

# **VODIČ ZA LIJEČENJE ANEMIJE KOD PACIJENATA SA HBB**

***April 2013.***

Acc.Prof dr Halima Resić

Doc.dr Slavica Ćorić, Dr Biljana Jakovljević

Dr Selma Ajanović

## UVOD

Bubrežni bolesnici imaju povećanu potrebu za eritropoezom zbog skraćenog preživljavanja eritrocita (60 do 90 umjesto 120 dana), gubitka krvi i hemolize. Oštećeni bubrezi ne mogu na smanjenu masu eritrocita odgovoriti povećanim stvaranjem i lučenjem eritropoetina, zbog čega koncentracija ovoga hormona u plazmi ostaje neprimjereno niska u odnosu na težinu anemije. Pravovremeno započinjanje liječenja bolesnika s hroničnim zatajenjem bubrega je jedan od glavnih razloga većeg preživljavanja, prije i nakon početka liječenja dijalizom.

Danas u Bosni i Hercegovini ne postoje pouzdani podaci o broju bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega (stadiji 1-4), ali se neosporna činjenica da većina bolesnika započne dijalizu bez prethodnog praćenja od strane nefrologa. Visoka učestalost bolesti različitih organskih sistema, a posebno srca i krvnih žila, u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega glavni je pretkazivač smrtnosti. Poseban problem u hroničnih bubrežnih bolesnika predstavlja anemija. Povezanost bubrežne anemije i smrtnosti bolesnika je dokazana velikim epidemiološkim studijama.

Anemija je neovisan faktor rizika krvnovaskularnih bolesti u bolesnika na dijalizi, ali i u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega koji još nisu započeli liječenje dijalizom. U bolesnika u 1. do 4. stadiju hroničnog zatajenja bubrega, anemija je povezana s hipertrofijom lijeve klijetke i zatajenjem srca. Ispravljanje anemije u tim skupinama bolesnika dovodi do smanjivanja hipertrofije lijeve komore i smanjivanja učestalosti komplikacija. Kako u većine bolesnika s hroničnim zatajenjem postoji relativan manjak eritropoetina, bubrežnu anemiju treba liječiti lijekovima koji stimuliraju eritrocitopoezu. Primjena tih lijekova poboljšava kvalitetu života, podnošenje napora i radnu sposobnost bubrežnih bolesnika, a velik broj istraživanja potvrdio je učinkovitost lijekova koji stimuliraju eritrocitopoezu u prevenciji i liječenju komplikacija izazvanih anemijom.

Najznačajnije smanjenje smrtnosti u liječenih bolesnika s anemijom vidi se tijekom prve godine po započinjanju dijalize, nakon čega pozitivan učinak predijaliznog liječenja anemije slabi zbog ostalih uzroka povezanih sa zatajenjem bubrega (sekundarni hiperparatiroidizam, arterijska hipertenzija, pothranjenost, kronična upala...).

Posebno treba naglasiti potrebu liječenja anemije lijekovima koji u kroničnih bubrežnih bolesnika (stadiji 1 do 4) koji su potencijalni kandidati za transplantaciju bubrega stimuliraju eritrocitopoezu. U takvih bolesnika prioritet mora biti izbjegavanje transfuzije, radi sprječavanja razvoja senzibilizacije koja značajno smanjuje mogućnost za pronalaženje odgovarajućeg davatelja bubrega i za uspješnu transplantaciju. Osim teškog pronalaženja davatelja, senzibilizirani bolesnici imaju i povećanu učestalost akutnih odbacivanja nakon transplantacije, ali i kraće preživljavanje transplantiranog bubrega.

Najnovije smjernice objavljene u avgustu 2012 od strane Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO), bazirane su na relevantnim studijama i odnose se na dijagnozu, ispitivanje i lečenje anemije predijaliznih, dijaliznih i transplantiranih bolesnika (uključujući i djecu) kao i na bolesnike koji imaju rizik za nastanak anemije.

U vodiču postoje dvije vrste preporuka (nivoa) :

- Nivo 1 „ **We recommend**“ – preporučuje se
- Nivo 2 „ **We suggest**“ – predlaže se

Te nekoliko gradacija dokaza:

Grade Quality of evidence

#### **Nivo dokaza**

- A. Dokazi iz meta analiza multicentričnih, dobro dizajniranih kontrolisanih studija. Randomizirane studije sa niskim lažno pozitivnim i niskim lažno negativnim greškama (visoka pouzdanost studija).
- B. Dokazi iz najmanje jedne, dobro dizajnirane eksperimentalne studije. Randomizirane studije sa visoko lažno pozitivnim i/ili negativnim greškama (niska pouzdanost studije).
- C. Konsenzus eksperata

#### **Stepen preporuke**

- I. Postoje dokazi da je određena procedura ili terapija upotrebljiva ili korisna.
- II. Stanja gde su mišljenja i dokazi suprotstavljeni
  - a. Procena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti
  - b. Primenljivost je manje dokumentovana na osnovu dokaza
- III. Stanja za koje postoje dokazi ili generalno slaganje da procedura nije primenljiva i u nekim slučajevima može biti štetna.
- IV. Preporuka zasnovana na kliničkom iskustvu grupe koja je sačinila vodič

## Poglavlje 1

### Dijagnoza i evaluacija anemije u pacijenata sa HBB

#### Učestalost testiranja

U cilju blagovremene dijagnoze, bolesnicima se vrši kontrola hemoglobina i to nešto češće kod pacijenta sa već ispoljenom anemijom. Kako je navedeno u smjernicama kod pacijenata bez anemije kontrola Hb se radi najmanje jednom godišnje (CKD 3), dva puta godišnje (CKD 4-5) i najmanje jednom u tri meseca (PD i HD), sem ako nema drugih kliničkih indikacija. Ukoliko bolesnici već imaju ispoljenu anemiju, Hb se kontroliše na tri meseca (CKD 3-5 i CKD 5 PD) odnosno mesečno (CKD 5 HD). Inicijalni testovi su: kompletna krvna slika, apsolutni broj retikulocita, vrednost serumskog feritina, TSH i serumski nivo vit B12 i folne kiseline. Kod pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom koji se nalaze na hemodijalizi uzimanje laboratorijskih nalaza se radi sredinom „hemodijalizne“ sedmice da bi se izbegla greška u vrijednostima hemoglobina povezana sa velikim interdijalitičkim intervalom tj vikendom. Medjutim kod pacijenta određivanje koncentracije hemoglobina se provodi kad postoji klinička indikacija kao što je planirana hirurška procedura, hospitalizacija ili evidentno krvarenje.

1.1.1.: Za CKD bez anemije ( definicija anemije sadržana u preporuci 1.2.1 i 1.2.2.) mjerenje Hb koncentracije Hb se provodi kad imamo kliničku indikaciju i rutinski :

- ❖ Jednom godišnje u pacijenata sa CKD 3
- ❖ Dva puta godišnje kod pacijenata sa CKD 4-5
- ❖ Svaka tri mjeseca u pacijenata sa CKD 5, HD i PD

1.1.2: Za CKD pacijente sa anemijom koji nisu zapoceli terapiju sa ESA Hb određujemo kad imamo kliničku indikaciju i :

- ❖ Svaka tri mjeseca kod CKD 3-5( ND) i CKD 5 PD
- ❖ Mjesecno kod pacijenata sa CKD 5HD

#### Dijagnoza anemije

Riječ **anemija** (lat. *anaemia*) prevedena sa starogrčkog doslovno znači "bez krvi". Anemiju možemo definirati kao smanjenje razine hemoglobina, što rezultira smanjenom mogućnošću krvi da prenese kisik stanicama.

Sama vrijednost hemoglobina koja se uzima kao granicna je ovisna o spolu i dobi.

- ❖ 1.2.1.: odrasli i djeca starija od 15 godina sa CKD , Hb <13,0 g/dl ( M) i <12 g/dl ( F)
- ❖ 1.2.2: Djeca 0,5-5 godina : Hb < 11 g/dl; 5-12 god: Hb<11,5 g/dl; 12-15 god Hb<12 g/dl

#### ☐ **Evaluacija anemije**

**U pacijenata sa CKD i anemijom u evaluaciji anemije predlazu se:**

- Kompletna KS koja uključuje Er , Hbg, Lkc, DKS, Tr
- Apsolutni broj retikulocita
- Nivo feritina
- TSAT
- Nivo vit B12 i folata u serumu

Kompletna krvna slika pruža informacije o težini anemije i funkciji koštane srži. Težina anemije se adekvatnije procjenjuje mjerenjem nivoa hemoglobina nego određivanjem hematokrita. Određivanje samog hematokrita zavisi od standardizacije i kalibracije samog uređaja na kome se određivanje vrši, te je relativno nestabilan analiza. Osim samog hemoglobina i druge vrijednosti unutar kompletne krvne slike nam mogu dati značajne informacije. Anemija kod hronicne bubrežne bolesti je hipoproliferativna I generalno normohromna, normocitna anemija. Morfološke promjene eritrocita nam daju takodjer važne podatke. Nedostatak folne kiseline I vitamin B 12 povezano je sa makrocitima, dok se u deficitu samog željeza produciraju mikrociti. Deficit željeza, pogotovo ako duže traje udružen je sa hipohromnim eritrocitima, što se u hemogramu ocituje sa niskim MCH. Udruženost makrocita sa leukopenijom I trombocitopenijom može ukazivati na poremećaj same hematopoeze usljed dejstva toksina (hronični abusus alkohola), nutritivni deficit ili mijelodisplaziju. Kod pronalaska ovakvih promjena u crvenoj krvnoj lozi potrebno je dalje kliničko ispitivanje.

Smanjena eritropoeza kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću udružena je sa smanjenom produkcijom samog eritropoetina. Rutinski određivanje nivoa eritropoetina kod naših pacijenata se ne radi a isto se i ne preporučuje. Sama aktivnost eritropoeze se mnogo jednostavnije može procjeniti na osnovu nivoa apsolutnog broja retikulocita. Apsolutni broj retikulocita može biti visok u pacijenata sa aktivnim krvarenjem ili hemolizom, dok je nizak kod hipoproliferativne eritropoeze udružene sa anemijom. Učestalost anemije povezane da deficitom folata I vitamin B12 kod pacijenata na HD<sub>≤</sub>10%. Radi se o lako ispravljivim deficijencijama, koje se rješavaju nadomjesnom terapijom folnom kiselinom I samim vitaminom B12.

## **Poglavlje 2**

### **Nadomjesna terapija preparatima željeza**

#### **Liječenje željezom**

##### **Povijest**

Korekcija nedostatka željeza oralno ili intravenozno može smanjiti ozbiljnost anemije kod pacijenata sa kroničnom bolesti bubrega (CKD). Neliječen problem manjka željeza je važan uzrok smanjenog odgovora na ESA (eritropoetski stimulirajući agensi) liječenje. Važno je dijagnosticirati manjak željeza zato što terapija može lako ispraviti prateću anemiju i ispitivanje uzroka manjka željeza, nakon čega bi trebalo slijediti njegovo otkrivanje, može voditi do značajnih dijagnoza. Kad se ne radi o menstrualnom krvarenju, iscrpljivanje zaliha željeza i manjak željeza obično su rezultat gubitka krvi iz probavnog trakta. Postoje daljnja razmatranja kod pacijenata koji boluju od kronične bolesti bubrega popraćenom manjkom željeza. Primjerice, pacijenti na hemodijalizi podložni su stalnom gubitku krvi zbog zadržavanja krvi u dijalizatoru i krvnim linijama.

Drugi uzroci koji tomu doprinose kod pacijenata na hemodijalizi i drugih pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti, uključuju učestalo uzimanje uzoraka krvi za laboratorijsko ispitivanje, gubitak krvi usljed kirurških zahvata (kao što je postupak stvaranja vaskularnog pristupa), ometanje apsorpcije željeza uslijed upale. Čitatelj je upućen na standardne medicinske i pedijatrijske priručnike u cilju opsežnije rasprave o dijagnozi i praćenju bolesnika s utvrđenim ili možebitnim manjkom željeza.

Nadopuna željeza naširoko se primjenjuje kod pacijenata s kroničnom bolesti bubrega kako bi se liječio manjak željeza, kako bi se spriječio njegov razvoj kod pacijenata na ESA terapiji, kako bi se povisila razina hemoglobina pri ESA terapiji ili kad se ne provodi ESA terapija, i kako bi se smanjila ESA doza kod pacijenata koji uzimaju ESA terapiju. Liječenje željezom je potrebno kad su zalihe željeza u koštanoj srži iscrpljene ili kod pacijenata kod kojih postoji mogućnost nastanka klinički značajne eritropoetske reakcije. Međutim, razborito je izbjegavati terapiju željezom kod pacijenata kod kojih su rizici liječenja veći od potencijalne dobrobiti.

Pored direktnog učinka na koncentraciju hemoglobina relativno je malo podataka o dugoročnim kliničkim koristima nadopune željeza. Slično postoji malo informacija o dugoročnim štetnim posljedicama pretjeranog zasićenja željezom da bi se osiguralo dovoljno zaliha željeza u koštanoj srži. Budući da se procjena stanja zaliha željeza u koštanoj srži rijetko radi u kliničkoj praksi, dodatak željeza jednostavno se određuje testovima koji se osnivaju na određivanju željeza u krvi bez saznanja o zalihama koštane srži.

Sljedeće tvrdnje sadrže preporuke za korištenje dodatka željeza kod pacijenata s hroničnom bolesti bubrega.

2.1.1: Kad se propisuje terapija željezom, treba izbalansirati moguće prednosti izbjegavanja ili svođenju na minimum transfuzija krvi, ESA terapije, i simptoma vezanih za anemiju nasuprot štetnim rizicima kod pojedinih pacijenata (npr., anafilaktoidne i druge akutne reakcije, nepoznati dugoročni rizici).

2.1.2 Kod odraslih pacijenata s kroničnom bolesti bubrega popraćenom anemijom koji nisu na terapiji željezom ili ESA terapiji predlažemo postupak davanja željeza intravenozno (ili kod ND pacijenata s kroničnom bolesti bubrega alternativno 1-3 mjesечно pokušaj uzimanja terapije željeza oralno) ako (2C):

- je povećanje koncentracije hemoglobina bez započinjanja ESA terapije poželjno<sup>1</sup> i
- je TSAT  $\leq 30\%$  i ako je feritin  $\leq 500$  ng/ml ( $\leq 500$   $\mu$ /l)

2.1.3: Kod odraslih pacijenata s kroničnom bolesti bubrega na ESA terapiji koji ne primaju dodatak željeza, predlažemo uzimanje željeza intravenozno (ili kod ND pacijenata s kroničnom bolesti bubrega alternativno 1-3 mjeseca postupka uzimanja terapije oralnog željeza) ako (2C):

- je poželjno povećanje koncentracija hemoglobina<sup>2</sup> ili opadanje u ESA dozama<sup>3</sup> i
- je TSAT  $\leq 30\%$  a feritin  $\leq 500$  ng/ml ( $\leq 500$   $\mu$ /l)

2.1.4: Za ND pacijente s kroničnom bolesti bubrega koji zahtijevaju dodatak željeza, potrebno je odrediti način liječenja željezom koji se zasniva na ozbiljnosti nedostatka željeza, dostupnosti venoznog pristupa, reakciji na prethodnu terapiju oralnog uzimanja željeza, nuspojavama iz prethodne terapije oralnog ili intravenoznog uzimanja željeza, suradnju pacijenta, i trošak.

2.1.5 Neka se provodi naknadno liječenje željezom u pacijenata s kroničnom bolesti bubrega na osnovu posljednje reakcije hemoglobina na terapiju željezom, kao i gubitka krvi koji je u tijeku, testova o stanju željeza (TSAT i feritin), koncentracije hemoglobina, ESA reakcije i ESA doza kod pacijenata koji su podvrgnuti ESA terapiji, kretanja svakog parametra, kliničkog stanja pacijenta.

2.1.6 Za sve pacijente na pedijatriji s kroničnom bolesti bubrega uz popratnu anemiju koji nisu na ESA terapiji ili terapiji željeza, preporučamo liječenje željezom oralnim putem (ili intravenozno željezo za HD pacijente s kroničnom bolesti bubrega) kada je TSAT  $\leq 20\%$  i kad je feritin  $\leq 100$  ng/ml ( $\leq 100$   $\mu$ /l) (1D)

2.1.7 Za sve pacijente na pedijatriji koji boluju od kronične bolesti bubrega koji su na ESA terapiji i ne primaju dodatak željeza, preporučujemo liječenje željezom oralno (ili intravenozno željezo kod HD pacijenata s kroničnom bolesti bubrega) kako bi se održao TSAT  $> 20\%$  i feritin  $> 100$  ng/ml ( $> 100$   $\mu$ /l) (1D)

---

<sup>1</sup> Na osnovu simptoma pacijenta i cjelokupnih kliničkih ciljeva, uključujući izbjegavanje transfuzije, poboljšanje stanja vezanog za simptome anemije i nakon isključenja aktivne infekcije

<sup>2</sup> Sukladno s preporukama #3.4.2 and 3.4.3.

<sup>3</sup> Na osnovu simptoma pacijenata i cjelokupnih kliničkih ciljeva uključujući izbjegavanje transfuzije i poboljšanje stanja vezanog za simptome anemije, i nakon isključenja aktivne infekcije i drugih uzroka ESA hiporesponzivnosti

## OBRAZLOŽENJE

Kod pacijenata s kroničnom bolesti bubrega uz popratnu anemiju, dodatak željeza je namijenjen da se osiguraju zalihe željeza za eritropoezu, da se ispravi manjak željeza i, kod pacijenata koji primaju ESA terapiju, da se spriječi daljnje razvijanje manjka željeza. Dodatak željeza, posebice intravenoznim putem, može potaknuti eritropoezu i povišiti razine hemoglobina kod pacijenata s kroničnom bolesti bubrega uz popratnu anemiju koja čak i kad razine TSAT-a i feritina nisu pokazatelji apsolutnog nedostatka željeza, i čak kada istraživanja koštane srži pokazuju adekvatne zalihe željeza.

Liječenje željezom, posebice kad se provodi intravenozno, dosljedno pokazuje da poboljšava eritropoetsku reakciju na ESA liječenje. Za svakog pojedinačnog pacijenta optimalna ravnoteža razine hemoglobina, ESA doza, i doza željeza, na kojoj je klinička korist maksimalna a mogući rizik minimalan, nije poznata. Propisivanje terapije željezom za pacijente koji boluju od kronične bolesti bubrega komplicirana je zbog relativno slabe dijagnostičke korisnosti serumskog feritina i TSAT testova kojima se procjenjuju tjelesne zalihe željeza ili predviđaju reakcije hemoglobina na dodatak željeza. Čak ni kontrola zaliha željeza u koštanoj srži, koja se smatra 'zlatnim standardom' za procjenu zaliha željeza, ne prognozira s visokim stupnjem točnosti eritropoetsku reakciju na nadomjestak željeza kod pacijenata s kroničnom bolesti bubrega.

Važno je da kratkoročna i dugoročna sigurnost oralnih i intravenoznih (IV) agensa željeza, kad je poznata, bude pažljivo razmotrena kad se propisuje terapija željezom, i da se uzme u obzir mogućnost još neotkrivene štetnosti. Kod svakog pacijenta mora se razmotriti trenutna i željena razina hemoglobina, doza ESA i kretanja ESA doze tijekom vremena, procjena reakcije hemoglobina na dopunu željeza, gubitak krvi koji je u tijeku, i promjene u testovima o stanju željeza. Dok istraživačke studije za najveći dio nisu dale čvrst dokaz o značajnoj štetnosti kroničnog intravenoznog liječenja željezom, korisnost takvog liječenja također se nije pokazala uvjerljivom, iako je noviji RCT<sup>4</sup> kod pacijenata sa srčanim zatajenjem (od kojih su neki imali blagu kroničnu bolest bubrega) ohrabrujući.

### Razine TSAT-a i feritina

Dva najpristupačnija testa za mjerenje stanja željeza su TSAT<sup>5</sup> i test za mjerenje razine serumskog feritina. Vrlo niska razina feritina (< od 30 ng/ml ili 30 µl) pokazatelj je nedostatka željeza. Osim u ovom slučaju, razina TSAT-a i serumskog feritina imaju ograničenu senzitivnost i specifičnost kod pacijenata s kroničnom bolesti bubrega kad se određuju zalihe željeza u koštanoj srži i eritropoetska reakcija na dopunu željeza (Slika 1 i 2). Njihovu korisnost dalje ugrožava znatna različitost među bolesnicima koja nije povezana s promjenama u stanju zaliha željeza.

Dokaz koji podržava preporuku za određene razine TSAT-a i feritina s kojima bi trebalo započeti terapiju željezom ili kao 'mete' za terapiju željezom ograničen je, s vrlo malo RCT testova. Pokušaji intervencije uvođenja željeza nisu dovoljno snažni ili dovoljno dugog trajanja da bi se postigla dugoročna sigurnost i

---

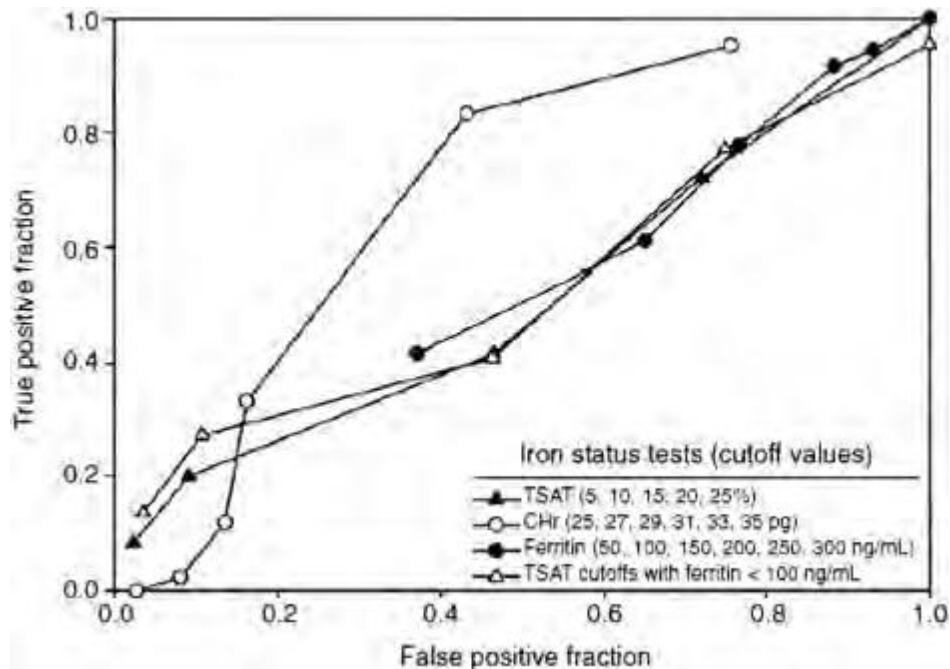
<sup>4</sup> Posebna vrsta znanstvenog eksperimenta i 'zlatno pravilo' za kliničko ispitivanje.

<sup>5</sup> zasićenje transferinom

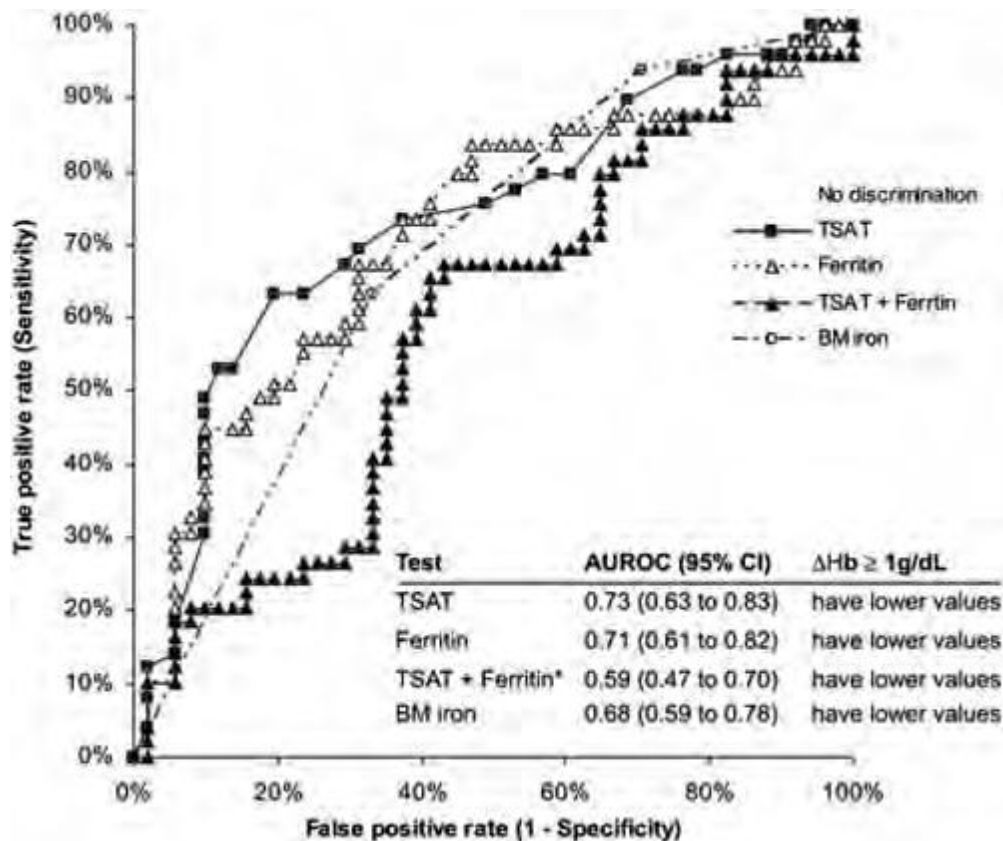


nijedno istraživanje nije uputilo na kliničku korisnost, isplativost, i usporedbu rizika-dobitka korištenja različitih razina TSAT-a i feritina u dijagnozi manjka željeza ili kao okidača za nadopunu željeza.

Radna Skupina istraživala je način kako preporučiti ciljanu razinu željeza koja bi uskladila dijagnostičku senzitivnost i specifičnost s nagađanjima koje se tiču sigurnosti. Prethodne preporuke kliničke prakse (KDOQI 2006 - Inicijativa za kvalitetu ishoda bolesti bubrega i drugi), uglavnom su utemeljene na mišljenju, pokazale su da bi trebalo uvesti željezo kao dodatak da bi se održale razine feritina > od 200 ng/ml (> od 200  $\mu$ /l) kod 5HD pacijenata s kroničnom bolesti bubrega i > od 100 ng/ml (> 100  $\mu$ /l) kod ND i 5PD pacijenata s kroničnom bolesti bubrega sa TSAT-om > 20% kod svih pacijenata koji boluju od kronične bolesti bubrega. Ove smjernice također su pokazale da nema dovoljnog dokaza kako bi se preporučio točno određen način za intravenozno liječenje željezom kad je razina feritina > 500 ng/ml (> 500  $\mu$ /l).



Slika 1 | Krivulje za uvid u korisnost testova o stanju željeza da bi se razlikovali pacijenti sa i bez deficita željeza.



Slika 2 Specifičnost i senzitivnost TSAT-a i serumskog feritina i njihova kombinacija (TSAT i feritin) i željezo u koštanoj srži (BM iron), da bi se odredio točno pozitivan eritropoetski odgovor ( $\geq 1 \text{ g/dL}$ ;  $\geq 10 \text{ g/l}$ ), povećanje razine hemoglobina, za intravensko željezo u 100 pacijenata s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi.

Većina pacijenata s kroničnom bolesti bubrega razinom serumskog feritina  $> 100 \text{ ng/ml}$  ( $> 100 \mu\text{l}$ ) ima normalne zalihe željeza u koštanoj srži, ipak mnogo više takvih pacijenata također će imati povećanu koncentraciju hemoglobina i/ili smanjenu ESA dozu ako se daje dodatno željezo. Znan dio pacijenata s kroničnom bolesti bubrega koji imaju anemiju i TSAT  $> 20 \%$  reagira na dodatak željeza s povećanjem koncentracije hemoglobina i/ili smanjenjem ESA doze. Prema tome, za pacijente koji ne primaju dodatno željezo, predlažemo liječenje željezom za bolesnike s kroničnom bolesti bubrega uz popratnu anemiju s TSAT-om  $< 30 \%$  i serumskim feritinom  $< 500 \text{ ng/ml}$  ( $< 500 \mu\text{l}$ ) ako je željeno povećanje razine hemoglobina, posebice ako se namjeravaju izbjeći transfuzije i smanjiti simptomi vezani za anemiju, i/ili smanjiti ESA doza, nakon sagledavanja mogućih rizika liječenja željezom. Sigurnost davanja dodatnog željeza s namjerom da se održi TSAT  $> 30 \%$  i serumski feritin  $> 500 \text{ ng/ml}$  ( $> 500 \mu\text{l}$ ) istražena je samo kod nekolicine pacijenata. Ne preporučujemo rutinsko korištenje dodatka željeza kod pacijenata koji imaju TSAT  $> 30 \%$  ili serum feritina  $> 500 \text{ ng/ml}$  ( $> 500 \mu\text{g/l}$ ) jer, kako je zaključeno ranije, prednosti i mane toga nisu dovoljno istražene. Kod svih pacijenata koji primaju željezo, važno je izvagati i kratkoročnu i akutnu škodljivost koja je povezana s terapijom željezom i isključiti postojanje aktivne upale prije kretanja s intravenoznim liječenjem željezom.

Postoji vrlo malo dokaza kod pacijenata s kroničnom bolesti bubrega koji upućuju na rješenje o određivanju bilo kojih konkretnih gornjih granica za ciljano stanje željeza u provođenju terapije željezom. Prethodno navedeni priručnici, kao to su KDOQI i drugi, imaju navedene razine serumskog feritina povrh čega dodatna intravenozna terapija željezom uglavnom nije bila preporučena, obično uz navođenje granica od 500 do 800 ng/ml (500-800 mg/l). Kako bilo, nekolicina drugih istraživanja ispitali su uspješnost intravenoznog davanja željeza da bi se održala razina feritina manjima od 500 do 800 (500-800  $\mu$ /l). Većina istraživanja su retrospektivna i nekoliko ih je prospektivnih<sup>6</sup>, i uzimala su malo pacijenata i imala slabe rezultate, koristeći manje bitne posljedice kao što su doze hemoglobina i ESA doze radije nego značajnije posljedice kao što su rizik od infekcija i smrtnost.

Kod većine pacijenata kod kojih je TSAT > 30% ili serumski feritin > 500 ng/ml (> 500  $\mu$ /l), bilo koja eritropoetska reakcija samo na dodatak željeza (tj., povećanje hemoglobina i/ili smanjenje ESA doze) bit će neznatna. U jednom RCT testiranju provedenom kod 5HD pacijenata s kroničnom bolesti bubrega uz prateću anemiju, sa serumskim feritinom 500-1200 ng/ml (500-1200  $\mu$ /l) i TSAT-om < 25%, pacijenti su primili 25 % povećanu dozu epoetina i bili su slučajno određeni da dobiju 1000 miligrama željeza intravenozno ili da ne dobiju željezo. U 6 tjedana, hemoglobin je porastao u većoj mjeri kod pacijenata koji su primali željezo intravenozno. Ovo istraživanje nije razmatrano u smislu izbora ciljane razine feritina i TSAT-a jednim dijelom zato što je proučavana samo ograničena skupina pacijenata, od kojih su svi također dobili povećanu ESA dozu. Broj pacijenata bio je premalen i period promatranja prekratak da bi se na smislen način utvrdile ili klinički važne posljedice ili škodljivost.

Visoke razine feritina u nekim istraživanjima povezane su s većim stopama smrtnosti, ali nije jasno je li povećanje razina feritina znak liječenja prekomjernim količinama željeza radije nego reaktantom nespecifične akutne faze. Na sve više i više rastućim razinama feritina, postoji dokaz koji ukazuje da zasićenje jetre željezom raste. Klinički ishodi ovoga nisu dokumentirani iako takvo zasićenje jetre željezom bi moglo biti od posebnog značaja za pacijente koji boluju od infekcije hepatitisom C. Dok su dostupni neki podatci koji povezuju razine feritina kod pacijenata s hemokromatozom i transfuzijskim zasićenjem željezom kod pacijenata koji nemaju kroničnu bolest bubrega, nije jasno u kojoj su mjeri ova otkrića bitna za pacijente s kroničnom bolesti bubrega ili u kojoj mjeri bi otkrića trebala biti korištena da upravljaju kliničkim postupkom kod pacijenata s kroničnom bolesti bubrega.

Radije nego da se usredotočuju na razine serumskog feritina kao najavljiivača ishoda, neka promatračka istraživanja ispitala su veze između reakcija pacijenata i količine željeza u liječenju. Jedno takvo istraživanje nije pronašlo nepovoljnu vezu između dvogodišnjeg preživljavanja kada je doza željeza preko 6 mjeseci bila  $\leq$  1000 mg, ali statistički značajne više stope smrtnosti za doze željeza > 1000 mg (stopa rizika 1.09; 95% interval pouzdanosti 1.01 - 1.17 za > 1000 mg do 1800mg i 1.18; 95% interval pouzdanosti 1.09-1.27 za > 1800 mg). Međutim, nakon korištenja multivarijabilnih modela koji tumače vremenski-promjenjive kriterije liječenja željezom i druge parametre, nije bilo statistički značajne povezanosti između bilo koje razine u liječenju željezom i smrtnosti. Drugo retrospektivno istraživanje

---

<sup>6</sup>*PROSPEKTIVNA istraživanja*: podaci se skupljaju od početka *istraživanja* i akumuliraju u budućnosti; *RETROSPEKTIVNA*: usmjerena prema prošlosti (povijest bolesti)

koje koristi vremenski-ovisno i multivarijantano usklađivanje za različite pacijente otkrilo je da su intravenozne doze željeza do 400 mg mjesečno bile povezane s nižim stopama smrtnosti u usporedbi s dozama od veće od 400 mg mjesečno.

Radna Skupina se usuglasila da dodatno željezo se ne bi trebalo stalno davati pacijentima kod kojih su razine serumskog feritina stalno > 500 ng/ml (> 500 µl). Kod pacijenata kod kojih je hemoglobin ispod željene razine a koji primaju relativno visoke ESA doze, ili kod kojih je poželjan prekid ESA terapije (npr. kada pacijent s kroničnom bolesti bubrega oboli od malignoma), terapijski postupak dodatnog intravenoznog željeza (tj., jedna terapija do 1000 mg tijekom perioda od nekoliko tjedana koja se može ponavljati po potrebi) može se poduzeti kod pacijenata kod kojih je razina feritina > 500 ng/ml (> 500 µl) nakon pomnog razmatranja mogućih štetnosti i dugoročnih rizika. Kasnije odluke o liječenju trebale bi se osnivati na kliničkom stanju pacijenta, uključujući kretanja TSAT-a, feritina, razine hemoglobina i ESA doze te ovisno o reakciji.

Razinama feritina se treba prilaziti s dozom opreza kod pacijenata koji bi mogli imati upalno stanje jer ne mogu se predvidjeti zalihe željeza ili reagiranje na terapiju željezom na isti način kao kad upale nema. Kad nema klinički očitog infekcijskog ili upalnog procesa, utvrđivanje CRP-a može ukazati na prisutnost skrivenog upalnog stanja koje može biti povezano s povećanom razinom feritina i smanjenom razinom ESA reagiranja.

Ostala ispitivanja o stanju željeza kao što su postotak hipokromnih crvenih krvnih stanica, razina hemoglobina i broj retikulocita, cink-protoporfirin i topljivi transferinski receptori mogu biti korišteni da se odredi stanje željeza, ali su manje istraženi i nisu u toliko velikoj mjeri dostupni kao TSAT i feritin.

Nema dokaza da je ciljana doza feritina veća od 200 ng/ml (200 mikrograma/l) primjerena ili neprimjerena granica kod pedijatrijskih 5HD pacijenata s kroničnom bolesti bubrega. Stoga nikakav pomak nije učinjen kod djece s kroničnom bolesti bubrega i anemijom u odnosu na priručnik KDOQI iz 2006, koji je preporučivao ciljanu razinu feritina veću od 100 ng/ml (100 mikrograma/l) za 5 HD pacijente, kao i za 5PD pacijente s kroničnom bolesti bubrega i ND pacijente s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na ESA terapiji.

Odluka da se odredi svakom individualnom pacijentu terapija željezom trebala bi se osnovati na procjeni da je povećanje razine hemoglobina poželjno, odnosno, da bi se izbjegle transfuzije ili smanjili simptomi vezani za anemiju, i da su potencijalni štetni učinci dopune željeza, bilo oralni ili intravenozni, razmotreni i da očekivana korisnost liječenja nadmašuje štetne učinke. Takva dopuna mogla bi biti u obliku oralnog ili intravenoznog željeza. Korištenje intramuskularnog željeza uglavnom je napušteno. Svaki put ima svoje prednosti i nedostatke.

Uzimanje željeza oralnim putem nije skupo, lako je dostupno, i ne zahtijeva intravenozni pristup, posebno je važan za pacijente s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na hemodijalizi. To također nije povezano s teškim lošim pojavama ali gastrointestinalne nuspojave su česte i mogu ograničiti pridržavanje terapije. Ovo, zajedno s promjenjivosti apsorpcije probavnog trakta, ograničava

učinkovitost željeza koje se uzima oralnim putem. Kad se željezo uzima intravenoznim putem nema problema vezanih za pridržavanje uzimanja lijekova i vezanih za djelotvornost u liječenju manjka željeza, ali takvo liječenje zahtjeva intravenozni pristup i povezan je s rijetkim ali teškim nuspojavama.

Kod odluka o željenom načinu nadopune željeza trebala bi se imati u vidu ozbiljnost anemije i nedostatka željeza, reakcija, tolerantnost i pridržavanje prethodnog liječenja željezom koje se uzimalo oralno, troškovi, i lakoća dobivanja venskog pristupa nasuprot želji da se održe lokacije venoznog pristupa.

Kod ND pacijenata s kroničnom bolesti bubrega, dostupni dokaz podržava prednost uspješnosti intravenozne u odnosu na oralnu primjenu željeza iako je učinak prilično neznatan, uz ponderiranu beznačajnu razliku hemoglobina od 0.31 g/dl (3.1 g/l). Bilo da je za hemoglobin mala korisnost od intravenoznog željeza kod ND pacijenata s kroničnom bolesti bubrega klinički je značajna ili ako opravdava mali rizik od ozbiljnih štetnih događaja i nepoznatih dugoročnih rizika je neizvjesna. Radna Skupina se usuglasila da dostupni dokazi kod ND pacijenata koji boluju od kronične bolesti bubrega ne podržavaju jasno utvrđenu korisnost ili prednost intravenoznog u usporedbi s oralnim uzimanjem željezom. Stoga, kod takvih pacijenata, izbor uzimanja željeza može biti ili intravenozni ili oralni. Kod nekih pacijenata želja da se izbjegne venepunkcija (i da se očuva intravenozni pristup) može ići u prilog početnog pokušaja oralnog uzimanja željeza kod nekih pacijenata, osobito onih s blagim manjkom željeza.

Željezo oralnim putem obično se propisuje da bi se omogućilo otprilike 200 mg elementarnog željeza dnevno (primjerice ferosulfat 325 mg dnevno; u svakoj je tableti 65 mg elementarnog željeza). Manje dnevne doze mogu biti korisnije i neki ih pacijenti mogu lakše podnijeti. Iako je ferosulfat široko dostupan i jeftin, drugi preparati željeza također se mogu koristiti; ne postoji značajan dokaz koji ukazuje na to da su drugi oralni pripravci željeza učinkovitiji ili povezani s manje štetnih nuspojava nego ferosulfat. Ako se ciljevi dopune željeza ne postignu u razdoblju od 1 do 3 mjeseca oralnog uzimanja željeza, potrebno je razmotriti intravenozno nadomještanje željeza na način sukladan s gore navedenim preporukama i raspravi koja slijedi.

Postoji dokaz koji podupire osobitu sklonost načinu liječenja željezom kod SHD pacijenata s kroničnom bolesti bubrega a koja se izvodi iz RCT studije i drugih studija koje uspoređuju intravenozno uzimanje željeza s oralnim putem i placebom, sa i bez pratećeg ESA liječenja. U većini ovih studija, intravenozno liječenje željeza vodilo je do većeg povećanja koncentracije hemoglobina, manje ESA doze, ili oboje. Kod SHD pacijenata oboljelih od kronične bolesti bubrega spreman venozni pristup i pogodnost biti u mogućnosti provesti intravenozno liječenje željezom tijekom postupka hemodijalize dodatno pridonosi sklonosti intravenoznom načinu liječenja željezom kod ovih pacijenata.

U prethodnim priručnicima o kroničnoj bolesti bubrega popraćenom anemijom, smatra se da su SPD pacijenti koji boluju od kronične bolesti bubrega sličniji ND pacijentima s kroničnom bolesti bubrega nego s SHD pacijentima s kroničnom bolesti bubrega u njihovoj potrebi i u mogućem reagiranju na željezo, kao i po tome što nemaju spreman venski pristup za intravenozno liječenje željezom. Ograničena istraživanja liječenja željezom kod SPD pacijenata koji boluju od kronične bolesti bubrega pokazuju da

željezo koje se uzima oralno je ograničene djelotvornosti i da je željezo koje se uzima intravenozno superiornije u odnosu na oralno uzimanje u smislu postignute razine hemoglobina i ESA doze. Prema tome, ovaj način je poželjniji kod ovih pacijenata, iako se kod takvih pacijenata mora uzeti u obzir želja da se očuvaju mjesta za potencijalni venski pristup za budućnost.

Intravenozno željezo može biti osigurano kao jedna velika doza ili kao više manjih doza ovisno o određenom preparatu željeza koji se uzima intravenozno (s jednom najvećom dozom koja se mijenja ovisno o određenoj formulaciji). Uobičajena je praksa da se osigura početno pružanje intravenoznog željeza u iznosu od 1000 mg; ovo se može ponavljati ako se početnom dozom ne uspije povećati razina hemoglobina i/ili dođe do pada ESA doze i ako TSAT ostane  $\leq 30\%$  a serumski feritin ostane  $\leq 500$  ng/ml ( $\leq 500$   $\mu$ /l).

Odluke koje se tiču neprekidne terapije željezom trebale bi uzeti u obzir prethodne reakcije pacijenata na terapiju željezom, testove stanja željeza (TSAT i feritin), koncentraciju hemoglobina, reagiranja na ESA i doza kod pacijenata koji su podvrgnuti ESA terapiji, gubitaka krvi koji su u tijeku, kretanja svakog parametra i kliničko stanje pacijenta. Razine serumskog feritina i TSAT-a ne bi se trebale mjeriti dok ne prođe barem jedan tjedan od najkasnije prethodne intravenozne doze željeza. Prije nego se započne daljnje intravenozno liječenje željezom treba prethodno razmotriti koje su očekivane potrebe željeza i procijeniti gubitke željeza koji su u tijeku. Gubitak krvi trebao bi biti minimalan kod ND i SPD pacijenata s kroničnom bolesti bubrega, dok je izvješteno da su kod 5HD pacijenata s kroničnom bolesti bubrega gubici između 1 i 2 gm/yr željeza na godinu gdje je to povezano sa samim postupkom dijalize i povezanim okolnostima.

Dakle, očita potreba za bilo kakvim nadomještanjem željeza koja je u tijeku kod ND i SPD pacijenata s kroničnom bolesti bubrega ili za više od 1-2 gm/yr kod 5HD pacijenata s kroničnom bolesti bubrega trebala bi poticati utvrđivanje izvora aktivnog gubitka krvi. Razmatranje pacijenata kod kojih opada TSAT i razina feritina što može biti znak gastrointestinalnog krvarenja ili prekomjernog gubitka krvi zbog dijalize, naglašava potrebu da se razmotre trendovi u testovima za provjeru stanja željeza. Kao drugi primjer, povećana razina TSAT-a i feritina može upućivati na pretjerano doziranje željezom i potrebu da se smanji ili prekine liječenje željezom. Konačno, povećanje razine feritina popraćeno smanjenjem TSAT-a i razine hemoglobina upućuje na upalom posredovani retikuloendotelni zastoj.

Postoje dva najčešće korištena pristupa liječenja intravenoznim željezom koje je u tijeku ili za održavanje stanja kod 5HD pacijenata s kroničnom bolesti bubrega: (1) periodična prepunjenost željezom, sastoji je od niza intravenoznih doza željeza koje se daju epizodično kako bi se napunile zalihe željeza kad god testovi o stanju željeza pokazuju vjerojatnost manjka željeza ili smanjenje ispod određenih željenih razina; ili (2) tretman održavanja, sastoji se od manjih doza koje se daju u redovnim vremenskim razmacima kako bi se održalo stanje stabilnim unutar određenih granica s namjerom da se izbjegne manjak željeza ili smanjenje parametara željeza ispod određenih razina. Ograničena saznanja sugeriraju da redovito održavanje intravenoznim željezom kod 5HD pacijenata s kroničnom bolesti bubrega je povezano s korištenjem manjih doza ESA i može rezultirati smanjenim cjelokupnim dozama željeza ali ovi podatci nisu dovoljni da podrže prijedlog koji ide u prilog bilo koje konkretne strategije

intravenoznog doziranja željeza u ovoj populaciji pacijenata. Po prirodi kliničkih susreta s 5PD pacijentima koji boluju od kronične bolesti bubrega, intravenozna dopuna željeza često se određuje u povremenim posjetima (npr. mjesečno).

Sveukupno, preporuke TSAT-a i feritina navedene gore vrijede i za djecu na ESA terapiji koja imaju kroničnu bolest bubrega. Međutim, ne postoji dokaz da je ciljani feritin veći od 200 ng/ml (200 mikrograma/l) primjerena ili neprimjerena granica u pedijatriji kod pacijenata s kroničnom bolesti bubrega na dijalizi. Stoga nikakva promjena nije napravljena u odnosu na priručnik KDOQI 2006 o kroničnoj bolesti bubrega kod djece koja imaju anemiju, a gdje se preporučuje ciljani feritin > od 100 ng/ml (100 mikrograma/l) za 5HD pacijente koji boluju od kronične bolesti bubrega, kao i za 5PD i ND pacijente koji boluju od kronične bolesti bubrega a koji su na ESA terapiji.

### **Procjena stanja željeza**

2.2.1: Procijeniti stanje željeza (TSAT ili feritin) barem svaka 3 mjeseca tijekom ESA terapije, uključujući odluku da se započne ili nastavi s terapijom željezom

2.2.2: Testirati stanje željeza (TSAT i feritin) češće kad se započinje ili povećava ESA doza, kad dođe do gubitka krvi, kad se prati reakcija nakon uzimanja željeza intravenozno, i u drugim slučajevima gdje se zalihe željeza mogu iscrpiti.

### **Obrazloženje**

Uslijed nedostatka kliničkih ispitivanja koja posebno izvještavaju o najboljoj vremenskom razmaku za mjerenje stanja željeza, i u skladu sa prethodnim smjernicama, suglasnost Radne skupine je da bi pacijenti koji su na ESA terapiji, bez obzira provodi li se također liječenje željezom, trebali imati testove koji će izvještavati o stanju željeza gotovo svaka 3 mjeseca. Smanjenje TSAT-a i/ili razine feritina vjerojatno odražavaju gubitak krvi koji je u tijeku ili trošenje raspoloživih zaliha željeza, i može se koristiti da se predvidi potreba za budućom ili dodatnom dopunom željeza. Kod pacijenata koji su na liječenju željezom oralnim putem, testiranje stanja željeza može se također koristiti da se procijeni pridržavanje tretmana željeza. Povećanja TSAT i/ili razina feritina mogu ukazivati da je liječenje željezom pretjerano i može biti zaustavljeno ili smanjeno. Povećanje razina feritina u kombinaciji sa stabilnim ili opadajućim razinama TSAT-a može također ukazati na prisutnost upale, infekcije ili druge kliničke okolnosti koje izazivaju reaktanti akutne faze i tijekom toga vremena prikladnost nastavljanja liječenja željezom bi mogla biti preispitana.

U nekim slučajevima, češće testiranje stanja željeza moglo bi biti primjereno, uključujući praćenje početka terapije ESA ili tijekom terapije željezom ili kad ESA doza je povećana. Testiranje stanja željeza je također bitno u utvrđivanju stanja pacijenata koji su počeli slabije reagirati na ESA terapiju. Unatoč nedostatku određenih podataka kod pacijenata koji boluju od kronične bolesti bubrega na području pedijatrije, ova preporuka može se primjeniti na djecu jer ne postoje razlozi zbog kojih bi se preporučivalo drugačije. Od priručnika KDOQI 2006 za anemiju kod bolesnika s kroničnom bolesti

bubrega u pedijatriji, nijedan novi dokazni materijal koji se tiče terapije željezom za djecu s kroničnom bolesti bubrega nije izdan.

Prijedlog za oralno uzimanje željeza kod djece je 2-6 mg/kg elementarnog željeza na dan u 2-3 doze. RCT testovi koji su ispitali 35 5HD pacijenata s kroničnom bolesti bubrega s pedijatrije koji su imali napunjene zalihe željeza, ocjenjivali su njihovu reakciju ili na tjedno intravenozno željezo dekstran koje je dozirano ovisno o težini ili 6 mg/kg dnevno željeza koje se uzimalo oralno. Samo je intravenozno željezo dekstran polučilo značajan porast razina serumskog feritina i pokazalo značajan pad ESA doze što je bilo potrebno da se održe ciljane razine željeza. U RCT testovima Međunarodnog centra istražena je sigurnost i djelotvornost dva načina doziranja (1.5 mg/kg ili 3 mg/kg) željezo-glukonata kod pacijenata na pedijatriji koji su imali manjak željeza i koji su bili na hemodijalizi istovremeno primajući ESA terapiju. Profili učinkovitosti i sigurnosti bili su uspoređivani, bez neočekivanih nuspojava u ijednom slučaju doziranja. Na temelju ovog ispitivanja, preporuka za početnu terapiju fero-glukonom je 1.5 mg/kg za osam doza za 5HD pacijente s pedijatrije koji su bolovali od kronične bolesti bubrega i koji su imali manjak željeza, i 1 mg/kg tjedno za 5 HD pacijente s pedijatrije koji su bolovali od kronične bolesti bubrega i koji su imali zalihe željeza, uz odgovarajuću dozu s kasnijim prilagodbama doza koje su učinjene prema razinama TSAT-a i feritina. Željezo-saharoza također se koristila kod djece koja su imala kroničnu bolest bubrega ali, kao dosad, niti jedan RCT test o ovoj populaciji nije objavljen. Iako nije neuobičajno da SPD i ND pacijenti na pedijatriji koji boluju od kronične bolesti bubrega ili ne reagiraju ili ne podnose oralnu terapiju željezom, potreba za intravenoznim pristupom za parenteralnu terapiju često ograničava njezino korištenje kod djece.

### **Mjere opreza tijekom terapije željezom**

Upozorenje koja se tiču terapije željezom

2.3: Kad se daje početna doza intravenoznog željezo -dekstrana, preporučamo (1B) i kad se daje početna doza intravenoznog željezo-ne-dekstrana, predlažemo (2C) da pacijenti budu praćeni 60 minuta nakon infuzije, i da sredstva za oživljavanje (uključujući lijekove) i osoblje obučeno za procjenu i liječenje ozbiljnih štetnih reakcija bude dostupno.

### **Obrazloženje**

Bilo koji oblik intravenoznog željeza može biti povezan s mogućim ozbiljnim akutnim reakcijama. Simptomi koji najviše zabrinjavaju su hipotenzija i dispneja, koje u najgorim slučajevima mogu biti katastrofalne s obilježjima anafilaksije. Uzrok reakcija nije u potpunosti naznačen, ali može uključivati imunološke mehanizme i/ili otpuštanje slobodnog reaktivnog željeza u krvotok uz nastanak oksidativnog stresa. Mehanizmi akutnih reakcija mogu se razlikovati zbog različitih preparata željeza. Određeni željezo-dekstrani posebno su povezani s karakterističnim reakcijama anafilaksije. Procjenjuje se da se stopa takvih reakcija događa u 0.6-0.7 % liječenih pacijenata. Postotak zgoda s ozbiljnim štetnim učinkom može se smanjiti sa smanjenjem molekularne težine željezo-dekstrana u usporedbi sa visokom molekularnom težinom željezo-dekstrana.



S intravenoznim lijekovima željeza bez dekstrana, vjeruje se da anafilaktoidna reakcija i druge ozbiljne i potencijalno opasne po život su rjeđe, ali ovo nije potkrijepljeno dokazima. Ozbiljne reakcije uključujući jake hipotenzije javljaju se, čak i ako je to neobično, sa svim intravenoznim preparatima željeza bez dekstrana. Svi oblici intravenoznih lijekova željeza mogu biti povezani s ozbiljnim neposrednim reakcijama, trebaju biti korišteni s oprezom. Budući da postotak takvih reakcija može biti veći za lijekove koji sadrže željezo-dekstran preporučujemo da lijekovi za oživljavanje i osoblje trenirano da procijeni i liječi ozbiljne nuspojave bude dostupno kada prva doza intravenoznog željezo-dekstrana bude primjenjena. Dokazi koji podržavaju takvu preporuku za prvu dozu ne-željeznih spojeva dekstrana nisu tako čvrsti. U SAD-u, FDA ovlaštena za označavanje ferumositola navodi da bi pacijenti trebali biti pod nadzorom 60 minuta nakon davanja lijeka. Ovo bi moglo biti savjet za sve intravenozne lijekove željeza, uključujući i druge nove preparate željeza kao što su željezo karbon maltoza i željezo izomaltoza. Za svaki intravenozni preparat željeza kojeg propisuju liječnici trebaju biti upoznati s sigurnošću lijeka i toksičnosti kao i s upozorenjima na etiketi lijeka i preporukama za uzimanje, kao i nadgledanje pacijenta tijekom i nakon liječenja.

### **Željezo tijekom infekcije**

2.4 Izbjegavaj davanje željeza intravenozno pacijentima koji imaju aktivne sistemske upale.

### **OBRAZLOŽENJE**

Željezo je ključno za rast i širenje većine patogena koji uključuju bakterije, viruse, gljive, parazite i helminte, i također vrši suptilne učinke na funkcioniranje imunološkog sustava i obrambene reakcije protiv mikroba. Postoji teoretski i eksperimentalni dokaz koji upućuje da liječenje željezom može pogoršati postojeću infekciju ali nedostaje kliničkog dokaza za to. Na primjerima životinja, propterećenje željezom dovodi smanjenog nadzora infekcija, posebno unutarstaničnih bakterija ili gljivica. Kod ljudi, preopterećenje željezom smatra se da je faktor rizika za stjecanje određenih infekcija i za nepovoljan klinički tijek infekcije. Podatci o pacijentima s kroničnom bolesti bubrega su proturječni. Budući da trenutni dokazi ne mogu dati jasan odgovor da li su određene skupine pacijenata s kroničnom bolesti bubrega izložene povećanom riziku od infekcije, ili imaju li lošije ishode bolesti kad se anemija liječi intravenoznim davanjem željeza, Radna Skupina predlaže da ne daje željezo intravenoznim putem kada pacijenti imaju aktivnu sistemska infekciju. Klinički sud je potreban za svakog pojedinog pacijenta kako bi se procijenilo postoji li neposredna potreba za intravenoznim željezom (što je nasuprot odlaganju liječenja dok se ne riješi infekcija), postoji li vjerojatnost da se postigne dobrobit od intravenozne doze željeza za vrijeme aktivne infekcije i kolika je ozbiljnost infekcije.

## PREPORUKE NA OSNOVU ISTRAŽIVANJA

Mnogo toga u vezi testiranja stanja željeza i korištenja dopune željeza, posebice intravenoznog, kod pacijenata s kroničnom bolesti bubrega svih faza ostaje nepoznato:

- Koji je komparativni balans između rizika i dobiti različiti strategija liječenja koje uključuju različite omjere ESA doziranja i nadopune željeza kako bi se postigla određena razina hemoglobina?
- Postoji li uloga, i ako postoji u kojim okolnostima, za tretiranje anemije kod pacijenata s kroničnom bolesti bubrega samo sa željezom, bez ESA tretmana (ili samo sa ESA spasonosnom terapijom za posebno male razine hemoglobina)
- Postoji li značajna dugoročna štetnost intravenozne dopune željeza i ako postoji, u kojim okolnostima i u kojim skupinama pacijenata s kroničnom bolesti bubrega?
- Je li liječenje intravenoznim željezom, sa ili bez istodobnim povećanje ESA doze, sigurno i od kliničke dobrobiti, kod pacijenata s razinama feritina većima od 500-800 ng/ml (većima od 500-800 mikrograma/l)?
- Koji su najbolji laboratorijski testovi koji će voditi do odluke o počinjanju, liječenju u tijeku, i prekidu unosa željeza?
- Je li trenutno vođenje pacijenata s kroničnom bolesti bubrega u pedijatriji primjereno?

**Tabela 1. Izračunavanje potrebe za nadoknadu željeza**

Izračunavanje potrebe za nadoknadu željeza
Za porast koncentracije Hb za 15 g/L potrebno je 250 mg i.v. željeza
Formule za izračunavanje potrebe za željezom: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Željezo (mg) = TT(kg) x željena razina Hb (g/L) – sadašnja razina Hb(g/L) x 0.24 + količina za popunjavanje rezervi (odrasli 500 mg, djeca 15 mg/kgTT)</li><li>2. Željezo (mg) = željena razina Hb (g/L) – sadašnja razina Hb(g/L) x 15 + količina za popunjavanje rezervi</li><li>3. Željezo (mg) = 4.4 x TT(kg) x (željena razina Hb (g/L)-sadašnja razina Hb(g/L))</li></ol>

Skraćenice: TT – tjelesna težina, Hb – hemoglobin

## Poglavlje 3

### Upotreba ESA i drugih agenasa u tretiranju anemije kod pacijenata sa HBB

Veliki preokret u tretmanu anemije kod pacijenata hronicnom bubrežnom insuficijencijom donijelo je uvođenje rekombinantnog eritropoetina u klinicku praksu 1980 godine. Usamom početku rHuEPO ordinirao se samo dugogodišnjim pacijentima na dijalizi sa ekstremno niskim vrijednostima hemoglobina koje su se do tada tretirale učestalim davanjem transfuzija. Korist od davanja eritropoetina je kod pacijenata sa HBI jasna i nepobitna. Primjenom istog smanjila se učestalost transfuzija, mogućnost prenošenja Bi C hepatitisa (mada je u novije vrijeme smanjena mogućnost na minimum radi obaveznog testiranja dobrovoljnih davalaca krvi), manja je mogućnost alosenzibilizacije, kasnije odbacivanja transplantata te manja mogućnost izazivanja hemosideroze. Od samog uvođenja hrHu EPO u terapiji u početku indikacija su bili samo dijalizni pacijenti sa teškim formama anemije. U narednim godinama indikaciono područje se proširuje na većinu dijaliznih pacijente sa anemijom, a nakon toga i na pacijente sa HBI stadija 4-5 ali u zemljama gdje cijena koštanja samog lijeka ne limitira upotrebu.

Svako započinjanje terapije sa stimulatorima eritropoeze (u daljem tekstu ESA) zahtijeva odmjerenje benefita zbog eliminisanja transfuzija i simptoma anemije do pojave neželjenih efekata terapije (moždani udar, tromboza vaskularnog pristupa, hipertenzija). Za odrasle predijalizne bolesnike terapija sa ASE se ne započinje ukoliko je Hb preko 10 g/dl. Ako je ispod 10 g/dl, odluka o terapiji treba da bude na individualnoj bazi. Kod dijaliznih bolesnika, ESA treba započeti pri vrijednosti Hb između 9-10 g/dl a da bi se izbjegla vrijednost Hb ispod 9 g/dl. Ne savjetuje se održavanje vrednosti Hb preko 11,5 g/dl sem kod bolesnika koji zahtijevaju više doze za poboljšanje kvaliteta života a uz prihvatanje rizika takve terapije. Izuzetak od preporuke da se vrijednost Hb ne povećava iznad 13g/dl su pacijenti sa komorbiditetima koji su zbog same bolesti udruženi sa povećanim vrijednostima Hb (HOPB, srcane bolesti sa cijanozom).

Svaka promjena doze treba da je bazirana na vrednosti Hb i brzini promjene te vrijednosti, trenutne doze lijeka i kliničkog stanja bolesnika. Izbor ESA bazira se na balansu između farmakodinamike lijeka, sigurnosnog profila, kliničkog ishoda terapije, cijene liječenja i dostupnosti lijeka, ali treba da je uvijek bazirana na lijeku odobrenom od strane regulatornih tijela. Od adjuvantne terapije, nisu indicirani ni androgeni kao ni Vit C, E, D, folna kiselina, L-karnitin i pentoksifilin. Kod bolesnika se može javiti inicijalna ili naknadna rezistencija na ESA što zahtijeva posebnu individualizaciju liječenja. Tada kodje, posle najmanje 8 nedelja terapije treba misliti na razvoj PRCA ukoliko je pad Hb 0,5-1,0 g/dl nedeljno uz normalan broj leukocita i trombocita i apsolutni broj retikulocita ispod 10,000/ul. U tom slučaju indikovana je terapija sa peginesatide. Najzad, transfuzija ima svoje mjesto u liječenju anemije bubrežnog porijekla u odgovarajućim indikovanim stanjima.

### Smjernice su:

- ▣ 3.1. Korigovati sve „lako ispravljive „ uzroke anemije ( deficit Fe, upalu) prije uvođenja ESA u terapiju
- ▣ 3.2: U inicijaciji i nastavku terapije sa ESA preporučuje se „ izvagati potencijalnu korist od redukcije transfuzija i anemijom uzrokovanih simptoma u odnosu na rizike kod pojedinih pacijenata ( ishemijski moždani udar, gubitak vaskularnog pristupa, hipertenzija). (1B)
- ▣ 3.3. Kod pacijenata sa HBI sa aktivnom malignom bolešću upotreba ESA sa velikim oprezom (2C), kao i kod pacijenata sa HBI koji u anamnezi imaju podatak o ranijem insultu ( 1B) ili su ranije liječeni od maligne bolesti (2C)
- ▣ 3.4.1.: Kod pacijenata odraslih ND sa koncentracijom Hb> 10 g/dl ne predlaže se uvođenje terapije sa ESA(2D)
- ▣ 3.4.2.Kod odraslih ND pacijenata sa konc. Hb<10 g/dl predlaže se predlaže se individualizacija bazirana na osim konc. Hb i po odgovoru na terapiju Fe, riziku od potrebe za transfuzijama, riziku udruženog sa Esa terapijom i prezentovanjem simptoma anemije (2C)
- ▣ 3.4.3: Za odrasle CKD 5D pacijente predlaže se započeti terapiju sa ESA kad koncentracija Hb <9g/dl (2B)
- ▣ 3.4.4 Individualizacija terapije ( kod nekih pacijenata zapoceti i kod Hb 10g/l)

### Terapija održavanja ESA

- ▣ 3.5.1: Ciljne vrijednosti Hb oko 11,5 d/dl u odraslih pacijenata sa CKD (2C)
- ▣ 3.5.2.: Individualizacija terapije kod pacijenata koji nemaju „kvalitet života“ kod ove vrijednosti Hb, pripremiti na moguće rizike
- ▣ 3.6.: Kod odraslih pacijenata sa CKD ne upotrebljavati ni u kom slučaju ESA za povećanje koncentracije Hb iznad 13g/dl (1A)
- ▣ Kod akutnih i progresivnih bolesti koje mogu dovesti do nereagovanja na ESA

### **Doziranje ESA**

- ▣ 3.8.1.: Preporučuje se incijalnu dozu prilagoditi konc. Hbg, tjelesnoj težini i kliničkom stanju ( 1D)
- ▣ 3.8.2. : Preporučuje se dozu održavanja prilagoditi koncentraciji Hb, stopi promjene u vrijednostima Hb, aktuelnoj dozi ESA i kliničkom stanju.
- ▣ 3.8.3: Predlaže se smanjivati dozu ESA smanjuje dozu do uskraćivanje ESA kada je potrebna prilagodba koncentracije Hb.(2C)
- ▣ 3.8.4:Re -evaluacija doze kod:
- ❖ Incidenata kod pacijenta koji se povezuju sa upotrebom ESA
- ❖ Kod pacijenata sa akutnim ili progresivnim bolestima koje mogu dovesti do slabog odgovora na administraciju ESA

### **Način davanja ESA:**

- ▣ 3.9.1: za pacijente sa CKD 5HD savjetuje se iv ili sc administracija ESA ( 2C)
- ▣ 3.9.2:za pacijente sa CKD ND i CKD 5PD savjetuje se sc administracija lijeka ( 2C)

### **Učestalost davanja:**

- ▣ 3.10: Predlaže se da se frekvencija determinira prema CKD stadiju, vremenu tretmana , toleranciji pacijenta i tipu ESA ( 2C)

### **Tip ESA:**

- ▣ 3.11.1: Preporučuje se izbor ESA bazirati na farmakodinamici, informacijama o sigurnosti, dostupnim kliničkim informacijama, cijeni koštanja i dostupnosti istog (1D)
- ▣ 3.11.2: Predlaže se se koristiti samo one preparate Esa odobrene od regulatorne komisije (2D)

Postoje različite vrste ESA, koji se razlikuju po hemijskom sastavu , a samim tim po dozi, medjudoznom interval i načinu aplikacije.

Epoetin-alfa ili epoetin-beta obično terapiju započinjemo sa 20 do 50 IU/kg tjelesne težine 3 x sedmično

Darbepoetin-alfa obično startamo 0.45 mg/kg tjelesne težine 1 x sedmično s.c ili IV , ili 0.75 mg/kg tjelesne težine svake dvije nedjelje sc

CERA doza 0.6 mg/kg tjelesne težine svake dvije sedmice s.c ili iv kod CKD ND i CKD 5D ili 1.2 mg/kg tjelesne težine 1 x mjesečno SC kod CKD ND

Epoetin-alfa ili epoetin-beta dozu je moguće povećavati 20 IU/kg svake 4 sedmice ako porast hemoglobina nije adekvatan

### **Praćenje odgovora na terapiju**

Frekvencija monitoriranja

- ▣ 3.12.1: Tokom inicijalne faze ESA terapije koncentraciju Hb određivati mjesečno
- ▣ 3.12.2: Za CKD ND pacijente tokom faze održavanja terapije ESA određivati koncentraciju Hb jednom u tri mjeseca
- ▣ 3.12.3: Tokom faze održavanja terapije ESA kod dijaliznih pacijenata koncentraciju Hb određivati jednom mjesečno

### **Neadekvatan odgovor na inicijalnu ESA terapiju**

- ▣ 3.13.1: klasificirati pacijente kao one koji ne odgovaraju na terapiju ESA ukoliko nemaju porast Hb koncentracije iznad ranije određene vrijednosti nakon prvog mjeseca terapije sa adekvatnom dozom
- ▣ 3.13.2: za pacijente s koji ne reaguju na inicijalnu dozu terapije sa ESA predlaže se ponavljanje terapije sa dvostrukom inicijalnom dozom ( 2D)

\*> 20 000 IU sedmicno

### **Naknadno“ neregovanje na ESA**

- ▣ 3.14.1:Klasificirati pacijente da imaju stecenu nereaktivnost na ESA ako nakon tretmana sa stalnim dozama ESA, nakon 2 x povećanja doze za 50% postoji problem u održavanju koncentracije Hb stabilnom
- ▣ 3.14.2: kod ovakvih pacijenata predlaže se udvostručenje doze ( 2D)

## Menadžment kod pacijenta sa slabim odgovorom na ESA

- ▣ 3.15.1: Evaluirati pacijente koji nemaju adekvatan odgovor na inicijalnu ili dozu održavanja ESA, tretirati specifične uzroke nereagovanja
- ▣ 3.15.2: Individualizacija terapije nakon korekcije „ korektibilnih „ razloga nereagovanja (2D)

## Adjuvantna terapija

3.16.1: ne preporučuje se korištenje androgena

3.16.2: Predlaže se da se ne koriste adjuvanti u tretmanu ESA ( vit C, vit D, vit E, folna kiselina, l-karnitin i pentoxifyllin ( 2D))

Faktori koje je lako ispraviti	Potencijalno „ispravljivi“	Nemoguća korekcija
Apsolutni manjak FE Deficit folata i B12 Hipotireoidizam ACEi	Infekcija/ Inflamacija Hemoliza Krvarenje Hiperparatireoidizam PRCA Malignitet malnutricija	Hemoglobinopatije Bolesti koštane srži

## Evaluacija PRCA ( pure cell aplasia)

Istražiti mogućnost postojanja antitjela ukoliko se kod pacijenta koji prima nadomjesnu terapiju ESA više od 8 nedjelja a pokazuje:

- ❖ Iznenadni pad u koncentraciji Hb od 0,5 do 1 g/dl sednično ili postoji potreba za davanjem uceсталih transfuzija ( 1 do 2 x sedmično)
- ❖ Normalni Lkc i Tr
- ❖ Apsolutni broj retikulocita manji od 10,000/ml

3.17.2: Preporučuje se stopirati terapiju sa ESA kod tih pacijenta

3.17.3 U terapiji uvest pegisenatide ( 1B)

\*OMONTYS® (peginesatide) Injection is a synthetic, pegylated, peptide-based ESA. It is the only ESA that is peptide-based and its building blocks (amino acids) are arranged in a different order than erythropoietin (i.e., it has no sequence homology to endogenous erythropoietin).

## **Poglavlje 4**

### **Transfuzija eritrocita u liječenju anemije u HBB**

#### **UPOTREBA TRANSFUZIJE KRVI U LIJEČENJU ANEMIJE HBB**

##### **OBRAZLOŽENJE**

Prije upotrebe transfuzije krvi uvijek treba imati u vidu da li će pacijent od nje imati veću korist ili štetu. Primarna korist za pacijenta je korekcija nedovoljne oksigenacije i ublažavanje simptoma anemije. Isto vrijedi i za uvođenje ESA terapije, čija upotreba smanjuje potrebu za transfuzijama, ali povećava rizik od CV incidenata, tromboembolija, te ubrzanja napredovanja maligne bolesti ili njen recidiv. Na žalost, ne postoji jasan konsenzus oko nivoa hemoglobina pri kojem se neizostavno daje transfuzija, već se procjena vrši individualno, za svakog pacijenta, u zavisnosti od kliničke slike i prisutnosti simptoma uzrokovanih anemijom.

##### **Rizik od primjene transfuzija krvi**

U rizike od primjene transfuzije eritrocita svakako spadaju mogućnost zamjene doze krvi (neodgovarajuća krvna grupa), opterećenje volumenom, hiperkalemija, toksičnost citrata (vodi do metaboličke alkaloze i hipokalcemije), hipotermija, koagulopatija, imunološki uslovljenih posttransfuzionih reakcija, uključujući i transfuzijama uslovljenim akutnim oštećenjem pluća, opterećenje željezom. Neke od ovih komplikacija su vrlo rijetke, ali se ipak dešavaju. Prenosjenje infektivnih agensa ovim putem takođe nije često, ali je moguće i varira od zemlje do zemlje, u zavisnosti od učestalosti bolesti u toj regiji.

HLA senzibilizacija. Rizik od senzibilizacije poslije transfuzije krvi se s vremenom mijenjao barem iz dva razloga – s jedne strane mijenjala se transfuzionu praksu, a mijenjale su se i metode kojima su se mjerila alosenzibilizacija. Tako su neke od studija sprovedenih 1980-tih godina pokazale da su muškarci manje osjetljivi od žena, a da su višerotke jače senzibilisane od onih žena koje nisu rađale. Takođe je utvrđeno da su nakon transfuzija krvi jače i češće bili senzibilisani oni pacijenti koji su već jednom bili transplantisani, tj. imali su veći titar HLA antitijela. Studije provedene u posljednjih dvadesetak godina pokazale su da je generalno titar antitijela kod ispitanika koji su primali transfuzije niži nego u nekim ranijim studijama. Objašnjenje, iako konverzno, bi moglo biti da se sada koriste bolji filtri kod pripreme krvi za transfuziju, pa pripravci sada sadrže manje leukocita, koji su imunogeni. Neke studije ne podupiru ovu tvrdnju.

*Efekat upotrebe transfuzija krvi s manjim brojem leukocita.* Smatra se da leukociti jesu odgovorni za stvaranje HLA antitijela kod primalaca i nesporno je da je broj posttransfuzionih reakcija u svim oblicima mnogo manji od kad se primjenjuju transfuzije filtriranih eritrocita, ali broj senzibilisanih među onima koji su primali transfuzije krvi se nije smanjio, bez obzira da li su prethodno već jednom transplantisani ili tek čekaju transplantaciju. Mogući uzrok je činjenica da i eritrociti sadrže jednak broj HLA antigena kao i leukociti i sami po sebi izazivaju senzibilizaciju primaoca.



*Povezanost između senzibilizacije i čekanja na transplantaciju.* Povećan titar antitijela kod pacijenata koji čekaju transplantaciju, bez obzira da li je razlog za njihovo prisustvo primjena transfuzija krvi u liječenju anemije ili su u pitanju neki drugi razlozi, može biti razlog da je jako teško, a po nekad i nemoguće, naći odgovarajućeg davaoca. Nemogućnost transplantacije ili dugo čekanje na nju povezani su s većim mortalitetom. U prvih pet godina čekanja na transplantaciju rizik od smrti je pet puta veći kod onih pacijenata koji su primali transfuzije nego kod onih koji nisu. Ovi pacijenti također imaju za 11% manje šanse da im se nađe odgovarajući davalac u prvih pet godina čekanja. Šanse za pojavu rane i kasne reakcije odbacivanja grafta kod transplantiranih koji su prethodno primali transfuzije krvi su veće nego kod onih koji nisu primali transfuzije krvi prije transplantacije. Potvrđeno je također da je senzibilizacija uzrokovana transfuzijama krvi povezana s kraćim vremenom preživljavanja grafta nakon uspješne transplantacije.

U Tabeli 1 pobrojane su indikacije za TSF krvi i data su objašnjenja za svaku navedenu indikaciju.

**Tabela 1: Indikacije za primjenu transfuzija krvi**

Indikacije	Objašnjenje
<b>Neophodna hitna korekcija anemije da bi se pacijent stabilizovao (akutno krvarenje, nestabilna ishemijska bolest srca)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSF je indikovana u sljedećim situacijama: a) opsežno krvarenje koje nije moguće trenutno zaustaviti; b) gubitak krvi od &gt;30-40% ukupnog volumena (1500-2000ml), prisustvo simptoma teškog iskrvarenja; c) gubitak krvi &lt;25-30% ukupnog volumena krvi bez znakova nekontrolisanog krvarenja ako su prisutni znakovi hipovolemije uprkos nadoknadi koloidima/kristaloidima; d) kod pacijenata s drugim komorbidnim stanjima TSF može biti neophodna i kod manjih gubitaka krvi.</li> <li>• Nema jasnih dokaza da je korekcija anemije transfuzijama krvi na 11g/dl u akutnom koronarnom sindromu (nestabilna angina, infarkt miokarda) smanjila rizik od kardiovaskularnog mortaliteta.</li> </ul>
<b>Neophodna hitna preoperativna korekcija anemije</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preporuke se uglavnom odnose na perioperativnu korekciju anemije. TSF se generalno ne preporučuju u zdravoj populaciji ako je Hb<math>\geq</math>10g/l, a anemiju treba korigovati ako je Hb &lt;7g/dl.</li> <li>• Ako je koncentracija Hb &lt;7g/dl, a pacijent je stabilan preporučuje se dati dvije doze eritrocita i dalje pratiti pacijentov klinički status i nivo Hb</li> <li>• Visoko rizični pacijenti (&gt;65 god. i/ili s kardiovaskularnom ili respiratornom bolešću) mogu slabije tolerisati anemiju, pa se njima može dati TSF već kod vrijednosti Hb od 8g/dl.</li> <li>• Za vrijednosti Hb između 7 i 10g/dl nema jasnih preporuka o davanju TSF.</li> </ul>

**Simptomi i znakovi anemije prisutni kod pacijenata kod kojih je ESA terapija neefikasna (aplazija koštane srži, hemoglobinopatije, rezistencija na ESA)**

- Pacijenti sa hroničnom anemijom (npr. aplazija koštane srži) mogu biti ovisni od TSF mjesecima, pa i godinama, što može dovesti do deponovanja gvožđa u organizmu.
- Oko 200 mg gvožđa se unese jednom dozom TSF.
- Hemosideroza može dovesti do oštećenja organa kad se u organizmu nakupi 15-20g gvožđa, što se obično dešava nakon primjene 75-100 doza krvi
- Primjena TSF i posljedice su mnogo kompleksnije kod pacijenata s urođenim hemolitičkim anemijama.

**Prisustvo znakova i simptoma anemije kod pacijenata kod kojih je rizik od primjene ESA terapije veći od dobiti**

- Treba biti vrlo obazriv s uvođenjem ESA terapije kod pacijenata s aktivnim malignitetom, malignitetom u istoriji bolesti ili prethodnim moždanim udarom.

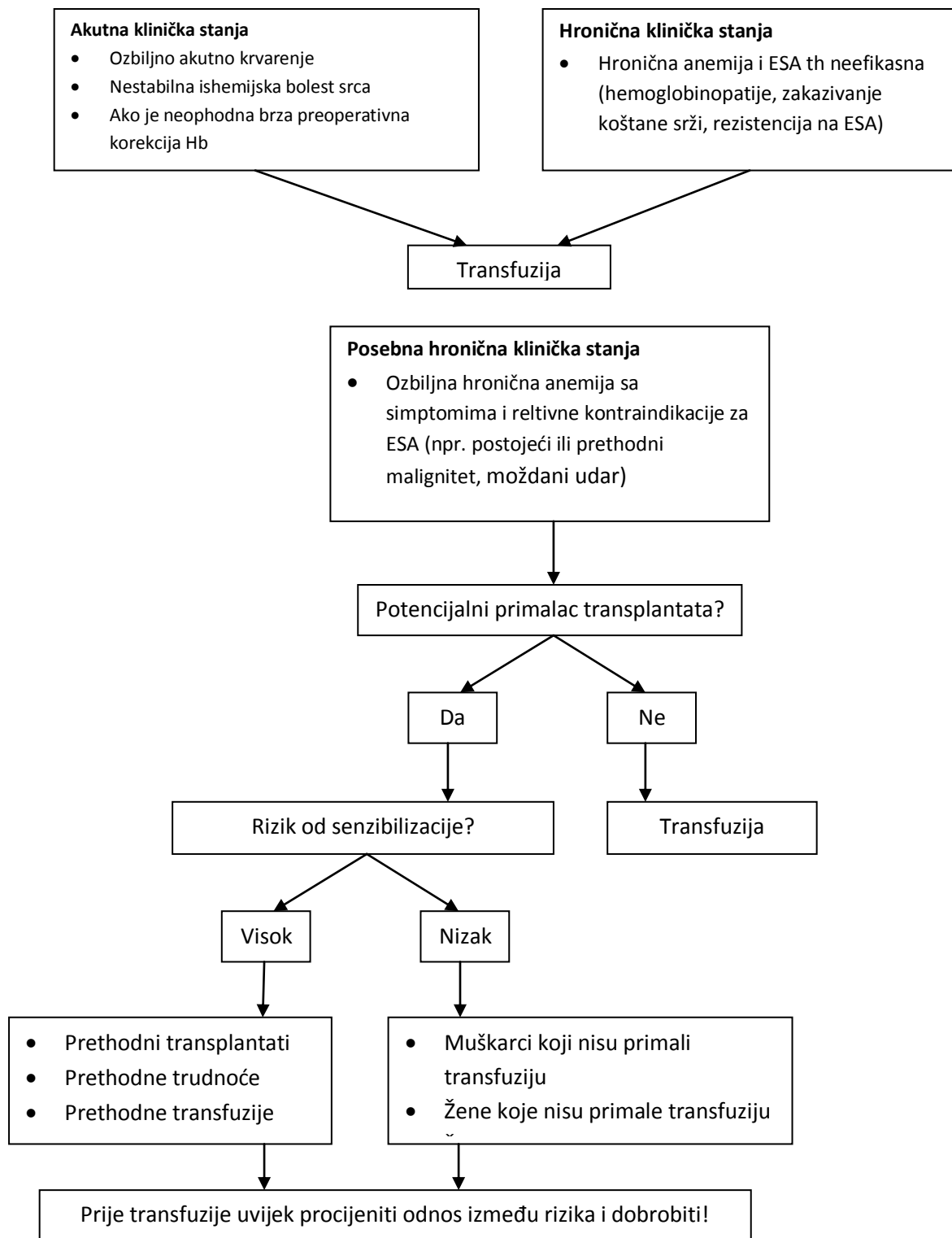
#### **Smjernice glase:**

- 4.1.1: U liječenju anemije u HBB, preporučuje se, ako je to ikako moguće, izbjegavati TSF da bi se minimizirao svaki rizik vezan za njihovu primjenu.(1B)
- 4.1.2: Kod pacijenata koji su kandidati za transplantaciju posebno se preporučuje, ako je to ikako moguće, izbjegavati TSF zbog smanjenja rizika od senzibilizacije
- 4.1.3: U liječenju anemije u HBB preporučuje se da dobrobit od davanja TSF nadmašuje potencijalne rizike kod pacijenata kod kojih je (2C):
- ESA terapija je neefikasna (npr. hemoglobinopatije, aplazija koštane srži, ESA rezistencija)
  - Rizik od primjene ESA terapije može nadmašiti njihovu dobrobit (npr. malignitet u istoriji bolesti ili u trenutku uvođenja terapije, CVI u istoriji bolesti)
- 4.1.4: Preporučuje se da odluka o liječenju anemije u HBB davanjem TSF ne bazira samo na određenom nivou Hb, već treba da bude potkrijepljena i prisustvom simptoma uzrokovanih anemijom.(2C)

#### **URGENTNO TRETIRANJE ANEMIJE U HBB**

- 4.2: U hitnim stanjima preporučuje se da dobrobit od davanja TSF nadmašuje potencijalne rizike za pacijente, što uključuje(2C):
- Kad je potrebno hitno korigovati anemiju zbog stabilizovanja pacijentovog opšteg stanja (npr. akutna hemoragija, nestabilna koronarna bolest)
  - Kad je potrebna značajna korekcija anemije preoperativno

## Algoritam za primjenu transfuzija krvi u liječenju anemije u HBB



## Reference:

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, U: Kidney International Supplements (2012) 2, 331–335;
2. 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.
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.
10. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011–1023.
11. 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.
12. Ross RP, McCrea JB, Besarab A. Erythropoietin response to blood loss in hemodialysis patients in blunted but preserved. *ASAIO J* 1994; 40M880–M885.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

16. Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post erythropoietin era. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 292–299.
17. 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.
18. Barany P, Eriksson LC, Hultcrantz R et al. Serum ferritin and tissue iron in anemic dialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23: 273–276.
19. Blumberg AB, Marti HR, Graber CG. Serum ferritin and bone marrow iron in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *JAMA* 1983; 250: 3317–3319.
20. 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.
21. Mirahmadi KS, Paul WL, Winer RL et al. Serum ferritin level. Determinant of iron requirement in hemodialysis patients. *JAMA* 1977; 238: 601–603.
22. Tessitore N, Girelli D, Campostrini N et al. Hepcidin is not useful as a biomarker for iron needs in haemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3996–4002.
23. 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.
24. Galloway M, Rushworth L. Red cell or serum folate? Results from the National Pathology Alliance benchmarking review. *J Clin Pathol* 2003;56: 924–926.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Sunder-Plassmann G, Horl WH. Importance of iron supply for erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2070–2076.
29. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 319–333.
30. Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ et al. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2654–2657.

31. 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.

32. 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