹²⁷ Сепак, една понова проценка од извршена мета анализа укажа на зголемена смртност при повисоко ниво на целна вредност на Хб¹³³.

Исклучок на препораката за избегнување на зголемување на концентрацијата на Хб >13 g/dl (>130 g/l) може да се направи за пациенти со коморбидитет кај кои вообичаено постои покачено ниво на Хб (на пр. декомпензирана срцева слабост).

3.7: Кај сите педијатриски пациенти со ХББ кои примаат ESA терапија, предлагаме селектираната концентрација на Хб да се движи во опсегот на 11.0 до 12.0 g/dl (110 to 120 g/l). (2D)

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Како што е споменато погоре, кај децата со ХББ опсервациските податоци со кои располагаме ја поврзуваат високата вредност на Хб со подобро преживување¹³⁹ и/или зголемен капацитет за физичка активност.¹⁴² Исто така, една понова анализа на North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS), поточно ретроспективна анализа кај педијатриските пациенти со ХББ, утврди зголемен ризик од хоспитализација кај деца со ниска вредност на Хб, за разлика од оние со нормална вредност на Хб.¹⁴⁴ Сепак, согласно со поновите искуства со возрасната популација на пациенти со ХББ, се наложува посебна внимателност при секоја екстраполација од опсервациските студии со заклучоците од „тешките исходи“. Имајќи го ова на ум, директна екстраполација на резултатите од студиите за возрасни на педијатриски пациенти се несоодветни, со оглед на разликите во причините за појава на ХББ, влијанието на возраста врз растот и развојот, како и влијанието на коморбидитетот врз исходот.

ДОЗИРАЊЕ НА ESA

3.8.1: Препорачуваме утврдување на инцијалната доза на ESA, користејќи ја концентрацијата на Хб на пациентот, телесната тежина и клиничките околности. (ннд-1D)

3.8.2: Препорачуваме прилагодувањата на дозата на ESA да се вршат земајќи ги предвид концентрацијата на Хб на пациентот, стапката на промена на концентрацијата на Хб, тековната доза на ESA и клиничките околности. (ннд-1B)

3.8.3: Предлагаме намалување на дозата на ESA наместо нејзино прескокнување кога е потребно намалување на концентрацијата на Хб. (ннд-2C)

3.8.4: Проверете ја дозата на ESA ако (Без степенување):

- Пациентот имал несакан ефект, поврзан со ESA.
- Пациентот има акутна или прогресивна болест која може да предизвика намален одговор на ESA (види препораки 3.13.1–3.13.2).

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Иницирањето на ESA терапија, прилагодувањата на дозата на ESA и стапката на промена се слични на оние, наведени во Упатството KDOQI за анемија од 2006 година.⁵⁰ Генерално гледано, целта на иницијалната ESA терапија е стапка на зголемување на концентрацијата на Хб од 1.0 до 2.0 g/dl (10 до 20 g/l) во еден месец. Ова е доследно на резултатите од студиите за ESA кај пациенти со анемија поврзана со ХББ, каде што првичната стапка на зголемување на концентрација на Хб била од 0.7 на 2.5 g/dl (7 до 25 g/l) во првите 4 недели. Сепак, треба да се избегнува зголемување на Хб поголемо од 2.0 g/dl (20 g/l) во период од 4 недели.

Стапката на зголемување значително варира како функција на индивидуалниот одговор на терапијата со ESA. Поверојатно е дека пациентите со послаб одговор од оваа терапија се жени, пациенти со историја на кардиоваскуларни болести (КВБ), со знаци на дефицит на железо и воспаление, или пак, со прекумерна телесна тежина.¹⁴⁵ Одговорот, воедно, зависи и од иницијалната доза, фреквенцијата на дозирање, како и начинот на администрација. Зависноста од фреквенцијата на дозирање и начинот на администација се однесува на епоетин алфа, епоетин бета и дарбепоетин, но не и на CERA (континуиран активатор на еритропоетските рецептори [methoxy polyethylene glycol-epoetin beta]). Кога ESA беше вклучена во клиничката пракса пред околу 20 години, хипертензијата се забележуваше често во првите 3 месеци од иницирање на терапијата кај пациентите со сериозна анемија, а во ретки случаи и грчеви. Можно е, иако ова сè уште не е докажано, овие настани да се припишуваат на нагло зголемување на вредноста на хемоглобинот.

Дозирањето на епоетин алфа или епоетин бета вообичаено започнува на 20 до 50 IU/kg телесна тежина трипати неделно. Дозирањето на дарбепоетин алфа вообичаено започнува на 0.45 µg/kg телесна тежина еднаш неделно со супкутана (СК) или ИВ администрација или, пак, 0.75 µg/kg телесна тежина еднаш на секои две недели преку СК администрација. Дозирањето на CERA започнува на 0.6 µg/kg телесна тежина еднаш на секои две недели преку СК или ИВ администрација кај пациенти со ХББ НД и ХББ 5Д или 1.2 µg/kg телесна тежина еднаш на секои четири недели преку СК администрација кај пациенти со ХББ НД. Повисоките основни концентрации на Хб бараат пониски иницијални дози на ESA, освен за CERA за која нема промена во иницијалната доза. Кај пациентите со историја на КВБ, тромбоемболизам или грчеви, или, пак, кај пациенти со висок крвен притисок, иницијалните дози треба да се движат во понизок опсег. Дозите на епоетин алфа или епоетин бета може подоцна да се зголемуваат на секои 4 недели со неделна доза од 3 x 20 IU/kg доколку нема соодветно зголемување на нивото на Хб. Зголемувањето на дозата не треба да се прави повеќе од еднаш месечно. Доколку вредноста на Хб се качува и доближува до 11.5 g/dl (115 g/l), дозата треба да се намали за околу 25%. Доколку вредноста на Хб и натаму се зголемува, терапијата треба привремено да се прекине додека вредноста на Хб не започне да се намалува, при што терапијата треба да се реиницира со доза која е за околу 25% помала од претходната доза. Исто така, може едноставно да се повторува одредувањето на Хб во пократок временски интервал (на пр. еднаш неделно), па секое натамошно покачување на вредноста - особено од аспект на бројот на ретикулоцити и нивната насока –одделно да се толкува пред да се донесе одлука за задржување на истата доза. Доколку вредноста на Хб се зголеми на повеќе од 1.0 g/dl (10g/l) во период од 2 недели, дозата треба да се намали за околу 25%. Види ги препораките 3.13.1 до 3.15.2 во однос на намалениот одговор или отсуство на одговор кон терапијата со ESA.

Прилагодувања во дозата може да бидат потребни откако ќе се постигне целната вредност на Хб. Водете сметка дека во клиничката пракса, постигнатите вредности на Хб лесно може да пораснат над или под оптималните вредности на Хб. Затоа, потребно е внимателно прилагодување на дозата. Генерално, прилагодувања во дозата на ESA се прават само по истекот на првите 4 недели од иницирање на терапијата. Фреквенцијата на прилагодување на дозата на ESA треба да се утврди според стапката на зголемување на концентрацијата на Хб за време на иницијалната ESA терапија, стабилноста на концентрацијата на Хб во фаза на одржување на ESA терапија, како и фреквенцијата на тестирања на концентрација на Хб.

Минималниот интервал меѓу прилагодувањата на дозите на ESA надвор од болнички услови е две недели, затоа што ефектот од повеќето прилагодувања на дози не може да се забележи во пократок временски интервал. Дозите на ESA треба да се намалат, но не и да се прекинат, кога е потребно намалување на концентрацијата на Хб. Прекинување на дозите на ESA, особено за подолг временски период, може да доведе до одложено намалување на концентрацијата на Хб до ниво кое е помало од целната вредност. Ваквото намалување мора да иницира периодична цикличност на концентрацијата на Хб на вредности кои се поголеми и помали од целната вредност на Хб.¹⁴⁶ Варијабилноста на Хб се смета дека е независен предвидувач на смртност кај голем дел од американската популација на пациенти со ХББ 5ХД¹⁴⁷, иако оваа опсервација не може да се потврди и кај европската популација на пациенти со ХББ 5ХД.¹⁴⁸

Секогаш кога пациент со ХББ ќе биде хоспитализиран, докторот што го прегледува треба да ги евалуира или реevalуира потребите за ESA на пациентот. Заболувања, како што се сериозни инфекции или постоперабилни состојби, може значително да го изменат одговорот на терапијата со ESA. Во случај на силна анемија и значително намален одговор на терапијата со ESA, може да се преферира трансфузија на црвени крвни клетки наместо администрација на ESA или зголемување на дозата на ESA.

АДМИНИСТРАЦИЈА НА ESA

3.9.1: За пациенти со ХББ 5ХД и пациенти на терапија со хемофилтрација и хемодијализација, предлагаме интравенска или супкутана администрација на ESA. (ннд-2С)

3.9.2: За пациенти со ХББ НД и ХББ 5ПД, предлагаме супкутана администрација на ESA. (ннд-2С)

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Како што е истакнато во упатството⁵⁰ KDOQI од 2006 година, начинот на администрација треба да се утврди зависно од стадиумот на ХББ, поставеноста на лекувањето, ефикасноста на терапијата, како и класата на ESA што се користи. Кај пациентите со ХББ 5Д кои примаат интермитентна хемодијализа или хемофилтрација, може да се користи супкутана или ИВ администрација. Во вонболнички услови, супкутаната администрација е единствениот можен начин за администрација кај преддијализни пациенти со ХББ 3–5 или кај пациенти на перитонеална дијализа. Кај краткоделувачките ESA, ефикасноста на СК администрација може да биде поголема од онаа на ИВ администрација кај пациенти со ХББ 5ХД, како што тоа е и потврдено со големите мултицентрични РКС за пациенти на дијализа.¹⁴⁹ Сепак, една друга РКС од многу помал обем, не ја покажа предноста од користење на супкутана, наспрема ИВ администрација кај пациентите со ХББ 5ХД.¹⁵⁰ Кај долгоделувачките ESA, ефикасноста на супкутаната, наспрема ИВ администрација, се чини дека е еквивалента кај испитаните фреквенции на дозирање.^{151–153} Воедно, пациентите со ХББ 5ХД, генерално, повеќе ја претпочитаат ИВ наспроти супкутаната администрација на ESA, затоа што супкутаната администрација може да биде болна (дополнителни табели 21–24 онлајн).

Фреквенција на администрација

3.10: Предлагаме утврдување на фреквенција на администрација на ESA, согласно со стадиумот на ХББ, поставеноста на лекувањето, ефикасноста на лекувањето, толеранцијата на пациентот и претпочитање, како и типот на ESA. (ннд-2С)

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Фреквенцијата на администрацијата на ESA зависи од ефикасноста, соодветноста и удобноста. Максимална ефикасност е забележана во интервали на дозирање кои се специфични за одредена класа на ESA. На пример, кај пациенти на хемодијализа кои добиваат СК или ИВ

краткоделувачки ESA, ефикасноста на епоетин алфа се намалува кога дозата наместо 3 пати неделно почнува да се дава еднаш неделно¹⁵⁴ и уште повеќе се намалува кога интервалите на дозирање се зголемуваат на секоја втора недела.¹⁵⁵ Кај долгоделувачките ESA, дарбепоетин алфа има максимална ефикасност кога се администрира на секои две недели, а methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (CERA) еднаш на секои 4 недели.¹⁵⁶ При конвертирање на краткоделувачките со долгоделувачките ESA терапии, предвид мора да се земат разликите во полувремето на елиминација на лекот. Заради споредба, администрација на епоетин алфа три пати неделно, споредено со дарбепоетин алфа, администриран еднаш месечно, резултира со намалена зачестеност на инјекции за одржување на концентрацијата на Хб во рамките на прифатеното целно ниво кај пациенти со ХББ¹⁵⁷.

При конвертирање на еден пациент од еден тип на ESA во друг, предвид треба да се земат фармакокинетичките и фармакодинамичките својства на новата ESA. Производителите имаат направено конверзии на епоетин алфа или епоетин бета во дарбепоетин алфа или CERA. Водете сметка за тоа дека соодносот на конверзијата од епоетин на дарбепоетин е нелинеарен.

При употреба на различни видови на одобрена ESA (биолошки слични лекови, одобрени од официјално регулаторно тело, како што е Канцеларијата за храна и лекови и Европската агенција за лекови [EMA]), предвид треба да се земат информациите од лиценцата, наведени од самите компании производители.

ТИПОВИ НА ESA

3.11.1: Препорачуваме изборот на типот на ESA да биде базиран на изнаоѓање на баланс меѓу фармакодинамиката, информациите за безбедноста, податоците од клинички исход, трошоците и достапноста. (ннд-**1D**)

3.11.2: Предлагаме да се користат само типови на ESA, одобрени од независни регулаторни тела. Особено кога станува збор за „копија“ верзиите на ESA, треба да се користат вистински биолошки слични лекови.(ннд-**2D**)

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Како што е наведено погоре, при изборот на краткоделувачки или долгоделувачки ESA треба да се земат предвид неколку различни аспекти, кои вклучуваат прашања специфични за пациентот и за земјата. Во моментот, нема докази дека некој ESA бренд е посупериорен од некој друг од аспект на исходот на пациентот, со историскиот исклучок во однос на привременото зголемување на инциденцијата на чиста еритроцитна аплазија (ЧЕА) –пред околку 10–20 години, која беше поврзана со супкутаната администрација на формулацијата на епоетин алфа која беше достапна во Европа, но не и во САД.^{158,159} Работната група е на мислење дека веројатноста од разлики во клиничкиот исход меѓу брендovите на ESA е мала, иако нема многу докази кои би ја поткрепиле оваа претпоставка.

Во моментот, во целиот свет има неколку различни типови на краткоделувачки или долгоделувачки ESA, вклучувајќи и оригинални формулации, биолошки слични лекови и „копии“ на ESA кои не биле предмет на строга научна евалуација која ја бараат регулаторните агенции пред да издадат одобрение. Достапноста на овие производи и нивната цена е насекаде различна.

Вистинските биолошки слични лекови, како што е тоа дефинирано во ЕМА, не се идентични со оригиналните производи, туку само поминале минимален број на регулаторни студии за „еквивалентност“ или „неинфериорност“ за да добијат дозвола за маркетинг во Европа. Во некои други земји надвор од Европа, на пазарот се маркетираат некои „копии“ на ESA производи кои не го поминале истото ригорозно тестирање.¹⁶⁰ Имајќи предвид дека безбедноста на пациентот е едно од најважните прашања во текот на лекувањето, треба да се

користат само оние биолошки слични лекови што се одобрени од независна регулаторна агенција.

ЕВАЛУАЦИЈА И КОРЕГИРАЊЕ НА ПОСТОЈАНИОТ НЕУСПЕХ ДА СЕ ДОСТИГНЕ ИЛИ ДА СЕ ОДРЖИ ЦЕЛНАТА ВРЕДНОСТ НА КОНЦЕНТРАЦИЈА НА ХЕМОГЛОБИН

Фреквенција на мониторинг

3.12.1: За време на иницијалната фаза на терапијата со ESA, мерете ја концентрацијата на Хб барем еднаш месечно. (*Без степенување*)

3.12.2: За пациенти со ХББ НД за време на фазата на одржување на терапијата со ESA, мерете ја концентрацијата на Хб барем еднаш на секои три месеци. (*Без степенување*)

3.12.3: За пациенти со ХББ 5Д за време на фазата на одржување на терапијата со ESA, мерете ја концентрацијата на Хб барем еднаш месечно. (*Без степенување*)

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Иницијална фаза на терапија со ESA. Предлогот за следење на вредностите на Хб барем еднаш месечно кај пациентите кај кои се започнува терапија со ESA, има за цел обезбедување доволно дополнителни информации за да олесни постигнување и одржување на посакуваната концентрација на Хб на безбеден начин, а ја следи и вообичаената пракса.⁵⁰ Минималниот интервал меѓу прилагодувања на дозата на ESA е две недели, бидејќи ефектот од промената на дозата нема да се забележи во пократок временски период. Разгледувањето на можноста за прилагодување на дозата на ESA се заснова на следната проектирана концентрација на Хб. Со оглед на тоа дека прецизноста на проектирањето (екстраполацијата) се зголемува со бројот на податоци, зачестеноста на одредување на вредностите на Хб, веројатно, ќе биде многу важна детерминанта за прецизноста на прилагодувањето на дозата на ESA. Сепак, доказите кои одат во прилог на овој начин на резонирање се индиректни. Неколку РКС рандомизираа пациенти со ХББ 5ХД со целна вредност на концентрација на Хб на промена во зачестеноста на администрацијата на ESA, промена во класата на ESA или и двете. РКС кои ги мониторираа вредностите на Хб секоја недела и каде што беа правени прилагодувања на дозите на ESA на секои две недели, постигнаа стабилни концентрации на Хб непосредно по рандомизацијата.^{152,161,162} Наспроти ова, во една РКС која ги следеше концентрациите на Хб и ги разгледуваше можностите за прилагодување на дозата на месечно ниво, беа потребни 6 до 9 месеци за да се стабилизира концентрацијата на Хб по рандомизацијата,¹⁶³ но основната концентрација на Хб остана во опсегот на целната вредност за таа студија.

Фаза на одржување на терапија со ESA

Во рамките на препорачаниот опсег за следење и прилагодување на дозата, нестабилната концентрација на Хб, несоодветно високата или ниска концентрација на Хб или хемодијализата бараат пократки интервали на администрација на ESA, додека за стабилната концентрација на Хб во рамките на целните вредности, перитонеалната дијализа, преддијализата ХББ 3–5, како и минимизирање на искористувањето на лабораториските интервали, повеќе одговараат за долгоделувачки ESA, како што е дарбепоетинот. Зачестеноста на прилагодувањето на дозата на ESA не зависи од времетраењето на постапката: во период од 8 недели со неделно следење на Хб, за еднаков број на пациенти кои добивале или краткodelувачки ESA трипати неделно или дарбепоетин еднаш неделно, сепак било потребно прилагодување на дозата (44% и 49%, соодветно).¹⁶²

Намален одговор при иницијална ESA терапија

- 3.13.1: Класифицирајте ги пациентите како пациенти кои имаат намален одговор на терапијата со ESA доколку кај нив нема зголемување на концентрацијата на Хб од основната вредност по истекување на првиот месец од започнувањето на терапијата со ESA со соодветно утврдени дози, согласно со тежината. (Без степенување)
- 3.13.2: Кај пациентите со намален одговор на терапијата со ESA, предлагаме да се избегнуваат повеќекратни зголемувања на дозата на ESA, поголеми од двојно зголемената иницијална доза, утврдена согласно со тежината. (ннд-2D)

Подоцнежен намален одговор на терапијата со ESA

- 3.14.1: Класифицирајте ги пациентите како пациенти со стекнат намален одговор на терапијата со ESA доколку по примена терапија на стабилни дози на ESA, тие имаат потреба од две зголемувања на дозата на ESA, односно 50% повеќе од дозата со која биле стабилни за да ја одржат стабилна концентрацијата на Хб. (Без степенување)
- 3.14.2: Кај пациентите со стекнат намален одговор на терапијата со ESA, предлагаме да се избегнуваат повеќекратни зголемувања на дозата на ESA поголеми од двојно зголемената доза со која тие биле стабилни. (ннд-2D)

Менаџмент на намален одговор на терапијата со ESA

- 3.15.1: Евалуирајте ги пациентите со иницијален или стекнат намален одговор на терапијата со ESA и лекувајте ги од специфичните причини за намален одговор на терапијата со ESA. (Без степенување)
- 3.15.2: За пациентите кои и натаму имаат намален одговор и покрај корегирањето на причините кои може да се отстранат, предлагаме индивидуализација на терапијата, земајќи ги предвид релативниот ризик и придобивки (ннд-2D):
- Намалување на концентрацијата на Хб.
 - Продолжување со ESA, доколку е потребно, за да се задржи нивото на концентрација на Хб, внимателно разгледувајќи ги потребните дози.
 - Трансфузија на крв.

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Релативната резистентност на ефектот од ESA претставува проблем во справувањето со анемија кај пациенти со ХББ и останува предмет на интензивен интерес, уште повеќе што намален одговор на терапијата со ESA се смета за моќен фактор на предвидување на ризикот од кардиоваскуларни настани и смртност.¹⁶⁴ Во еден понов извештај од TREAT беше проценувана иницијалната реакција на Хб на дарбепоетин по примени две дози, утврдени согласно со тежината во интервал од две недели, кај 1872 пациенти со ХББ и дијабетес.¹⁴⁵ Пациентите со слаб одговор (најнискиот квантил кој имал <2% промена во концентрацијата на Хб по еден месец) имале повисока стапка на композитни кардиоваскуларни настани (прилагодени HR 1.31, 95% CI 1.09–1.59), во споредба со оние со подобра реакција. Иако диференцијалниот ефект може да е поврзан со коморбидитет кај пациентите со намален одговор, сепак е возможно високите дози на ESA, користени кај нив, да биле токсични. Иако емпириски не е тестирана, *per se*, дефиницијата за иницијален намален одговор за која Работната група е согласна, произлегува од секундарната анализа на TREAT студијата.¹⁴⁵ Со оглед на тоа дека <2% зголемување во концентрацијата на Хб веројатно ќе се движи во рамките на варијабилниот опсег на вредноста на Хб кај индивидуалните пациенти, оваа вредност не се смета за зголемување. Дефиницијата за иницијален намален одговор се базира на моментално прифатените почетни дози на ESA, како што е тоа наведено во образложението

под 3.8.1–3.8.4. Воедно, треба да се спомене и дека дозите, утврдени согласно со телесна тежина за дарбепоетин, не се различни за ИВ или СК администрација, што не важи за епоетин алфа.

Доколку се избераат пониски иницијални дози од оние употребени во TREAT, ова мора да биде земено предвид при донесување на дијагнозата за намален одговор. На пример, во САД, во пакувањето за дарбепоетин се содржи и препорака за почетна доза од 0.45 μg по кг во период од четири недели, што е многу пониска доза од онаа користена во TREAT студијата или во Европа (односно, 0.45 μg по кг на една недела или 0.75 μg по кг на две недели). Ако се користат толку ниски почетни дози, треба да биде дозволено зголемувањата на дозата на ESA, направени во неколку наврати, да достигнат доза која е двапати поголема од дозата, базирана на тежината која се користела во TREAT.

Иако разликата меѓу иницијалниот намален одговор на ESA и стекнатото целосно или делумно губење на одговорот на ESA кај пациент со третирана, стабилна анемија е донекаде артифицијална, на мислење сме дека е таа корисна за клиничката пракса.

Во Normal Hematocrit Study, групите со низок и со висок Хб пројавија инверзна врска помеѓу постигнатото ниво на Хб и примарниот исход (смрт или миокарден инфаркт).¹¹⁸ Ова е конзистентно со идејата дека пациентите кои не го постигнале целното ниво на Хб, не можеле да го направат тоа поради тоа што имаат коморбидитети кои го спречиле постигнувањето на оваа цел. Значи, намалениот одговор можеби е само маркер за несакан исход, иако не може да се ислучи можноста дека високите дози на ESA, користени кај пациенти со намален одговор, се токсични сами по себе. Системска грешка (биас) во утврдувањето на дозата е забележана од страна на истражувачи на Kidney Disease Clinical Studies Initiative Hemodialysis Study (HEMO студија).¹⁶⁵ Во оваа студија, пациенти со бубрежна болест во краен стадиум, кои по пат на случаен избор биле поставени во групи со високо или со ниско ниво на хемодијализна адекватност, како што таа се мери со Kt/V, покажале инверзна врска помеѓу постигнатото Kt/V и морталитетот. Толкувањето за ова беше дека пациенти со коморбидитетни состојби не можеле да постигнат повисоко Kt/V и дека коморбидитетот ги predisponiral овие пациенти на рана смрт.

Истото начело што се користело со дефинирање на намалениот одговор на дарбепоетин би можело да се примени и за раниот одговор на другите краткоделувачки ESAs, но не и на долгоделувачките ESA, како на пример, CERA. Во таков случај, се чини дека е соодветна евалуацијата на реакцијата на Хб во временски период од 2 месеци. Раниот намален одговор на ESA или подоцнежата појава на намален одговор кај пациенти со ХББ со претходно стабилни вредности на Хб треба да доведе до интензивна потрага по потенцијално коректибилни фактори кои може да бидат каузално поврзани. За жал, покрај дефицитот на железо, има уште само неколку лесно реверзибилни фактори кои придонесуваат кон намален одговор на ESA, како што тоа го покажува Табела 3. Доколку бидат идентификувани други вакви фактори и тие треба да бидат третирани. Иако повеќето нарушувања кои се поврзуваат со намален одговор се очигледни, пациенти кои имаат намален одговор треба да се испитаат во однос на коегзистентни онколошки или хематолошки заболувања. Тие влучуваат хематолошки и нехематолошки малигности, како и други различни хематолошки состојби, на пр. таласемија, српеста анемија или анемија што се поврзува со други хронични заболувања. Миелодиспластичните синдроми се посебен случај. Дури и ако има одговор на ESA, анемијата кај пациенти со миелодиспластичен синдром реагира многу побавно. Затоа, периодот од еден месец може да биде премногу краток за да се дефинира намален одговор кај ова или кај некои други заболувања. Затоа пациентите со миелодиспластичен синдром можеби ќе имаат потреба од повисоки дози на ESA. И на крајот, реткото заболување – ЧЕА, заслужува посебно внимание (види 3.17.1–3.17.3). За проценка за губењето на одговорот на ESA, можеби ќе биде потребно повеќе време кај некои пациенти. Имајте на ум дека слабиот одговор на ESA, или во иницијалната фаза на корекција или подоцна, најчесто е минлива состојба. Губење на секаков одговор е посебен случај. Пациентите со слаб одговор треба повремено да бидат тестирани за

нивниот одговор, што треба да се направи и по корегирање на причините за намален одговор кои може да се лекуваат.

Важно е да се забележи дека потребите за дозирање може значително да се разликуваат кај децата и кај возрасните. Податоците од регистерот на NAPRTCS покажаа дека младите деца имаат потреба од повисоки дози на ESA во споредба со возрасните, кои се движат од 275 U/kg/недела до 350 U/kg/недела за доенчиња и 200–250 U/kg/недела за постари деца.¹⁶⁶ Една друга ретроспективна анализа меѓу пациентите со хронична хемодијализа покажа дека децата и адолесцентите бараат повисоки апсолутни дози на ESA, за разлика од возрасните, за да го задржат целното ниво на хемоглобин и покрај тоа што децата имаат помала телесна тежина.¹⁶⁷ За жал, нема РКС кои го утврдуваат соодветното дозирање на ESA кај децата. Во иднина, потребни се истражувања за утврдување на педијатриската доза на ESA, особено за доенчињата и помалите деца.

Табела 3. Потенцијално поправливи фактори, наспроти непоправливите фактори, вклучени во анемијата при ХББ, како дополнителни на дефициентност на ЕСА

Лесно поправливи	Потенцијално поправливи	Невозможно да се поправат
Апсолутен недостаток на железо	Инфекција/инфламација	Хемоглобинопатии
Недостаток на витамин В12/фолат	Субдијализираност	Нарушувања на коскената срцевина
Хипотиреоза	Хемолиза	
АКЕи/АРБ	Крвавење	
Не придржување до терапискиот режим	Хиперпаратироидизам	
	ЧЕА	
	Малигнитет	
	Малнутриција	

АКЕи, инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим; АРБ, ангиотензин-рецептор блокатор; ЧЕА, чиста еритроцитна аплазија.

Можеби постои токсичност од повисоките дози на ESA, како што е веќе сугерирано, иако не и докажано со последните пост-шок анализи на поголемите РКС за ESA,^{145,168} особено гледано заедно со постигнувањето на високи нивоа на Хб.¹⁶⁹ Затоа, генерално, треба да се избегнува зголемување на дозата на ESA. Предлозите на Работната група за иницијалниот и стекнатиот намален одговор имплицираат дека максималната доза не смее да ја надминува иницијалната доза, утврдена согласно со тежината зголемена за четири пати.

Во пракса, табелите 3 и 4 може да бидат водичи за дијагностицирање и корегирање на намалениот одговор на ESA. Кај пациентите кај кои се третираны сите корективни причини, а кои и натаму остануваат со намален одговор, терапијата со ESA може да се продолжи внимателно, со дози од најмногу четири пати поголеми од првичната доза за да се спречи натамошно намалување на концентрацијата на Хб. Трансфузијата на еритроцити може да се користи за спречување на или лекување на симптомите и знаците од анемија. Стратегијата на

лекување треба да ги зема предвид толерантноста на анемија на секој пациент засебно, како и потенцијалните придобивки и ризик, поврзани со зголемување на вредноста на Хб постигнати со високи дози на ESA.

Со оглед на непропорционалниот товар на морбидитет и морталитет што го носи пациент со намален одговор, како и имајќи ги предвид трошоците за ESA кои ги зголемува намалениот одговор, потребни се натамошни истражувања за причините и справувањето со него.

Табела 4. | Практичен пристап при присуство на смален одговор на ESA

Тестови	Наоди и делување
1. Проверете го придржувањето до терапискиот режим	Ако е лошо, обид да се подобри (ако е самоинјектирање)
2. Броење на ретикулоцити	Ако се >130,000/ml, видете дали има загуба на крв или хемолиза: ендоскопија, колоноскопија, скрининг за хемолиза
Витамин В 12 во серумот	Ако е низок, надоместете фолат
Статус на железо	Ако е низок, надоместете железо
PTH во серумот	Ако е покачен, третирајте хиперпаратироидизам
CRP во серумот	Ако е покачен, проверете и третирајте инфекција или инфламација
Субдијализираност	Ако е субдијализиран, подобрете ефикасност на дијализата
Употреба на АКЕи/АРБ	Ако употребува, размислете за смалување на дозата или прекинете ја терапијата со лекот
3. Биопсија на коскена срцевина	Manage condition diagnosed e.g., dyscrasia, infiltration, fibrosis

АКЕи, инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим; АРБ, ангиотензин-рецептор блокатор; CRP, С-реактивен протеин; PTH, паратиroidен хормон.

АДЈУВАНТНИ ТЕРАПИИ

3.16.1: Препорачуваме да не се користат андрогени како адјувантни на терапијата ESA. (ннд-1B)

3.16.2: Предлагаме да не се користат адјуванти на терапијата со ESA, вклучувајќи витамин Ц, витамин Д, витамин Е, фолна киселина, Л-карнитин и пентоксифилин. (ннд-2D)

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Предложени се неколку адјувантни терапии, кои имаат за цел или ограничување на употребата на поскапата ESA терапија или за подобрување на одговорот на ESA.

Андрогени. Користењето на андрогени за лекување на анемија беше предложено далеку пред rHuEPO да стане достапно во клиничката пракса. Андрогените редовно се користеа во многу центри за лекување на анемија кај пациенти на дијализа и покрај потребата за интрамускулно инјектирање (ИМ) и разновидните несакани ефекти, вклучувајќи акни, вирилизација, приапизам, дисфункција на црниот дроб, болка на местото на инјектирање, ризик од пелиозис хепатис и хепатоцелуларен карцином. Трите РКС кои тестираше андрогени во комбинација со ESA терапија кај пациенти со ХББ 5ХД биле мали краткорочни студии. Препорачаните

концентрации на Хб не беа постигнати, а во две од нив користените дози на ESA биле помали од она што е случај во праксата.¹⁷⁰⁻¹⁷² Студиите не вклучувале пациенти со намален одговор на ESA, па затоа не е познат ефектот на андрогените кон него. Ризикот од андрогени терапии и нивниот несигурен бенефит за концентрацијата на Хб или нивниот клинички исход стојат од спротивната страна на аргументите за нивна употреба како адјуванти на ESA.

Витамин Ц. Забележано е дека витамин Ц го зголемува ослободувањето на железо од феритинот и од ретикулоендотелијалниот систем, но и дека ја зголемува искористеноста на железото за време на синтезата на хемот.^{173,174} Една понова мета анализа за употребата на витаминот С кај ХББ 5ХД¹⁷⁵, како и една мала РКС, заклучија дека користењето на витамин С може да резултира со зголемување на вредноста на Хб и да ја ограничи употребата на ESA. Во седум студии, пациентите генерално имаат функционален дефицит на железо, а во три, тие имаат намален одговор на ЕРО (различно дефиниран).¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ Сепак, бројот на проучувани пациенти не е доволен за да се утврди безбедноста на оваа интервенција. Значи, долгорочната безбедност на ИВ аскорбинска киселина кај пациенти со ХД и натаму останува недефинирана, а треба да се види и дали секундарната оксалоза претставува проблем.

Нема уверливи податоци за други потенцијални адјуванти, влучувајќи ги витамин Д, витамин Е, фолната киселина, Л-карнитинот и пентоксифилинот. Објавени се неколку анегдотски извештаи, мал број клинички серии и нерандомизирани студии, главно кај пациенти со ХББ на ХД, но тие не нудат доволно докази врз основа на кои би можела да се изгради една препорака. Во иднина, секако се потребни рандомизирани контролирани студии за ESA адјуванти.

ЕВАЛУАЦИЈА ЗА ЧИСТА ЕРИТРОЦИТНА АПЛАЗИЈА (ЧЕА)

3.17.1: Направете тест за ЧЕА, предизвикана од антитела кај пациентите кои примаат ESA терапија подолго од 8 недели и го развиваат следново (*Без степенување*):

- Ненадејно брзо намалување на концентрацијата на Хб со стапка од 0.5 до 1.0 g/dl (5 до 10 g/l) неделно *ИЛИ* на потребата од трансфузија со стапка од околу 1 до 2 неделно, *И*
 - Нормален број на тромбоцити и на бели крвни зрнца.
 - Апсолутен број на ретикулоцити, помал од 10,000/ μ l.

3.17.2: Препорачуваме ESA терапијата да биде прекината кај лица кај кои ќе се појави ЧЕА, предизвикана од антитела. (ннд-*IA*)

3.17.3: Препорачуваме да се користи пегинесатид за лекување на пациенти со ЧЕА, предизвикана од антитела. (ннд-*IB*)

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Во ретки случаи, пациентите кои примаат ESA терапија развиваат антитела кои ги неутрализираат и ESA и ендогениот еритропоетин. Синдромот на ЧЕА, предизвикана од антитела, се карактеризира со ненадејна појава на сериозна анемија зависна од трансфузија. Брзото препознавање, соодветната евалуација и брзата интервенција може да бидат ефективни за ограничување на последиците на ова заболување опасно по живот. ЧЕА, предизвикана од антитела – иако ретка кај пациентите кај кои се администрира ESA – предизвика големо внимание по 1998 година. Во периодот меѓу 1989 и 1998, три одделни извештаи ја опишуваат појавата на ЧЕА само кај мал дел пациенти со ХББ кај кои беше администрирана ESA. Извештаите за ЧЕА значително се зголемија во 1998 година, а својот врв го постигнаа во 2002 година.^{159,179} Овие извештаи се однесуваа на СК администрација на формулација на епоетин алфа која не беше достапна во Соединетите Американски Држави. Откако оваа формулација беше отстранета од пазарот во 2004 година, инциденцијата на нови случаи на ЧЕА, предизвикана од антитела, се врати на нивото од пред 1998 година. Изолирани случаи на ЧЕА

се забележани при употребата на други ESA.^{159,179,180} Надвор од оваа историска епизода, инциденцијата на ЧЕА со супкутана употреба на сите други форми на СК администрација на ESA се проценува дека изнесува 0.5 случаи/10,000 пациенти годишно.¹⁵⁸ ЧЕА, предизвикана од антитела која потекнува од ИВ администрација на ESA е ретка и се пријавува само инцидентно.¹⁸¹

Објавени се препораки базирани на експертски мислења заради насочување на обработката и терапијата на пациенти кои се смета дека имаат ЧЕА, предизвикана од антитела.^{179,182–184} Двете главни дистинктивни карактеристики на ЧЕА, предизвикана од антитела се намалување на концентрацијата на Хб во крвта за околу 4 g/dl (40 g/l) месечно и намалување на бројот на ретикулоцити во крвта <10,000/ml.¹⁸⁵ Биопсијата на коскената срж вообичаено покажува намален број или отсуство на еритробласти. Конечната дијагноза зависи од демонстрирањето на присуство на еритропоетин неутрализирачки антитела. Треба да се бараат и да се исклучат доказите за првовирусна инфекција како друга причина за појава на ЧЕА.

Откако ќе биде воспоставена дијагнозата за ЧЕА предизвикана од антитела, пациентите треба веднаш да престанат со терапија со инкриминираната ESA и да не продолжат со терапија со истиот или друг ESA.¹⁸⁴ Имуносупресивната терапија може да го забрза исчезнувањето на антителата кај пациенти со ЕРО-индуцирана ЧЕА и да овозможи ендегената еритропоеза да се врати во состојбата пред терапијата. Во една ретроспективна студија на 47 пациенти кои развиле ЧЕА за време на терапија со ЕРО (главно со епоетин брендот 'Eprex®' во Европа), 29 од 37 пациенти (78%) кои примале имуносупресивна терапија се излечиле, а тоа не било случај со ниту еден од деветте пациенти кои не примале имуносупресивна терапија.¹⁸⁵ Продукцијата на црвени крвни зрнца продолжила само откако пациентите примиле имуносупресивна терапија. Повторното изложување на епоетини или дарбепоетин алфа може да го намали формирањето на антитела.¹⁸⁶ Забележани се анафилактични реакции по неколкукратни инјекции на епоетин или дарбепоетин алфа кај пациенти со чиста еритроцитна аплазија.¹⁸⁷ Иновативниот пристап во лекувањето на оваа состојба преку користење на синтетички пептидно базиран агонист на еритропоетин рецептор (peginesatide) донесе оптимистички резултати,¹⁸⁸ со таа предност што со него се избегнува имуносупресивната терапија.

Препознавањето на ЧЕА, предизвикана од антитела кај пациенти со рекомбинантни епоетини, ја истакна потребата од целосна клиничка документација и постмаркетиншко следење на новите ESA и биолошко слични лекови, како и, воопшто, на сите терапевтски рекомбинантни протеини.¹⁸⁹

Ако се донесе одлука за лекување со пегинестатид, почетната доза треба да биде 0.05 до 0.075 mg/kg телесна тежина преку супкутана инјекција на секои 4 недели. Подоцна, дозата треба да биде прилагодена за да се достигне посакуваната целна вредност на Хб.

ПРЕПОРАКИ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕ

Во текот на работењето на Работната група се појавија следниве прашања за истражување за кои ќе биде потребно натамошно истражување за да се најде соодветниот одговор.

- Во панел студиите, умерената анемија се поврзува со зголемена инциденција на кардиоваскуларни инциденти. Дали анемијата е навистина ризичен фактор за овие инциденти или, пак, е тоа маркер за некои други кардиоваскуларни ризични фактори?
- Постои несигурност околу оптималните цели на Хб во терапија со ESA. Кој е соодносот на ризик и придобивка за ниските цели на Хб <10.0 g/dl (<100 g/l) или високите цели од 11.5–13.0 g/dl (115–130 g/l), во споредба со конвенционалните цели од 10.0–11.5 g/dl (100–115 g/l)?
- Овие упатства ја истакнуваат важноста од индивидуализација на терапијата за анемија. Дали целта на терапијата за анемија треба да биде подобрување на клиничкиот исход (под

услов концентрацијата на Хб да биде $<13.0 \text{ g/dl}$ [$<130 \text{ g/l}$]), а не постигнување на одредена целна вредност на Хб? Дали овој исход вклучува подобрување на квалитетот на живот и, доколку е така, што дефинира едно клинички важно подобрување?

- Бидејќи врската меѓу одговорот на терапијата со ESA и лошиот исход за пациентите може да биде резултат на коморбидитет или на висока доза на ESA, кое е влијанието на висока наспроти ниска доза на ESA кај пациенти со намален одговор?
- Дали соодносот на ризик и придобивки од корегирање на анемија е сличен и кај ХББ пациентите со дијабетес и кај оние ХББ пациенти без дијабетес?
- Дали постои разлика во несаканите клинички исходи кога се споредуваат ИВ и СК начин на администрација?
- Дали соодносот на ризик и придобивки кај биолошко сличните лекови може да се спореди со моментално достапните?
- Која е патогенезата на цереброваскуларна и васкуларна токсичност кои се поврзуваат со нормализација на вредноста на Хб со користење на ESA?
- Дали пациентите со ХББ и канцер или со историја на канцер кои примаат терапија со ESA се изложени на поголем ризик од кардиоваскуларен инцидент отколку пациентите кои немаат ХББ, а се заболени од канцер или имаат историја на канцер?
- Кој е ефектот од администрација на витамин С при функционален дефицит на железо и кое е клиничкото влијание врз зголемените нивоа на оксалат?
- Изгледа дека постои разлика во исходите од лекување на анемија во различни географски региони. Кои се причините за ова?
- Кои се ризиците и придобивките од администрација на ESA кај анемични деца со ХББ? Кои се соодветните потребни дози, утврдени согласно со телесната тежина за помлади педијатриски пациенти, особено за оние под двегодишна возраст?

Глава 4: Трансфузија на еритроцити за лекување на анемија кај ХББ

КОРИСТЕЊЕ НА ТРАНСФУЗИЈА НА ЕРИТРОЦИТИ ПРИ ХРОНИЧНА АНЕМИЈА

Повторните трансфузии или користењето на еритропоетин стимулирачки агенси (ESA) се опции за лекување на хронична анемија при ХББ. Изборот на една од овие опции зависи од нивните релативни придобивки и ризици, кои се различни кај различните пациенти. На пример, пациентите со историја на мозочен удар имаат најголем апсолутен ризик од мозочен удар поврзан со ESA,¹²⁷ додека жени повеќеротки се изложени на најголем ризик од аносензитивност од трансфузија. 190,191 Иако клиничката важност на аносензитивноста е спорна, таа може да ја одложи или да ја намали можноста за трансплантација на бубрег.

- 4.1.1: При третирање на хронична анемија, препорачуваме избегнување на трансфузија на еритроцити, секогаш кога е тоа возможно, за да се минимизира општиот ризик, поврзан со нивната употреба. (ннд-1B)
- 4.1.2: Кај пациенти кои се подобни за трансплантација на органи, посебно препорачуваме избегнување на трансфузија на еритроцити, секогаш кога е тоа возможно, за да се избегне ризикот од аносензитизација. (ннд-1C)
- 4.1.3: При третирање на хронична анемија, предлагаме дека придобивките од трансфузијата на еритроцити да го надминуваат ризикот кај пациенти кај кои (ннд-2C):
 - Терапијата со ESA е неефективна (на пр. хемоглобинопатии, нарушена функција на коскената срцевина, резистентност на ESA).
 - Ризикот од терапијата со ESA ги надминува придобивките од неа (на пр. претходна или тековна малигност, претходен мозочен удар).
- 4.1.4: Предлагаме одлуката за трансфузија на пациент со ХББ со неакутна анемија да не се базира на некој произволен праг на Хб, туку да се детерминира со појава на симптомите што се предизвикани од анемијата. (ннд-2C)

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Како и за секој вид на лекување, користењето на трансфузија на еритроцити треба да ги зема предвид придобивките и ризикот. Примарна придобивка е одржување на доволен капацитет за носење на кислород, како и подобрување на симптомите, поврзани со анемијата.¹⁹² Видовите на ризик се резимирани во Табелите 5 и 6, дополнително образложени подолу. Оваа рамнотежа исто така треба да се разгледува заедно со придобивките и ризикот од ESA терапија која претставува алтернативно лекување на анемија при ХББ. Придобивките и ризикот од ESA терапија детално се образложени во Поглавје 3, но во основа, придобивките вклучуваат подобрување на симптомите кои се однесуваат на анемијата и намалување на потребата од трансфузија, додека најзначајните ризици вклучуваат зголемен ризик од мозочен удар, тромбоемболични инциденти, како и прогресирање на канцер или рекурентен канцер. Кога се прави изборот меѓу овие два вида на лекување за анемија, предвид треба да се земат индивидуалните карактеристики на пациентот кои би влијаеле на утврдувањето на рамнотежата меѓу придобивките и ризикот за секое лекување. Меѓу нив се вклучени историја на мозочен удар и претходен или тековен канцер, со што пациентите кои примаат ESA терапија се изложени на многу повисок апсолутен ризик поради овие два проблеми. Од друга страна пак, пациентите кои се потенцијално подобни за трансплантација на бубрег се изложени на најголем потенцијален ризик поради трансфузијата, во смисла на појава на аносензитизација,^{191,193,194} иако е спорна клиничката важност на аносензитизацијата. Пациенти со веќе направена трансплантација и жени повеќеротки, се чини дека се изложени на најголем апсолутен ризик од аносензитизација. 190,191

Уште едно прашање кое треба да се разгледа е кога да се донесе одлука за лекување на пациентот со ESA терапија или трансфузија? Оваа одлука е суптилно различна за двата видови

на лекување, бидејќи ESA терапијата може да се користи заради *избегнување* на трансфузија, што значи се користи пред да се појави потреба од трансфузија, поточно, во *профилактичка* смисла. Исто така, обемот на потенцијалниот ризик од трансфузија (на пр. од инфекција) и некои од придобивките од ESA (на пр. избегнување трансфузија) зависат од прагот (потребата) за трансфузија. Доколку тој праг е висок (потребата е голема) (односно, ако трансфузијата се одложува сè додека симптомите на анемија не станат сериозни или додека Хб не достигне многу ниско ниво) ризикот од трансфузијата ќе биде низок, а придобивките од ESA терапијата во однос на избегнување на трансфузија – мали. За жал, нема консензус во однос на прашањето за тоа кога треба да се започне со трансфузија, иако знаеме дека стапката на трансфузија значително се зголемува кога нивото на Хб ќе падне под 10 g/dl (100 g/l),^{122,127} не е јасно сè уште дали ова ги одразува шаблоните во праксата или, пак, претставува јасна клиничка потреба. Следниве клинички студии наведуваат примери за стапки на трансфузија кај пациенти со ХББ 5Д и ХББ НД. Студијата, спроведена од Canadian Erythropoietin Study Group, објавена во 1990 година, вклучуваше 118 пациенти со ХББ 5ХД и ниво на Хб <9.0 g/dl (<90 g/l), од коишто 49 (42%) биле опишани како „зависни од трансфузија“.¹²² Во просек секој од пациентите поминале приближно по 7 трансфузии во претходните 12 месеци. Овие пациенти биле рандомизирани, каде што во период од 6 месеци биле подеднакво третирани со плацебо, еритропоетин со целна вредност на Хб од 9.5–11.0 g/dl (95–110 g/l), или еритропоетин со целна вредност на Хб од 11.5–13.0 g/dl (115–130 g/l). По 8 недели, 23 пациенти во плацебо групата примиле трансфузија, за разлика од по еден пациент во секоја од двете групи со еритропоетин (поради гастроинтестинално крвање и по операција). Неодамна во студијата TREAT, објавена во 2009 година, 4038 пациенти со дијабетес, ХББ НД и анемија (Хб<11.0 g/dl [r110 g/l]) беа рандомизирани, подеднакво во група со дарбепоетин алфа и целно ниво на Хб 13 g/dl (130g/l) или во плацебо група со „спасувачки“ дарбепоетин алфа кога нивото на Хб паднало под 9.0 g/dl (90 g/l).¹²⁷ По продолжението од 29 месеци, 297/2012 (15%) од пациентите, распоредени во групата со дарбепоетин алфа и 496/2026 (25%) од плацебо групата, примиле трансфузија на еритроцити (HR 0.56, 95% CI 0.49–0.65, P<0.001).

Табела 5. Пресметан ризик, поврзан со крвните трансфузии на единица трансфундирана крв

Несакан настан	Пресметан ризик*
<i>Имунолошки</i>	
Грозница/алергиски реакции	1 на 100–200 ^{a,b}
Хемолитичка реакција	1 на 6000 ^b
Со трансфузии поврзано белодробно оштетување (TRALI)	1 на 12,350 ^a
Анафилакса	1 на 50,000 ^b
Фатална хемолiza	1 на 1,250,000 ^a
Болест на графт верзус домаќин (GVHD)	Ретко
<i>Други</i>	
Погрешна трансфузија	1 на 14,000–19,000

* САД податоци.

^a Податоци од Carson JL *et al.*²¹²

^b Податоци од Klein.^{213 c}

^c Податоци од Klein HG *et al.*²¹⁴

Предлагаме одлуката за давање трансфузија на пациент со неакутна анемија поврзана со ХББ да не се базира на произволно утврден праг на Хб и наместо тоа, да се детерминира со појава на симптомите и знаците на анемија. Признаваме дека симптомите, како што се диспнеата и

заморот, не се специфични и дека многу симптоми, поврзани со анемијата, може да се појават при различни вредности на Хб кај различни пациенти.

Ризик од трансфузија на крв

Ризикот кој се однесува на трансфузијата на крв вклучува грешки при трансфузијата, волуменско преоптоварување, хиперкалемија, цитратна токсичност (кои доведуваат до метаболична алкалоза и хипокалцемија), хипотермија, коагулопатија, имунолошки предизвикана реакција на трансфузија, вклучувајќи и акутна белодробна повреда, поврзана со трансфузијата (TRALI), преоптоварување со железо, со тоа што сите овие не се многу чести (Табела 5)^{190,195–207} Преносот на инфекции, иако ретко се случува, претставува голем проблем, а ризикот од негова појава е различен во различни земји (Табела 6).^{208–211} Овие компликации детално се разгледуваат на други места. Важноста од чувствителност на хуман леукоцитен антиген (ХЛА) е спорна и подетално е образложена подолу.

ХЛА сензитацја.. Ризикот од сензитизација по примена трансфузија на крв со текот на време значително се промени, веројатно во најголем дел поради промените во праксата на давање трансфузија на крв и користењето на попрецизни методи за мерење на асосензитизацијата.

На почетокот од 80-тите, *Opelz et al.* го испитување ризикот од сензитизација кај 737 пациенти со ХББ 5ХД (Слика 3А и 3В), од кои 331 беа следени проспективно (Слика 3С).¹⁹⁰ Околу 90% од сите трансфузии биле дадени во форма на „пакувани клетки“, а антителата биле измерени со тест за цитотоксични лимфоцити. Сè на сè, вкупно 28% од пациентите кои биле следени проспективно развиле ХЛА антитела. Од нив, 18% развиле реакција на 10–50% од панелот, 7% развиле реакција до 50–90% од панелот и <3% до >90% од панелот по примени 20 трансфузии (Слика 3С). Кај мажите, 90% биле „без одговор“ (<10% реактивност на антитела од панелот) и 10% развиле реакција на 10–50% од панелот (Слика 3С). Наспроти ова, по 10 примени трансфузии, само 60% од жените биле „без одговор“, 11% покажале 10–50% реакција, 23% имале 51–90% реакција и 6% имале реакција >90% (Слика 3С). Овие податоци укажуваат на тоа дека главниот двигател на сензитизација на ХЛА по трансфузија на еритроцити се претходни бремености и претходно извршена трансплантација. Податоците, исто така, укажувале на тоа дека мажите се изложени на многу помал ризик од сензитизација на ХЛА по трансфузија за разлика од жените, а, пак, жените со повеќе бремености биле изложени на поголем ризик од сензитизација на ХЛА од жените кои не родиле. Сепак, поновите податоци од американскиот годишен извештај од US Renal Data System (USRDS) 2010 Annual Report¹⁹¹ ја предизвикуваат оваа претпоставка, сугерирајќи дека и мажите кои имале претходни трансфузии на крв може исто така да се изложени на зголемен ризик.

Табела 6. Пресметан ризик од инфекции, поврзани со крвните трансфузии на единица трансфундирана крв

Потенцијални, со трансфузиите поврзани ризици	Пресметан ризик*
Хепатитис В	1 на 282,000 – 1 на 357,000 ^a
Вурус на Западен Нил	1 на 350,000 ^b
Смрт од бактериска сепса	1 на 1,000,000 ^b
Хепатитис С	1 на 1,149,000 ^a
Вирус на хумана имунодефициентност (HIV)	1 на 1,467,000 ^a

*САД data.

^a Податоци од Carson JL *et al.*²¹²

^b Податоци од Rawn J.²¹⁵

Студиите, спроведени во последните две децении, покажаа дека ризикот од сензитизација при трансфузија со крв е очигледно помал во споредба со преходниот период, со севкупна стапка на реакција што се движи во опсегот од 2 до 21%.²¹⁶⁻²¹⁸ Едно можно - иако контроверзно - објаснување за оваа ниска стапка на сензитизација е дека трансфузиите на еритроцити во последните неколку години се помалку имуногени, затоа што содржат малку леукоцити поради широката употреба на филтри за крв.

Некои од другите заклучоци од претходно спроведените студии го вклучуваат следново: а) измениените крвни клетки не се помалку имуногенски од немиените еритроцити;¹⁹⁰ б) нема конзистентно намалување во сензитизацијата при донор специфични трансфузии со HLA-DR совпаѓање²¹⁹ в) во некои студии, поголем број трансфузии на крв се поврзуваат со зголемен ризик од сензитизација,^{220,221} но не и во други.^{190,222}

Како и да е, поновите податоци од USRDS укажуваат дека ризикот од сензитизација при трансфузија на крв е значителен. На пример, за разлика од пациентите кои никогаш не примиле трансфузија на крв, кај пациентите кои примиле трансфузија шансите да пројават панел реактивни антитела (PRA) се >80% од 2.38.¹⁹¹ Она што е интересно во оваа анализа е дека ризикот од висока сензитизација при трансплантација бил поголем кај мажите отколку кај жените.

Ефект на трансфузија на крв со намален број леукоцити на сензитизацијата

Иако леукоцитите може да придонесат, ако не и да бидат причина за појава на неколку несакани ефекти од трансфузија на крв, вклучувајќи и имунолошки предизвикани ефекти и повреда при реперфузијата, редукцијата на леукоцитите во крвните продукти не ја намалува сензитизацијата кај претходно трансплантираните пациенти или кај идните кандидати за бубрежна трансплантација. Една неодамнешна студија објави дека мажите кои чекаат за прва трансплантација на орган имаат четирикратно зголемен ризик за развој на HLA антитела ако биле претходно трансфундирани, споредено со оние пациенти кои немаат историја на трансфузија.

Табела 7. Индикации за крвни трансфузии

Индикација	Коментари
Кога е потребна брза корекција на анемијата за да се стабилизира состојбата на пациентот (на пр., акутна хеморагија, нестабилна миокардна исхемија)	<ul style="list-style-type: none"> Трансфузија со еритроцити кај пациенти со акутна хеморагија е индицирана кај следните ситуации: а) брза акутна хеморагија без непосредна контрола на крвавењето; б) пресметана крвозагуба >30–40% од крвниот волумен (1500–2000 ml) со симптоми на тешка крвозагуба; с) пресметана крвозагуба <25–30% крвен волумен без доказ за неконтролирана хеморагија, ако знаците за хиповолемија повторно се јавуваат, иако е направена колоидна/кристалоидна ресусцитација; d) кај пациенти со коморбидни фактори, трансфузиите може да бидат потребни и при помал степен на крвозагуба.²³⁴ Студитте кои ја проценувале важноста на трансфузиите во ситуација на акутен коронарен синдром (одн., нестабилна ангина, миокарден инфаркт) дошле до различни заклучоци. Упатствата на The American College of Cardiology/American Heart Association and American College of Chest Physicians не даваат никакви препораки кои се однесуваат на потенцијалната корист или ризик од крвни трансфузии во услови на акутен коронарен синдром.^{235,236} Сепак, во еден

преглед на клинички студии на пациенти со non-ST елевација акутен коронарен синдром, ризикот од кардиоваскуларен морталитет, нефатален миокарден инфаркт или повторувачка исхемија на 30 дена, биле значајно повисоки кај пациенти со концентрации на Хб под 11 g/dl (110 g/l) отколку кај оние со Хб Нб ≥ 11 g/dl (≥ 110 g/l).²³⁷

- Иако анемијата често пати се јавува кај пациенти со срцева слабост, ограничени се расположивите податоци за третман на анемијата кај овие пациенти.
- Корекцијата на анемијата не е терапија заснована на докази кај срцева слабост, како што е забележано во упатствата на Heart Failure Society of America од 2006 година, во упатствата на European Society of Cardiology (ESC) од 2012 година и во упатствата на American College of Cardiology/American Heart Association guidelines од 2009 година.²³⁸⁻²⁴⁰
- Затоа, општите индикации за трансфузија на еритроцити се применуваат и на пациенти со срцева слабост; сепак, посебно внимание треба да се посвети на волуменскиот статус.

Кога е потребна брза предоперативна корекција на Хб

- Предложени се критериуми за предоперативни трансфузии.²³⁴ Тие, генерално, не се препорачуваат кога Хб е ≥ 10 g/dl (≥ 100 g/l) кај, инаку, здрави лица, но треба да се дадат кога Хб е под 7 g/dl (70g/l).
 - Кога концентрациите на Хб се под 7 g/dl (70 g/l), а пациентот е, инаку, стабилен, 2 единици на еритроцити треба да се трансфундираат и повторно да се преоцени клиничкиот статус на пациентот и циркулирачкиот Хб.
 - Високо ризичните пациенти (>65 години и/или оние со кардиоваскуларна или респираторна болест) може лошо да ја поднесуваат анемијата и може да им се даде трансфузија кога концентрациите на Хб се под 8 g/dl (80 g/l).
- За концентрации на Хб меѓу 7 и 10 g/dl (70 и 100g/l), исправната стратегија не е јасна.

Кога симптомите и знаците, поврзани со анемијата се присутни кај пациенти кај кои терапијата со ESA не е ефикасна (на пр., слабост на коскената срцевина, хемоглобинопатии, резистенција на ESA)

- Пациентите со хронична анемија (на пр., синдроми на слабост на коскената срцевина) може да бидат зависни од надоместување на еритроцити во период од месеци или години, што може да доведе до преоптовареност со железо.
- Приближно 200 mg железо се испорачуваат со секоја единица на еритроцити; железото се ослободува кога Хб од трансфундираните еритроцити се метаболизира по смртта на еритроцитите.
- Земајќи го предвид губитокот на вијабилноста која се јавува во текот на складирањето, со цел да се максимизира посттрансфузионото преживување, треба да се изберат “најсвежите расположиви единици”.
- Хемосидрозата може да даде оштетување на орагните кога вкупното железо кое е примено ќе достигне 15 до 20 грама, количина на железо во 75 до 100 единици на еритроцити.
- Проблемот на трансфузија на еритроцити кај пациенти со здобиена или со конгенитална хемолитичка анемија е покомплексен.

Кога симптомите и знаците, поврзани со

- ESAи треба да се користат со голема претпазливост, ако воопшто се користат, кај пациенти со ХББ и активен

анемија се присутни кај пациенти кај кои ризиците од терапија со ESA може да ја надминат користа

малигнитет, историја за малигнитет или претходна историја за мозочен удар.

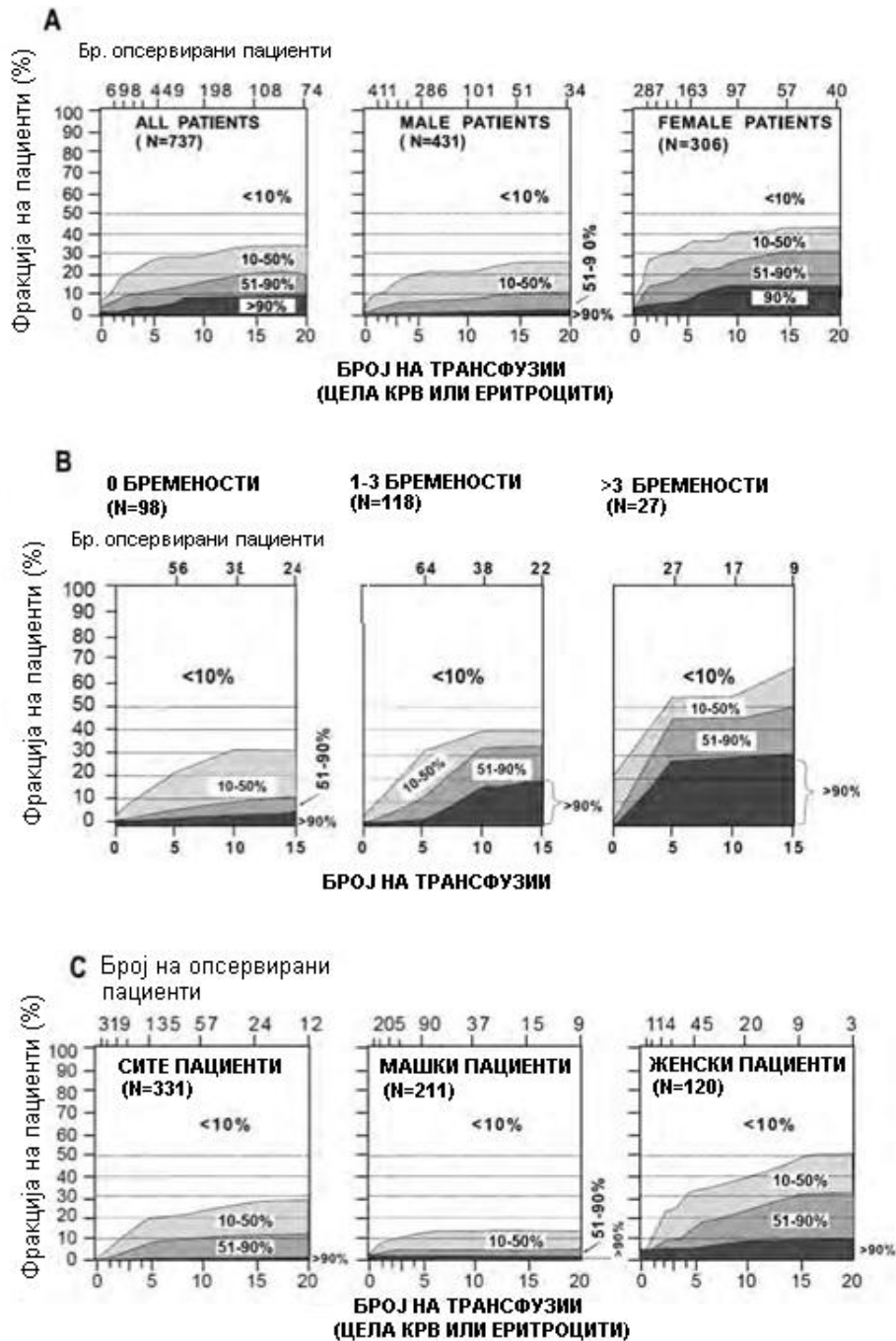
ХББ, хронична бубрежна болест; ESA, еритропоеза-стимулирачки агенс; Хб, хемоглобин.

Сепак, трансфузијата во време на постлеукоцитна деплеција и натаму претставува значителен ризик од сензитизација. Можната причина за ваквиот заклучок е дека бројот на ХЛА молекули во црвените крвни клетки може да се спореди со истиот тој број во леукоцитите.²²⁷

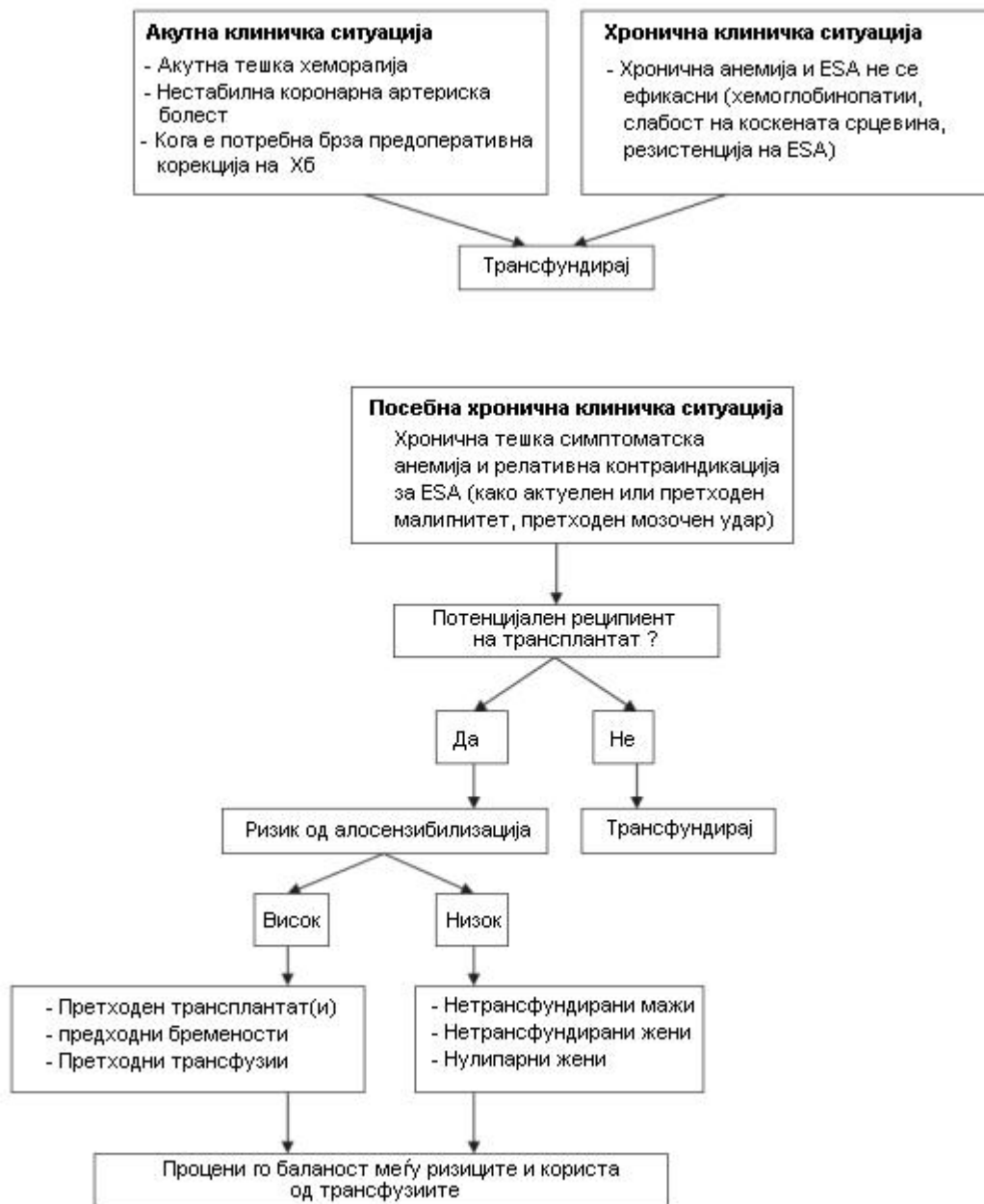
Поврзаност помеѓу сензитизацијата и одложувањето на трансплантација на орган. Според податоците на USRDS од 2010 година, просечното време на чекање за трансплантација за регистрирани пациенти во периодот од 1991 и 2008 година, во САД во просек било 2 месеци подолго за пациенти со примена трансфузија отколку за пациенти кои не примиле трансфузија.¹⁹¹

Зголемениот титар на PRA, дали поради направени трансфузии на крв или некои други фактори, се поврзуваше со подолго време на чекање за наоѓање на компатибилен донор, а кај некои пациенти и тотално ја спречувал можноста за трансплантација. Несензитираните пациенти (0% PRA во моментот на регистрирање) имале најкратко време на чекање (средна вредност од 2,5 години во 2005 година), додека пациентите со PRA од 1–19% и 20–79% имале средно време на чекање од 2,9 и 4,3 години, соодветно. Силно сензитираните пациенти ($\geq 80\%$ PRA) чекале најдолго и за нив средното време на чекање не можело ниту да се пресмета за пациентите регистрирани на листата во 2005 година. Поради чекањето во наоѓање на компатибилни донатори за пациенти со PRA $\geq 80\%$, процентот кај овие пациенти се зголемил од 7,5% при регистрирање во листата на 13.3% пет години по регистрирањето во листата.

Нетрансплантацијата или долгото чекање за трансплантација се поврзуваат со мал период на преживување. 228,229 Примањето на трансфузија во периодот на чекање на листата за трансплантација се поврзува со речиси петпати повисок ризик од смртност, чекајќи на списокот за трансплантација во првите пет години и со намалување од 11% на веројатноста од добивање трансплантација по првите пет години.^{191,230} Кај пациентите на кои им била направена трансплантација, присуството на преформирани ХЛА антитела се поврзува со зголемен ризик од рано или подоцнежнo губење на графтоот.^{193,194,231,232} Исто така, најновите податоци укажуваат на тоа дека постоечките донор-специфични ХЛА антитела, идентификувани со Луминекс технологија (Luminex single-antigen assay) во времето на трансплантација, се поврзуваат со поголема инциденција на антитело просредувано отфрлање и инфериорно преживување на графтоот.²³³



Слика 3. Реактивност на лимфоцитотоксични антитела против тест панел на случајни донори во релација со бројот на крвни трансфузии. Прикажани се фракциите на пациентите кои реагираат против <10%, 10 до 50%, 51 до 90% и >90% од панелот на донори. Сите 737 пациенти биле на хронична хемодијализа, чекајќи за прва трансплантација на бубрег. Бројот на пациенти по 2, 5, 10, 15, и 20 трансфузии се прикажани на врвот од графиконот. (A) Машки и женски пациенти. (B) Женските пациенти, раздвоени според бројот на претходни бремености. (C) Лимфоцитотоксични антитела кај пациенти кои биле студирани проспективно во текот на целиот тек на третманот. Препечатено од Opelz G, Graver B, Mickey MR *et al.* Lymphocytotoxic antibody responses to transfusions in potential kidney transplant recipients. *Transplantation* 1981; 32(3): 177–183 (ref. 190) со дозвола од Lippincott Williams & Wilkins; пристапено на



Слика 4. Алгоритам за употреба на трансфузија на еритроцити кај пациенти со ХББ. ESA, еритропоеза-стимулирачки агенс; ХБ, хемоглобин.

ИТНО ЛЕКУВАЊЕ НА АНЕМИЈА

4.2: Во одредени акутни клинички состојби, предлагаме пациентите да бидат подложени на трансфузија кога придобивките од трансфузијата на еритроцити го надминуваат ризикот, во случаи кога (ннд-2C):

- Е потребно брзо корегирање на анемија за стабилизирање на состојбата на пациентот (на пр. акутно крвање, нестабилна состојба на коронарна артерија).

- Е потребно брзо корегирање на ниво на Хб пред операција.

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Во одредени итни клинички ситуации, може да биде потребна трансфузија на еритроцити за непосредно корегирање на анемија. Вакви ситуации вклучуваат тешка хеморагија и други клинички проблеми предизвикани или влошени од состојбата на анемија, како што е, на пример, акутна исхемија на миокардот. Кога е потребна итна операција, може да се даде трансфузија за да се постигне брза корекција на нивото на хемоглобин пред операција. Прагот на Хб за трансфузија во ваква ситуација с`е уште не е утврден, но предлагаме ваквата постапка да се користи кога нивото на Хб е <7 g/dl (<70 g/l).

Табела 7 и Слика 4 ги сумираат пристапите во користењето на трансфузија на еритроцити кај пациенти со ХББ.

ПРЕПОРАКИ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕ

Не е доволен бројот на РКС за трансфузија на крв како примарна интервенција при анемија, поврзана со ХББ. Со оглед на логистичките тешкотии за изведување на вакви студии, многу е веројатно дека опсервациските податоци и натаму ќе бидат доминантни во оваа терапевтска област. Истражувањата во иднина треба да вклучуваат:

- Собирање на проспективни опсервациски податоци за користењето на трансфузијата на еритроцити кај пациенти со ХББ, особено кај пациенти на дијализа, вклучувајќи ја причината за трансфузија, намерата за регистрирање на листи за трансплантација на бубрег, веројатност на добивање трансплантација на бубрег и исход на графтоот.
- Проспективна опсервациска евалуација на влијанието на трансфузијата на еритроцити на нивото на сензитизација на ХЛА.
- Со оглед на големата разлика во користењето на трансфузија на крв во САД и Европа, Канада и Австралија во студијата TREAT, како и меѓу САД и Европа во фаза 3 од клиничка студија за peginasatide, потребни се натамошни истражувања за да се потврдат „двигателите“ за трансфузија кај пациентите со ХББ. Дали е ова поврзано со самата пракса или, пак, има вистински голема клиничка потреба за трансфузии во САД?

РЕФЕРЕНЦИ

247 референци, http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf, пристапено во февруари 2013

РЕФЕРЕНЦИ

1. Astor BC, Muntner P, Levin A et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). Arch Intern Med 2002; 162: 1401–1408.
2. Fadrowski JJ, Pierce CB, Cole SR et al. Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from the chronic kidney disease in children prospective cohort study. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 457–462.
3. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 629–637.
4. World Health Organization. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005: WHO Global Database on Anaemia. In: de Benoist B, McLean E, Egli I and M Cogswell (eds), 2008.
5. Hollowell JG, van Assendelft OW, Gunter EW et al. Hematological and iron-related analytes—reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988-94. Vital Health Stat 11, 2005, 1–156.

6. Nathan DG, Orkin SH. Appendix 11: Normal hematologic values in children. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, Oski FA (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 6th edn. WB Saunders: Philadelphia, PA, 2003, p. 1841.
7. Brittin GM, Brecher G, Johnson CA et al. Stability of blood in commonly used anticoagulants. Use of refrigerated blood for quality control of the Coulter Counter Model S. *Am J Clin Pathol* 1969; 52: 690–694.
8. Locatelli F, Aljama P, Barany P et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 2): ii1–i47.
9. Morris MW, Davey FR. Basic examination of blood. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. WB Saunders, 1996, pp 549–593. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011–1023.
10. Fehr T, Ammann P, Garzoni D et al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney Int* 2004; 66: 1206–1211.
11. Ross RP, McCrea JB, Besarab A. Erythropoietin response to blood loss in hemodialysis patients in blunted but preserved. *ASAIO J* 1994; 40: M880–M885.
12. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 1974; 290: 1213–1216.
13. Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1691–1701.
14. Fernandez-Rodriguez AM, Guindeo-Casasus MC, Molero-Labarta T et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 508–513.
15. Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the posterythropoietin era. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 292–299.
16. Aljama P, Ward MK, Pierides AM et al. Serum ferritin concentration: a reliable guide to iron overload in uremic and hemodialyzed patients. *Clin Nephrol* 1978; 10: 101–104.
17. Barany P, Eriksson LC, Hultcrantz R et al. Serum ferritin and tissue iron in anemic dialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23: 273–276.
18. Blumberg AB, Marti HR, Graber CG. Serum ferritin and bone marrow iron in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *JAMA* 1983; 250: 3317–3319.
19. Hussein S, Prieto J, O'Shea M et al. Serum ferritin assay and iron status in chronic renal failure and haemodialysis. *Br Med J* 1975; 1: 546–548.
20. Mirahmadi KS, Paul WL, Winer RL et al. Serum ferritin level. Determinant of iron requirement in hemodialysis patients. *JAMA* 1977; 238: 601–603.
21. Tessitore N, Girelli D, Campostrini N et al. Hcpidin is not useful as a biomarker for iron needs in haemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3996–4002.
22. Tessitore N, Solero GP, Lippi G et al. 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.
23. Galloway M, Rushworth L. Red cell or serum folate? Results from the National Pathology Alliance benchmarking review. *J Clin Pathol* 2003; 56: 924–926.
24. Mircescu G, Garneata L, Capusa C et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 120–124.
25. Silverberg DS, Iaina A, Peer G et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 234–238.
26. 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.
27. Sunder-Plassmann G, Horl WH. Importance of iron supply for erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2070–2076.
28. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 319–333.

29. Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ et al. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2654–2657.
30. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P et al. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 2406–2411.
31. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J et al. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50: 1694–1699.
32. Feldman HI, Joffe M, Robinson B et al. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1623–1632.
33. Feldman HI, Santanna J, Guo W et al. Iron administration and clinical outcomes in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 734–744.
34. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3070–3080.
35. Chang CH, Chang CC, Chiang SS. Reduction in erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation in iron-replete hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 57: 136–141.
36. Senger JM, Weiss RJ. Hematologic and erythropoietin responses to iron dextran in the hemodialysis environment. *ANNA J* 1996; 23: 319–323; discussion 324–315.
37. Spinowitz BS, Kausz AT, Baptista J et al. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1599–1605.
38. Silverberg DS, Blum M, Agbaria Z et al. The effect of i.v. iron alone or in combination with low-dose erythropoietin in the rapid correction of anemia of chronic renal failure in the predialysis period. *Clin Nephrol* 2001; 55: 212–219.
39. Stancu S, Barsan L, Stanciu A et al. Can the response to iron therapy be predicted in anemic nondialysis patients with chronic kidney disease?
40. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 409–416.
41. Besarab A, Kaiser JW, Frinak S. A study of parenteral iron regimens in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 21–28.
42. DeVita MV, Frumkin D, Mittal S et al. Targeting higher ferritin concentrations with intravenous iron dextran lowers erythropoietin requirement in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2003; 60: 335–340.
43. Navarro JF, Teruel JL, Liano F et al. Effectiveness of intravenous administration of Fe-gluconate-Na complex to maintain adequate body iron stores in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1996; 16: 268–272.
44. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361:2436–2448.
45. Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO et al. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int* 2005; 68: 2846–2856.
46. Ford BA, Coyne DW, Eby CS et al. Variability of ferritin measurements in chronic kidney disease; implications for iron management. *Kidney Int* 2009; 75: 104–110.
47. Fishbane S. Upper limit of serum ferritin: misinterpretation of the 2006 KDOQI anemia guidelines. *Semin Dial* 2008; 21: 217–220.
48. Fishbane S, Kalantar-Zadeh K, Nissenson AR. Serum ferritin in chronic kidney disease: reconsidering the upper limit for iron treatment. *Semin Dial* 2004; 17: 336–341.
49. National Kidney Foundation. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S182–S238.
50. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S1–S146.
51. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 471–530.
52. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU et al. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 348–354.

53. Coyne DW, Kapoian T, Suki W et al. 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.
54. Canavese C, Bergamo D, Ciccone G et al. Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1091–1098.
55. Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S et al. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 77–83.
56. Caramelo C, Albalade M, Bermejillo T et al. Relationships between plasma ferritin and aminotransferase profile in haemodialysis patients with hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1792–1796.
57. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 627–633.
58. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Section III. Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in children. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S86–108.
59. Agarwal R, Rizkala AR, Bastani B et al. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; 26: 445–454.
60. Aggarwal HK, Nand N, Singh S et al. Comparison of oral versus intravenous iron therapy in predialysis patients of chronic renal failure receiving recombinant human erythropoietin. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 170–174.
61. Charytan C, Qunibi W, Bailie GR. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005; 100: c55–c62.
62. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M et al. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 897–906.
63. Stoves J, Inglis H, Newstead CG. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 967–974.
64. Allegra V, Mengozzi G, Vasile A. Iron deficiency in maintenance hemodialysis patients: assessment of diagnosis criteria and of three different iron treatments. *Nephron* 1991; 57: 175–182.
65. Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in Chinese hemodialysis patients with renal anemia. *Blood Purif* 2008; 26: 151–156.
66. Ahsan N. Intravenous infusion of total dose iron is superior to oral iron in treatment of anemia in peritoneal dialysis patients: a single center comparative study. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 664–668.
67. Johnson DW, Herzig KA, Gissane R et al. A prospective crossover trial comparing intermittent intravenous and continuous oral iron supplements in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1879–1884.
68. Johnson DW, Herzig KA, Gissane R et al. Oral versus intravenous iron supplementation in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001; 21(Suppl 3): S231–S235.
69. Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients with renal anemia. *Perit Dial Int* 2008; 28: 149–154.
70. Singh H, Reed J, Noble S et al. Effect of intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients who receive erythropoiesis-stimulating agents for anemia: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 475–482.
71. Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH et al. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1977; 87: 710–713.
72. Sargent JA, Acchiardo SR. Iron requirements in hemodialysis. *Blood Purif* 2004; 22: 112–123.
73. Schaefer RM, Schaefer L. Iron monitoring and supplementation: how do we achieve the best results? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 2): 9–12.

74. Besarab A, Amin N, Ahsan M et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 530–538.
75. Ruiz-Jaramillo Mde L, Guizar-Mendoza JM, Gutierrez-Navarro Mde J et al. Intermittent versus maintenance iron therapy in children on hemodialysis: a randomized study. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 77–81.
76. Schroder CH. The management of anemia in pediatric peritoneal dialysis patients. Guidelines by an ad hoc European committee. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 805–809.
77. Van Damme-Lombaerts R, Herman J. Erythropoietin treatment in children with renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 148–152.
78. Warady BA, Kausz A, Lerner G et al. Iron therapy in the pediatric hemodialysis population. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 655–661.
79. Warady BA, Zobrist RH, Wu J et al. Sodium ferric gluconate complex therapy in anemic children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1320–1327.
80. Warady BA, Zobrist RH, Finan E. Sodium ferric gluconate complex maintenance therapy in children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 553–560.
81. Anbu AT, Kemp T, O'Donnell K et al. Low incidence of adverse events following 90-minute and 3-minute infusions of intravenous iron sucrose in children on erythropoietin. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1738–1741.
82. Bailie GR, Clark JA, Lane CE et al. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1443–1449.
83. Charytan C, Schwenk MH, Al-Saloum MM et al. Safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to other parenteral iron products. *Nephron Clin Pract* 2004; 96: c63–c66.
84. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK et al. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 529–534.
85. Fletes R, Lazarus JM, Gage J et al. Suspected iron dextran-related adverse drug events in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 743–749.
86. Jain AK, Bastani B. Safety profile of a high dose ferric gluconate in patients with severe chronic renal insufficiency. *J Nephrol* 2002; 15: 681–683.
87. Lu M, Cohen MH, Rieves D et al. FDA report: Ferumoxytol for intravenous iron therapy in adult patients with chronic kidney disease. *Am J Hematol* 2010; 85: 315–319.
88. Macdougall IC, Roche A. Administration of intravenous iron sucrose as a 2-minute push to CKD patients: a prospective evaluation of 2,297 injections. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 283–289.
89. Michael B, Coyne DW, Fishbane S et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kidney Int* 2002; 61: 1830–1839.
90. Sav T, Tokgoz B, Sipahioglu MH et al. Is there a difference between the allergic potencies of the iron sucrose and low molecular weight iron dextran? *Ren Fail* 2007; 29: 423–426.
91. Ullian ME, Gadegbeku CA. Effects of intravenously administered iron on systemic blood pressure in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2004; 98: c83–c86.
92. Auerbach M, Al Talib K. Low-molecular weight iron dextran and iron sucrose have similar comparative safety profiles in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 528–530.
93. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O et al. On the relative safety of parenteral iron formulations. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1571–1575.
94. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O et al. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 378–382.
95. McCarthy JT, Regnier CE, Loebertmann CL et al. Adverse events in chronic hemodialysis patients receiving intravenous iron dextran—a comparison of two products. *Am J Nephrol* 2000; 20: 455–462.
96. Rodgers GM, Auerbach M, Cella D et al. High-molecular weight iron dextran: a wolf in sheep's clothing? *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 833–834.
97. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Annu Rev Nutr* 2010; 30: 105–122.
98. Appelberg R. Macrophage nutritive antimicrobial mechanisms. *J Leukoc Biol* 2006; 79: 1117–1128.

99. Byrd TF, Horwitz MA. Interferon gamma-activated human monocytes downregulate transferrin receptors and inhibit the intracellular multiplication of *Legionella pneumophila* by limiting the availability of iron. *J Clin Invest* 1989; 83: 1457–1465.
100. Mencacci A, Cenci E, Boelaert JR et al. Iron overload alters innate and T helper cell responses to *Candida albicans* in mice. *J Infect Dis* 1997; 175: 1467–1476.
101. Nairz M, Theurl I, Ludwiczek S et al. The co-ordinated regulation of iron homeostasis in murine macrophages limits the availability of iron for intracellular *Salmonella typhimurium*. *Cell Microbiol* 2007; 9: 2126–2140.
102. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D et al. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 869–876.
103. Hoen B, Paul-Dauphin A, Kessler M. Intravenous iron administration does not significantly increase the risk of bacteremia in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 57: 457–461.
104. Teehan GS, Bahdouch D, Ruthazer R et al. Iron storage indices: novel predictors of bacteremia in hemodialysis patients initiating intravenous iron therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1090–1094.
105. Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2151–2156.
106. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH et al. Transfusion medicine. First of two parts—blood transfusion. *N Engl J Med* 1999; 340: 438–447.
107. MacLeod AM. The blood transfusion effect: clinical aspects. *Immunol Lett* 1991; 29: 123–126.
108. Shander A, Sazama K. Clinical consequences of iron overload from chronic red blood cell transfusions, its diagnosis, and its management by chelation therapy. *Transfusion* 2010; 50: 1144–1155.
109. Zhou YC, Cecka JM. Sensitization in renal transplantation. *Clin Transpl* 1991; 313–323.
110. Levin A, Thompson CR, Ethier J et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125–134.
111. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53–61.
112. Harnett JD, Foley RN, Kent GM et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884–890.
113. Rigatto C, Parfrey P, Foley R et al. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1084–1090.
114. Collins AJ. Influence of target hemoglobin in dialysis patients on morbidity and mortality. *Kidney Int Suppl* 2002; 44–48.
115. Ofsthun N, Labrecque J, Lacson E et al. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 1908–1914.
116. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1181–1191.
117. Goodkin DA, Fuller DS, Robinson BM et al. Naturally occurring higher hemoglobin concentration does not increase mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 358–365.
118. Besarab A, Bolton WK, 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.
119. Parfrey PS, Wish T. Quality of life in CKD patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 423–425.
120. Lietz K, Lao M, Paczek L et al. The impact of pretransplant erythropoietin therapy on late outcomes of renal transplantation. *Ann Transplant* 2003; 8: 17–24.
121. Choukroun G, Kamar N, Dussol B et al. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 360–368.

122. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ* 1990; 300: 573–578.
123. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 548–554.
124. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071–2084.
125. Furuland H, Linde T, Ahlmen J et al. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 353–361.
126. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2180–2189.
127. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019–2032.
128. Singh AK, Szczech L, Tang KL et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085–2098.
129. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin targets and blood transfusions in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease receiving erythropoietin therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1669–1675.
130. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 726–733.
131. FDA presentation at Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC) meeting, 18 October 2010. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM231978.pdf>.
132. Lewis EF, Pfeffer MA, Feng A et al. Darbepoetin alfa impact on health status in diabetes patients with kidney disease: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 845–855.
133. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. Meta-analysis: erythropoiesisstimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23–33.
134. Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV et al. Impact of erythropoiesisstimulatingagents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 519–534.
135. Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA et al. Systematic review and meta-analysis of exercise tolerance and physical functioning in dialysis patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 535–548.
136. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4996–5010.
137. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P et al. American Society of Hematology/ American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010; 116: 4045–4059.
138. Skali H, Parving HH, Parfrey PS et al. Stroke in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia treated with Darbepoetin Alfa: the trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) experience. *Circulation* 2011; 124: 2903–2908.
139. Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1055–1062.
140. Mitsniefes MM, Kimball TR, Kartal J et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year followup study. *J Pediatr* 2006; 149: 671–675.
141. Schaefer F. Cardiac disease in children with mild-to-moderate chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 292–297.

142. Morris KP, Sharp J, Watson S et al. Non-cardiac benefits of human recombinant erythropoietin in end stage renal failure and anaemia. *Arch Dis Child* 1993; 69: 580–586.
143. Gerson A, Hwang W, Fiorenza J et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 1017–1023.
144. Staples AO, Wong CS, Smith JM et al. Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 48–56.
145. Solomon SD, Uno H, Lewis EF et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 1146–1155.
146. Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 2005; 68: 1337–1343.
147. Yang W, Israni RK, Brunelli SM et al. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3164–3170.
148. Eckardt KU, Kim J, Kronenberg F et al. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1765–1775.
149. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *Department of Kidney International Supplements (2012) 2*, 331–335- 333.
150. Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med* 1998; 339: 578–583.
151. De Schoenmakere G, Lameire N, Dhondt A et al. The haematopoietic effect of recombinant human erythropoietin in haemodialysis is independent of the mode of administration (i.v. or s.c.). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1770–1775.
152. Chanu P, Gieschke R, Charoin JE et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic model for C.E.R.A. in both ESA-naive and ESA-treated chronic kidney disease patients with renal anemia. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 507–520.
153. Locatelli F, Canaud B, Giacardy F et al. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 362–369.
154. Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JF et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 2167–2175.
155. Locatelli F, Villa G, Messa P et al. Efficacy and safety of once-weekly intravenous epoetin alfa in maintaining hemoglobin levels in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2008; 21: 412–420.
156. Pergola PE, Gartenberg G, Fu M et al. A randomized controlled study of weekly and biweekly dosing of epoetin alfa in CKD Patients with anemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1731–1740.
157. Carrera F, Lok CE, de Francisco A et al. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycolepoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 4009–4017.
158. Gobin J, Cernii A, McLean R et al. Conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa for management of anaemia in a community chronic kidney disease centre: a retrospective cohort study. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 113–120.
159. Boven K, Stryker S, Knight J et al. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int* 2005; 67: 2346–2353.
160. Casadevall N, Nataf J, Viron B et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469–475.
161. Macdougall IC, Ashenden M. Current and upcoming erythropoiesisstimulating agents, iron products, and other novel anemia medications. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; 16: 117–130.
162. Locatelli F, Baldamus CA, Villa G et al. Once-weekly compared with three-times-weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized, multicenter, therapeutic-equivalence study. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 119–125.
163. Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS et al. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 110–118.

164. Tolman C, Richardson D, Bartlett C et al. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1463–1470.
165. Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1077–1083.
166. Greene T, Daugirdas J, Depner T et al. Association of achieved dialysis dose with mortality in the hemodialysis study: an example of dosetargeting bias. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3371–3380.
167. Koshy SM, Geary DF. Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 209–219.
168. Bamgbola OF, Kaskel FJ, Coco M. Analyses of age, gender and other risk factors of erythropoietin resistance in pediatric and adult dialysis cohorts. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 571–579.
169. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74: 791–798.
170. Brookhart MA, Schneeweiss S, Avorn J et al. Comparative mortality risk of anemia management practices in incident hemodialysis patients. *JAMA* 2010; 303: 857–864.
171. Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM. A controlled trial of recombinant human erythropoietin and nandrolone decanoate in the treatment of anemia in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 1992; 37: 264–267.
172. Gaughan WJ, Liss KA, Dunn SR et al. A 6-month study of low-dose recombinant human erythropoietin alone and in combination with androgens for the treatment of anemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 495–500.
173. Sheashaa H, Abdel-Razek W, El-Husseini A et al. Use of nandrolone decanoate as an adjuvant for erythropoietin dose reduction in treating anemia in patients on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2005; 99: c102–c106.
174. Bridges KR, Hoffman KE. The effects of ascorbic acid on the intracellular metabolism of iron and ferritin. *J Biol Chem* 1986; 261: 14273–14277.
175. Lipschitz DA, Bothwell TH, Seftel HC et al. The role of ascorbic acid in the metabolism of storage iron. *Br J Haematol* 1971; 20: 155–163.
176. Deved V, Poyah P, James MT et al. Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1089–1097.
177. Shahrbanoo K, Taziki O. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with anemia and hyperferritinemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19: 933–936.
178. Attallah N, Osman-Malik Y, Frinak S et al. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 644–654.
179. Sezer S, Ozdemir FN, Yakupoglu U et al. Intravenous ascorbic acid administration for erythropoietin-hyporesponsive anemia in iron loaded hemodialysis patients. *Artif Organs* 2002; 26: 366–370.
180. Rossert J, Casadevall N, Eckardt KU. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 398–406.
181. Eckardt KU, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 865–869.
182. Shimizu H, Saitoh T, Ota F et al. Pure red cell aplasia induced only by intravenous administration of recombinant human erythropoietin. *Acta Haematol* 2011; 126: 114–118.
183. Casadevall N, Cournoyer D, Marsh J et al. Recommendations on haematological criteria for the diagnosis of epoetin-induced pure red cell aplasia. *Eur J Haematol* 2004; 73: 389–396.
184. Cournoyer D, Toffelmire EB, Wells GA et al. Anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia after treatment with recombinant erythropoietin products: recommendations for minimization of risk. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2728–2734.
185. Macdougall IC. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA): epidemiology, immunogenicity and risks. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(Suppl 4): iv9–i15.

186. Verhelst D, Rossert J, Casadevall N et al. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. *Lancet* 2004; 363: 1768–1771.
187. Andrade J, Taylor PA, Love JM et al. Successful reintroduction of a different erythropoiesis-stimulating agent after pure red cell aplasia: relapse after successful therapy with prednisone. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2548–2551.
188. Weber G, Gross J, Kromminga A et al. Allergic skin and systemic reactions in a patient with pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies challenged with different epoetins. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2381–2383.
189. Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* 2009; 361: 1848–1855.
190. Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? *NDT Plus* 2009; 2: i27–i36.
191. Opelz G, Graver B, Mickey MR et al. Lymphocytotoxic antibody responses to transfusions in potential kidney transplant recipients. *Transplantation* 1981; 32: 177–183.
192. USRDS System. USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health 2010, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
193. Linman JW. Physiologic and pathophysiologic effects of anemia. *N Engl J Med* 1968; 279: 812–818.
194. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004; 4: 438–443.
195. Terasaki PI, Ozawa M. Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of a 2-year prospective trial. *Transplantation* 2005; 80: 1194–1197.
196. Cid J, Ramiro L, Bertran S et al. Efficacy in reducing potassium load in irradiated red cell bags with a potassium adsorption filter. *Transfusion* 2008; 48: 1966–1970.
197. Dodd R. Managing the microbiological safety of blood for transfusion: a US perspective. *Future Microbiol* 2009; 4: 807–818.
198. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet* 2003; 361: 161–169.
199. Jacobs MR, Palavecino E, Yomtovian R. Don't bug me: the problem of bacterial contamination of blood components—challenges and solutions. *Transfusion* 2001; 41: 1331–1334.
200. Klein H. *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 11th edn. Wiley-Blackwell, 2005.
201. Kleinman S, Caulfield T, Chan P et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44: 1774–1789.
202. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR et al. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion* 2001; 41: 1493–1499.
203. Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest* 2004; 126: 249–258.
204. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005; 105: 2266–2273.
205. Simon GE, Bove JR. The potassium load from blood transfusion. *Postgrad Med* 1971; 49: 61–64.
206. Smith HM, Farrow SJ, Ackerman JD et al. Cardiac arrests associated with hyperkalemia during red blood cell transfusion: a case series. *Anesth Analg* 2008; 106: 1062–1069.
207. Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion* 2009; 49(Suppl 2): 1S–29S.
208. Vasconcelos E, Seghatchian J. Bacterial contamination in blood components and preventative strategies: an overview. *Transfus Apher Sci* 2004; 31: 155–163.
209. Cable RG, Leiby DA. Risk and prevention of transfusion-transmitted babesiosis and other tick-borne diseases. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 405–411.
210. Herwaldt BL, Neitzel DF, Gorlin JB et al. Transmission of *Babesia microti* in Minnesota through four blood donations from the same donor over a 6-month period. *Transfusion* 2002; 42: 1154–1158.
211. Leiby DA, Gill JE. Transfusion-transmitted tick-borne infections: a cornucopia of threats. *Transfus Med Rev* 2004; 18: 293–306.

212. Wells GM, Woodward TE, Fiset P et al. Rocky Mountain spotted fever caused by blood transfusion. *JAMA* 1978; 239: 2763–2765.
213. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S et al. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2012 (in press).
214. Klein HG. How safe is blood, really? *Biologicals* 2010; 38: 100–104. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 415–426.
215. Rawn J. The silent risks of blood transfusion. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 664–668.
216. Opelz G, Vanrenterghem Y, Kirste G et al. Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients. *Transplantation* 1997; 63: 964–967.
217. Reed A, Pirsch J, Armbrust MJ et al. Multivariate analysis of donor-specific versus random transfusion protocols in haploidentical living-related transplants. *Transplantation* 1991; 51: 382–384.
218. Vanrenterghem Y, Waer M, Roels L et al. A prospective, randomized trial of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney transplant candidates. Leuven Collaborative Group for Transplantation. *Transpl Int* 1994; 7(Suppl 1): S243–S246.
219. Christiaans MH, van Hooff JP, Nieman F et al. HLA-DR matched transfusions: development of donor-specific T- and B-cell antibodies and renal allograft outcome. *Transplantation* 1999; 67: 1029–1035.
220. Cecka JM, Cicciarelli J, Mickey MR et al. Blood transfusions and HLA matching—an either/or situation in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1988; 45: 81–86.
221. Pfaff WW, Howard RJ, Scornik JC et al. Incidental and purposeful random donor blood transfusion. Sensitization and transplantation. *Transplantation* 1989; 47: 130–133.
222. Sanfilippo F, Vaughn WK, Bollinger RR et al. Comparative effects of pregnancy, transfusion, and prior graft rejection on sensitization and renal transplant results. *Transplantation* 1982; 34: 360–366.
223. Karpinski M, Pochinco D, Dembinski I et al. Leukocyte reduction of red blood cell transfusions does not decrease allosensitization rates in potential kidney transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 818–824.
224. Sanfilippo FP, Bollinger RR, MacQueen JM et al. A randomized study comparing leukocyte-depleted versus packed red cell transfusions in prospective cadaver renal allograft recipients. *Transfusion* 1985; 25: 116–119.
225. Scornik JC, Ireland JE, Howard RJ et al. Role of regular and leukocyte-free blood transfusions in the generation of broad sensitization. *Transplantation* 1984; 38: 594–598.
226. Balasubramaniam GS, Morris M, Gupta A et al. Allosensitization rate of male patients awaiting first kidney grafts after leuco-depleted blood transfusion. *Transplantation* 2012; 93: 418–422.
227. Everett ET, Kao KJ, Scornik JC. Class I HLA molecules on human erythrocytes. Quantitation and transfusion effects. *Transplantation* 1987; 44: 123–129.
228. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1859–1865.
229. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA et al. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993; 270: 1339–1343.
230. Agarwal R. Individualizing decision-making—resurrecting the doctor patient relationship in the anemia debate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1340–1346.
231. Cecka JM, Cho L. Sensitization. *Clin Transpl* 1988: 365–373.
232. Opelz G. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 2005; 365: 1570–1576.
233. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1398–1406.
234. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001; 113: 24–31.
235. Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the

- American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1–e157.
236. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edn). *Chest* 2008; 133: 670S–707S.
 237. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005; 111: 2042–2049.
 238. Heart Failure Society of America. Nonpharmacologic management and health care maintenance in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: e29–e37.
 239. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*; e-pub ahead of print 19 May 2012.
 240. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: e1–e90.
 241. Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
 242. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049–1051.
 243. Uhlig K, Macleod A, Craig J et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 70: 2058–2065.
 244. The AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 18–23.
 245. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003; 139: 493–498.
 246. Institute of Medicine. *Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews*. The National Academies Press: Washington, DC, 2011.
 247. Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. The National Academies Press: Washington, DC, 2011.

1. **KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, Kidney International Supplements (2012) 2, 288–291; doi:10.1038/kisup.2012.33, http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш во 4 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање во 2016 година.**