

PREGLLEDNI ČLANCI REVIEW ARTICLES

KBC Zvezdara, Beograd
Institut za bubrežne bolesti i metaboličke poremećaje
"Prof. Dr Vasilije Jovanović"

Pregledni članak

Review article

UDK 616.155.194-084:616-008.6:615.273

ERITROPOETIN BETA U LEČENJU ANEMIJE KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM BUBREŽNOM INSUFICIJENCIJOM

ERYTHROPOIETIN BETA THERAPY OF ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

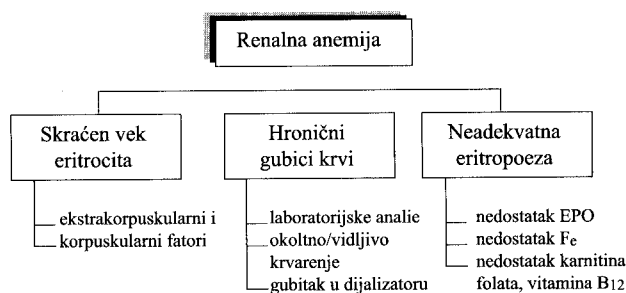
Nada DIMKOVIĆ

Sažetak - Anemija se javlja veoma rano tokom progresije hronične bubrežne insuficijencije. Iako multifaktorijskog uzroka, ona je najvećim delom posledica nedostatka endogenog eritropoetina. Da bi terapija eritropoetinom bila optimalna, potrebno je poznavati ciljne vrednosti hematokrita i hemoglobina, vreme kada otpočeti terapiju, način davanja leka, značaj adjuvantne terapije. Najčešći faktori koji mogu dovesti do rezistencije na lek jesu neprepoznato krvarenje, nedostatak gvožđa i infekcija/inflamacija. Nuzefekti leka su retki i moguće ih je izbeći pravilnim doziranjem i praćenjem bolesnika. Pored korekcije hematoloških parametara, terapija eritropoetinom značajno popravlja hipertrofiju leve komore, kvalitet života, malnutriciju, seksualnu aktivnost i menstrualni ciklus, metabolizam ugljenih hidrata i lipida, kognitivnu funkciju, spavanje. Dat u predijaliznoj fazi, prevenira kardiovaskularni i opšti morbiditet i smanjuje mortalitet bolesnika na dijalizi.

Ključne reči: Eritropoetin + terapijska primena; Anemija + terapija; Hronična bubrežna insuficijencija + terapija; Kvalitet života

Uzroci anemije kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom

Simptomi hronične bubrežne insuficijencije (HBI) u najvećoj meri su posledica neadekvatnog uklanjanja toksičnih metabolita, nedovoljne produkcije eritropoetina i metabolita vitamina D. Anemija je bila jedan od najkarakterističnijih manifestacija uremije gotovo 170 godina unazad; još je Richard Bright prvi opisao bledilo bolesnika sa bubrežnim oboljenjem [1]. Iako multifaktorijskog uzroka (slika 1), anemija u bolesnika sa HBI je u najvećoj meri posledica neadekvatnog lučenja eritropoetina (EPO).



Slika 1. Osnovni mehanizam nastanka anemije u bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom

Picture 1. The major mechanisms of anemia in patients with chronic renal failure

Nedovoljno lučenje eritropoetina. U bolesnika sa HBI stepen anemije je proporcionalan stepenu azo-

temije a srednje bazalne vrednosti EPO u krvi (19-30 mU/ml) mnogo su niže no u zdravih osoba sa istim stepenom anemije [2]. Eksperimentalne studije su potvrdile da je bubrež primarno mesto sinteze EPO u odraslih pri čemu je uloga jetre u njegovoj sintezi zanemarljiva [3]. Intersticijske ćelije pozitivne za EPO mRNA registrovane su duboko u korteksu i spoljašnjoj meduli bubrega a sa produbljivanjem anemije ove ćelije se umnožavaju i šire u površni deo korteksa [4]. U zdravih osoba nivo EPO u plazmi može porasti od normalnih vrednosti (10-12 mU/ml) na vrednost od oko 1000 mU/ml ukoliko vrednost hemoglobina opadne ispod 60 g/l. Kod bolesnika sa HBI ova negativna povratna sprema poremećena je i vrednost Hb korelira pre direktno no obrnuto srazmerno sa nivoom EPO u plazmi. Istraživanja ukazuju da je poremećaj povratne sprege na nivou bazalne produkcije EPO a da je sprema između EPO i tkivnih zahteva za kiseonikom očuvana. To znači da oboleo bubrež proizvodi izvesnu ali nedovoljnu količinu ovog hormona i da nije u stanju da tu produkciju poveća u skladu sa povećanim zahtevima usled hipoksičnog stimulusa [5]. Od kojeg je značaja postojanje "funktionalnog" bubrežnog tkiva za sintezu EPO govori i činjenica da vrednost hemoglobina raste u skladu sa oporavkom ekskretorne funkcije bubrega posle transplantacije.

Životni vek eritrocita u bolesnika sa HBI skraćen je sa 120 na 70-80 dana, vreme koje bi u situaciji sa normalnom produkcijom EPO bilo lako nadoknađeno bez klinički evidentne anemije [6]. Razlozi skraćenog veka eritrocita jesu i mehaničke i metaboličke prirode

Skraćenice

DOQI	- dialysis outcomes quality initiative (inicijativa za poboljšanje kvaliteta dijalize)
EPO	- eritropoetin
GIT	- gastrointestinalni trakt
Hb	- hemoglobin
Ht	- hematokrit
HBI	- hronična bubrežna insuficijencija
HD	- hemodijaliza
HLK	- hipertrofija leve komore
IFN- γ	- interferon gama
IGF-1	- insulin growth factor-1 (insulinski faktor rasta)
IL-1	- interleukin 1
IL-3	- interleukin 3
IL-12	- interleukin 12
mRNA	- messenger ribonucleic acid
RAMP	- renal anemia management period (period lečenja anemije)
TBI	- terminalna bubrežna insuficijencija
TNF- α	- tumor necrosis factor-alpha (faktor nekroze tumora-alfa)

[7]. Činjenica da eritrociti bolesnika sa uremijom imaju normalan vek kada se transfunduju u zdravu osobu i da eritrociti zdrave osobe imaju skraćen vek kada se nađu u uremičnom miljeu govori da je jedan ili više uremičnih toksina zadužen za skraćen vek eritrocita u ovih bolesnika. Oni do danas nisu sa sigurnošću definisani ali se zna da je vek eritrocita značajno produžen ukoliko je bolesnik bolje dijaliziran [8].

Gubici krvi mogu doprineti anemiji kod bolesnika sa HBI. Oko 25% ovih bolesnika ima deficit gvožđa usled gubitka krvi. Najčešća mesta krvarenja su gastrointestinalni trakt (GIT) i ginekološka krvarenja kod žena. U tom smislu veoma je značajan i funkcionalni defekt trombocita. Ono se manifestuje prolongiranim vremenom krvarenja, abnormalnom agregacijom i adhezijom, smanjenim oslobađanjem faktora III, što uz nedostatak adhezivnog proteina GP IIb-IIIa ometa proces stvaranja tromba na mestu vaskularnog oštećenja [9].

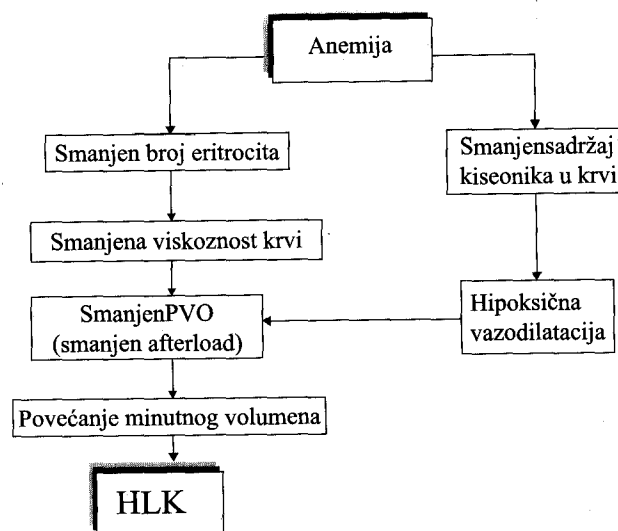
Inhibitori eritropoeze ekstenzivno su proučavani poslednjih 40 godina pri čemu je potvrđen inhibitorski efekat uremičnog seruma na rast eritroidnog prekursora i na sintezu hema. Starije studije su istraživale značaj polarnih lipida, arsenika, vitamina A, spermina, spermidina i paratireoidnog hormona kao mogućih inhibitora. Novije studije ukazuju da je njihov značaj, ukoliko i postoji, minoran i da egzogeni EPO lako prevazilazi efekat ovih navodnih inhibitora. Efekat paratireoidne hiperparatiroidije pripisuje se pre pozitivnom efektu na kostnu srž no uklanjanju potencijalnog inhibitora eritropoeze. Dokazano je da IL-3, IL-12 i IGF-1 pojačavaju eritropoezu dok IL-1, TNF- α i IFN- γ (inflamatorni citokini) imaju supresivno dejstvo [10]. Današnje studije se više fokusiraju na furankarbonsilnu kiselinu vezanu za albumin i produkte aktiviranih monocita/polimorfonuklearnih leukocita [11,12,13].

Nutritivni faktori eritropoeze često nedostaju u uremiji. Bolesnici sa HBI skloni su anoreksiji, interkurentnim oboljenjima i, uz propisanu restrikciju u ishrani, malnutriciji. Uz to, dijaliza uklanja neke nutritivne faktore. Najčešći je deficit gvožđa, karnitina, folata, vitamina B12 i piridoksina.

Posledice anemije u bolesnika sa HBI

Istraživanje posledica anemije nije jednostavno jer je te posledice teško razdvojiti od posledica ostalih poremećaja vezanih za stanje uremije. Najviše podataka je dobijeno upravo posle primene specifične terapije eritropoetinom. Zapaženo je da anemija pre svega uzrokuje ili značajno pogoršava stanje kardiovaskularnog morbiditeta i kvalitet života ovih bolesnika, što se opet odražava na njihovo preživljavanje.

Anemija uzrokuje stanje hiperdinamičkog krvotoka, povećava minutni volumen srca i smanjuje periferni vaskularni otpor putem hipoksične vazodilatacije. Sve su to faktori koji dovode do hipertrofije leve komore (HLK) koja je veoma česta već na početku lečenja bolesnika sa terminalnom uremijom (slika 2). Uz to, anemija smanjuje snabdevanje srca-



Slika 2. Doprinos anemije u nastanku hipertrofije leve komore
 Picture 2. Anemia as a causative factor in left ventricular hypertrophy

nog mišića kiseonikom što je od posebnog značaja kod bolesnika sa koronarnom bolešću. U zajednici sa hipertenzijom, ona je svakako najvažniji uzrok nastanka zastojne srčane insuficijencije kod ovih bolesnika [14]. Kardiovaskularne bolesti su najveći faktor rizika mortaliteta bolesnika sa uremijom. Pri tome je pokazano da je udruženost anemije sa HLK izrazita; svako smanjenje vrednosti Hb povećava rizik od HLK za 6% a svako smanjenje vrednosti hemoglobina za 10 g/l ispod vrednosti od 100 g/l povećava relativni rizik od srčane smrti za 18% u bolesnika na hemodijalizi [15]. Noviji podaci ukazuju da je supkliničko oboljenje srca često i u

bolesnika sa HBI, ono vremenom vodi HLK i povećava mortalitet. Stoga je od posebne važnosti definisati najranije indikatore poremećaja u građi i funkciji srca, otkriti faktore rizika i primeniti terapijske postupke sa ciljem prevencije ireverzibilnih oštećenja. Pored povećanja mortaliteta kardiovaskularnog uzroka, mortalitet od infektivnih i ostalih uzroka kod bolesnika sa dijabetesom ili bez njega obrnuto korelira sa vrednostima hematokrita [16].

Hronična bubrežna insuficijencija utiče negativno na kvalitet života bolesnika. Dosadašnja ispitivanja su ukazala da najveći broj bolesnika kao najznačajnije parametre kvaliteta života definiše opšte stanje, stanje energije, fizičke aktivnosti, spavanja, sposobnost rekreacije, obavljanja kućnih poslova i radnih obaveza uopšte. Pri tome je vrednost hemoglobina bila jedina komponenta koja je značajno korelirala sa navedenim parametrima [17].

Optimizacija terapije eritropoetinom

Iako suveren lek u lečenju renalne anemije, eritropoetin je još uvek nedovoljno korišćen u mnogim zemljama zbog cene. Stoga se danas sve više koristi termin "optimizacija" terapije eritropoetinom sa ciljem da se sveobuhvatno objasni koji su to najbolji terapijski postupci koji sa datom dozom eritropoetina postizu najbolji klinički efekat. U tom smislu neophodno je jasno definisati nekoliko pojmova: ciljne vrednosti Hb i Ht, vreme otpočinjanja lečenja, dozu leka, način njegove aplikacije i značaj adjuvantne terapije. Termin "ciljni" označava one vrednosti Ht i Hb koje, kada se postignu, imaju najveću korist za bolesnika. Kako vrednost hematokrita zavisi od interdijalizne volemije kao i od "bubrenja" eritrocita, ukoliko uzorak krvi za analizu dugo stoji, to se vrednost Hb uzima kao merodavna od vrednosti Ht. Na osnovu opšteprihvaćenih DOQI smernica, vrednost hematokrita od 0,33 do 0,36 L/L i hemoglobina od 110 do 130 g/l predstavljaju željene ciljne vrednosti za bolesnike sa HBI ili terminalnom bubrežnom insuficijencijom (TBI). Iako suboptimalne, dugo se mislilo da ove vrednosti značajno popravljaju pre svega kardiovaskularni sistem kod uremičnih bolesnika i da je korekcija na normalne vrednosti praćena povećanim rizikom od infarkta [18]. Danas su ove propisane vrednosti i dalje predmet opsežnih studija od kojih je jedna, već publikovana, potvrdila da je grupa bolesnika sa normalnim hematokritom imala najmanji mortalitet [19]. Druge dve studije (skandinavski i kanadski) potvrdile su da nije bilo nikakvog rizika od normalizacije hemoglobina - zapažena je čak prevencija promena na levoj komori (HLK) sa normalizacijom hemoglobina [20].

Vreme otpočinjanja lečenja. Jedna studija bolesnika u Americi pokazala je da 67% bolesnika ima vrednost hematokrita ispod 0,30 L/L a 51% ispod 0,28 L/L u vreme započinjanja lečenja hemodijalizom [21]. To znači da je anemija u predijaliznoj fazi česta, neprepoznata i nelečena. To je navelo neke autore da razmišljaju o vremenu kada je neophodna

dijagnostika i lečenje anemije tokom evolucije HBI (RAMP, *renal anemia management period*) [21]. Period lečenja anemije počinje još u veoma ranom toku HBI (po nekim autorima kada vrednost glomerulske filtracije padne ispod 50%) i ako se anemija tada ne dijagnostikuje i ne leči, ona dovodi do ireverzibilnih promena. Značaj ranog lečenja anemije je naročito potenciran činjenicom da je dijalizna populacija sve starija i sa većom incidencijom ishemične bolesti srca i perifernom vaskularnom bolešću. Takođe, sve je veći broj bolesnika sa dijabetesom i HBI, oni imaju česte mikro i makrovaskularne komplikacije koje anemija potencira. Tako je potvrđeno da rana primena EPO ima pozitivan efekat na regresiju HLK. Korekcija anemije regulisala je hiperdinamičko stanje (povećan minutni volumen i smanjen periferni vaskularni otpor) [23] a zapažen je dozno zavisian odnos između vrednosti Ht i regresije HLK [24]. Pri tome ne treba izgubiti iz vida strogu kontrolu krvnog pritiska, drugog važnog faktora rizika HLK.

Mnogi simptomi HBI, ranije vezani za uremiju, zapravo su posledica anemije i rana primena EPO značajno poboljšava kvalitet života predijaliznih bolesnika. Uz to, smanjuje incidenciju transfuzija i senzibilizacije, što je od posebnog značaja zbog planirane transplantacije bubrega.

Novija istraživanja pokazuju da, ukoliko se primeni u predijaliznom periodu, EPO smanjuje rizik od smrti po otpočinjanju dijalize, pogotovu tokom prvih 19 meseci. Efekat je bio najočigledniji kod onih bolesnika koji su imali najviše vrednosti hematokrita [25].

Doziranje eritropoetina i način davanja leka. Na osnovu DOQI preporuka, EPO se daje subkutano jer intravensko davanje zahteva 30-50% veće doze [26]. Kod bolesnika sa adekvatnom rezervom gvožđa i bez znakova infekcije uobičajeno se daje 80-120 IU/kg/ nedeljno (obično 6000 IU nedeljno) u dve do tri pojedinačne doze. Iako je odgovor na terapiju EPO dozno zavistan, treba napomenuti da je doza individualna i da je u početku terapije neophodno praćenje hematoloških parametara jednom nedeljno dok se ne dostignu ciljni Hb i Ht a potom na dve do četiri nedelje. Svaka promena doze zahteva češće praćenje. Poželjno je da rast hematokrita bude oko 1% nedeljno. Grupa bolesnika, tzv. brzih respondera (čiji je rast hematokrita veći od 8% mesečno) zahteva smanjenje nedeljne doze na pola. Danas postoje urađene kartice sa protokolom doziranja i praćenja efekta terapije, što olakšava primenu leka u kliničkoj praksi.

Iako su dve ili tri nedeljne doze EPO uobičajene, neke nove studije ukazuju na mogućnost jedonedeljnog doziranja leka sa istim terapijskim efektom kao pri davanju leka dva-tri puta nedeljno [27].

Značaj adjuvantne terapije. Da bi se povećala efikasnost a smanjili troškovi lečenja anemije, savezuje se primena adjuvantne terapije eritropoetinom. To su pre svega gvožđe, vitamin C, L-karnitin, folna kiselina, vitamin D, androgeni, citokini i faktori rasta.

Rezerve gvožđa se najadekvatnije prate putem vrednosti serumskog feritina, saturacije transferina, broja hipohromnih eritrocita i sadržaja hemoglobina u retikulocitima. Saturacija transferina >20 i feritina 400-800 $\mu\text{g/l}$ jesu poželjne vrednosti parametara rezervi gvožđa. Peroralna nadoknada gvožđa pokazala se kao neefikasna i nedovoljna te je jedino opravdano intravensko davanje (po mogućstvu manje alergogene forme, Fe-glukonat, Fe-saharat). Agresivno doziranje može pojačati odgovor na EPO uz smanjenje doze 19-70% [28]. Ipak, ostaje da se utvrdi koja je opasnost od ovakvog doziranja gvožđa sa aspekta potenciranja oksidativnog stresa kome su inače izloženi bolesnici sa uremijom. Prema Collinsu i saradnicima, manje intravenske doze imaju značajniji uticaj na incidenciju infekcija no agresivno davanje [29].

Vitamin C (500 mg, posle svake HD) pokazao se kao veoma efikasno sredstvo u slučajevima funkcionalnog deficita ili viška gvožđa. Kod bolesnika sa viškom Fe i suboptimalnim odgovorom na EPO, intravenski dat vitamin C doveo je do značajnog porasta Ht [30].

L-karnitin ima osobinu stabilizovanja membrane eritrocita, što ih štiti od hemolize i produžava životni vek. U jednoj placebo-kontrolisanoj studiji, šestomesečno davanje L-karnitina posle svake HD, u dozi od 1000 mg i.v. dovelo je redukcije doze EPO za 38% u odnosu na placebo grupu [31].

Deficit folne kiseline je čest u bolesnika na dijalizi i primena u dozi od 10 mg dnevno, čak i kada su bazalne vrednosti normalne, dovodi do značajnog porasta odgovora na EPO u osoba gde su eritrociti velikog/srednjeg korpuskularnog volumena [32].

Vitamin D dodat kao adjuvantna terapija uz EPO, dao je povoljan efekat [33]. Nije u potpunosti jasno da li je ovaj efekat posledica specifičnog dejstva vitamina D na progenitore eritrocitne loze ili se radi o sekundarnom dejstvu preko supresije parathormona.

Dodavanja androgena tokom terapije anemije eritropoetinom bilo je predmet nekolicine studija. Androgeni pojačavaju eritropoezu na dva načina: stimulisanjem produkcije EPO i pojačavanjem senzitivnosti eritrocitne progenitorske ćelije na EPO. Ipak, primena ovih sredstava pokazala se rizičnom zbog velike incidence nepovoljnih nuzefekata.

Citokini i faktori rasta su oprobani kao adjuvantna sredstva sa velikim uspehom ali samo u eksperimentalnim uslovima. To se odnosi pre svega na IGF-1 i IL-3. Efekat se objašnjava efikasnijom mobilizacijom eritrocitne progenitorske ćelije iz stem ćelije [34].

Efekti terapije eritropoetinom

Pozitivni efekti terapije eritropoetinom. Pored skoka Hb i Ht, EPO utiče i na stabilizaciju broja i poboljšanje funkcije ostalih krvnih ćelija (trombocita i leukocita). Na taj način se skraćuje vreme krvarenja i smanjuje rizik od uremičnog krvarenja [35]. Pored

toga, primenom eritropoetina zapaženi su brojni pozitivni efekti sumirani u tabeli 1.

Tabela 1. Efekti terapije eritropoetinom

Table 1. Effects of erythropoietin therapy

-
- * Popravljanje vrednosti Hb i Ht
 - * Popravljanje broja i funkcije leukocita i trombocita
 - * Prevencija HLK
 - * Smanjena incidencija infekcija
 - * Smanjen pruritus
 - * Smanjena incidencija infekcija
 - * Sporija progresija HBI
 - * Stabilizacija spavanja i *restless leg* sindroma
 - * Poboljšanje kvaliteta života
 - * Popravljanje apetita i malnutricije
 - * Popravljanje seksualne aktivnosti
 - * Popravljanje menstrualnog ciklusa kod žena
 - * Povoljan efekat na metabolizam ugljenih hidrata i lipida
 - * Smanjenje makularnog edema kod bolesnika diabetesom
 - * Popravljanje kognitivne funkcije
-

Nuzefekti tokom primene eritropoetina veoma su retki i uglavnom posledica njegovog neadekvatnog doziranja i praćenja bolesnika. Brz porast Hb i Ht može rezultirati skokom krvnog pritiska u osoba koje imaju ili koje su ranije imale hipertenziju. Stoga porast Hb i Ht mora biti postepen a antihipertenzivna terapija na vreme uključena ili korigovana. Tokom primene leka, obično je potrebno povećati dozu heparina za oko 25%. Kako se broj i funkcija trombocita popravljaju, može se javiti rizik od nastanka tromboza [36]. Tome mogu doprineti i hiperviskoznost krvi i pojačano oslobađanje inhibitora-1 aktivatora plazminogena od strane endotelne ćelije [37]. Zapaženo je da primena EPO smanjuje adekvatnost dijalize jer po korekciji Ht svaki mililitar krvi sadrži manje plazme. Pri tome, praćenje vrednosti Kt/V nije merodavno jer urea lako prolazi dijaliznu membranu i njena koncentracija je uglavnom stabilna. Stoga je potrebno pratiti klirens kreatinina, fosfora i kalijuma kako ove vrednosti opadaju za oko 10-17%, to je potrebno za toliko povećati dijaliznu dozu [38].

Rezistencija na eritropoetin

Rezistencija na EPO definiše se ukoliko su neophodne doze veće od 100IU/kg. Tada treba potražiti razloge slabog odgovora na EPO od kojih su najčešći prikazani u tabeli 2. Najčešće treba misliti na neprepoznat gubitak krvi, nedostatak gvožđa i infekciju/inflamaciju. Uklanjanjem ili korekcijom ovih faktora, odgovor na lek se popravja.

Zaključak i buduće direktive

Danas, eritropoetin beta dobro je utemeljena i efikasna terapija renalne anemije kod bolesnika na dijalizi i u predijaliznom periodu. Kod ovih bolesnika terapija eritropoetinom beta je poboljšala kvalitet života i funkcionalnu sposobnost bolesnika a

Tabela 2. Najčešći uzroci rezistencije na eritropoetin**Table 2.** Most common causes of resistance to erythropoietin

* Deficit gvožđa
* Gubitak krvi
* Infekcija/inflamacija
* Subdijaliziranost
* Hiperparatireoidizam sa fibrozom kostne srži
* Intoksikacija aluminijumom
* Deficit vitamina B ₁₂ i folne kiseline
* Hemoliza
* Hemoglobinopatije
* Deficit karnitina
* Lekovi: ACEi, antagonisti agitenzin II receptora
* Slaba resorpcija iz supkutanog (masnog) tkiva

smanjila morbiditet i mortalitet. Ipak, ostalo je još uvek dosta nerazjašnjenih pitanja u lečenju anemije u bolesnika sa HBI: kada započeti primenu leka tokom evolucije HBI, koje su ciljne vrednosti Ht i Hb, kako lečiti posebno ugrožene populacije kao sto su srčani bolesnici i bolesnici sa dijabetesom, koji je značaj adjuvantne terapije, kako se može modifikovati doziranje. Očigledno je da su potrebne opsežne i dobro kontrolisane studije koje će primenu eritropoetina učiniti još uspešnijom.

Literatura

- Bright R. Cases and observations, illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guys Hosp Rep* 1836;1:338-79.
- Radtke HW. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: Relationship to degree of anemia and excretory renal function. (Abstract) *Blood* 1979;54:877.
- Escbach JW. Erythropoietin 1991-An overview. *Am J Kidney Dis* 1991;18(Suppl 4):3-8.
- Loya F, Yang Y, Lin H. Transgenic mice carrying the erythropoietin gene promoter linked to lacZ express the reporter in proximal convoluted tubule cells after hypoxia. *Blood* 1994;84:1831-6.
- Ross R, McCrea JB, Besarab A. Erythropoietin response to blood loss in hemodialysis patients is blunted but preserved. *ASAIO J* 1994;40:M880-M885.
- Escbach JW. Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic dialysis. *N Engl J Med* 1967;276:653-7.
- Cole CH. Decreased ouabain-sensitive adenine triphosphatase activity in the erythrocyte membrane of patients with chronic renal disease. *Clin Sci* 1973;45:775.
- Erslev A, Besarab A. The rate and control of baseline red cell production in hematologically stable uremic patient. *J Lab Clin Med* 1995;126:283-6.
- Savage B, Shattil SJ, Ruggeri ZM. Modulation of platelet function through adhesion receptors: A Dual role glycoprotein IIb-IIIa (integrin α IIb β 3) mediated by fibrinogen and glycoprotein Ib-von Willebrand factor. *J Biol Chem* 1992;267:11300 (Abstract).
- Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992;80:1639-47.
- Niwa T, Yazawa T, Kodama T, Uehara Y, Maeda K, Yamada K. Efficient removal of albumin-bound furancarboxylic acid, an inhibitor of erythropoiesis, by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1990;56:241-5.
- Himmelfarb J, Lazarius M, Hakim R. Reactive oxygen species production by monocytes and polymorphonuclear leukocytes during dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991;3:271-6.
- Mun KC, Golper TA. Impaired biological activity of erythropoietin by cyanate carbamylation. *Blood Purif* 2000;18:13-7.
- Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1277-85.
- Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Parfrey PS. Cardiac function and hematocrit level. *Am J Kid Dis* 1995;25:S3-S7.
- Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins A. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:610-9.
- Klang B, Bjorvell H, Clyne N. Quality of life in predialytic uremic patients. *Qual Life Res* 1996;5:109-16.
- Besarab A, Bolton WK, Browne JK. The effect of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584-90.
- Macdougall IC, Ritz E. The Normal Haematocrit Trial in dialysis patients with cardiac disease: are we now the less confused about target haemoglobin? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3028-31.
- Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barre P, Campbell P, Cartier P, et al. A randomized controlled trial of complete versus partial correction of anemia in hemodialysis patients with asymptomatic concentric LV hypertrophy or LV dilatation (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1998;9:208A.
- Obrador GT, Ruthazer R, Arora P, Kausz AT, Pereira BJ. Prevalence of and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1793-800.
- Besarab A, Levin A. Defining a Renal Anemia Management Period. *Am J Kidney Dis* 2000;36:S13-S23.
- Portoles J, Torralbo A, Martin P, Rodrigo J, Herrero JA, Barrientos A. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:541-8.
- Hayashi T, Suzuli A, Shoi T. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:250-6.
- Fink JC, Blahut SA, Reddy M, Light P. Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on mortality. *Am J Kidney Dis* 2001;2:348-55.

26. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Renal Failure. IV. Administration of epoetin. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(Suppl 3): S213.

27. Weiss LG, Clyne N, Fihlho JD, Frisenette-Fich C, Kursk J, Svensson B, on behalf of the Swedish Study Group. The efficacy of once weekly compared with two or three times weekly subcutaneous epoetin (results from a randomized controlled multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 2014-9.

28. Macdougall IC. How to get the best out of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl 2):85-91.

29. Collins A, Ebben J, Ma J. Frequent IV iron dosing is associated with higher infectious death. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:190A.

30. Gastaldello K, Vereerstraeten A, Nzme-Nze T, Vanherweghem JL, Tielemans C. Resistance to erythropoietin in iron-overload haemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(suppl 6): 44-7.

31. Labonia WD. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995;26:757-64.

32. Pronai W, Riegler-Keil M, Silberbauer K, Stockenbauer F. Folic acid supplementation improves erythropoietin response. *Nephron* 1995;71:395-400.

33. Goicoechea M, Vasquez MI, Ruiz MA, Gomez-Campdera F, Perez-Garcia R, Valderabano F. Intravenous calcitriol improves anemia and reduces the need for erythropoietin in hemodialysis patients. *Nephron* 1998;78:23-7.

34. Macdougall IC, Allen DA, Cavill I, Baker LRI, Raine AEG. Interleukin-3 potentiates the effect of erythropoietin in a uremic anaemic animal model. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:1032.

35. Kaupke CJ, Butler GC, Vaziri ND. Effect of recombinant human erythropoietin on platelet production in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1672-9.

36. Muirhead N, Bargman J, Burgess E, et al. Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995;26(Suppl 1):S1-S24.

37. Nagai T, Akizawa T, Kohjiro S, et al. rHuEPO enhances the production of plasminogen activator inhibitor -1 in cultured endothelial cells. *Kidney Int* 1996;49:102-6.

38. Buur T, Lundberg M. Secondary effects of erythropoietin treatment on metabolism and dialysis efficiency in stable hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1990;34:230-5.

Summary

Introduction

Anemia is an early sign of chronic renal failure (CRF). Although multifactorial in origin, insufficient erythropoietin (EPO) synthesis is one of the most important factors. Other causes are: decreased erythrocyte survival (from 120 days to 70-80 days), chronic blood loss (mainly gastrointestinal and gynecological), inhibitors of erythropoiesis, inflammatory cytokines (IL-1, TNF-alpha, IFN-gamma) and malnutrition (folic acid, L-carnitine and vitamin B12 deficiency). Chronic blood loss may cause iron deficiency in about 25% of patients. Correlation between EPO level and glomerular filtration rate (GFR) is well preserved, but negative feed-back loop between hemoglobin and EPO is disturbed in patients with CRF.

Consequences of CRF

The consequences of renal anemia are mainly cardiovascular; left ventricular hypertrophy (LVH) is often found at the start of dialytic therapy. Cardiovascular morbidity [especially LVH and congestive heart failure (CHF)] and mortality highly correlate with the degree of anemia. In addition, anemia affects patient rehabilitation and quality of life. It positively correlates with the degree of physical activity, sleep and general well-being.

Erythropoietin therapy

Optimization of erythropoietin therapy includes awareness of target hematocrit and hemoglobin, defining the renal anemia management period (RAMP), drug dosage and mode of application and significance of adjuvant therapy. Anemia should be treated early during the course of renal failure, even when GFR falls below 50 ml/min. According to dialysis outcomes quality initiative (DOQI) guidelines, target values are 0.33-0.36 L/L for hematocrit and 110-130 g/l for hemoglobin. Early administration is recommended especially in high-risk

patients: the elderly, diabetics and those with coronary artery and peripheral artery diseases.

Effects of EPO therapy

Individualization and close monitoring of therapy are very important and weekly rise in hematocrit (Ht) should not exceed 1%. More recent studies justify the normalization of Hb/Ht values - patients with normal Hb/Ht values have had the lowest mortality. In addition, normalization of Hb/Ht prevented LVH. Subcutaneous administration has priority compared to intravenous. Adjuvant therapy includes: iron, vitamin C and D, L-carnitine, folic acid, cytokines and growth factors. Intravenous iron administration has priority upon oral; target levels are 400-800 for ferritin $\mu\text{m/ml}$ and >20 for transferrin saturation. Vitamin C (500 mg, after every hemodialysis) is very helpful in cases of functional iron deficiency. L-carnitine stabilizes the membrane of erythrocytes and prolongs their lives. Folic acid (10 mg/day) enhances response to EPO. Apart from correction of hematological parameters, erythropoietin therapy significantly improves left ventricular hypertrophy, quality of life, nutrition, sexual activity, carbohydrate and lipid metabolism, cognitive function and sleeping function. Given in predialysis period, it may slow progression of renal failure, prevents cardiovascular and overall morbidity and improves survival in dialysis population.

Conclusion

The reasons for inadequate erythropoietin response are unrecognized bleeding, iron deficiency and infection/inflammation. Adverse events are very rare and predictable; they can be avoided with careful dosage and follow-up of patients. In conclusion, EPO-therapy is well established and efficient for renal anemia in dialysis and pre-dialysis patients.

Key words: Erythropoietin + therapeutic use; Anemia + therapy; Kidney Failure, Chronic + therapy; Quality of Life

Rad je primljen 15. II 2001.

Prihvaćen za štampu 27. II 2001.

BIBLID.0025-8105:(2001):LIV:5-6:235-240.