

Udruženje nefrologa Srbije i Nefrološka sekcija Srpskog Lekarskog Društva :
– ULOGA GVOŽĐA U TERAPIJI ANEMIJE BUBREŽNOG POREKLA

TERAPIJA GVOŽĐEM U PREDIJALIZNIH BOLESNIKA

Prof. Dr. sc. med. Zoran Kovačević

Edukacioni nefrološki kurs, Hotel “Zira” Beograd, 25.11.2011. god.

Kako definišemo anemiju

**... je stanje pri kojem je
kvalitet i/ili kvantitet
cirkulišućih crvenih krvnih zrnaca
ispod normalnog nivoa.**

Hb nivoi u anemiji

- ❑ Muškarci < 13.5 g/dL
- ❑ Žene < 11.5 g/dL
- ❑ U HBI ciljna vrednost za Hb : 11 – 12 g/dL
- ❑ Nivo Hb u HBI pri kojem počinjemo ESA-th je < 10.0 g/dL

Neželjeni uticaji anemije na druge organe i funkcije u organizmu

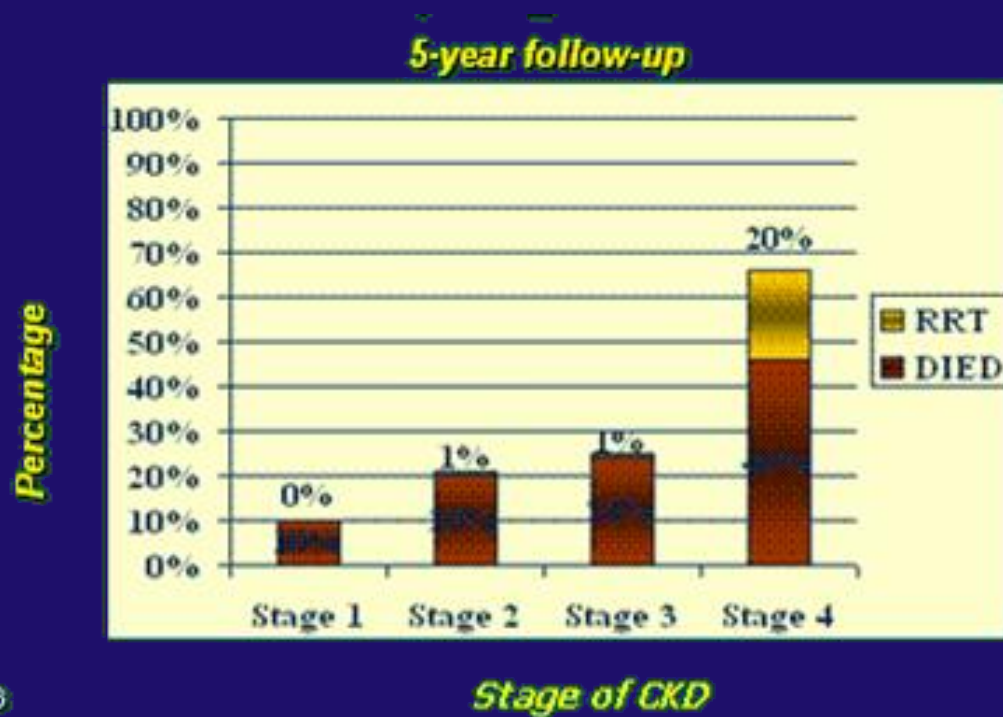
- ❑ smanjena utilizacija kiseonika
- ❑ povećavanje minutnog volumena srca i hipertrofija leve komore
- ❑ smanjenje kognitivnih sposobnosti, pažnje i libida
- ❑ smanjenje imunog odgovora

Prevalenca pojedinih stadijuma HBI među bolesnicima u SAD koji imaju HBI

	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 5
GFR (mL/min/1.73 m ²)	≥90	89-60	59-30	29-15	<15 (dialysis)
Population (million)	5.9	5.3	7.6	0.4	0.3

National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-S266.
Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).

Letalni ishod je u bolesnika sa HBI
verovatniji nego progresija u ESRD



n= 13,796

Patient percentages not represented include those who either disenrolled or were event free.

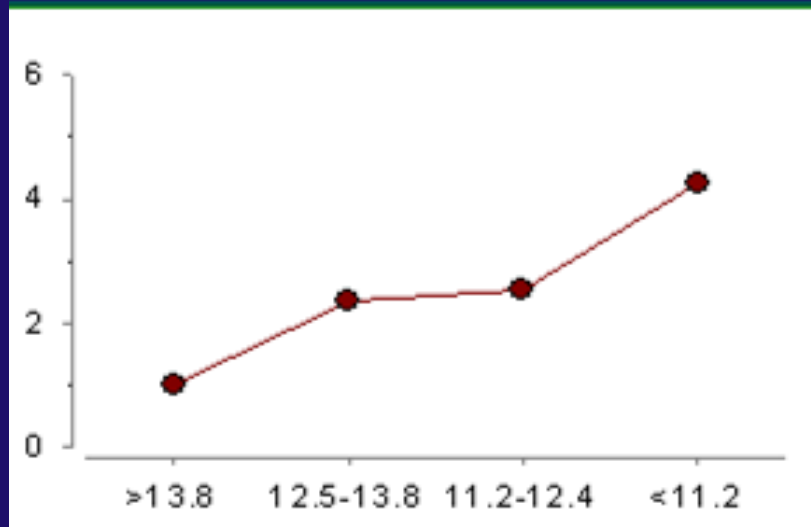
Keith D, et al. J Am Soc Nephrol. 2002;13; 620A.

Usporavanje progresije HBI

- Antihipertenzivna terapija
- Lečenje anemije
- Smanjenje proteinurije
- Terapija hiperlipidemije
- Terapija hiperglikemije
- Terapija acidoze
- Prevencija hiperfosfatemije
- Korekcija mineralnog disbalansa
- Pravovremno upućivanje nefrologu

Stepen anemije je pokazatelj rizika progresije HBI, što je izraženija anemija to je veći rizik

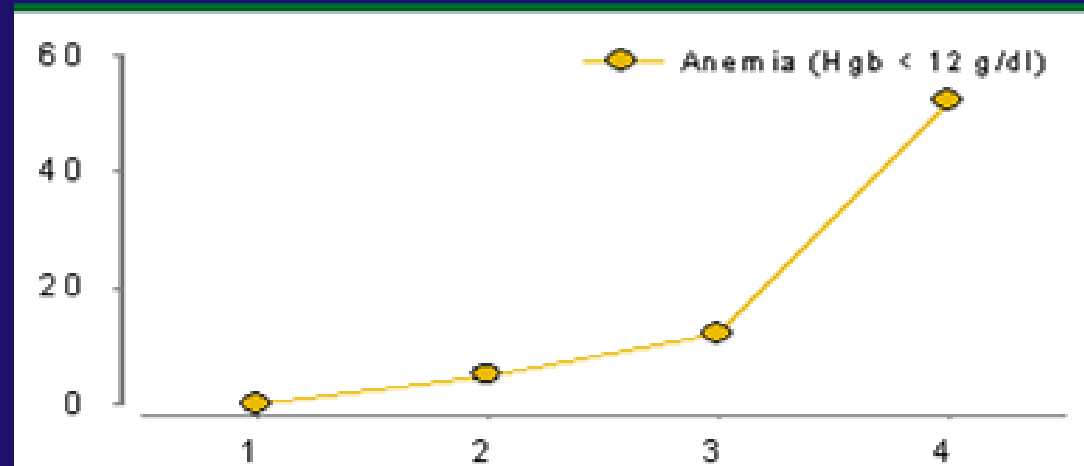
Rizik porasta kreatinina na dvostruko veće vrednosti ili rizik progresije ka ESRD (Hazard Ratio)



Bazalna vrednost Hb (g/dl)

Anemija je prisutna u većine pacijenata sa IV^o HBI

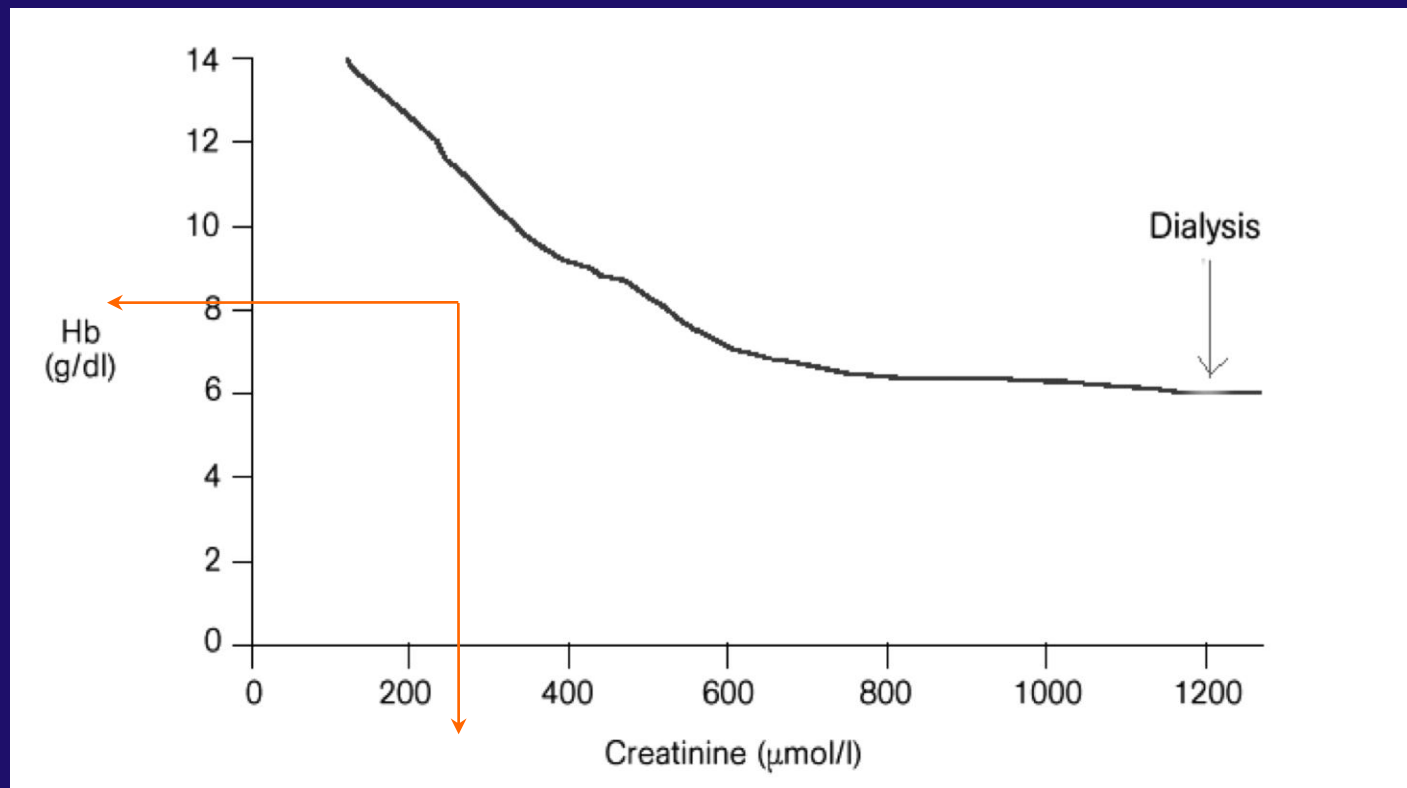
Procentualna
zastupljenost
Anemije
(% pacijenata)



Stepen HBI

Source: Keane WF et al. Kidney Int. 63 (4):1499-1507, 2003

Anemija u Hroničnoj insuficijenciji bubrega



Kolika je zastupljenost anemije u pojedinim stadijumima HBI?

eGFR (ml/min/1.73m ²)	Median Hb muški (g/dl)	Median Hb žene (g/dl)	Prevalenca anemije
60	14.9	13.5	1%
30	13.8	12.2	9%
15	12.0	10.3	33%

Uzroci anemije u HBI

primarni: nedostatak eritropoetina

ostali uzroci:

hronični gubici krvi

nedostatak gvožđa

nedostatak vit.B₁₂ ili folata

hipotireoza

hronična infekcija ili inflamacija

hiperparatireoidizam

intoksiciranost aluminijumom

maligniteti

hemoliza

infiltracija kostne srži

pure red cell aplasia

Fiziološke uloge gvožđa u organizmu

- ❑ Esencijalni element svih živih ćelija
- ❑ Sastavni deo proteina: hemoglobina, mioglobina, flavoproteina, ...
- ❑ i enzima: citohroma, peroksidaze, katalaze, ...
- ❑ Poboljšava oksigenaciju tkiva, kognitivne sposobnosti, termoregulaciju
- ❑ Neophodno za funkcionisanje skeletnih mišića i neutrofila

“neke simptome koje tradicionalno pripisujemo anemiji, uzrokuje zapravo, nedostatak gvožđa” – Agarwal, 2003.

Parametri za procenu statusa gvožđa:

- ❑ serumski **FERITIN**, pokazatelj rezervi Fe
- ❑ procenat saturacije transferina, **%TSAT** (Fe/TIBC)
- ❑ procenat hipohromnih eritrocita, **HRC**, dost.Fe
- ❑ koncentracija Hb u retikulocitima, **CHr** akt.st. Fe

*Locatelli F. et al. Revised European Best Practice Guidelines
for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure.
Nephrol Dial Transplant. 2004 May;19(2):ii1-ii46.*

*NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000.
Am J Kidney Dis. 2001 jan; 37 (suppl. 1): S182-238*

Ključni markeri gvožđa u bolesnika sa HBI:

	E B P G		NKF/K-DOQI	
	(minimum)	(optimum)	(minimum)	(optimum)
Ferritin (µg/ml)	> 100	200 - 500	> 100	100 - 800
% TSAT (Fe/TIBC)	> 20%	30 - 40 %	> 20%	20 - 50 %

Locatelli F. et al. *Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure.* Nephrol Dial Transplant. 2004 May;19(2):ii1-ii46.

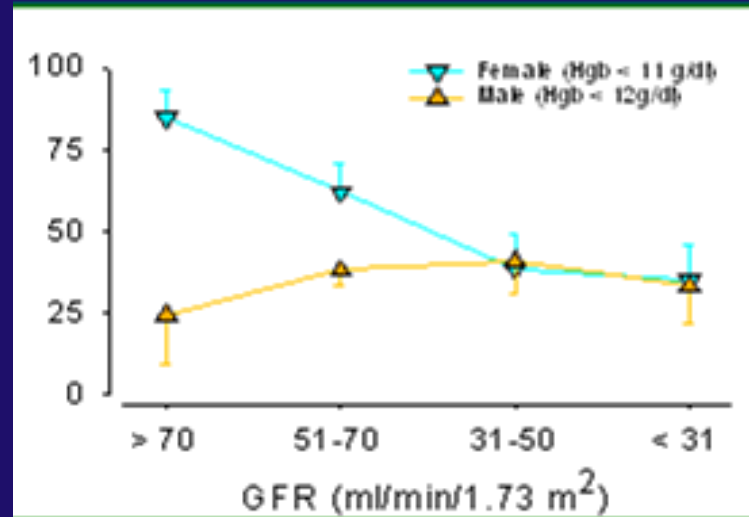
NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. Am J Kidney Dis. 2001 jan; 37 (suppl. 1): S182-238

Vrste nedostatka gvožđa u bolesnika sa HBI:

OBLIK	POKAZATELJ	UZROK
APSOLUTNI NEDOSTATAK Fe	TSAT < 20% Feritin < 100	↑ gubici krvi apsorpcija Fe ↓
FUNKCIONALNI NEDOSTATAK Fe	TSAT < 20% Feritin: 100 - 700	↑ EpO th.
BLOKADA RES-a	↑ Feritin TSAT ↓	akutna ili hronična inflamacija

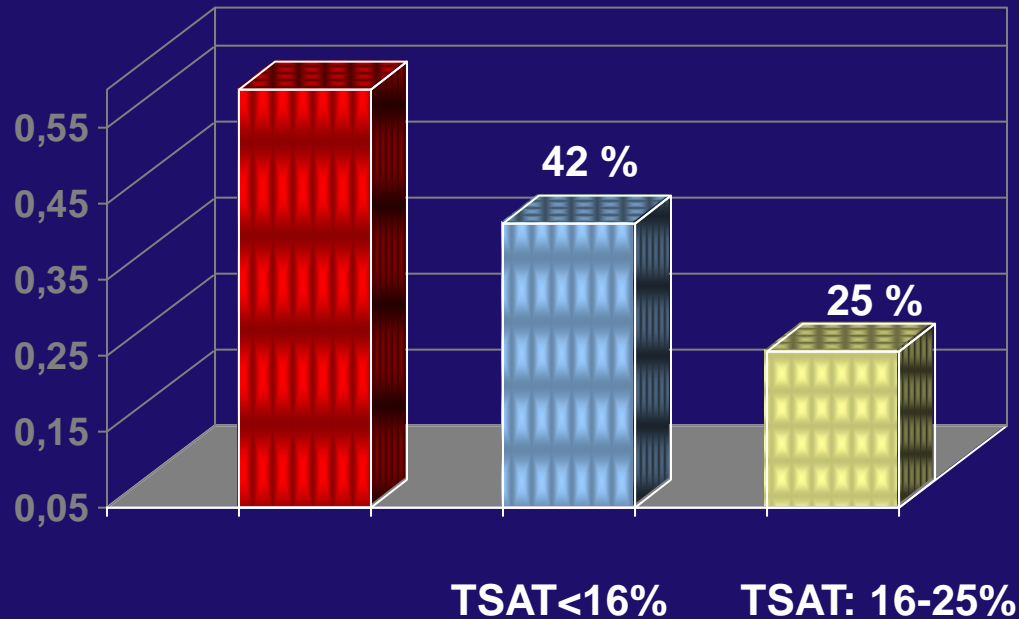
Deficit gvožđa je redovna pojava u anemiji kod bolesnika sa HBI, oba pola

% pacijenata sa
TSAT < 20% i
Feritinom < 100 ng/ml



Status gvožđa u bolesnika sa HBI pre započinjanja aktivnog lečenja

67% bolesnika ima ↓ %TSAT gvoždem:



NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000.

Am J Kidney Dis. 2001 jan; 37 (suppl. 1): S182-238

Uzroci nedostatka Fe u HBI (I-IV)

- ❑ **Nedovoljno unošenje** (dijetna ograničenja, oslabljen apetit,)
- ❑ **Nedovoljna resorpcija Fe u GIT-u** (dijabetesna enteropatija, helatori fosfata, H2 blokatori, inhibitori protonske pumpe)
- ❑ **Povećani gubici** (česta uzorkovanja krvi, okultna ili manifestna krvarenja, hirurški zahvati, menstrualna krvarenja, i drugi predijalizni gubici krvi)
- ❑ **Povećane potrebe** (EpO terapija, intenzivni napori, trudnoća)
- ❑ **Redistribucija Fe u organizmu, blokada RES-a,**
- ❑ **Drugi uzroci:** malnutricija, hronični alkoholizam i dr. komorbiditet

NADOKNADA GVOŽĐA u HBI stepena I-IV

- ❑ u bolesnika kojima još nije potrebno aktivno lečenje dijalizom ili transplantacijom, koji imaju utvrđen deficit Fe, započeti nadoknadu Fe peroralnim preparatima,
- ❑ preporučena dnevna doza je 200 mg elementarnog Fe.
 - Ferrous sulfate, tablete od 200 mg (element. Fe:105 mg). npr. Ferro gradumet, Galenika.
 - Ferrous fumarate, kapsule od 350 mg (115 mg Fe) npr. Heferol, Alkaloid.
 - Ferrous glycine sulfate, film-tablete (100 mg Fe) npr. Orferon, Pliva.
 - Gvožđe (III) hidroksid polimaltoza, tablete za žvakanje (100 mg Fe), npr. Ferrum, Lek.
 - Gvožđe glukonat+Mangan glukonat+Bakar- glukonat,(50 mg Fe) amp.Tot Hema, Innotech Int.
- ❑ U slučaju nedovoljne efikasnosti *per os* terapije, i kod ovih bolesnika davati parenteralne preparate gvožđa, **Fe-sucrose** ili **Fe-gluconate**, a preporučene doze su 25-125 mg Fe i.v. nedeljno.

Locatelli F. et al.

Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure.

Nephrol Dial Transplant. 2004 May;19(2):ii1-ii46.

Oralno Fe u bolesnika sa HBI

Ima slabiju terapijsku efikasnost :

1. Slaba komplijantnost

**GI tegobe i nuspojave
polipragmazija**

2. Neadekvatna resorpcija

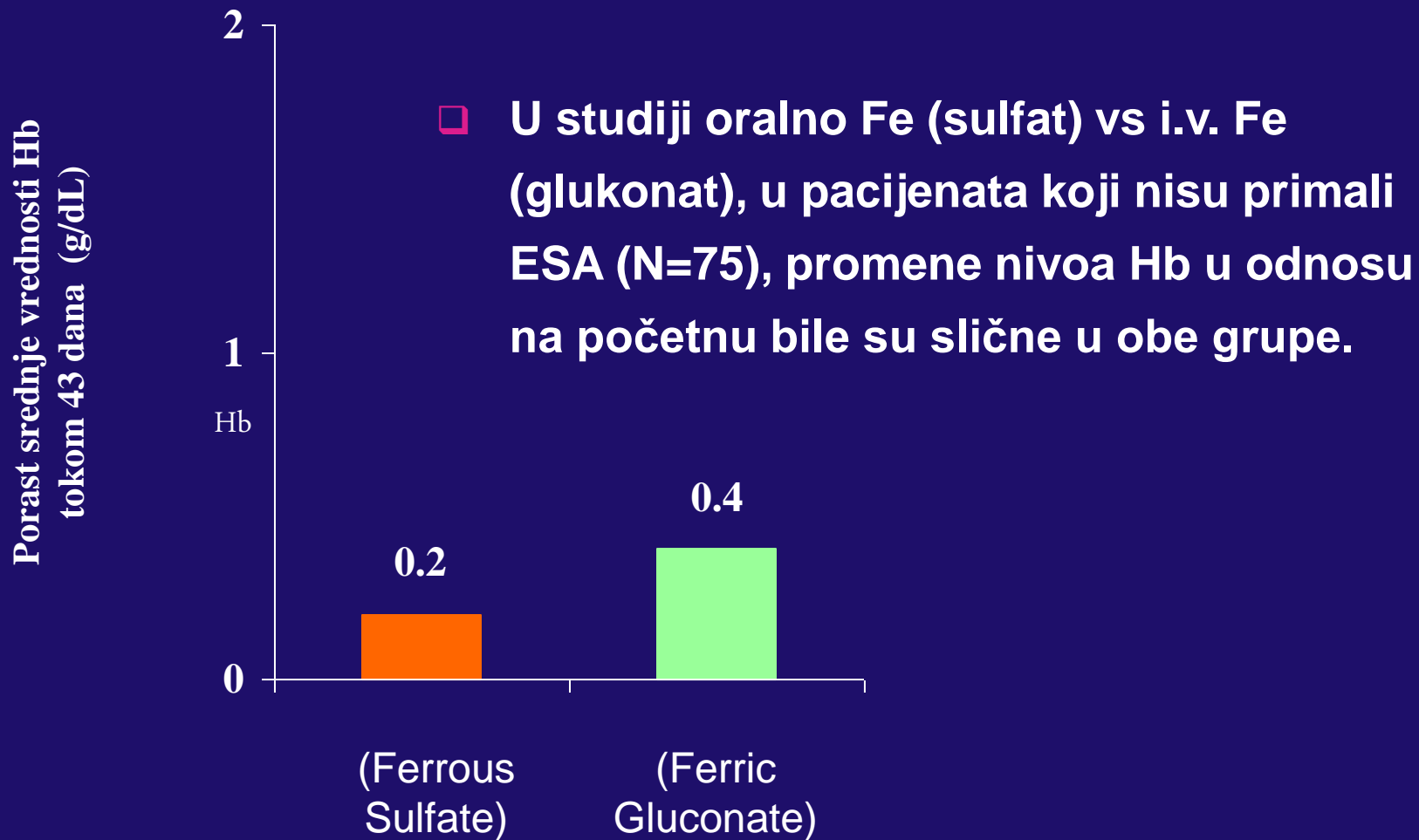
**optimalna resorpcija je na gladan stomak
interreakcija sa vezivačima fosfata
nizak aciditet u želucu (H2 blokatori, omeprazol)**

Locatelli F. et al.

Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure.

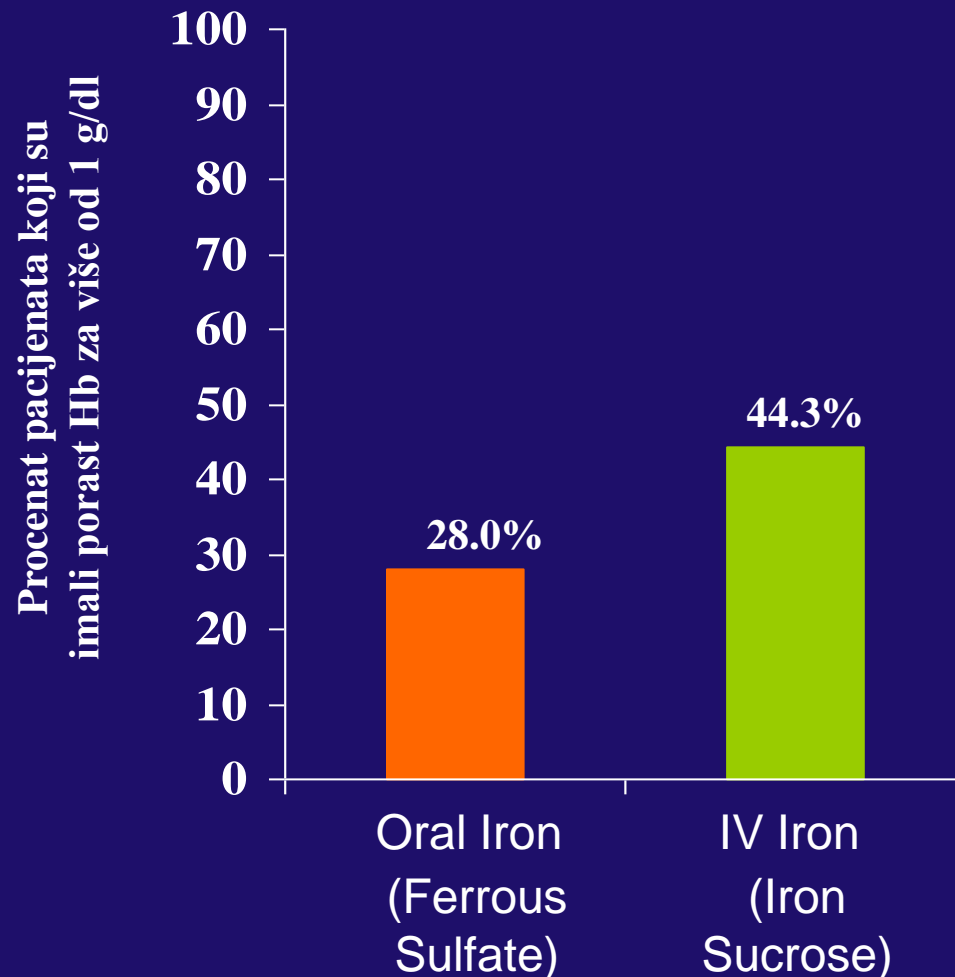
Nephrol Dial Transplant. 2004 May;19(2):iii1-ii46.

Oralna u odnosu na IV primenu Fe u I-IV HBI



Oralna u odnosu na IV primenu Fe u I-IV HBI

- ❑ Ipak, intravenska nadoknada Fe je bila efikasnija nego per os nadoknada u jednoj drugoj studiji sa predijal. pacijentima
- ❑ U ovoj drugoj studiji ESA terapija je bila dozvoljena.



U HBI intravensko Fe može biti efikasno kao mono-th. ili u kombinaciji sa ESA – th.

Dizajn:

prospektivna (n=90)

Fe vs. Fe + ESA

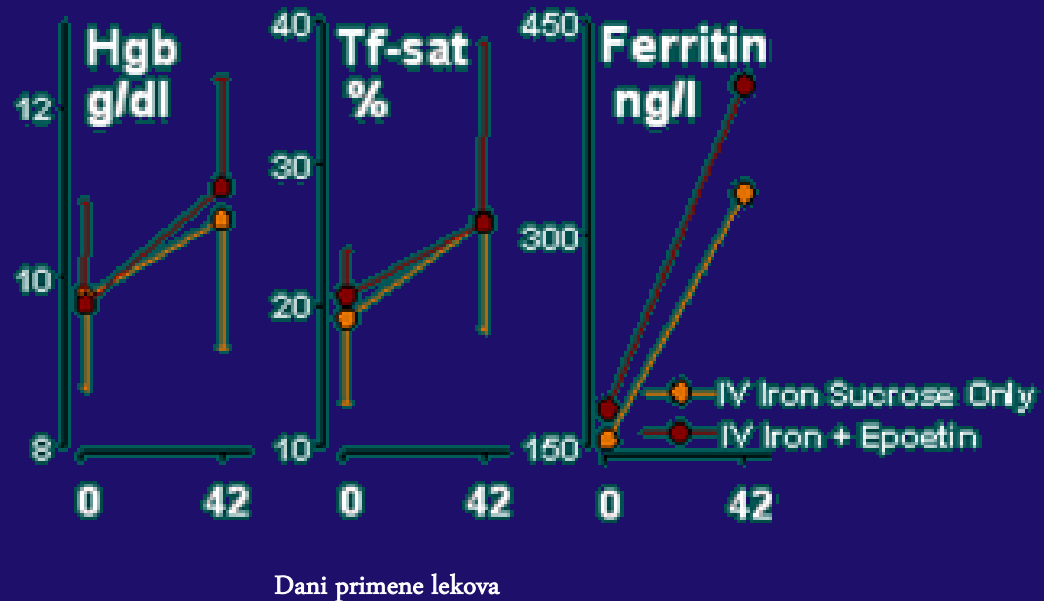
Pacijenti: HBI sa

Klirensom kreat.

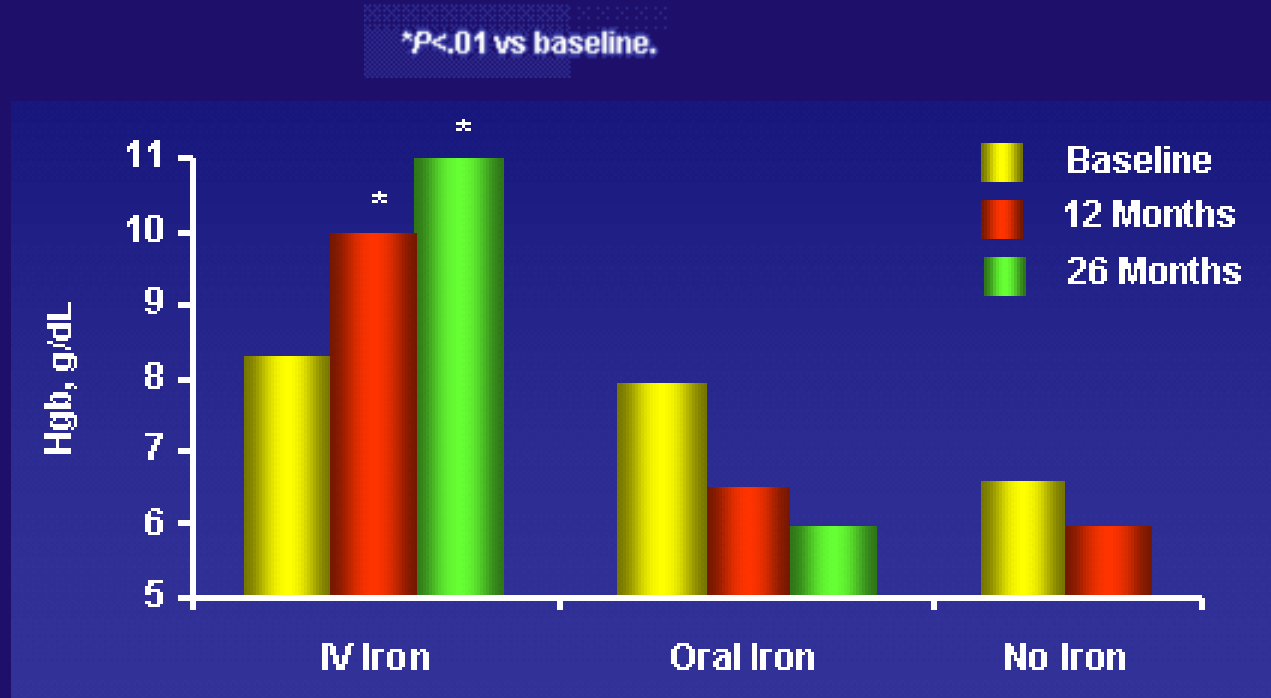
manjim od 40 ml/min.

Fe – saharoza sama

200 mg nedeljno, x5



i.v. gvožđe ima i nezavisni eritropoetski efekat



Gabriel Mircescu, Liliana Garneata, Cristina Capusa and Nicolae Ursea. Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients. Nephrol Dial Transplant (2006) 21: 120–124

Publikovane randomizovane. kontr. studije:
I.V. nadoknada Fe je efikasnija od peroralne (?!?)

Author/Year	Study design	Result
Stoves 2001	Non-superiority	IV = oral
Aggarwal 2003 (severe anemia)	Epo + IV iron Epo + Oral iron	IV > oral
Charytan 2005 (modest anemia)	Epo + IV iron Epo + Oral iron	IV = oral

Stoves J et al. *NDT*16 (5):967-974, 2001; Aggarwal HK et al. *J Assoc Physicians India* 51:170-174, 2003; Charytan C et al. *Nephron Clin Pract*100 (3) :c 55-c 62, 2005.

Random.kontr. studija poređenja efikasnosti I.V. u odnosu na peroralnu nadoknadu Fe u anemičnim predijaliznih pacijenata

□ Pacijenti:

Predijal.HBI stadijumi 3-5, Hb \leq 11 g/dl, TSAT \leq 25%, ferritin \leq 300 ng/ml

□ Studija:

Oralno Fe

FeSO₄ 325 mg 2xdnevno x 56 dana

□ i.v. Fe

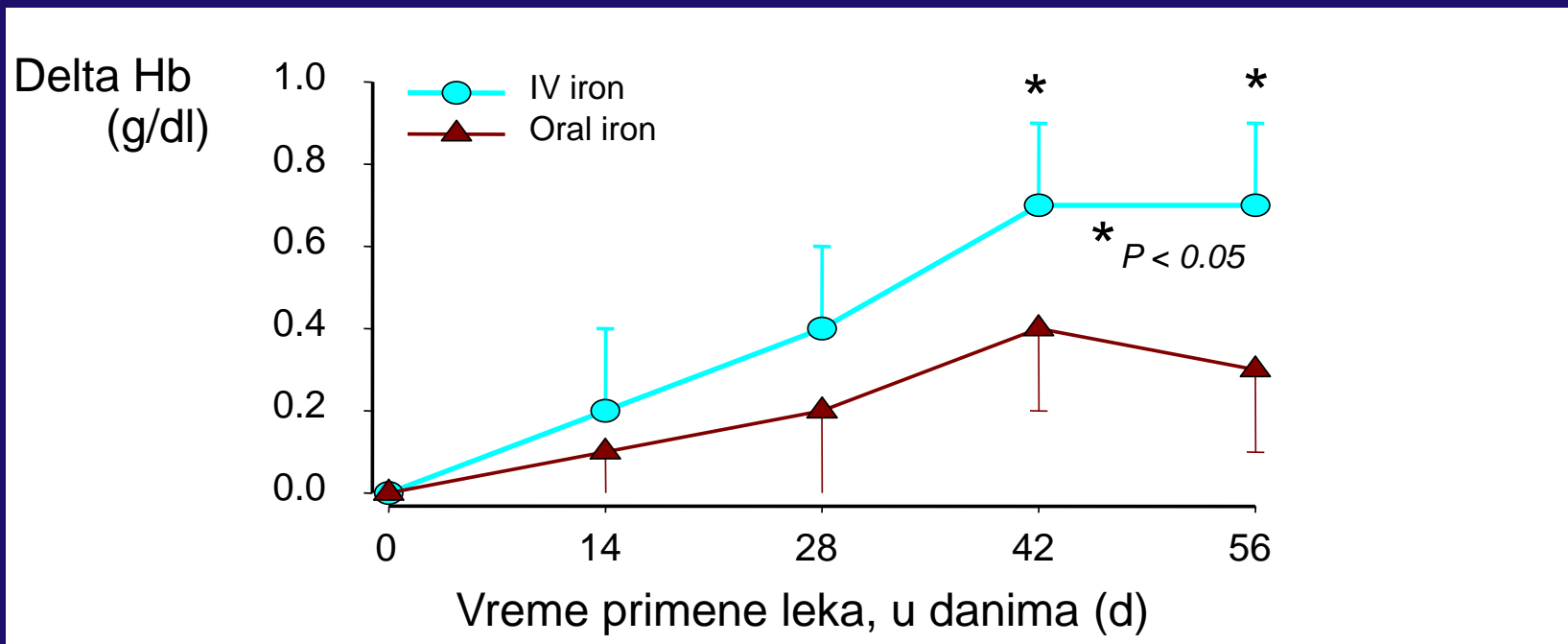
200 mg (2 – 5 min. infuzija) x 5

500 mg (3,5 – 4 sata infuzija) x 2

□ ESA terapija: bez, ili nepromenjena

Efikasnost i.v. vs p.o. gvožđa u HBI

Fe-sucrose i.v. vs. Fe-sulfate u HBI stepena III-V, sa ili bez ESA u istoj dozi.



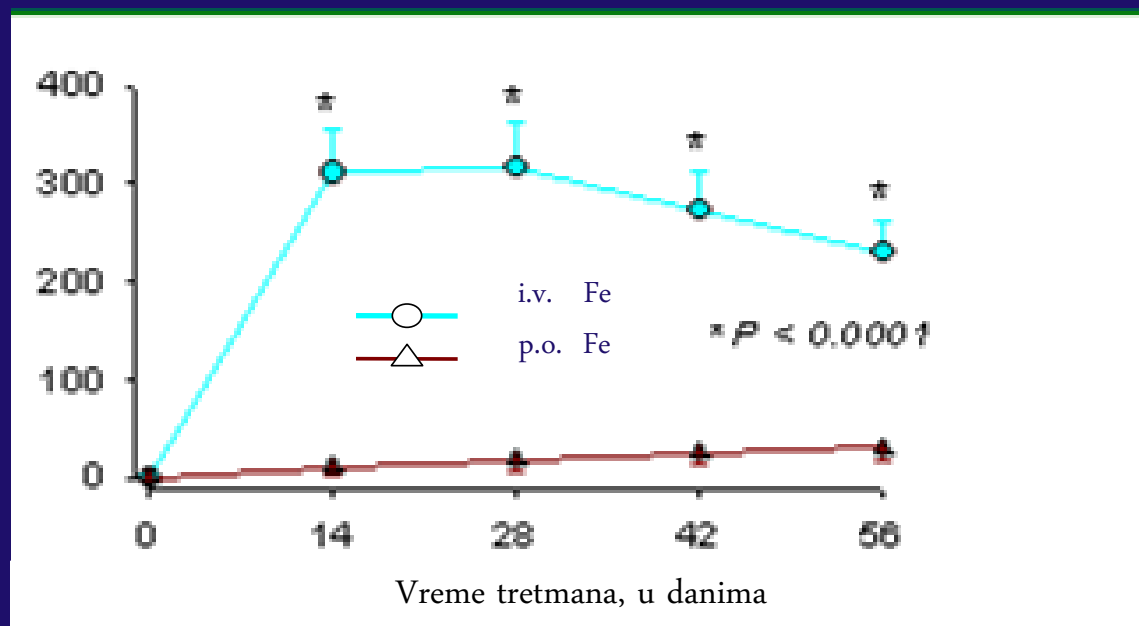
Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray S;

A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD.

Kidney Int. 2006 Sep;70(6):1188-9.

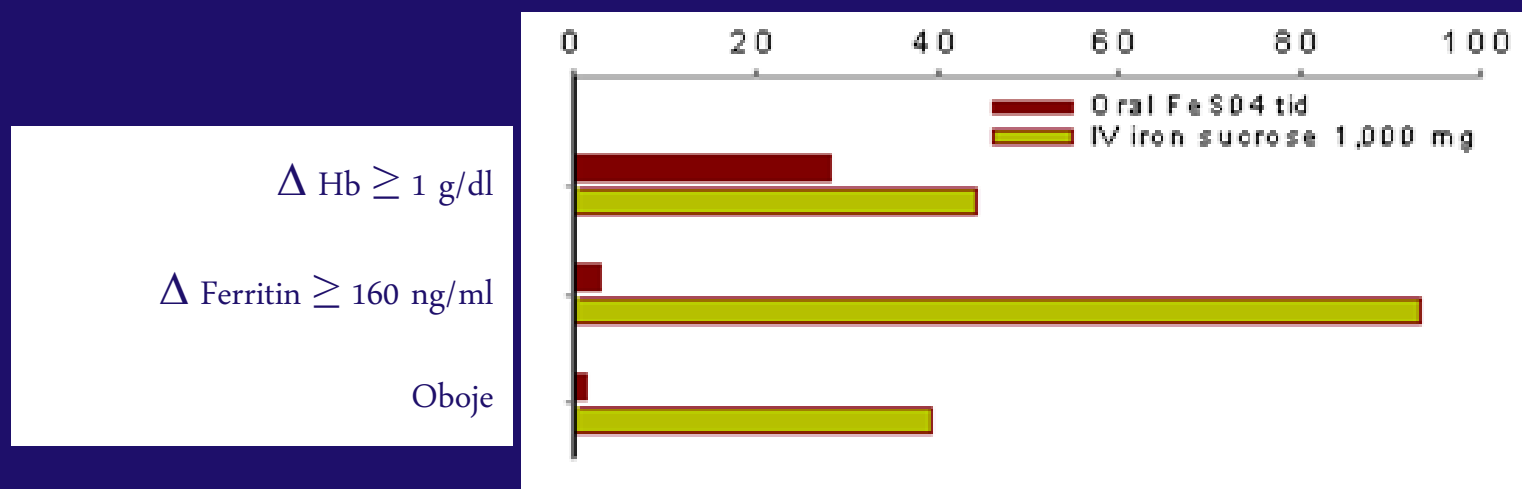
Efikasnost i.v. vs p.o. gvožđa u HBI

Delta Ferritin
(ng/ml)



i.v. primena Fe, za razliku od peroralne, omoguĆava uspešnu i nadoknadu Fe i terapiju anemijskog sy

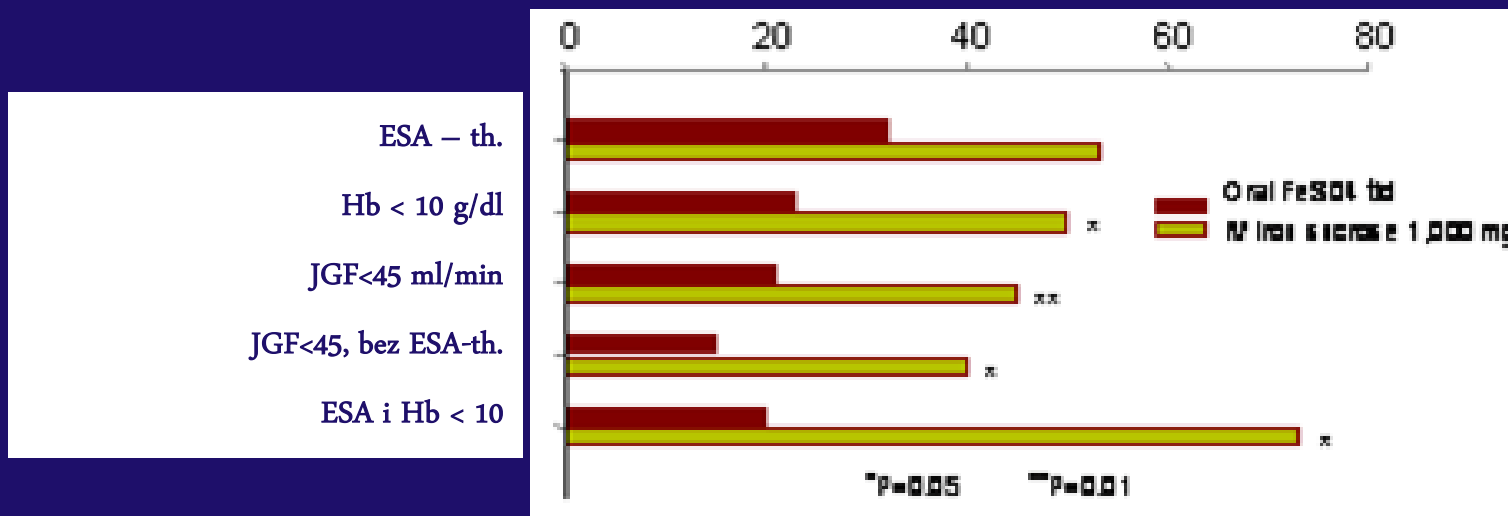
procenat uspešnosti primene



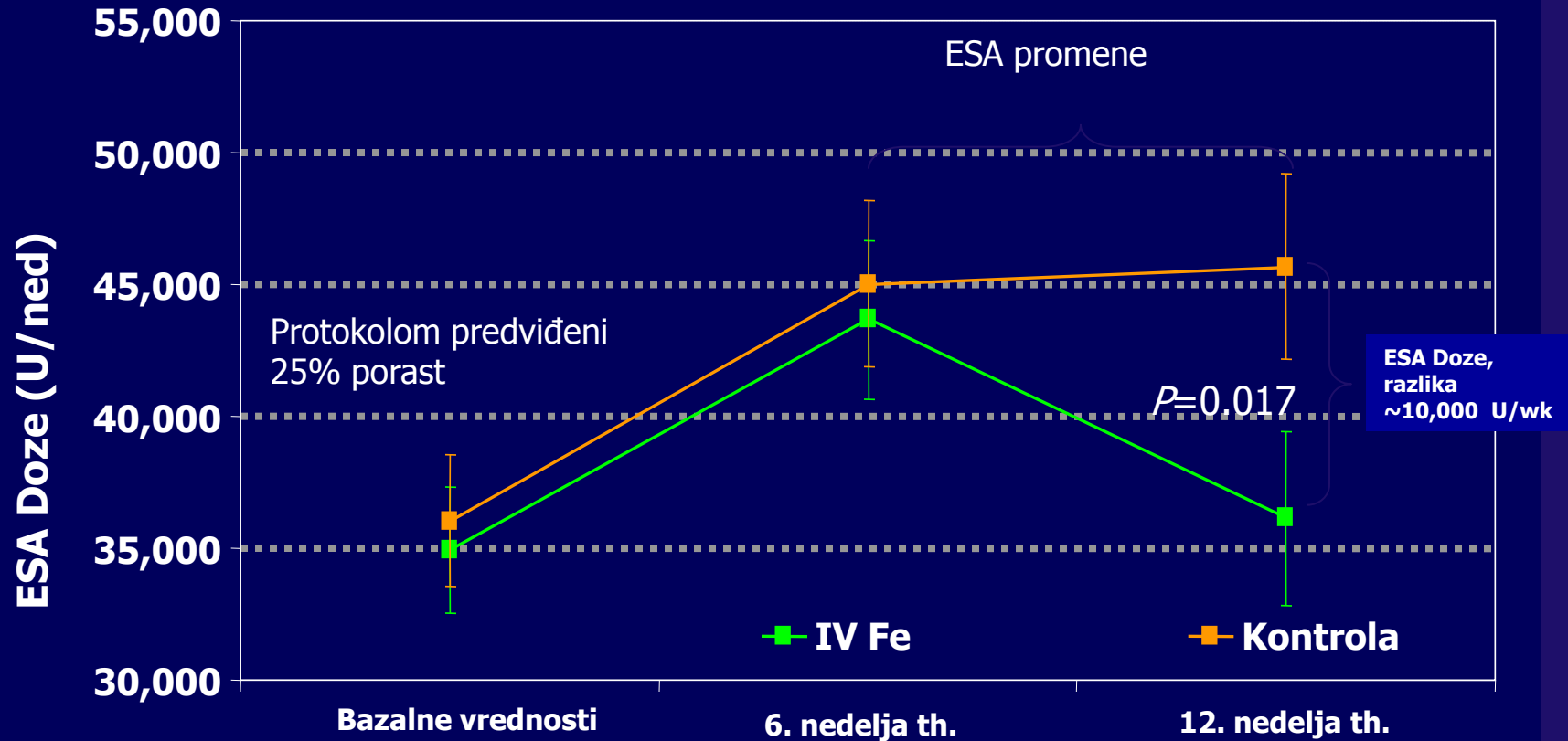
Source: Van Wyck et al. *Kidney Int* 68 (6):2846-2856, 2005.

i.v. nadoknada Fe, u odnosu na peroralnu, je indikovana u slučaju ESA-th, teže anemije i niže JGF

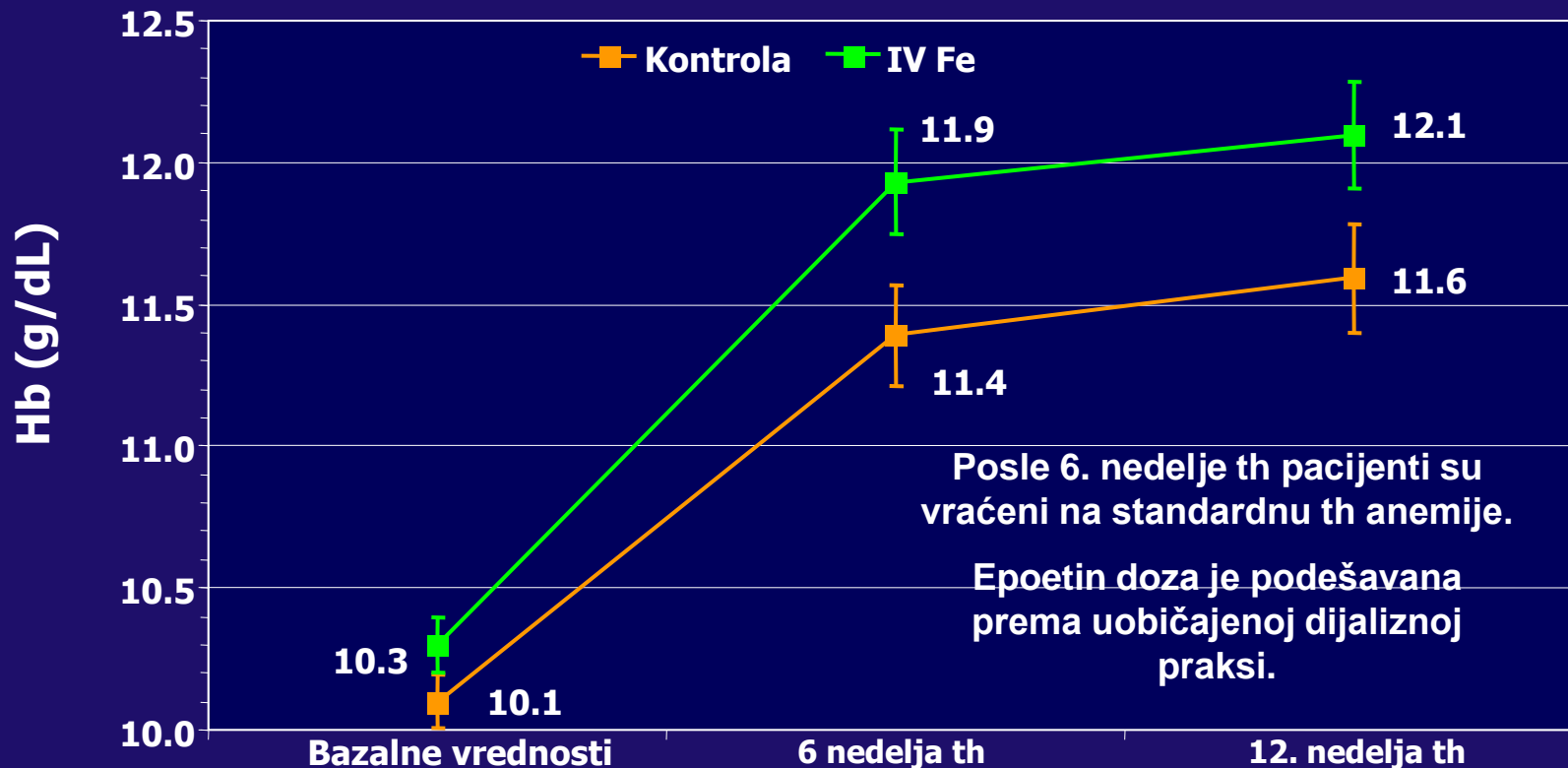
procenat uspešnosti, Hb > ili = 1 g/dl



Posle i.v. primene Fe, potrebe za ESA-th. se drastično smanjuju



Porast Hb sa i.v. primenom Fe perzistira i 12. nedelje, uprkos snižavanju ESA doze



Coyne D, et al. *J Amer Soc Nephrol.* 2007;18:975

Kapodian T, et al. Presented at the American Society of Nephrology 2006 Annual Meeting, November 15-19, 2006.

NADOKNADA GVOŽĐA, intravenski

- ❑ u predijaliznih, kao i dijaliznih bolesnika, kod kojih oralna nadoknada Fe nije bila efektivna, i.v. preparati Fe su terapija izbora za sve bolesnike sa utvrđenim deficitom Fe.
- ❑ Preporučene doze su 25-125 mg Fe i.v. nedeljno.
 - Iron sucrose ampule od 100 mg. (npr. Ferrovin, Venofer, itd.)
 - Ferric gluconate ampule od 62,5 mg (npr. Ferrlecit, Watson Pharma)
- ❑ Iron dextran (npr. Fedex, Actavis) se generalno ne preporučuje zbog **moćnih anafilaktičkih reakcija**, posebno u osoba sklonih alergiji na lekove. Po uputstvu, potrebno je prvo primeniti test-dozu.

Locatelli F. et al.

Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure.

Nephrol Dial Transplant. 2004 May;19(2):ii1-ii46.

Ciljne vrednosti parametara gvožđa:

Za pacijente sa utvrđenim anemijskim sindromom koji primaju EpO

- ❑ **serumski FERITIN: 200 – 500 µg/l**
- ❑ **procenat saturacije transferina, TSAT : 30-40 %**
- ❑ **procenat hipohromnih eritrocita, HRC < 2,5 %**
- ❑ **koncentracija Hb u retikulocitima, CHr: 32 pg.**

Locatelli F. et al.

Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure.

Nephrol Dial Transplant. 2004 May;19(2):ii1-ii46.

Da li je terapija gvožđem bezbedna?

gvožđe se mora veoma oprezno primenjivati,
posebno u rizičnih bolesnika,
obzirom da:

- ❑ podstiče oksidativni stres,
- ❑ pogoršava kontrolu glikemije,
- ❑ deluje proinflamatorno, inhibira Le,
- ❑ pogoršava lipidemiju i aterosklerozu.

Zager RA, Johnson AC, Hanson SY, Wasse H.

Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *Am J Kidney Dis.* 2002 Jul; 40(1): 90-103

Deicher R, Ziai F, Cohen G, Mullner M, Horl WH.

High-dose parenteral iron sucrose depresses neutrophil intracellular killing capacity. *Kidney Int.* 2003 Aug; 64(2): 728-36

Agarwal R, Vasavada N, Sachs NG, Chase S.

Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004 Jun;65(6):2279-89.

Leehey DJ, Palubiak DJ, Chebrolu S, Agarwal R.

Sodium ferric gluconate causes oxidative stress but not acute renal injury in patients with chronic kidney disease: a pilot study.

Nephrol Dial Transplant. 2005 Jan;20(1):135-40.

Neželjeni efekti terapije gvožđem

- ❑ Alergijske reakcije
- ❑ Stimulacija bakterijskog rasta
- ❑ Oštećenje funkcije leukocita (inhibicija fagocitoze)
- ❑ Oksidativni stres
- ❑ Kardiovaskularna oštećenja, akcelerirana ateroskleroza
- ❑ Lipidna peroksidacija
- ❑ Direktna oštećenja ćelija (endotela i tubulskih ćelija bubrega)

Zager RA, Johnson AC, Hanson SY, Wasse H.

Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *Am J Kidney Dis.* 2002 Jul; 40(1): 90-103

Deicher R, Ziai F, Cohen G, Mullner M, Horl WH.

High-dose parenteral iron sucrose depresses neutrophil intracellular killing capacity. *Kidney Int.* 2003 Aug; 64(2): 728-36

Agarwal R, Vasavada N, Sachs NG, Chase S.

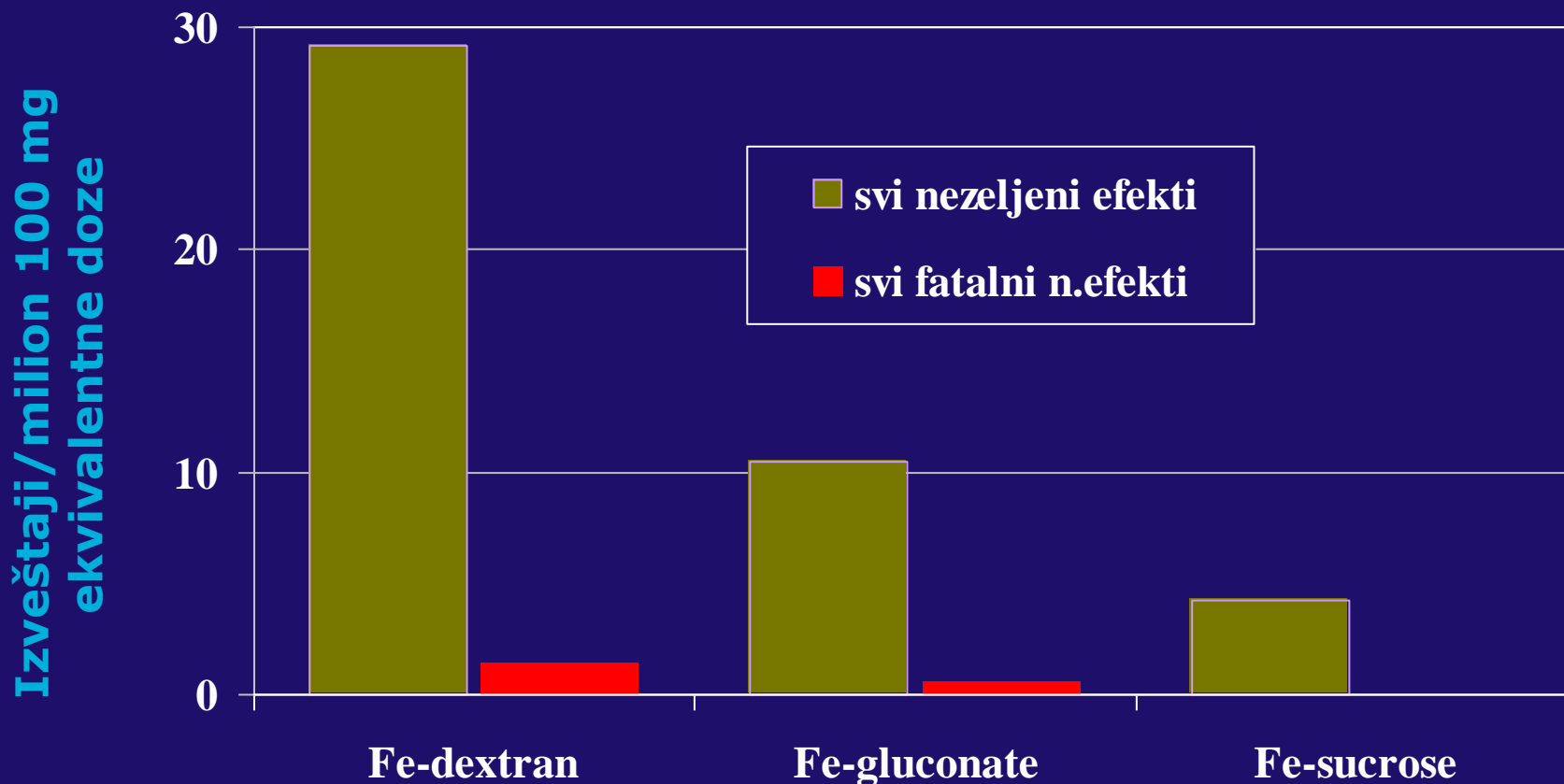
Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004 Jun;65(6):2279-89.

Leehey DJ, Palubiak DJ, Chebroly S, Agarwal R.

Sodium ferric gluconate causes oxidative stress but not acute renal injury in patients with chronic kidney disease: a pilot study.

Nephrol Dial Transplant. 2005 Jan;20(1):135-40.

Izveštaji FDA o alergijskim reakcijama na i.v. Fe: Jan. 1997-Sep. 2002.



Monitoring efekata terapije:

- ❑ Jednom u 2-4 meseca, za bolesnike u HBI sa stabilnim vrednostima Hb, koji nisu na EpO th.
- ❑ Jednom u 1-2 meseca, za bolesnike koji primaju EpO terapiju, ali ne još i Fe preparate.
- ❑ Jednom u 1-3 meseca, za bolesnike koji primaju EpO i Fe preparate.
- ❑ Primena preparata Fe se mora obustaviti najmanje 7 dana pre provere parametara Fe statusa.
- ❑ Vrednosti feritina $>$ od 800 $\mu\text{g/l}$ i vrednosti saturacije transferina $>$ 50% su kontraindikacije za dalju primenu preparata gvožđa.

ZAKLJUČCI

- ❑ Anemija postoji u većine pacijenata sa IV stepenom HBI
- ❑ Nedostatak gvožđa je vrlo čest u anemičnim predijaliznih pacijenata sa HBI
- ❑ Intravenska primena Fe je superiorna u odnosu na oralnu primenu gvožđa u predijaliznih bolesnika
- ❑ Korekcija anemijskog sindroma dovodi do usporavanja progresije HBI i smanjuje morbiditet i mortalitet u predijaliznih bolesnika

上医医未病之病
中医医将病之病
下医医已病之病

~ 黄帝: 内经 ~

--Huang Dee: Nai-Ching
(2600 BC First Chinese Medical Text)

*Najstariji pisani medicinski natpis u svetu
2600 godina pre hristovog rođjenja.*

上医医未病之病

中医医将病之病

下医医已病之病

~ 黄帝: 内经 ~

--Huang Dee: Nai-Ching
(2600 BC First Chinese Medical Text)

Superior doctors prevent the disease.
Mediocre doctors treat the disease
before evident.
Inferior doctors treat the full-blown disease.