

Ghiduri de practică medicală

Anemia secundară Boli Cronice de Rinichi

2008

© Societatea Română de Nefrologie
Ghiduri de practică medicală
Anemia secundară Bolii Cronice de Rinichi

Editura **CURTEA VECHE**

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Anemia secundară Bolii Cronice de Rinichi / Prof. Dr.
Gabriel Mircescu, Prof. Dr. Adrian Covic - București:
Curtea Veche, 2008
ISBN 978-973-9467-97-1

I. Covic, Adrian

616.61:616.155.194

Tipar realizat de **ARTPRINT**
Str Sulina nr 26, București
Tel/Fax 021 336 0143

Membrii Grupului de lucru pentru redactarea ghidului

Prof Dr Gabriel Mircescu
Prof Dr Adrian Covic
Prof Dr Gheorghe Gluhovschi
Prof Dr Eugen Moșă
Conf Dr Adalbert Schiller
Dr Cristian Serafinceanu
Dr Aurel Bizo
Dr Liliana Gârneață
Dr Paul Gusbeth Tatomir

Membrii Grupului de experți ai ghidului

Prof Dr Maria Covic
Prof Dr Mirela Gherman Căprioară
Prof Dr Alexandru Ciocâlteu

Membrii Comitetului Director al Societății Române de Nefrologie

Adrian Covic
Gabriel Mircescu
Ovidiu Golea
Mirela Gherman Căprioară
Adalbert Schiller
Eugen Moșă
Liliana Gârneață
Constantin Verzan
Maria Covic
Paul Gusbeth Tatomir
Cristian Serafinceanu
Dan Vlădușiu
Gheorghe Gluhovschi
Aurel Bizo
Ioan Pașiu
Dimitrie Capoș
Cornel Rusan
Costel Spânu

CUPRINS

I. EVALUAREA ANEMIEI RENALE 1

Inițierea evaluării anemiei renale **1**

Evaluarea pentru inițierea tratamentului **1**

Stabilirea cauzei anemiei **2**

II. OBIECTIVELE TRATAMENTULUI 3

Pinta tratamentului anemiei renale **3**

III. EVALUAREA ȘI CORECTAREA DEFICITULUI DE FIER 4

Evaluarea și optimizarea depozitelor de fier **4**

Frecvența evaluării metabolismului fierului **5**

Administrarea suplimentelor de fier **6**

Monitorizarea răspunsului la administrarea de fier **9**

Efecte adverse ale administrării fierului parenteral. Toxicitatea fierului **9**

IV. TRATAMENTUL CU AGENȚI STIMULATORI

AI ERITROPOIEZEI 11

Inițierea tratamentului cu agenți stimulatori ai eritropoiezei **11**

Calea de administrare a agenților stimulatori ai eritropoiezei **11**

Frecvența administrării agenților stimulatori ai eritropoiezei **12**

Doza inițială de agenți stimulatori ai eritropoiezei **13**

Monitorizarea hemoglobinei în timpul tratamentului cu agenți stimulatori ai eritropoiezei **13**

Titrarea dozei de agenți stimulatori ai eritropoiezei **14**

Administrarea ASE perioperator, în cursul bolilor intercurrente și după transplantare **16**

| | |
|--|----|
| V. ABORDAREA BOLNAVILOR CU RĂSPUNS INADECVAT LA TRATAMENTUL CU AGENȚI STIMULATORI AI ERITROPOIEZEI | 17 |
| Cauze de răspuns inadecvat la agenții stimulatori ai eritropoiezei | 17 |
| Abordarea bolnavilor cu rezistență la agenții stimulatori ai eritropoiezei | 18 |
| Transfuziile cu sânge | 18 |
| VI. EFECTE ADVERSE ALE TRATAMENTULUI CU AGENȚI STIMULATORI AI ERITROPOIEZEI | 19 |
| Hipertensiunea arterială | 19 |
| Tromboza căii de abord | 19 |
| Anemia aplazică asociată epoietinum | 20 |
| Stimularea creșterii tumorale | 21 |
| Scăderea numărului trombocitelor din sânge | 22 |
| VII. OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI ANEMIEI RENALE FOLOSIND TERAPIA ADJUVANTĂ | 23 |
| Vitaminele E, C, B12 și acidul folic | 23 |
| Carnitina | 23 |
| Androgenii | 24 |
| Glutathionul redus și alți agenți anti-oxidanți | 24 |
| Ameliorarea stării de nutriție | 24 |
| Anexa 1. Algoritm de abordare a anemiei renale | 25 |
| Anexa 2. Preparate de fier | 26 |
| Anexa 3. Agenți stimulatori ai eritropoiezei | 28 |
| Bibliografie selectivă | 29 |

DEFINIREA GRADELOR UTILIZATE ÎN GHIDURILE DE PRACTICĂ MEDICALĂ

[Grad A]

Situații în care există dovezi științifice (analiza primară a cel puțin unui studiu prospectiv, randomizat, controlat, cu un număr de subiecți suficient de mare și un *end-point* clinic relevant) că indicația diagnostică sau terapeutică este utilă, respectiv eficientă.

[Grad B]

Situații în care există dovezi științifice (analiza secundară a unor studii prospective, randomizate, controlate, cu un număr de subiecți suficient de mare sau analiza primară a unor studii caz-control de înaltă calitate sau studii randomizate cu un număr mai mic de pacienți) că indicația diagnostică sau terapeutică este utilă, respectiv eficientă.

[Grad C]

Situații în care există dovezi științifice (studii observaționale sau modele experimentale de boli renale) că indicația diagnostică sau terapeutică este utilă, respectiv eficientă.

I. EVALUAREA ANEMIEI RENALE

Recomandarea 1: Inițierea evaluării anemiei [1,2]

Bolnavii cu Boală cronică de rinichi trebuie evaluați pentru inițierea tratamentului anemiei (**Anexa 1**) atunci când:

- Hb<11g/dL; Ht<33% [**Grad B**].

Recomandarea 2: Evaluarea pentru inițierea tratamentului [1-3]

Include:

1. Examen clinic pentru a determina existența:
 - unor posibile cauze ale anemiei: deficit de fier (de exemplu, prin sângerări pe cale digestivă sau genitală, aport scăzut de fier etc.), inflamație, malnutriție, hiperparatiroidism, carență de vitamină B12 sau/și acid folic, dializă inadecvată, hipotiroidism, hemoglobinopatii;
 - răsunsetului clinic al anemiei [**Grad B**].
2. Determinări de laborator obligatorii, înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu agenți stimulatori ai eritropoezei (ASE):
 - Concentrația hemoglobinei;
 - Indici eritrocitari (volum eritrocitar mediu, hemoglobină eritrocitară medie);
 - Frotiu de sânge periferic;
 - Numărarea reticulocitelor (autoanalizor standardizat);
 - Concentrația serică a feritinei, pentru evaluarea depozitelor de fier;
 - Procentul hematiilor hipocrome (determinare automată) sau indicele de saturare a transferinei (determinări repetate, când nu poate fi evaluat procentul hematiilor hipocrome), pentru evaluarea aprovizionării cu fier a eritropoezei;
 - Proteina C reactivă (determinare cantitativă) [**Grad B**].
3. La nevoie, pentru diagnosticul anemiei, mai pot fi necesare:
 - Formulă leucocitară;
 - Puncție medulară;

Anemia secundară bolii cronice de rinichi

- Dozări ale vitaminei B12 (ser) și acidului folic (eritrocite);
- Teste pentru hemoliză (haptoglobină, LDH, bilirubină, test Coombs etc);
- Electroforeza hemoglobinei;
- Electroforeza proteinelor serice și/sau urinare;
- Dozarea aluminiului seric;
- Evaluarea pierderilor de sânge pe cale gastro-intestinală [Grad B].

Recomandarea 3: Stabilirea cauzei anemiei [1-3]

Cauza cea mai probabilă a anemiei este deficitul de eritropoietină, dacă investigațiile nu au evidențiat alte cauze ale anemiei (vezi **Recomandarea 2**) [Grad B].

Determinarea nivelului seric al eritropoietinei endogene nu este necesară [1] [Grad B].

II. OBIECTIVELE TRATAMENTULUI

Recomandarea 4: Pinta tratamentului anemiei renale [1-5]

1. Peste 85% dintre bolnavii tratați într-un centru trebuie să aibă niveluri ale Hb mai mari de 10,5g/dL (Ht > 30%) **[Grad B]**;
2. De aceea, concentrațiile țintă individuale ale hemoglobinei trebuie să fie de 11g/dL **[Grad B]**.
3. Nu este indicat ca bolnavii tratați cu ASE să aibă valori ale Hb peste 12 g/dL, iar la acești bolnavi niveluri de peste 13 g/dL sunt contraindicate [4]**[Grad B]**.
4. La unele categorii de bolnavi, în funcție de factorii de co-morbiditate, pot fi necesare alte valori țintă ale hemoglobinei:
 - bolnavilor cu boli cardio-vasculare tratați cu ASE nu le sunt recomandate valori normale ale hemoglobinei. Valorile țintă acceptate sunt de 11-12 g/dL, dacă simptomatologia severă (angina pectorală) nu impune altele **[Grad B]**;
 - bolnavilor homozigoși cu siclemie le sunt indicate valori țintă de 7-9g/dL ale hemoglobinei totale (HbF+HbS) **[Grad B]**;
 - în cazul bolnavilor cu diabet zaharat, al celor care asociază boală vasculară periferică sau al celor cu boli pulmonare cu hipoxemie, nu există date care să susțină că valorile țintă definite mai sus sunt cele optime. Până la realizarea de studii controlate, este prudent de a recomanda pentru tratamentul cu ASE valori țintă individuale de 11-12g/dL **[Grad B]**.
5. Valorile țintă ale hemoglobinei enunțate pentru tratamentul cu agenți stimulatori ai eritropoiezei nu trebuie folosite pentru indicarea perfuziilor cu masă eritrocitară [1-3] **[Grad A]**.

III. EVALUAREA ^a I CORECTAREA DEFICITULUI DE FIER**Recomandarea 5: Evaluarea ^oi optimizarea depozitelor de fier
[1-6]**

1. Bolnavii cu Boală cronică de rinichi trebuie să aibă un echilibru optim al fierului, astfel încât să dispună de suficient fier pentru a obține ^oi menține o concentrație de cel puțin 11g/dL a hemoglobinei (Ht mai mare de 32%) [**Grad B**].
2. Pentru a menține această țintă a concentrației hemoglobinei, trebuie administrat suficient fier pentru ca cel puțin 80% dintre bolnavii din unitate să atingă, simultan, următoarele obiective:
 - feritina serică peste 100 micrograme/L;
 - indicele de saturare a transferinei peste 20% (procentul hematiilor hipocrome sub 2,5% (sau) [**Grad B**].
3. În practică, atingerea acestor niveluri medii în întreaga populație tratată impune obținerea următoarelor concentrații optime individuale:
 - feritină serică mai mare de 200 micrograme/L [3-6];
 - indice de saturare a transferinei 30-40% (procent al hematiilor hipocrome mai mic de 2,5%) [**Grad B**].
4. La bolnavii la care:
 - Hb <11g/dL, de^oi indicele de saturare a transferinei este peste 20% (procentul hematiilor hipocrome sub 2,5%) ^oi feritina serică este mai mare de 100 micrograme/L

sau

 - menținerea Hb țință necesită doze mai mari de ASE decât cele uzualetrebuie investigate:
 - hemoragiile oculte;
 - concentrația proteinei C reactive.
 - Dacă ambele sunt negative sau în limite normale, doza de agent stimulator al eritropoiezei trebuie crescută cu 25%;
5. Dacă indicele de saturare a transferinei este sub 20% (procentul hematiilor hipocrome peste 2,5%), trebuie administrat fier intravenos, 1000mg în 6-10 săptămâni [**GradB**].

Când nu pot fi determinate nici indicele de saturare a transferinei, nici procentul hematiilor hipocrome, trebuie evaluată dinamica Hb după administrarea intravenoasă a 1000 mg fier [**Grad B**].

6. Dacă indicele de saturare a transferinei crește peste 50% (procentul hematiilor hipocrome scade sub 2,5%) și/sau feritina serică crește peste 700 micrograme/L sub tratament cu fier, este puțin probabil ca terapia marțială să determine creșterea suplimentară a hemoglobinei sau reducerea dozei de ASE [**Grad B**].

Recomandarea 6: Frecvența evaluării metabolismului fierului [1-3,5,7]

În cursul tratamentului cu ASE, echilibrul fierului (depozitele de fier și fierul disponibil pentru eritropoieză) trebuie strict monitorizat [**Grad B**].

1. În cursul tratamentului cu ASE trebuie investigate periodic:
 - depozitele de fier, prin determinarea feritinei serice și
 - cantitatea de fier disponibilă eritropoiezei, prin determinarea procentului hematiilor hipocrome sau a indicelui de saturare a transferinei [**Grad B**].(vezi **Recomandarea 2 pct. 1**; **Recomandarea 5**).
2. La bolnavii care au Hb stabilă fără tratament cu ASE, cu indice de saturare a transferinei mai mare de 20% (procent al eritrocitelor hipocrome mai mic de 10%) și feritina serică peste 100 micrograme/L, depozitele de fier trebuie determinate la fiecare 6 luni. Reducerea Hb sau și scăderea volumului corpuscular mediu impun evaluarea mai frecventă [**Grad B**].
3. La inițierea tratamentului cu ASE și după creșteri ale dozei de ASE, indicele de saturare a transferinei (procentul hematiilor hipocrome) și nivelurile serice ale feritinei trebuie determinate la 6 săptămâni la bolnavii care nu sunt tratați cu fier intravenos și la 3 luni la bolnavii tratați cu fier intravenos, până ce nivelul țintă al Hb a fost atins [**Grad B**].
4. După atingerea nivelului țintă pentru Hb, indicele de saturare a transferinei (procentul hematiilor hipocrome) și feritina serică trebuie determinate la fiecare 6 luni [**Grad B**].

Anemia secundară bolii cronice de rinichi

5. Administrarea intravenoasă de fier (dacă doza individuală de fier este de peste 100 mg) trebuie întreruptă cu cel puțin o săptămână înaintea evaluării metabolismului fierului **[Grad B]**.
6. Pentru prevenirea efectelor adverse ale terapiei marțiale, trebuie evitate creșterile persistente ale:
 - indicelui de saturare a transferinei peste 50%
 - feritinemiei peste 700 micrograme/L [3,5,7-9] **[Grad B]**.

Recomandarea 7: Administrarea suplimentelor de fier (Anexa 2) [1-3,5,7-17]

1. Suplimentele de fier trebuie administrate pentru a preveni carența de fier și pentru a menține depozite adecvate de fier, astfel încât bolnavii cu Boală cronică de rinichi să poată atinge și menține concentrații individuale ale Hb mai mari de 11g/dL, cu sau fără tratament cu ASE **[Grad B]**.
2. La bolnavii hemodializați, refacerea depozitelor de fier va fi realizată de preferință prin administrarea fierului pe cale intravenoasă, deoarece administrarea orală este eficientă la foarte puțini dintre aceștia **[Grad A]**.
La bolnavii dializați peritoneal, fierul poate fi administrat pe cale orală, deoarece pierderea de sânge și gradul anemiei sunt mai puțin severe decât la bolnavii hemodializați **[Grad B]**. De altfel, la acești bolnavi administrarea intravenoasă a fierului este dificil de realizat practic.
La bolnavii cu BCR încă nedializați, suplimentarea cu fier poate fi inițiată pe cale orală **[Grad B]**. Trebuie însă menționat că administrarea orală a fierului este greu tolerată digestiv; mai mult, în majoritatea cazurilor, terapia marțială orală nu determină atingerea echilibrului optim al fierului pentru eritropoieză, mai ales dacă bolnavii primesc și ASE [5,6,17] **[Grad C]**. De aceea, cei mai mulți dintre bolnavii cu BCR în stadii predialitice, în special cei tratați cu ASE, necesită suplimentare cu fier pe cale intravenoasă [10-15] **[Grad B]**.
3. Cei mai mulți dintre bolnavii hemodializați necesită cel puțin o doză de fier intravenos la două săptămâni pentru a atinge sau

- menține niveluri ale Hb mai mari de 11g/dL (Ht mai mare de 33%) [**Grad B**]. Fierul trebuie administrat intravenos, lent, în ultimele 2 ore ale sesiunii HD.
4. Dacă nivelurile serice ale feritinei sunt mai mari de 100 micrograme/L și indicele de saturare a transferinei este mai mare de 20% (procentul hematiilor hipocrome mai mic de 10%), cei mai mulți dintre bolnavi pot atinge valori ale Hb mai mari de 11g/dL (Ht peste 33%) [**Grad B**].
 5. Un număr mic dintre bolnavi pot avea valori serice crescute ale feritinei din cauza inflamației sau a bolilor hepatice, dar fără a avea depozite de fier corespunzătoare. În absența infecției, acești bolnavi pot necesita doze mici de fier, chiar dacă feritina serică este crescută, dar cu monitorizare frecventă a metabolismului fierului, orientat și de dinamica valorilor Hb și a dozelor de ASE [**Grad C**].
 6. În cazul bolnavilor cu valori ale feritinei serice mai mari de 700 micrograme/L și indice de saturare a transferinei de peste 50%, tratamentul intravenos cu fier trebuie întrerupt pentru un interval de până la 3 luni, atât timp cât nu există semne ale deficitului funcțional de fier (procentul hematiilor hipocrome mai mare de 10% sau indice de saturare a transferinei mai mic 20%). La sfârșitul acestui interval, trebuie reevaluați parametrii metabolismului fierului, înainte de a relua terapia marșală parenterală [**Grad C**].
 7. Tratamentul intravenos cu fier poate fi reluat când feritinemia a scăzut sub 700 micrograme/L și indicele de saturare a transferinei sub 50% (procentul hematiilor hipocrome a crescut peste 10%), dar cu doze reduse la 1/4 - 1/2 din doza inițială [**Grad B**].
 8. Odată ce au fost obținute valorile optime ale Hb și ale depozitelor de fier, doza de întreținere necesară bolnavilor hemodializați este, cel mai frecvent, 25-100 mg/săptămână [**Grad B**]. Această doză săptămânală de fier trebuie să asigure menținerea nivelurilor optime ale parametrilor metabolismului fierului și încadrarea hemoglobinei în valorile țintă.
 9. Administrarea orală a fierului este inutilă la bolnavii dializați cronic tratați parenteral cu fier, deoarece absorbția fierului devine neglijabilă atunci când feritina serică depășește valoarea normală [**Grad B**].

**Anemia secundară
bolii cronice de rinichi**

10. Bolnavilor tratați prin DPCA li se poate administra fier pe cale orală (săruri feroase) în doze de 200 mg fier elemental/zi la adult (3 prize sau 1 singură priză nocturnă, pe stomacul gol) sau de 2-3mg/kg/zi la copil (2-3 prize, la distanță de alimente sau alte medicamente) **[Grad B]**.
11. La unii bolnavi tratați prin DPCA, mai ales dacă primesc ASE, nu va fi posibilă menținerea fierului din depozite la un nivel adecvat prin tratament pe cale orală cu fier. În aceste cazuri, este necesar fier administrat pe cale intravenoasă, lent (30-120 min.), folosind vene care nu vor fi utilizate pentru abordul vascular pentru hemodializă **[Grad B]**.
12. La bolnavii cu BCR încă nedializați, suplimentarea cu fier poate fi inițiată pe cale orală (săruri feroase), în doză de 200 mg fier elemental/zi la adult (3 prize sau 1 singură priză nocturnă, pe stomacul gol) sau de 2-3 mg/kg/zi la copil (2-3 prize, la distanță de alimente sau alte medicamente) **[Grad B]**.
13. Bolnavii cu BCR care nu tolerează digestiv fierul și cei la care administrarea orară a fierului nu determină atingerea nivelului optim al echilibrului fierului pentru eritropoieză vor primi fier pe cale intravenoasă [5,6,17] **[Grad C]**.
14. La bolnavii cu BCR încă nedializați, mai ales dacă primesc ASE, nu va fi posibilă menținerea echilibrului fierului prin tratament pe cale orală cu fier [5,7,17]. În aceste cazuri este necesar fier administrat pe cale intravenoasă, lent (30 min - 2 ore), folosind vene care nu vor fi utilizate pentru abordul vascular pentru hemodializă, 1000 mg în 6-10 săptămâni [10-15] **[Grad B]**.
15. Regimul optim de administrare a fierului intravenos nu este încă definit **[Grad C]**. Alegerea schemei trebuie să ia în considerare metoda de tratament substitutiv:
 - Hemodializa permite administrarea comodă intravenoasă a fierului, în doze mari la intervale mai lungi sau în doze mici la fiecare oedință de hemodializă **[Grad A]**. Deși administrarea dozelor mici determină aparent un răspuns superior și este mai ieftină, ea pare asociată unui risc mai mare de infecții **[Grad B]**. Doza optimă de fier intravenos este de 25-150 mg/săptămână în primele 6 luni de tratament cu ASE **[Grad B]**.

- La bolnavii dializați peritoneal și la cei încă nedializați, fierul poate fi administrat intravenos numai în doze mari la intervale mai lungi [**Grad B**].

Recomandarea 8: Monitorizarea răspunsului la administrarea de fier [1-3,5,7-17]

1. În faza inițială a tratamentului, creșterea numărului de reticulocite la 7-10 zile de la administrare indică imediat stimularea activității eritropoietice. Scăderea procentului hematiilor hipocrome (și mai ales a procentului reticulocitelor hipocrome) reflectă creșterea cantității de fier disponibil pentru eritropoieză [**Grad B**].
2. După inițierea tratamentului, creșterea constantă a feritinemiei indică fixarea unei cantități semnificative de fier în depozite. Niveluri ale feritinei serice de 100-200 micrograme/L permit, cu mare probabilitate, o eritropoieză normală [**Grad B**].

Recomandarea 9: Efecte adverse ale administrării fierului parenteral. Toxicitatea fierului [8,15-17]

1. Administrarea parenterală a fierului poate determina o serie de reacții adverse [**Grad B**]:
 - Reacții vasoactive - pot apărea după administrarea oricăruia dintre preparate. Sunt determinate de fierul liber și favorizate de administrarea rapidă a dozelor mari.
 - Dureri abdominale și lombare înalte - au fost raportate mai ales după injectarea gluconatului de fier.
 - Reacții anafilactice - au fost înregistrate după injectarea fierului dextran, declanșate de anticorpii anti-dextran preformați. De aceea, administrarea intravenoasă a fierului dextran cu masă moleculară mare nu este recomandată. În cazul utilizării acestui preparat, este necesară efectuarea unei doze test (singurul preparat pentru care este indicată testare prealabilă).
2. Toxicitatea potențială a fierului în administrarea parenterală este nedemonstrată încă [8,15-17] [**Grad B**]:
 - Depunerea tisulară a fierului cu leziuni consecutive este posibilă. Nu există studii care să demonstreze existența vreunei relații între nivelurile serice ale feritinei și leziunile tisulare.

**Anemia secundară
bolii cronice de rinichi**

- Valorile de siguranță par a fi între 500-800 micrograme/L.
- Excesul de ioni de fier crește formarea radicalilor hidroxil liberi, cu accentuarea stresului oxidativ la bolnavi cu ateroscleroză, boli inflamatorii, diabet zaharat, hepatite cronice, dar consecințe clinice nu au fost demonstrate.
 - Stimularea inflamației și a stresului oxidativ după administrarea intravenoasă a fierului poate determina leziuni renale (nefrotoxicitate raportată numai în studii experimentale), cu posibila accelerare a degradării funcționale renale. De aceea, folosirea fierului intravenos nu este indicată bolnavilor cu afecțiuni renale cu inflamație activă.
 - Unele studii sugerează creșterea incidenței și severității infecțiilor după tratament intravenos cu fier, dar acest aspect este controversat încă. Până la clarificare, nu este indicată administrarea parenterală a fierului bolnavilor cu infecții [Grad C].

IV. TRATAMENTUL CU AGENȚI STIMULATORI AI ERITROPOIEZEI

Recomandarea 10: Inițierea tratamentului cu agenți stimulatori ai eritropoiezei (Anexa 3) [1-5,7,18-20]

1. Tratamentul cu agenți stimulatori ai eritropoiezei (ASE) nu este necesar la toți bolnavii cu Boală cronică de rinichi, mai ales dacă sunt bine dializați, au depozite de fier și stare de nutriție corespunzătoare. Astfel, aproximativ 20% dintre bolnavii hemodializați, 40% dintre cei dializați peritoneal și 70% dintre cei nedializați mențin hemoglobină mai mare de 10,5 g/dL și Ht peste 30% fără tratament cu ASE [1,2,20] **[Grad B]**.
2. La bolnavii care au Hb mai mică de 11 g/dL la determinări repetate și nu au alte cauze ale anemiei este luată în discuție inițierea tratamentului cu ASE. Decizia de inițiere trebuie individualizată în funcție de impactul clinic al anemiei **[Grad A]**.

Recomandarea 11: Calea de administrare a agenților stimulatori ai eritropoiezei (Anexa 3) [1-5,7,18-19]

1. Agenți stimulatori ai eritropoiezei pot fi administrați atât pe cale subcutanată cât și pe cale intravenoasă **[Grad B]**.
2. Atunci când administrarea este subcutanată, locul injecției trebuie schimbat după fiecare injectare **[Grad A]**.
3. Bolnavii care folosesc calea subcutanată trebuie încurajați să-și autoadministreze ASE **[Grad B]**.
4. În unele situații, epoetinum poate fi administrat intraperitoneal (copii dializați peritoneal, la care nu este posibilă folosirea celorlalte căi) [1] **[Grad B]**. Folosirea de rutină a acestei căi nu este recomandată, având în vedere biodisponibilitatea mică a ASE după administrare intraperitoneală [18] **[Grad B]**.
La bolnavii hemodializați, deși calea intravenoasă de administrare este mai comodă, calea subcutanată permite reducerea cu 10-20% a necesarului de epoetinum [18] **[Grad A]**.
5. La bolnavii cu BCR încă nedializați și la cei tratați prin dializă peritoneală, se recomandă administrarea ASE pe cale subcutanată, deoarece este mai comodă, mai ales în autoadministrare **[Grad B]**.

În aceste cazuri, administrarea intravenoasă este recomandată la indicația medicului, în prezența leziunilor dermatologice, a obezității etc.

Recomandarea 12: Frecvența administrării agenților stimulatori ai eritropoiezei (Anexa 3) [1,5,7,18-20,24-26]

Frecvența optimă a administrării ASE depinde de preparatul folosit, doza și calea de administrare, de faza terapeutică, precum și de metoda de tratament substitutiv **[Grad A]**.

1. La bolnavii hemodializați care primesc epoetinum intravenos, este recomandată administrarea de trei ori pe săptămână, atât în faza de atac, cât și în cea de întreținere. Administrarea intravenoasă o dată pe săptămână a epoetinum nu s-a dovedit eficientă [2,7] **[Grad A]**.
2. La bolnavii hemodializați care primesc epoetinum subcutanat, administrarea se poate face de două sau de trei ori pe săptămână **[Grad A]**.
3. La bolnavii dializați stabili, aflați în tratament de întreținere al anemiei și care au un echilibru optim al fierului, administrarea epoetinum se poate face o dată pe săptămână **[Grad B]** sau o dată la 2 săptămâni [21-23] **[Grad C]**.
4. La bolnavii cu BCR nedializați, cei tratați prin DPCA și cei transplantați, este recomandată administrarea ASE subcutanat, de trei ori pe săptămână în faza de atac și o dată pe săptămână în faza de întreținere a tratamentului **[Grad B]**.
5. Darbepoetinum poate fi administrat o dată pe săptămână intravenos sau subcutanat la bolnavii hemodializați și o dată pe săptămână subcutanat la bolnavii predializați, la dializați peritoneal și la transplantați, în faza de atac a tratamentului **[Grad A]**.
6. Darbepoetinum poate fi administrat o dată la 2-4 săptămâni, atât subcutanat cât și intravenos, în faza de întreținere [18,19] **[Grad B]**.
7. Darbepoetinum poate fi administrat o dată la două săptămâni, subcutanat sau intravenos, la bolnavii care primeau anterior epoetinum subcutanat o dată pe săptămână [18,19] **[Grad B]**.
8. Preparatul metoxi-poli(etilen-glicol)-epoetinum beta (Activatorul Continu al Receptorilor pentru Eritropoietină) poate fi adminis-

trat intravenos sau subcutanat atât la bolnavii dializați cât și la cei cu Boală cronică de rinichi încă nedializați. În faza de atac, este recomandată administrarea o dată la două săptămâni, iar în cea de întreținere o dată pe lună [24,25] **[Grad B]**.

9. Metoxi-poli(etilen-glicol)-epoetinum beta poate fi administrat o dată pe lună bolnavilor tratați cu epoetinum sau darbepoetinum, indiferent de frecvența anterioară a administrării **[Grad B]**.

Recomandarea 13: Doza inițială de agenți stimulatori ai eritropoezei [1-3,5,7,18,19,24-26]

Informațiile privind agenții stimulatori ai eritropoezei, calea și frecvența administrării acestora sunt sintetizate în **Anexa 3 [Grad B]**.

1. Doza inițială de epoetinum trebuie să fie de 50-150 UI/kg pe săptămână (4000-10000 UI/săptămână), în funcție de masa corporală fără edeme, doza totală necesară și de necesitatea de a folosi întreaga fiolă **[Grad B]**.
2. Pentru darbepoetinum, se recomandă inițierea tratamentului cu doza de 0,45 micrograme/kg pe săptămână [3,5,18-19] **[Grad B]**.
3. Doza inițială de metoxi-poli(etilen-glicol)-epoetinum beta este de 0.6 microg/kg o dată la două săptămâni, în funcție de masa corporală fără edeme [24-26] **[Grad B]**.
4. Doze mai mari sunt necesare bolnavilor cu anemie severă (Hb sub 8g/dL) și la cei cu afecțiuni care agravează anemia (de exemplu, diabet zaharat, afecțiuni acute impunând spitalizarea) **[Grad A]**.
5. În perioada de stabilire a dozei individuale a fiecărui bolnav, titrarea se realizează prin creșterea sau scăderea progresivă a concentrației dintre prizele săptămânale cu 25% **[Grad B]**.
6. Copiii sub 5 ani pot necesita doze mai mari de ASE (epoetinum 300 UI/kg) decât copiii mai mari sau decât adulții **[Grad B]**.

Recomandarea 14: Monitorizarea hemoglobinei în timpul tratamentului cu agenți stimulatori ai eritropoezei [1-3,5,7]

1. Concentrația Hb trebuie măsurată la fiecare 2-3 săptămâni, atât la inițierea tratamentului cât și după creșterea/scăderea dozei, până se stabilizează valorile Hb și doza **[Grad B]**.

2. După stabilizarea Hb °i a dozei, monitorizarea Hb se face la 4-6 săptămâni, dacă nu apar afecțiuni intercurrente care pot influența nivelul Hb **[Grad B]**.

Recomandarea 15: Titrarea dozei de agenți stimulatori ai eritropoiezei [1-3,5,7,18,19]

1. Dacă după 2-4 săptămâni de la inițierea tratamentului cu agenți stimulatori ai eritropoiezei sau după modificarea dozei, creșterea Hb este mai mică de 0,7g/dL (creșterea Ht mai mică de 2%), doza de ASE trebuie crescută cu 25% **[Grad B]**.
2. Dacă după inițierea terapiei sau după creșterea dozei, rata de creștere a Hb depășește 2,5 g/dL pe lună (cea a Ht depășește 8% pe lună) sau dacă nivelul Hb depășește ținta, doza săptămânală de ASE trebuie redusă cu 25% **[Grad B]**.
3. Doza obișnuită folosită în tratamentul de întreținere este, în medie, sub 125UI/kg/săptămână pentru epoetinum, sub 0,4 microg/kg/săptămână pentru darbepoetinum °i sub 200 microg/lună pentru metoxi-poli(etilen-glicol)-epoetinum beta **[Grad B]**.
Cele mai mici doze eficiente pentru epoetinum sunt, probabil, de aproximativ 50 UI/kg pe săptămână; 90% din bolnavi primesc mai puțin de 300 UI/kg pe săptămână **[Grad B]**.
4. La trecerea de la administrarea epoetinum la darbepoetinum, doza de darbepoetinum trebuie stabilită având în vedere că 200 UI epoetinum echivalează cu 1 microgram darbepoetinum **[Grad B]**.
5. Calculul dozei de darbepoetinum se realizează astfel:
 - se calculează doza săptămânală de epoetinum în UI;
 - se împarte doza săptămânală de epoetinum la 200 °i se obține doza săptămânală de darbepoetinum, în micrograme;
 - în cazul administrării în săptămână alternativă, doza per administrare se obține înmulțind cu 2 doza săptămânală de darbepoetinum, în micrograme, obținută din calculul de mai sus.
6. Prima doză de darbepoetinum trebuie administrată în ziua următoare dozei planificate pentru epoetinum **[Grad B]**.
7. La bolnavii tratați cu epoetinum sau darbepoetinum se poate trece la administrarea metoxi-poli(etilen-glicol)-epoetinum beta o dată pe lună, intravenos sau subcutanat **[Grad B]**.

8. Doza de metoxi-poli(etilen-glicol)-epoetinum beta este stabilită în funcție de doza anterioară de epoetinum sau darbepoetinum, astfel:
 - bolnavii care primeau anterior sub 8000 UI/săptămână epoetinum sau sub 40 micrograme/săptămână darbepoetinum, necesită metoxi-poli(etilen-glicol)-epoetinum beta în doză de 120 micrograme/lună, într-o singură administrare lunară;
 - bolnavii care primeau anterior 8000-16000 UI/săptămână epoetinum sau 40-80 micrograme/săptămână darbepoetinum, necesită metoxi-poli(etilen-glicol)-epoetinum beta în doză de 200 micrograme/lună, într-o singură administrare lunară;
 - bolnavii care primeau anterior peste 16000 UI/săptămână epoetinum sau peste 80 micrograme/săptămână darbepoetinum, necesită metoxi-poli(etilen-glicol)-epoetinum beta în doză de 360 micrograme/lună, într-o singură administrare lunară;
9. Prima doză de metoxi-poli(etilen-glicol)-epoetinum beta trebuie administrată în ziua următoarei doze planificate pentru epoetinum sau darbepoetinum **[Grad B]**.
10. În cazul în care a fost omisă o administrare a metoxi-poli(etilen-glicol)-epoetinum beta, următoarea doză va fi injectată cât mai curând posibil, iar schema de tratament va fi reluată cu frecvența anterioară, ținând cont de noua dată a administrării **[Grad C]**.
11. Preparatul metoxi-poli(etilen-glicol)-epoetinum beta nu este recomandat copiilor și nici adolescenților sub 18 ani.
12. Eficiența și siguranța în administrare nu sunt documentate în cazul bolnavilor cu hepatopatii cronice severe, al celor cu hemoglobinopatii, convulsii, sângerări sau antecedente recente de sângerare care a impus perfuzii cu masă eritocitară, nici al celor cu număr al trombocitelor peste 500000/microL și nici pentru femei în perioada de sarcină sau alăptare. Administrarea metoxi-poli(etilen-glicol)-epoetinum beta este contraindicată la bolnavii la care există suspiciune de anemia aplazică asociată epoetinum **[Grad B]**.
13. Metoxi-poli(etilen-glicol)-epoetinum beta nu este încă recomandat pentru tratamentul bolnavilor cu neoplazii **[Grad C]**.

Recomandarea 16: Administrarea ASE perioperator, în cursul bolilor intercurrente și după transplantare [1-3]

1. Administrarea ASE nu trebuie întreruptă la bolnavii care necesită intervenții chirurgicale, în cursul afecțiunilor acute intercurrente sau la cei care necesită perfuzii de masă eritrocitară pentru hemoragii acute. La unii dintre acești bolnavi, poate fi necesară creșterea dozei de ASE [**Grad B**].
2. La bolnavii transplantați cu insuficiență renală, regulile de tratament sunt aceleași ca în cazul celorlalți bolnavi cu insuficiență renală, cu mențiunea că dozele necesare sunt mai mari pentru aceleași niveluri ale anemiei și ale ratei de filtrare glomerulară [**Grad B**].

V. ABORDAREA BOLNAVILOR CU RĂSPUNS INADECVAT LA TRATAMENTUL CU AGENȚI STIMULATORI AI ERITROPOIEZEI

Recomandarea 17: Cauze de răspuns inadecvat la agenții stimulatori ai eritropoiezei [1-3,23,24,27]

1. „Rezistența” la tratamentul cu ASE este arbitrar definită ca imposibilitatea de a atinge valoarea țintă a Hb cu doze de epoetinum mai mari de 300UI/kg/săptămână, respectiv mai mari de 1,5 micrograme/kg/săptămână (aproximativ 100 micrograme/săptămână) pentru darbepoetinum sau ca necesitatea de a păstra o astfel de doză pentru menținerea hemoglobinemiei [**Grad B**]. Rezistența la ASE este, de obicei, relativă, iar răspunsul adecvat depinde de variabile ale bolnavului și de doza inițială.
2. Cea mai frecventă cauză a răspunsului incomplet la ASE este carența de fier, absolută sau funcțională [**Grad B**]. În absența carenței de fier, trebuie luate în discuție: dacă doza de ASE a fost adecvată, dacă medicamentul a fost administrat și dacă modul de administrare al ASE a fost corect [**Grad B**].
3. Apoi, trebuie evaluate următoarele condiții și, dacă sunt reversibile, corectate [**Grad B**]:
 - Hiperhidratare;
 - Sângerare cronică (tract digestiv, cale genitală);
 - Infecție/inflamație (infecții ale căii de abord, boli chirurgicale, tuberculoză, LES, SIDA, rejet cronic al allogrefei);
 - Dializă inadecvată;
 - Malnutriție;
 - Hiperparatiroidism;
 - Deficit de acid folic sau de vitamină B12;
 - Intoxicație cu aluminiu;
 - Hemoglobinopatii (talasemii, siclemie);
 - Mielom multiplu, mielofibroză;
 - Alte neoplazii;
 - Hemoliză;
 - Medicamente (IECA/antagoniști ai receptorilor AT1).

În absența oricăreia din situațiile de mai sus, trebuie luată în discuție anemie aplazică asociată epoetinum^o este indicată puncția medulară. **[Grad B]**.

Recomandarea 18: Abordarea bolnavilor cu rezistență la agenții stimulatori ai eritropoiezei [1-3,5,7]

1. Bolnavii cu rezistență la ASE trebuie investigați complet (vezi **Recomandarea 2, Recomandarea 15**) și examinați de un medic specialist hematolog **[Grad B]**.
2. Bolnavii care nu răspund la doze de epoetinum de 40.000UI/săptămână, respectiv la doze de darbepoetinum de 200 micrograme pe săptămână, vor fi evaluați conform **Recomandării 17** și va fi exclusă anemia aplazică **[Grad B]**.

Recomandarea 19: Transfuziile cu sânge [1-3,5,7]

1. Perfuziile cu masă eritocitară trebuie evitate la bolnavii cu Boală cronică de rinichi, mai ales la cei care au în perspectivă transplantarea renală **[Grad A]**.
2. Sunt indicate exclusiv bolnavilor cu una sau mai multe din următoarele **[Grad B]**:
 - anemie simptomatică (astenie, angor pectoris, dispnee) și/sau factori de risc asociați (diabet zaharat, insuficiență cardiacă, boală cardiacă ischemică, arteriopatii, vârstă înaintată);
 - agravare bruscă a anemiei prin pierderi de sânge (hemoragii, intervenții chirurgicale) sau hemoliză;
 - rezistență sau hiporesponsivitate la tratamentul cu ASE, cauzate, de exemplu, de asocierea unei afecțiuni hematologice sau a unei boli inflamatorii sistemice severe.

VI. EFECTE ADVERSE ALE TRATAMENTULUI CU AGENȚI STIMULATORI AI ERITROPOIEZEI

Recomandarea 20: Efecte adverse ale tratamentului cu agenți stimulatori ai eritropoiezei Hipertensiunea arterială [1-3,5,7]

1. Presiunea arterială trebuie monitorizată atent la toți bolnavii dializați, mai ales la inițierea tratamentului cu ASE, până la atingerea Hb țintă. La bolnavii nedializați, presiunea arterială țintă trebuie să fie în domeniul inferior al normalului [**Grad B**].
2. Controlul presiunii arteriale poate necesita: corectarea aportului de sare și apă, creșterea ultrafiltrării în dializă, inițierea medicației sau creșterea dozelor de antihipertensive și reducerea dozelor de ASE (în cazul creșterii prea rapide a Hb).
Ultrafiltrarea trebuie folosită cu precauție la bolnavii având deja Hb aproape de normal [**Grad B**].

Recomandarea 21: Efecte adverse ale tratamentului cu agenți stimulatori ai eritropoiezei Trombozarea cãii de abord [1-3,5,7]

1. Strategia optimă de supraveghere a fistulei/grefei pentru posibilitatea tromboză nu este încă determinată [**Grad B**].
2. Orice metodă ar fi folosită, nu este necesară o supraveghere specială pentru prevenirea trombozei la bolnavii cu fistule cu vene native sau cu grefe aflate sub tratament cu ASE [**Grad B**].
3. Bolnavii cu grefe de PTFE nu par a avea un risc mai mare de tromboză decât cei cu fistule cu vene native, pentru concentrații ale Hb de 10-12g/dL. Totuși, la valori ale Hb aproape de normal, riscul de tromboză este mai mare în cazul acestor bolnavi.
La aceeași concentrație a Hb, profilul riscului de tromboză este asemănător la bolnavii cu fistule cu vase native, dar este mai mic decât la cei cu grefe [**Grad B**].
4. La bolnavii cu fistule sintetice, trebuie luat în discuție tratamentul anti-plachetar, cu alte medicamente decât aspirina [**Grad B**].

**Recomandarea 22: Efecte adverse ale tratamentului cu agenți stimulatori ai eritropoezei
Anemia aplazică asociată epoetinum [27,28]**

1. Este determinată de reacția autoimună la eritropoietină [**Grad B**].
2. Incidența a crescut semnificativ (de la 3 cazuri la câteva milioane bolnavi tratați în 10 ani) începând cu 1998, cu un vârf în 2001-2002 (250 cazuri în perioada 1998-2004). Marea majoritate a cazurilor au fost înregistrate la pacienți la care se folosea calea subcutanată de administrare și preparate de epoetinum alfa (78%) [25] [**Grad B**].
3. Suspiciunea de anemie aplazică indusă de ASE se bazează pe [3,5,7,24] [**Grad B**]:
 - tratament cu un agent stimulator al eritropoezei de cel puțin 4 săptămâni;
 - și
 - reducere bruscă și severă a concentrației hemoglobinei cu aproximativ 0,5-1g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb;
 - și
 - hemogramă cu număr normal de leucocite și trombocite;
 - și
 - scăderea numărului de reticulocite sub $10 \times 10^9/L$ (scăderea numărului de reticulocite sub $30 \times 10^9/L$ atrage numai atenția asupra acestei reacții adverse).
 în condiții de:
 - excludere a altor cauze (valori anterior stabile ale hemoglobinei, depozite adecvate de fier, absența anticorpilor (IgM) anti-parvovirus B19 și a inflamației, absența criteriilor de diagnostic pentru timom, absența oricărui criteriu de diagnostic pentru limfom sau tumoră solidă, rezultate negative la testele serologice pentru hepatită B, C și infecție HIV).
4. Confirmarea diagnosticului de anemie aplazică indusă de ASE necesită următoarele criterii [**Grad B**] [7,27]:

- anemie severă neregenerativă (vezi **pct. 3**);
°i
 - hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei ro°ii, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, cu:
 - celularitate normală
°i
 - sub 5% eritrobla°ti
°i
 - dovada blocării maturării precursorilor seriei ro°ii
°i
 - evidențierea anticorpilor blocați anti-eritropoietină în ser.
5. Confirmarea diagnosticului de anemie aplazică indusă de ASE impune oprirea tratamentului cu oricare dintre ASE °i introducerea terapiei imunosupresoare. Bolnavii cu anemie severă °i/sau cu eventuale complicații datorate anemiei necesită transfuzii de sânge [7] [**Grad B**].
6. Urmare a modificărilor în procesul de fabricație (înlocuirea albuminei umane cu polisorbate 80 °i folosirea Teflonului pentru seringile pre-umplute), incidența anemiei aplazice la administrarea ASE a revenit la nivelurile de dinainte de 1998 [27,28]. Astfel, preparatele de epoetin alfa actualmente aprobate în Europa °i în România nu mai prezintă risc de anemie aplazică în administrare subcutanată.

Recomandarea 23: Efecte adverse ale tratamentului cu agenți stimulatori ai eritropoiezei
Stimularea creșterii tumorale [24-26]

Agenții stimulatori ai eritropoiezei sunt factori de creștere care stimulează în principal producția de eritrocite. Totuși, diferite celule tumorale pot exprima la suprafață receptori pentru eritropoietină. Prin urmare, este posibil ca agenții stimulatori ai eritropoiezei să determine proliferarea celulelor tumorale [**Grad B**].

**Recomandarea 24: Efecte adverse ale tratamentului cu agenți stimulatori ai eritropoiezei
Scăderea numărului trombocitelor din sânge
[24-26]**

Administrarea metoxi-polietilen-glicol-epoetinum beta a fost însoțită, în unele studii clinice, de scăderea numărului trombocitelor, însă cu menținerea în limite normale [**Grad C**].

VII. OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI ANEMIEI RENALE FOLOSIND TERAPIA ADJUVANTĂ

Terapia adjuvantă a anemiei renale include mijloacele terapeutice care pot optimiza răspunsul hematologic la tratamentul cu ASE.

Cu excepția fierului și a anumitor vitamine administrate în doze farmacologice, beneficiile mijloacelor terapeutice adjuvante nu sunt clar stabilite, folosirea acestora nefiind recomandată de rutină. Totuși, există dovezi că unele mijloace terapeutice adjuvante sunt utile anumitor categorii de bolnavi [**Grad B**].

Recomandarea 25: Mijloace terapeutice adjuvante Vitaminele E, C, B12 și acidul folic [7]

La bolnavii cu Boală cronică de rinichi, suplimentarea de rutină cu doze mici de vitamine nu determină creșteri ale hemoglobinei. Totuși, asociate tratamentului cu ASE și fier, anumite vitamine administrate în doze farmacologice pot ameliora anemia [7] [**Grad B**].

1. Vitamina E poate reduce stresul oxidativ implicat în rezistența la tratamentul cu ASE. Administrarea orală a vitaminei E, în doză unică de 1200 UI cu 6 ore înaintea ședinței de hemodializă, asociată suplimentării cu fier intravenos, poate preveni afecțiunile imputabile, pe termen lung, stresului oxidativ [**Grad B**].
2. Corectarea echilibrului vitaminei C folosind doze mari (300 mg acid ascorbic de 3 ori pe săptămână, în administrare intravenoasă, postdializă, în 3 minute) poate acționa complementar vitaminei E și reduce rezistența la tratamentul cu ASE. Administrarea intravenoasă a unor astfel de doze necesită monitorizare [**Grad B**]. Având în vedere riscul precipitării oxalaților, această metodă adjuvantă nu este indicată de rutină.
3. Administrarea suplimentară de vitamină B12 (150 mcg/zi) și de acid folic (5-15 mg/zi) nu este necesară de rutină la bolnavii hemodializați cu aport dietetic echilibrat și adecvat [**Grad B**].

Recomandarea 26: Mijloace terapeutice adjuvante Carnitina [7,29]

Bolnavii hemodializați pot beneficia de administrarea suplimentară de carnitină [7] [**Grad B**].

Anemia secundară bolii cronice de rinichi

1. Administrarea suplimentară de L-carnitină bolnavilor hemodializați, în doză de 20mg/kg, intravenos, la sfârșitul sesiunii de hemodializă, poate ameliora anemia bolnavilor cu hiporesponsivitate la ASE [7,29].
2. Calea optimă de administrare și doza eficientă de L-carnitină sunt în continuare obiectul unor studii clinice controlate [7].

Recomandarea 27: Mijloace terapeutice adjuvante Androgenii [2,7]

Terapia cu androgeni poate fi utilizată pentru stimularea eritropoiezei la anumite categorii de bolnavi [**Grad B**].

1. La bărbați de peste 50 ani care sunt tratați prin DPCA, administrarea intramusculară a 200mg nandrolon decanoat o dată pe săptămână are efecte benefice asupra simptomelor anemiei și asupra stării de nutriție.
2. Riscul efectelor adverse serioase nu permite utilizarea androgenilor la alte categorii de bolnavi.

Recomandarea 28: Mijloace terapeutice adjuvante - Glutathionul redus și alți agenți anti-oxidanți [2,7]

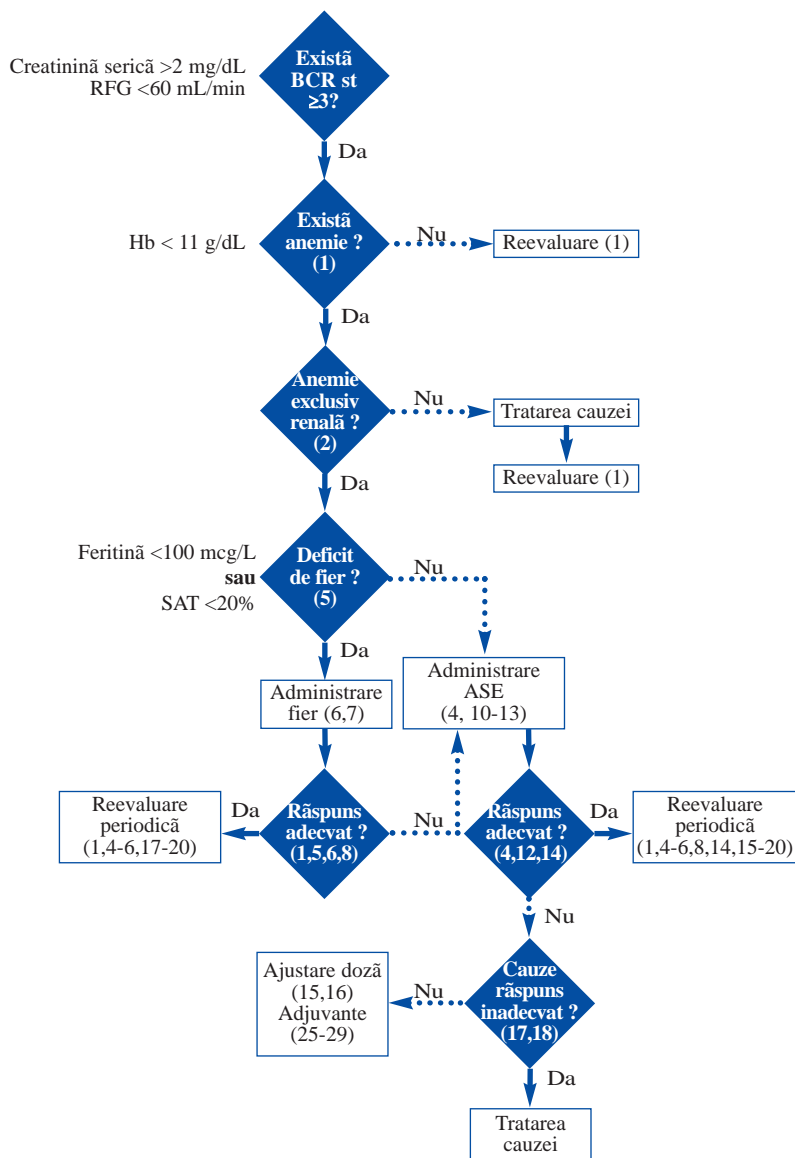
Glutathionul redus și alți agenți antioxidanți pot ameliora rezistența la tratamentul cu ASE prin reducerea stresului oxidativ [**Grad B**].

Recomandarea 29: Mijloace terapeutice adjuvante Ameliorarea stării de nutriție [2,3,5,7]

Din cauza riscului de malnutriție, care poate contribui la agravarea anemiei, starea de nutriție trebuie, de asemenea, monitorizată [**Grad B**]:

1. Aportul dietetic corespunzător și dializa adecvată sunt elementele cheie în prevenirea și tratarea malnutriției bolnavilor cu Boală cronică de rinichi.
2. Administrarea de vitamine B, C, E și L-carnitină, cu efecte benefice asupra stării de nutriție, au fost prezentate în **Recomandarea 21** și **Recomandarea 22**.

Anexa 1. Algoritm de abordare a anemiei renale



Anexa 2. Preparate de fier**Preparate de fier****1. Preparate pentru administrare orală**Fier bivalent:

- **fumarat feros***
suspensie aromatizată, 50 mg fier elemental per linguriță
fiole cu soluție buvabilă a 100 mg fier elemental
- **gluconat feros***
fiole cu soluție buvabilă cu 12 sau 24 mg fier elemental
- **glutamat feros***
drajeuri a 21-22 mg fier elemental
fiole cu soluție a 21-22 mg, respectiv 43 mg fier elemental
- **sulfat feros***
comprimate filmate a 105 mg fier elemental

Fier trivalent:

- **colinat feric***
soluție buvabilă, cu citrat de fier colină 200 mg per 1mL
- **complex de hidroxid de fier(III)-polimaltoză***
sirop, 10 mg fier elemental/mL
soluție orală în picături, 50 mg fier elemental/mL
comprimate masticabile, 100 mg fier elemental/cp
- **complex de hidroxid de fier(III)-polimaltoza+acid folic***
comprimate masticabile, 100 mg fier elemental + 0,35 mg acid folic/cp

2. Preparate pentru administrare parenteralăFier dextran*:

fiole a 100 mg fier elemental
nerecomandat, din cauza reacțiilor adverse serioase/amenințătoare de viață [**Grad B**] [7]
înaintea administrării, este obligatorie efectuarea unei doze test [**Grad B**]

Fier dextran cu greutate moleculară mică:

fiole a 100 mg fier elemental
siguranța în administrare pare superioară celei a fierului dextran
înaintea administrării, este totuși obligatorie efectuarea unei doze test

Fier sucroză*:

fiole a 100mg fier elemental

considerat cea mai sigură formă de administrare parenterală
a fierului, urmat de fierul gluconat [**Grad B**] [10]

Fier gluconat

fiole a 62,5 mg fier elemental

considerat sigur în administrare parenterală [7] [**Grad B**]

Fier III carboxi-maltoză

fiole a 500 mg fier elemental

Anexa 3. Agenți stimulatori ai eritropoiezei**Preparate**

- 1) Epoetinum alfa*
- 2) Epoetinum beta*
- 3) Darbepoetinum*
- 4) Metoxi-poli-etilen-glicol-epoetinum beta (Activatorul Continuu al Receptorilor pentru Eritropoietină)*

Recomandări privind administrarea agenților stimulatori ai eritropoiezei în insuficiența renală cronică [10]

| | Pre-dializă | HD | DP | TR |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Cale | sc | sc sau iv | sc | sc |
| Frecvență (pe săptămână) | | | | |
| Faza de atac | | | | |
| Epoetinum alfa | 1-3 | 3 | 3 | 1-3 |
| Epoetinum beta | 1-3 | 3 | 3 | 1-3 |
| Darbepoetinum alfa | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Metoxi-poli-etilen-glicol epoetinum beta | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Faza de întreținere | | | | |
| Epoetinum alfa | 1-3 | 1-3 | 1-3 | 1-3 |
| Epoetinum beta | 1-3 | 1-3 | 1-3 | 1-3 |
| Darbepoetinum alfa | 1 la 1-2 săptămâni | 1 la 1-2 săptămâni | 1 la 1-2 săptămâni | 1 la 1-2 săptămâni |
| Metoxi-poli-etilen-glicol-epoetinum beta | 1 pe lună | 1 pe lună | 1 pe lună | 1 pe lună |

* preparate înregistrate în România

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *** - European Best Practice Guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, **14**(suppl 5), 1999
2. Societatea Română de Nefrologie. Ghiduri de bună practică medicală - Anemia Renală. Editura Infomedica; București, 2005
3. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*, **47**(Suppl 3), 2006
4. Singh AK, Szczech L, Tang KL et al. CHOIR Investigators: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*; **355**:2085-2098; 2006
5. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Anaemia management in chronic kidney disease: national clinical guideline for management in adults and children. London: Royal College of Physicians, 2006
6. Valderrábano F: Anaemia management in chronic kidney disease patients: an overview of current clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*, **17**(suppl 1):13-18, 2002
7. *** - Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure, *Nephrol Dial Transplant*, **19**(suppl 2):ii1-ii41, 2004
8. Aronoff GR, Bennett WM, Blumenthal S, Charytan C et al, for the United States Iron Sucrose (Venofer®) Clinical Trials Group: Iron sucrose in hemodialysis patients: Safety of replacement and maintenance regimens, *Kidney Int*, **66**:1193-1198, 2004
9. Hörl WH: Adjunctive therapy in anaemia management. *Nephrol Dial Transplant*, **17**(suppl 5):56-59, 2002
10. Schustack A: Intramuscular iron replenishment and replacement combined with testosterone enanthate in maintenance hemodialysis anemia: a follow-up of up to 8 years on 16 patients. *Clin Nephrol*, **23**(6):303-306, 1985
11. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al: The interaction between heart failure, renal failure and anaemia - The Cardio Renal Anaemia Syndrome, *Blood Purification*, **22**:277-284, 2004
12. 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*, **55**:212-219, 2001
13. Besarab A, Amin N, Ahsan M et al: Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. **11**(3):530-8, 2000
 14. Mircescu G, Gârneață L, Căpușă C, Ursea N: Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant*, **21**:120-1244, 2006
 15. Sunder-Plassmann G, Hörl WH: Safety of intravenous injection of iron saccharate in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, **11**:1797-1802, 1996
 16. Hörl WH: Clinical Aspects of Iron Use in the Anemia of Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* **18**: 382-393, 2007
 17. Fishbane S: Iron Management in Nondialysis-Dependent CKD. *Am J Kidney Dis*, **49**(6):736-743, 2007
 18. Macdougall I: Optimizing the use of erythropoietic agents - pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Nephrol Dial Transplant*, **17**(suppl 5):66-70, 2002
 19. Locatelli F, Olivares J, Walker R et al. for the European/ Australian NESP 980202 Study Group.: Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency, *Kidney Int*, **60**:741-747, 2001
 20. Valderrábano F, Hörl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters J-P: PRE-dialysis survey on anaemia management. *Nephrol Dial Transplant*, **18**:89-100, 2003
 21. Mircescu G, Gârneață L, Ciocâlțu A, Golea O, Gherman-Căprioară M, Cașu D, Moșu E, Gusbeth-Tatomir P, Ghenu A, Băluță S, Constantinovici N, Covic AC: Once-every-2-weeks and once-weekly epoetin beta regimens: equivalency in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis.*; **48**(3): 445-55; 2006
 22. Provenzano R, Bhaduri S, Singh AK; PROMPT Study Group: Extended epoetin alfa dosing as maintenance treatment for the anemia of chronic kidney disease: the PROMPT Study. *Clin Nephrol*, **64**(2):113-123, 2005
 23. Grzeszczak W, Sulowicz W, Rutkowski B et al: The efficacy and

- safety of once-weekly and once-fortnightly subcutaneous epoetin in peritoneal dialysis patients with chronic renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant*, **20**:936-944, 2005
24. Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck J-P et al. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;**2**:637-646
 25. Levin NW, Imbasciati E, Combe C, et al. Adequate Hb levels are maintained with IV C.E.R.A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) administered up to once monthly in dialysis patients irrespective of age, gender or diabetic status (ASN Abstract SA-P0206). Presented at ASN Annual Meeting, November 14-19, 2006, San Diego, California
 26. MIRCERA® Summary of Product Characteristics. F. Hoffmann-La Roche Ltd, 2007
 27. Locatelli F, Alijama P, Barany P et al.: Erythropoiesis stimulating agents and antibody-mediated pure red cell aplasia: where are we now and where do we go from here? *Nephrol Dial Transplant*, **19**:288-293, 2004
 28. Casadevall N, Eckardt KU, Rossert J: Epoetin-induced autoimmune pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol*, **16**(suppl 1): S67-S69, 2005
 29. Eknoyan G, Latos DL, Lindberg J: Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Group, *Am J Kidney Dis*, **41**:868-876, 2003

