



KDIGO Clinical Practice Guideline 2012

Практические Клинические рекомендации KDIGO 2012

Сокращенный перевод с английского А.М. Андрусева, Е.В. Захаровой и А.Ю. Земченкова
под редакцией Е.В. Захаровой

Перевод выполнен по поручению и одобрен KDIGO

Все права принадлежат KDIGO, воспроизведение возможно только с разрешения KDIGO

KGIGO Board Members
Garabed Eknoyan, MD
Norbert Lameire, MD, PhD
Founding KDIGO Co-Chairs

Kai-Uwe Eckardt, MD KDIGO Co-Chair

Omar I Abboud, MD, FRCP
Sharon Adler, MD, FASN
Rajiv Agarwal, MD
Sharon P Andreoli, MD
Gavin J Becker, MD, FRACP
Fred Brown, MBA, FACHE
Daniel C Cattran, MD, FRCPC
Allan J Collins, MD, FACP
Rosanna Coppo, MD
Josef Coresh, MD, PhD
Ricardo Correa-Rotter, MD
Adrian Covic, MD, PhD
Jonathan C Craig, MBChB, MM (Clin Epi),
DCH, FRACP, PhD
Angel de Francisco, MD
Paul de Jong, MD, PhD
Ana Figueiredo, RN, MSc, PhD
Mohammed Benghanem Gharbi, MD
Gordon Guyatt, MD, MSc, BSc, FRCPC
David Harris, MD
Lai Seong Hooi, MD
Enyu Imai, MD, PhD
Lesley A Inker, MD, MS, FRCP

NKF-KDIGO Guideline development staff

Kerry Willis, PhD, Senior Vice-President for Scientific Activities
Michael Cheung, MA, Guideline Development Director
Sean Slifer, BA, Guideline Development Manager

Bertram L Kasiske, MD KDIGO Co-Chair

Michel Jadoul, MD
Simon Jenkins, MBE, FRCGP
Suhnggwon Kim, MD, PhD
Martin K Kuhlmann, MD
Nathan W Levin, MD, FACP
Philip K-T Li, MD, FRCP, FACP
Zhi-Hong Liu, MD
Pablo Massari, MD
Peter A McCullough, MD, MPH, FACC, FACP
Rafique Moosa, MD
Miguel C Riella, MD
Adibul Hasan Rizvi, MBBS, FRCP
Bernardo Rodriguez-Iturbe, MD
Robert Schrier, MD
Justin Silver, MD, PhD
Marcello Tonelli, MD, SM, FRCPC
Yusuke Tsukamoto, MD
Theodor Vogels, MSW
Angela Yee-Moon Wang, MD, PhD, FRCP
Christoph Wanner, MD
David C Wheeler, MD, FRCP
Elena Zakharova, MD, PhD

Предисловие к переводу сокращенных версий

Уважаемые коллеги! Настоящее брошюра содержит параллельные тексты рекомендаций KDIGO по гломерулонефритам, острому почечному повреждению и анемии, и подготовлена специально к семинару Дни нефрологии в Санкт-Петербурге 2012.

К настоящему времени опубликованы (Kidney International Vol. 2 [Supplement 1] March 2012) только рекомендации по острому почечному повреждению, остальные находятся в процессе подготовки к печати и в них возможны некоторые незначительные изменения. Кроме того, перевод столь сложного по содержанию и значительного по объему материала – длительный и трудоемкий процесс, поэтому мы приводим в данном издании сокращенные варианты, содержащие основные положения рекомендаций и не включающие обоснования и комментарии, и лишь рекомендации по анемии приводятся в большем объеме, хотя тоже не полностью. В тексте сокращенных вариантов сохранена оригинальная нумерация таблиц и рисунков.

Мы надеемся, что представленные даже в сокращенном варианте рекомендации будут полезны и интересны широкому кругу нефрологов, и планируем продолжить работу над переводом с тем, чтобы опубликовать в журнале Нефрология и Диализ как сокращенные, так и полные версии рекомендаций по мере выхода в печать оригинальных публикаций.

Коллектив переводчиков

Reference Keys

Nomenclature And Description For Rating Guideline Recommendations

Within each recommendation, the strength of recommendation is indicated as Level 1, Level 2, or Not Graded, and the quality of the supporting evidence is shown as A, B, C, or D.

Grade*	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
Level 1 “We recommend”	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.
Level 2 “We suggest”	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.

*The additional category "Not Graded" was used, typically, to provide guidance based on common sense or where the topic does not allow adequate application of evidence. The most common examples include recommendations regarding monitoring intervals, counseling, and referral to other clinical specialists. The ungraded recommendations are generally written as simple declarative statements, but are not meant to be interpreted as being stronger recommendations than Level 1 or 2 recommendations.

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.

Номенклатура и Описание Оценки Степени Рекомендаций

Для каждой рекомендации сила рекомендации указана как уровень 1, уровень 2, или «нет степени», качество доказательной базы обозначено как А, В, С или D

Степень*	Следствия		
	Для пациентов	Для клиницистов	Организация здравоохранения
Уровень 1 «мы рекомендуем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, и только меньшинство – не согласятся	Большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение	Рекомендация может быть оценена как потенциальная база для разработки инструкций и оценки критериев качества
Уровень 2 «мы предлагаем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие не согласятся	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями	Рекомендация может потребовать длительного обсуждения с привлечением заинтересованных сторон, прежде чем будут разработаны инструкции

*Дополнительная категория «нет степени» обычно используется для рекомендаций, основанных на здравом смысле, или указывается для случаев, когда содержание рекомендации не позволяет адекватно использовать доказательность. Типичным примером являются рекомендации по мониторингованию, консультациям и направлениям к другим специалистам. Рекомендации без степени обычно даются в виде декларативных утверждений, однако при этом не следует думать, что они сильнее, чем рекомендации уровня 1 и 2

Степень	Качество доказательности	Значение
A	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту
B	Среднее	Истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта
D	Очень низкое	Рассчитываемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от истинного

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (Summary)

Kidney International Vol. 2| Supplement 1| March 2012

Work Group Membership

WORK GROUP CO-CHAIRS

John A Kellum, MD, FCCM, FACP University of Pittsburgh School of Medicine Pittsburgh, PA
Norbert Lameire, MD, PhD Ghent University *Hospital Ghent, Belgium*

WORK GROUP

Peter Aspelin, MD, PhD Karolinska University Hospital Stockholm, Sweden
Rashad S Barsoum, MD, FRCP, FRCPE Cairo University Cairo, Egypt
Emmanuel A Burdmann, MD, PhD University of Sao Paulo Medical School Sao Paulo, Brazil
Stuart L Goldstein, MD Cincinnati Children's Hospital & Medical Center, Cincinnati, OH
Charles A Herzog, MD Hennepin County Medical Center Minneapolis, MN
Michael Joannidis, MD Medical University of Innsbruck Innsbruck, Austria
Andreas Kribben, MD University Duisburg-Essen Essen, Germany
Andrew S Levey, MD Tufts Medical Center Boston, MA
Alison M MacLeod, MBChB, MD, FRCP University of Aberdeen Aberdeen, United Kingdom
Ravindra L Mehta, MD, FACP, FASN, FRCP UCSD Medical Center San Diego, CA
Patrick T Murray, MD, FASN, FRCPI, FJFICMI UCD School of Medicine and Medical Science
Dublin, Ireland
Saraladevi Naicker, MBChB, MRCP, FRCP, FCP(SA), PhD University of the Witwatersrand
Johannesburg, South Africa
Steven M Opal, MD Alpert Medical School of Brown University, Pawtucket, RI
Franz Schaefer, MD Heidelberg University Hospital Heidelberg, Germany
Miet Schetz, MD, PhD University of Leuven Leuven, Belgium
Shigehiko Uchino, MD, PhD Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

EVIDENCE REVIEW TEAM

Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation, Tufts Medical
Center, Boston, MA, USA:

Katrin Uhlig, MD, MS, Project Director; Director, Guideline Development

Jose Calvo-Broce, MD, MS, Nephrology Fellow

Aneet Deo, MD, MS, Nephrology Fellow

Amy Earley, BS, Project Coordinator

In addition, support and supervision were provided by:

Ethan M Balk, MD, MPH, Program Director, Evidence Based Medicine

Abstract

The 2011 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI) aims to assist practitioners caring for adults and children at risk for or with AKI, including contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI). Guideline development followed an explicit process of evidence review and appraisal. The guideline contains chapters on definition, risk assessment, evaluation, prevention, and treatment. Definition and staging of AKI are based on the Risk, Injury, Failure; Loss, End-Stage Renal Disease (RIFLE) and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria and studies on risk relationships. The treatment chapters cover pharmacological approaches to prevent or treat AKI, and management of renal replacement for kidney failure from AKI. Guideline recommendations are based on systematic reviews of relevant trials. Appraisal of the quality of the evidence and the strength of recommendations followed the GRADE approach. Limitations of the evidence are discussed and specific suggestions are provided for future research.

Keywords: Clinical Practice Guideline; KDIGO; acute kidney injury; contrast-induced nephropathy; renal replacement therapy; evidence-based recommendation

Citation

In citing this document, the following format should be used: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International Supplements 2012; Volume 2, Issue 1: 1—126.

Foreword

It is our hope that this document will serve several useful purposes. Our primary goal is to improve patient care. We hope to accomplish this, in the short term, by helping clinicians know and better understand the evidence (or lack of evidence) that determines current practice. By providing comprehensive evidence-based recommendations, this guideline will also help define areas where evidence is lacking and research is needed. Helping to define a research agenda is an often neglected, but very important, function of clinical practice guideline development.

We used the GRADE system to rate the strength of evidence and the strength of recommendations. In all, there were only 11 (18%) recommendations in this guideline for which the overall quality of evidence was graded 'A,' whereas 20 (32.8%) were graded 'B,' 23 (37.7%) were graded 'C,' and 7 (11.5%) were graded 'D.' Although there are reasons other than quality of evidence to make a grade 1 or 2 recommendation, in general, there is a correlation between the quality of overall evidence and the strength of the recommendation. Thus, there were 22 (36.1%) recommendations graded '1' and 39 (63.9%) graded '2.' There were 9 (14.8%) recommendations graded '1A,' 10 (16.4%) were '1B,' 3 (4.9%) were '1C,' and 0 (0%) were '1D.' There were 2 (3.3%) graded '2A,' 10 (16.4%) were '2B,' 20 (32.8%) were '2C,' and 7 (11.5%) were '2D.' There were 26 (29.9%) statements that were not graded.

Some argue that recommendations should not be made when evidence is weak. However, clinicians still need to make clinical decisions in their daily practice, and they often ask, "What do the experts do in this setting?" We opted to give guidance, rather than remain silent. These recommendations are often rated with a low strength of recommendation and a low strength of evidence, or were not graded. It is important for the users of this guideline to be cognizant of this (see Notice). In every case these recommendations are meant to be a place for clinicians to start, not stop, their inquiries into specific management questions pertinent to the patients they see in daily practice.

We wish to thank the Work Group Co-Chairs, Drs John Kellum and Norbert Lameire, along with all of the Work Group members who volunteered countless hours of their time developing this guideline. We also thank the Evidence Review Team members and staff of the National Kidney Foundation who made this project possible. Finally, we owe a special debt of gratitude to the many KDIGO Board members and individuals who volunteered time reviewing the guideline, and making very helpful suggestions.

Kai-Uwe Eckardt, MD KDIGO Co-Chair

Bertram L. Kasiske, MD KDIGO Co-Chair

Notice

SECTION I: USE OF THE CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

This Clinical Practice Guideline document is based upon the best information available as of February 2011. It is designed to provide information and assist decision-making. It is not intended to define a standard of care, and should not be construed as one, nor should it be interpreted as prescribing an exclusive course of management. Variations in practice will inevitably and appropriately occur when clinicians take into account the needs of individual patients, available resources, and limitations unique to an institution or type of practice. Every health-care professional making use of these recommendations is responsible for evaluating the appropriateness of applying them in the setting of any particular clinical situation. The recommendations for research contained within this document are general and do not imply a specific protocol.

SECTION II: DISCLOSURE

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) makes every effort to avoid any actual or reasonably perceived conflicts of interest that may arise as a result of an outside relationship

or a personal, professional, or business interest of a member of the Work Group. All members of the Work Group are required to complete, sign, and submit a disclosure and attestation form showing all such relationships that might be perceived or actual conflicts of interest. This document is updated annually and information is adjusted accordingly. All reported information is published in its entirety at the end of this document in the Work Group members' Biographical and Disclosure Information section, and is kept on file at the National Kidney Foundation (NKF), Managing Agent for KDIGO.

Abbreviations and Acronyms

AAMI	American Association of Medical Instrumentation	HF	Hemofiltration
		HIT	Heparin-induced thrombocytopenia
ACCP	American College of Chest Physicians	HR	Hazard ratio
ACD-A	Anticoagulant dextrose solution A	i.a.	Intraarterial
ACE-I	Angiotensin-converting enzyme inhibitor(s)	ICU	Intensive-care unit
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative	IGF-1	Insulin-like growth factor-I
AHCPR	Agency for Health Care Policy and	IHD	Intermittent hemodialysis
AKD	Acute kidney diseases and disorders	IIT	Intensive insulin therapy
AKI	Acute kidney injury	i.v.	Intravenous
AKIN	Acute Kidney Injury Network	KDIGO	Kidney Disease: Improving Global
ANP	Atrial natriuretic peptide	KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
aPTT	Activated partial thromboplastin time	LOS	Length of stay
ARB	Angiotensin-receptor blocker(s)	MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
ARF	Acute renal failure	MI	Myocardial infarction
ARFTN	Acute Renal Failure Trial Network	MIC	Minimum inhibitory concentration
ATN	Acute tubular necrosis	MRI	Magnetic resonance imaging
AUC	Area under the curve	MW	Molecular weight
BMI	Body mass index	NAC	N- acetylcysteine
BUN	Blood urea nitrogen	NICE-	Normoglycemia in Intensive Care
CDC	Centers for Disease Control		and Survival Using Glucose Algorithm
CHF	Congestive heart failure		Regulation
CI	Confidence interval	NKD	No known kidney disease
CI-AKI	Contrast-induced acute kidney injury	NKF	National Kidney Foundation
CIT	Conventional insulin therapy	NSF	Nephrogenic Systemic Fibrosis
CKD	Chronic kidney disease	OR	Odds ratio
CrCl	Creatinine clearance	PD	Peritoneal dialysis
CRF	Chronic renal failure	PICARD	Program to Improve Care in Acute Renal
CRRT	Continuous renal replacement therapy		Disease
CT	Computed tomography	RCT	Randomized controlled trial
cvc	Central venous catheters	RIFLE	Risk, Injury, Failure; Loss, End-Stage Renal
CWH	Continuous venovenous hemofiltration		Disease
CWHDF	Continuous venovenous hemodiafiltration	RR	Relative risk
eCrCl	Estimated creatinine clearance	RRT	Renal replacement therapy
EGDT	Early goal-directed therapy	SAFE	Saline vs. Albumin Fluid Evaluation
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	SCr	Serum creatinine
ERT	Evidence Review Team	ScvO2	Central venous oxygen saturation
ESRD	End-stage renal disease	SLED	Sustained low-efficiency dialysis
FDA	Food and Drug Administration	TCC	Tunneled cuffed catheter
GFR	Glomerular filtration rate	WISEP	Efficacy of Volume Substitution and Insulin
HDF	Hemodiafiltration		Therapy in Severe Sepsis
HES	Hydroxyethylstarch		

Summary of Recommendation Statements

Section 2: AKI Definition

2.1.1: AKI is defined as any of the following (Not Graded):

- Increase in SCr by ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$) within 48 hours; or
- Increase in SCr to ≥ 1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days; or
- Urine volume < 0.5 ml/kg/h for 6 hours.

2.1.2: AKI is staged for severity according to the following criteria (Table 2). (Not Graded):

Table 21 Staging of AKI

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5-1.9 times baseline OR ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$) increase	< 0.5 ml/kg/h for 6-12 hours
2	2.0-2.9 times baseline	< 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.6 $\mu\text{mol/l}$) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients < 18 years, decrease in eGFR to < 35 ml/min per 1.73 m ²	< 0.3 ml/kg/h for > 24 hours OR Anuria for > 12 hours

2.1.3: The cause of AKI should be determined whenever possible. (Not Graded)

2.2.1: We recommend that patients be stratified for risk of AKI according to their susceptibilities and exposures. (IB)

2.2.2: Manage patients according to their susceptibilities and exposures to reduce the risk of AKI (see relevant guideline sections). (Not Graded)

2.2.3: Test patients at increased risk for AKI with measurements of SCr and urine output to detect AKI. (Not Graded)

Individualize frequency and duration of monitoring based on patient risk and clinical course. (Not Graded)

2.3.1: Evaluate patients with AKI promptly to determine the cause, with special attention to reversible causes. (Not Graded)

2.3.2: Monitor patients with AKI with measurements of SCr and urine output to stage the severity, according to Recommendation 2.1.2. (Not Graded)

2.3.3: Manage patients with AKI according to the stage (see Figure 4) and cause. (Not Graded)

2.3.4: Evaluate patients 3 months after AKI for resolution, new onset, or worsening of pre-existing CKD. (Not Graded)

- If patients have CKD, manage these patients as detailed in the KDOQI CKD Guideline (Guidelines 7-15). (Not Graded)
- If patients do not have CKD, consider them to be at increased risk for CKD and care for them as detailed in the KDOQI CKD Guideline 3 for patients at increased risk for CKD. (Not Graded)

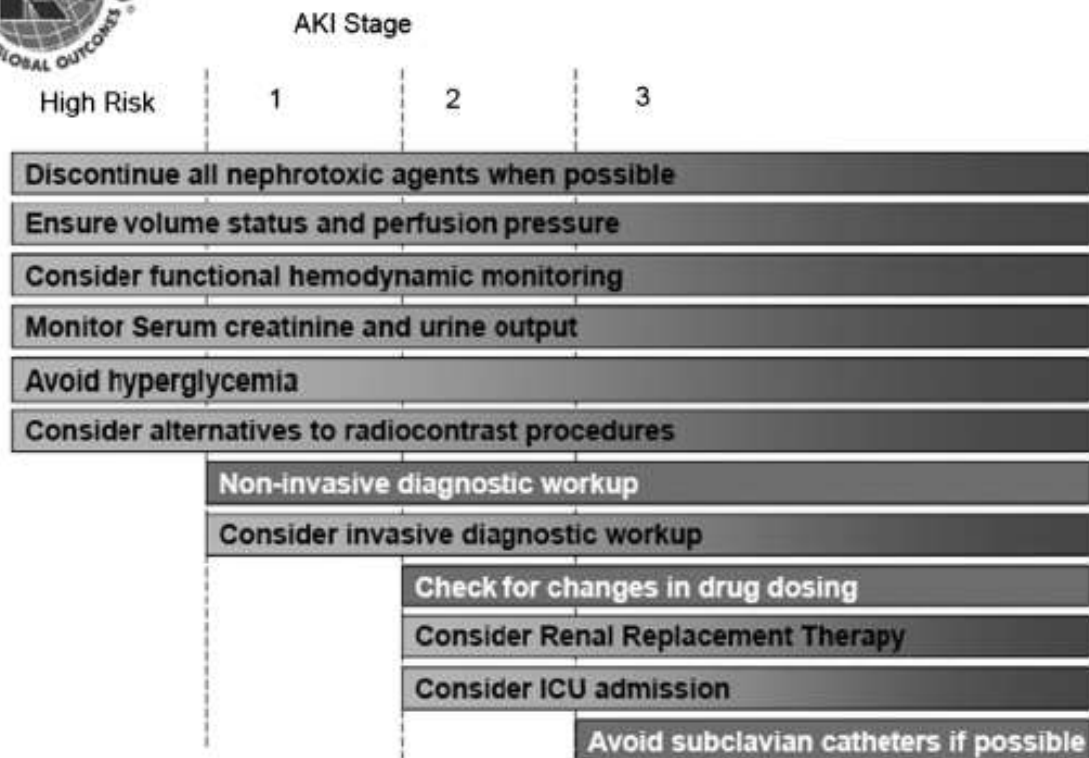


Figure 4| Stage-based management of AKI. Shading of boxes indicates priority of action—solid shading indicates actions that are equally appropriate at all stages whereas graded shading indicates increasing priority as intensity increases. AKI, acute kidney injury; ICU, intensive-care unit.

Section 3: Prevention and Treatment of AKI

3.1.1: In the absence of hemorrhagic shock, we suggest using isotonic crystalloids rather than colloids (albumin or starches) as initial management for expansion of intravascular volume in patients at risk for AKI or with AKI. (2B)

3.1.2: We recommend the use of vasopressors in conjunction with fluids in patients with vasomotor shock with, or at risk for, AKI. (1C)

3.1.3: We suggest using protocol-based management of hemodynamic and oxygenation parameters to prevent development or worsening of AKI in high-risk patients in the perioperative setting (2C) or in patients with septic shock (2C).

3.3.1: In critically ill patients, we suggest insulin therapy targeting plasma glucose 110-149 mg/dl (6.1-8.3 mmol/l). (2C)

3.3.2: We suggest achieving a total energy intake of 20-30 kcal/kg/d in patients with any stage of AKI. (2C)

3.3.3: We suggest to avoid restriction of protein intake with the aim of preventing or delaying initiation of RRT. (2D)

3.3.4: We suggest administering 0.8-1.0 g/kg/d of protein in noncatabolic AKI patients without need for dialysis (2D), 1.0-1.5 g/kg/d in patients with AKI on RRT (2D), and up to a maximum of 1.7 g/kg/d in patients on continuous renal replacement therapy (CRRT) and in hypercatabolic patients (2D).

3.3.5: We suggest providing nutrition preferentially via the enteral route in patients with AKI. (2C)

3.4.1: We recommend not using diuretics to prevent AKI. (IB)

- 3.4.2:** We suggest not using diuretics to treat AKI, except in the management of volume overload. (2C)
- 3.5.1:** We recommend not using low-dose dopamine to prevent or treat AKI. (1A) **3.5.2:** We suggest not using fenoldopam to prevent or treat AKI. (2C)
- 3.5.3:** We suggest not using atrial natriuretic peptide (ANP) to prevent (2C) or treat (2B) AKI.
- 3.6.1:** We recommend not using recombinant human (rh)IGF-I to prevent or treat AKI. (IB)
- 3.7.1:** We suggest that a single dose of theophylline may be given in neonates with severe perinatal asphyxia, who are at high risk of AKI. (2B)
- 3.8.1:** We suggest not using aminoglycosides for the treatment of infections unless no suitable, less nephrotoxic, therapeutic alternatives are available. (2A)
- 3.8.2:** We suggest that, in patients with normal kidney function in steady state, aminoglycosides are administered as a single dose daily rather than multiple-dose daily treatment regimens. (2B)
- 3.8.3:** We recommend monitoring aminoglycoside drug levels when treatment with multiple daily dosing is used for more than 24 hours. (1A)
- 3.8.4:** We suggest monitoring aminoglycoside drug levels when treatment with single-daily dosing is used for more than 48 hours. (2C)
- 3.8.5:** We suggest using topical or local applications of aminoglycosides (e.g., respiratory aerosols, instilled antibiotic beads), rather than i.v. application, when feasible and suitable. (2B)
- 3.8.6:** We suggest using lipid formulations of amphotericin B rather than conventional formulations of amphotericin B. (2A)
- 3.8.7:** In the treatment of systemic mycoses or parasitic infections, we recommend using azole antifungal agents and/or the echinocandins rather than conventional amphotericin B, if equal therapeutic efficacy can be assumed. (1A)
- 3.9.1:** We suggest that off-pump coronary artery bypass graft surgery not be selected solely for the purpose of reducing perioperative AKI or need for RRT. (2C)
- 3.9.2:** We suggest not using NAC to prevent AKI in critically ill patients with hypotension. (2D)
- 3.9.3:** We recommend not using oral or i.v. NAC for prevention of postsurgical AKI. (1A)

Section 4: Contrast-induced AKI

- 4.1:** Define and stage AKI after administration of intravascular contrast media as per Recommendation 2.1.2. (Not Graded)
- 4.1.1:** In individuals who develop changes in kidney function after administration of intravascular contrast media, evaluate for CI-AKI as well as for other possible causes of AKI. (Not Graded)
- 4.2.1:** Assess the risk for CI-AKI and, in particular, screen for pre-existing impairment of kidney function in all patients who are considered for a procedure that requires intravascular (i.v. or i.a.) administration of iodinated contrast medium. (Not Graded)
- 4.2.2:** Consider alternative imaging methods in patients at increased risk for CI-AKI. (Not Graded)
- 4.3.1:** Use the lowest possible dose of contrast medium in patients at risk for CI-AKI. (Not Graded)
- 4.3.2:** We recommend using either iso-osmolar or low-osmolar iodinated contrast media, rather than high-osmolar iodinated contrast media in patients at increased risk of CI-AKI. (IB)
- 4.4.1:** We recommend i.v. volume expansion with either isotonic sodium chloride or sodium bicarbonate solutions, rather than no i.v. volume expansion, in patients at increased risk for CI-AKI. (1A)
- 4.4.2:** We recommend not using oral fluids alone in patients at increased risk of CI-AKI. (1C)
- 4.4.3:** We suggest using oral NAC, together with i.v. isotonic crystalloids, in patients at increased risk of CI-AKI. (2D) **AJIA:** We suggest not using theophylline to prevent CI-AKI. (2C)
- 4.4.5:** We recommend not using fenoldopam to prevent CI-AKI. (IB) **4.5.1:** We suggest not

using prophylactic intermittent hemodialysis (IHD) or hemofiltration (HF) for contrast-media removal in patients at increased risk for CI-AKI. (2C)

Section 5: Dialysis Interventions for Treatment of AKI

5.1.1: Initiate RRT emergently when life-threatening changes in fluid, electrolyte, and acid-base balance exist. (Not Graded)

5.1.2: Consider the broader clinical context, the presence of conditions that can be modified with RRT, and trends of laboratory tests—rather than single BUN and creatinine thresholds alone—when making the decision to start RRT. (Not Graded)

5.2.1: Discontinue RRT when it is no longer required, either because intrinsic kidney function has recovered to the point that it is adequate to meet patient needs, or because RRT is no longer consistent with the goals of care. (Not Graded)

5.2.2: We suggest not using diuretics to enhance kidney function recovery, or to reduce the duration or frequency of RRT. (2B)

5.3.1: In a patient with AKI requiring RRT, base the decision to use anticoagulation for RRT on assessment of the patient's potential risks and benefits from anticoagulation (see Figure 17). (Not Graded)

5.3.1.1: We recommend using anticoagulation during RRT in AKI if a patient does not have an increased bleeding risk or impaired coagulation and is not already receiving systemic anticoagulation. (IB)

5.3.2: For patients without an increased bleeding risk or impaired coagulation and not already receiving effective systemic anticoagulation, we suggest the following:

5.3.2.1: For anticoagulation in intermittent RRT, we recommend using either unfractionated or low-molecular-weight heparin, rather than other anticoagulants. (1C)

5.3.2.2: For anticoagulation in CRRT, we suggest using regional citrate anticoagulation rather than heparin in patients who do not have contraindications for citrate. (2B)

5.3.2.3: For anticoagulation during CRRT in patients who have contraindications for citrate, we suggest using either unfractionated or low-molecular-weight heparin, rather than other anticoagulants. (2C)

5.3.3: For patients with increased bleeding risk who are not receiving anticoagulation, we suggest the following for anticoagulation during RRT:

5.3.3.1: We suggest using regional citrate anticoagulation, rather than no anticoagulation, during CRRT in a patient without contraindications for citrate. (2C)

5.3.3.2: We suggest avoiding regional heparinization during CRRT in a patient with increased risk of bleeding. (2C)

5.3.4: In a patient with heparin-induced thrombocytopenia (HIT), all heparin must be stopped and we recommend using direct thrombin inhibitors (such as argatroban) or Factor Xa inhibitors (such as danaparoid or fondaparinux) rather than other or no anticoagulation during RRT. (1A)

5.3.4.1: In a patient with HIT who does not have severe liver failure, we suggest using argatroban rather than other thrombin or Factor Xa inhibitors during RRT. (2C)

5.4.1: We suggest initiating RRT in patients with AKI via an uncuffed nontunneled dialysis catheter, rather than a tunneled catheter. (2D)

5.4.2: When choosing a vein for insertion of a dialysis catheter in patients with AKI, consider these preferences (Not Graded):

- First choice: right jugular vein;
- Second choice: femoral vein;
- Third choice: left jugular vein;
- Last choice: subclavian vein with preference for the dominant side.

5.4.3: We recommend using ultrasound guidance for dialysis catheter insertion. (1A)

5.4.4: We recommend obtaining a chest radiograph promptly after placement and before first use of an internal jugular or subclavian dialysis catheter. (IB)

5.4.5: We suggest not using topical antibiotics over the skin insertion site of a nontunneled

dialysis catheter in ICU patients with AKI requiring RRT. (2C)

5.4.6: We suggest not using antibiotic locks for prevention of catheter-related infections of nontunneled dialysis catheters in AKI requiring RRT. (2C)

5.5.1: We suggest to use dialyzers with a biocompatible membrane for IHD and CRRT in patients with AKI. (2C)

5.6.1: Use continuous and intermittent RRT as complementary therapies in AKI patients. (Not Graded)

5.6.2: We suggest using CRRT, rather than standard intermittent RRT, for hemodynamically unstable patients. (2B)

5.6.3: We suggest using CRRT, rather than intermittent RRT, for AKI patients with acute brain injury or other causes of increased intracranial pressure or generalized brain edema. (2B)

5.7.1: We suggest using bicarbonate, rather than lactate, as a buffer in dialysate and replacement fluid for RRT in patients with AKI. (2C)

5.7.2: We recommend using bicarbonate, rather than lactate, as a buffer in dialysate and replacement fluid for RRT in patients with AKI and circulatory shock. (IB)

5.7.3: We suggest using bicarbonate, rather than lactate, as a buffer in dialysate and replacement fluid for RRT in patients with AKI and liver failure and/or lactic acidemia. (2B)

5.7.4: We recommend that dialysis fluids and replacement fluids in patients with AKI, at a minimum, comply with American Association of Medical Instrumentation (AAMI) standards regarding contamination with bacteria and endotoxins. (IB)

5.8.1: The dose of RRT to be delivered should be prescribed before starting each session of RRT. (Not Graded) We recommend frequent assessment of the actual delivered dose in order to adjust the prescription. (IB)

5.8.2: Provide RRT to achieve the goals of electrolyte, acid-base, solute, and fluid balance that will meet the patient's needs. (Not Graded)

5.8.3: We recommend delivering a Kt/V of 3.9 per week when using intermittent or extended RRT in AKI. (1A)

5.8.4: We recommend delivering an effluent volume of 20-25 ml/kg/h for CRRT in AKI (1A). This will usually require a higher prescription of effluent volume. (Not Graded)

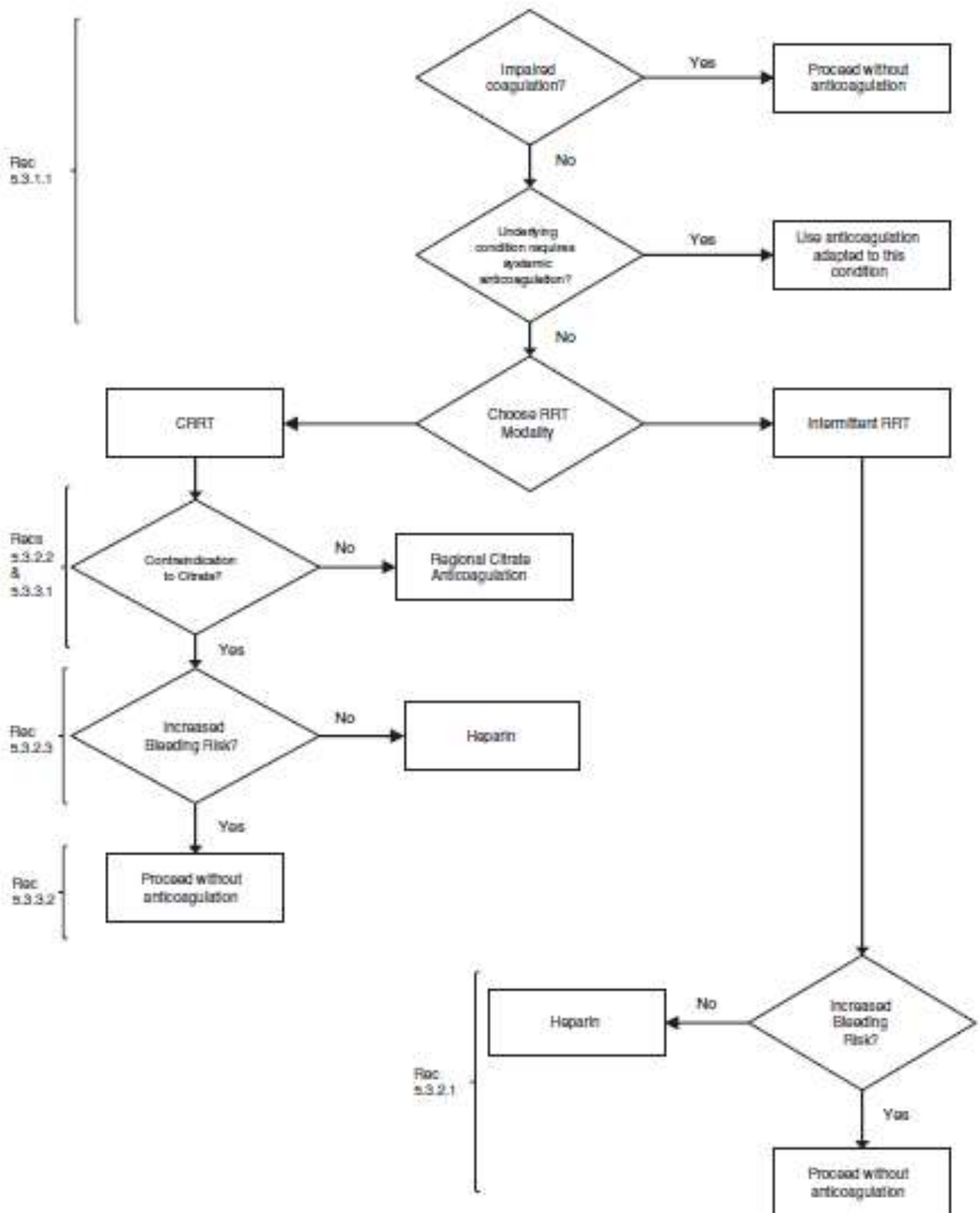


Figure 17 Flow-chart summary of recommendations. Heparin includes low-molecular-weight or unfractionated heparin. CRRT, continuous renal replacement therapy; RRT, renal replacement therapy.

Острое Почечное Повреждение

Клинические Практические Рекомендации KDIGO

(Основные Положения)

Состав Рабочей Группы
Со-председатели Рабочей Группы:

Джон А. Келлум, США
Норберт Лемер Бельгия

Рабочая Группа

Петер Аспелин, Швеция
Рашард С. Барзум, Египет
Эммануэль А. Бардманн, Бразилия
Стюарт Л. Гольдштейн, США
Чарльз А. Херцог, США
Михаэль Йоаннидис, Австрия
Андреас Криббен, Германия
Эндрю Леви, США
Алисон М. МакЛеод, Великобритания
Равиндра Мета, США
Патрик Т. Мюррей, Ирландия
Сараладеви Нэкер, Южная Африка
Стивен М. Опал, США
Франц Шефер, Германия
Миет Шетц, Бельгия
Шигехико Учино, Япония

Резюме:

Цель Клинических Практических Рекомендаций KDIGO 2011 года по Острому Почечному Повреждению - помочь практикующим врачам в лечении взрослых пациентов и детей с риском острого почечного повреждения (ОПП), включая контраст-индуцированное повреждение (КИ-ОПП). Рекомендации содержат главы, посвященные определениям, оценке риска развития, диагностике и профилактики ОПП. Определение и классификация ОПП базируются на критериях RIFLE и AKIN, и исследованиях взаимосвязанных рисков развития острого почечного повреждения. Главы, посвященные лечению, охватывают фармакотерапевтические подходы к предотвращению и лечению, а также к проведению заместительной почечной терапии ОПП. Рекомендации разработаны на основе системного анализа и оценки наиболее представительных клинических исследований. Оценка качества доказательств и силы рекомендаций даны в соответствии с определенной градацией по системе присвоения степеней GRADE. Обсуждаются ограничения доказательств, и высказываются соответствующие предположения для будущих исследований.

Ключевые слова: Практические Клинические Рекомендации; KDIGO; острое почечное повреждение; контраст-индуцированная нефропатия; заместительная почечная терапия; рекомендации, основанные на доказательствах

Цитирование

При цитировании этого документа должен быть соблюден следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International Supplements 2012; Volume 2, Issue 1: 1—126.

Предисловие

Мы надеемся, что эти Рекомендации будут полезны для практической работы. Наша основная цель – улучшить качество лечения больных с острым почечным повреждением. Мы также надеемся, что Рекомендации помогут клиницистам лучше узнать и понять

существующие доказательства (или недостаток этих доказательств), определяющие текущую клиническую практику. Кроме того, основываясь на современных доказательствах, эти Рекомендации должны помочь определить те области, где этих доказательств недостаточно и необходимо проведение соответствующих исследований.

Мы использовали систему присвоения степеней – GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation), то есть градаций для определения силы доказательств и, соответственно – самих рекомендаций, основанных на этих доказательствах. В целом, только 11 (18%) рекомендаций основаны на доказательствах уровня «А», 20 (32.8%) присвоен уровень «В», 23 (37.7%) – уровень «С» и 7 (11.5%) – уровень «D». Кроме того, Рекомендации разделены еще на две степени – в зависимости от корреляции качества доказательств и силы рекомендаций. Таким образом, 22 (36.1%) рекомендации определены как рекомендации степени «1» и 39 (63.9%) – степени «2». Таким образом 9 (14.8%) рекомендациям был присвоена градация «1А», 10 (16.4%) – градация «1В», 3 (4.9%) – «1С», и 0 (0%) – «1D». Градация «2А» определена для 2 (3.3%) рекомендаций, «2В» – для 10 (16.4%), «2С» – для 20 (32.8%) и 7 (11.5%) присвоен уровень «2D». Для 26 (29.9%) положений градация не была определена.

Существует мнение, что практические рекомендации не должны выпускаться, если в их основе лежат недостаточно убедительные доказательства. Однако врачам в своей повседневной практике приходится принимать непростые решения, и они часто спрашивают себя «Что бы сделал эксперт в такой ситуации?». Поэтому, хотя эти рекомендации часто и не подкреплены твердыми доказательствами, тем не менее, мы считаем, что такие рекомендации лучше, чем их отсутствие вообще. Для врача, который будет использовать Рекомендации важно это понимать (см. Примечания). Во всяком случае, эти рекомендации будут полезны для клиницистов в их повседневной практике при решении специфических вопросов, возникающих в процессе лечения больных.

Мы благодарны сопредседателям Рабочей Группы Джону Келлуму и Норберту Лемеру, добровольно посвятившим, наряду со всеми членами Рабочей группы, бесчисленное количество часов своего времени на создание этих Рекомендаций. Мы также выражаем признательность группе экспертов, оценивавших доказательную базу и персоналу Национального почечного фонда, благодаря которым реализация этого проекта стала возможной. Наконец мы должны выразить специальную признательность многим членам исполнительного комитета KDIGO и отдельным экспертам, также потратившим свое время на анализ Рекомендаций и сделавшим очень много полезных предложений.

Кай-Уве Экхарт, сопредседатель KDIGO

Бертрам Л. Казиске, сопредседатель KDIGO

Примечания

Раздел I: использование практических рекомендаций

В основу Клинических практических рекомендаций легла информация, максимально доступная на февраль 2011 года. Рекомендации, представленные в данном документе, носят общий характер и не содержат специфических протоколов лечения. Они составлены таким образом, что бы, прежде всего, предоставить врачам информацию и помочь в принятии решения в конкретной клинической ситуации. Их не следует рассматривать в качестве стандартов лечения, и при выборе лечебной тактики они не должны толковаться как единственно возможное руководство к действию. Отклонения в повседневной клинической практике неизбежны, так как клиницисты должны принимать во внимание нужды отдельного больного, доступные ресурсы и ограничения, имеющиеся в конкретном лечебном учреждении. Каждый врач, использующий данные рекомендации несет ответственность за их применение в конкретной клинической ситуации.

Раздел II: конфликт интересов

KDIGO прикладывает все усилия для того, что бы избежать каких-либо реальных или потенциально возможных конфликтов интересов, которые могут возникать в результате внешних связей, профессиональных или бизнес-интересов членов Рабочей Группы. Все

члены Рабочей Группы заполнили и подписали специальную аттестационную форму, в которой описали все свои взаимоотношения, которые могли бы быть причиной конфликта интересов при работе над данными Рекомендациями. Этот документ ежегодно обновлялся, и в него вносились соответствующие коррективы. Вся информация, касающаяся возможного возникновения конфликтов интересов членов Рабочей Группы полностью опубликована в конце текста данных Рекомендаций, в разделе «Биографические данные и уведомление о конфликте интересов членов Рабочей группы» и, кроме того, содержится в архивах Национального Почечного Фонда (NKF), управляющего агента KDIGO.

Аббревиатуры и сокращения

ADQI	Инициатива по улучшению качества острого диализа	ИМ	Инфаркт миокарда
AKIN	Группа по изучению острого почечного повреждения (Acute Kidney Injury Network)	ИМТ	Индекс массы тела
ARFTN	Многоцентровое исследование по изучению острой почечной недостаточности	ИФР-1	Инсулино-подобный фактор роста-I
CDC	Центр контроля заболеваний	КИ-ОПП	Контраст-индуцированное острое почечное повреждение
CrCl	Клиренс креатинина	КТ	Компьютерная томография
FDA	Управление по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств (министерства здравоохранения, просвещения и социального обеспечения США)	МВ	Молекулярный вес
KDIGO	Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)	МиК	Минимальная ингибирующая концентрация
KDOQI	Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)	МРТ	Магнитно-резонансная томография
MDRD	Модификация диеты при заболеваниях почек	НЗП	Неуточненное заболевание почек
NICE-SUGAR	Рандомизированное контролируемое исследование влияния уровня глюкозы на выживаемость больных в отделениях интенсивной терапии (A multi-center, open label randomized stratified controlled trial of the effects of blood glucose management on 90-day all-cause mortality in a heterogeneous population of intensive care unit (ICU) patients)	НСС	Нефрогенный системный склероз
NKF	Национальный Почечный Фонд	ОИТ	Отделение интенсивной терапии
N-АЦ	N-ацетилцистеин	ОКН	Острый канальцевый некроз
PICARD	Программа по улучшению качества лечения острых заболеваний почек	ОПЗ	Острые почечные заболевания и повреждения
RIFLE	Риск, Повреждение, Недостаточность, Утрата, терминальная стадия хронической почечной недостаточности	ОПН	Острая почечная недостаточность

SAFE	Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование летальности при проведении реанимационных мероприятий с использованием физиологического раствора натрия, в сравнении с 4% раствором альбумина (A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit)	ОПП	Острое почечное повреждение
SCr	Креатинин плазмы крови	ОР	Относительный риск
ScvO2	Насыщение кислородом в центральной вене	ОтР	Отношение рисков
VISEP	Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование влияния на летальность пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, использования при реанимационных мероприятиях растворов коллоидов в сравнении с растворами кристаллоидов (Prospective Randomized Multicenter Study on the Influence of Colloid vs Crystalloid Volume Resuscitation and of Intensive vs Conventional Insulin Therapy on Outcome in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock)	ОШ	Отношение шансов
ААМИ	Американская Ассоциация производителей Медицинских Инструментов	ПВВГДФ	Продленная вено-венозная гемодиализация
АЗКИ	Агентство по здравоохранению и клиническим исследованиям	ПВВГФ	Продленная вено-венозная гемофильтрация
АзМ	Азот мочевины крови	ПД	Перитонеальный диализ
АКП	Американский колледж пульмонологов	ПЗПТ	Продленная заместительная почечная терапия
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время	ПКр	Площадь под кривой
БРА	Блокаторы рецепторов к ангиотензину	ПНП	Предсердный натрийуретический пептид
в/а	Внутриартериальное	ПНПГД	Продленный низко-поточный гемодиализ
в/в	Внутривенное	pCrCl	Расчетный клиренс креатинина
ГДФ	Гемодиализация	РКИ	Рандомизированное контролируемое исследования
ГИТ	Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	рСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
ГЛФА	Раствор глюкозы для антикоагуляции, формула А	РЦТ	Ранняя целевая терапия
ГПАД	Группа по анализу доказательств	СИТ	Стандартная инсулинотерапия
ГФ	Гемофильтрация	СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ГЭК	Гидроксиэтилированный крахмал	тХПН	Терминальная стадия хронической почечной недостаточности
ДГ	Длительность госпитализации	ТЦВК	Туннельный манжеточный катетер
ДИ	Доверительный интервал	ХБП	Хроническая болезнь почек
ЗПТ	Заместительная почечная терапия	ХПН	Хроническая почечная недостаточность
иАПФ	Ингибиторы ангиотензин- превращающего фермента	ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ИГД	Интермиттирующий гемодиализ	ЦВК	Центральный венозный катер
ИИТ	Интенсивная инсулинотерапия		

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Раздел 2: Определение ОПП

2.1.1: ОПП определяется как: (нет степени)

Повышение SCr на ≥ 0.3 мг/дл (≥ 26.5 мкмоль/л) в течение 48 часов; или

Повышение SCr до ≥ 1.5 раз по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или

Объем мочи < 0.5 мл/кг/час за 6 часов.

2.1.2: Стадии ОПП, в зависимости от тяжести, выделяются в соответствии со следующими критериями (Таблица 2) (нет степени):

Таблица 2| Стадии ОПП

Стадия	Креатинин плазмы	Объем выделяемой мочи
1	в 1.5-1.9 раза выше исходного или повышение на ≥ 0.3 мг/дл (≥ 26.5 мкмоль/л)	< 0.5 мл/кг/час за 6-12 часов
2	в 2.0-2.9 раза выше исходного	< 0.5 мл/кг/час за ≥ 12 часов
3	в 3.0 раза выше исходного или повышение до ≥ 4.0 мг/дл (≥ 353.6 мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии или у больных < 18 лет, снижение рСКФ до < 35 мл/мин на 1.73 м^2	< 0.3 мл/кг/час за ≥ 24 часа или анурия в течение ≥ 12 часов

2.1.3: Причина ОПП должна быть установлена во всех случаях, когда это возможно. (нет степени)

2.2.1: Мы рекомендуем разделять пациентов на группы в соответствии со степенью риска развития ОПП в зависимости от предрасполагающих факторов и воздействий, которым они подвергаются. (1B)

2.2.2: Ведение больных должно осуществляться в зависимости от предрасполагающих факторов и воздействий, которым они подвергаются, для снижения риска развития ОПП (см. соответствующие разделы). (нет степени)

2.2.3: Следует тщательно мониторировать пациентов с риском развития ОПП, контролируя SCr и измеряя объем мочи. (нет степени). Частоту и продолжительность мониторинга следует определять индивидуально в зависимости от степени риска и конкретной клинической ситуации. (нет степени)

2.3.1: Пациенты должны быть незамедлительно обследованы на предмет выявления причины ОПП, причем особый акцент должен быть сделан на установлении обратимых причин (нет степени)

2.3.2: У пациентов с ОПП необходимо измерять SCr и объем выделяемой мочи для определения стадии (степени тяжести) почечного повреждения в соответствии с Рекомендацией 2.1.2. (нет степени)

2.3.3: Ведение больных с ОПП должно осуществляться в соответствии со стадией повреждения (см. Рис. 4) и его этиологией. (нет степени)

2.3.4: Пациенты с ОПП должны наблюдаться в течение 3 месяцев на предмет оценки степени восстановления функции почек, повторного эпизода острого почечного повреждения или ухудшения течения имевшей место прежде ХБП. (нет степени)

- Если у больного имеется ХБП, то его лечение должно осуществляться в

соответствии с Практическими Рекомендациями KDOQI по ведению ХБП (Рекомендации 7-15). (нет степени)

- Если у больного нет ХБП, следует иметь в виду, что у такого пациента повышен риск развития хронической болезни почек, и его следует вести в соответствии с практическими Рекомендациями KDOQI (Рекомендация 3 для пациентов с риском развития ХБП). (нет степени)

Повышение риска	1	2	3
Прекращение действия всех возможных нефротоксических агентов			
Обеспечение объемного статуса и перфузионного давления			
Обеспечение функционального гемодинамического мониторинга			
Контроль креатинина плазмы крови и объема мочи			
Избегать гипергликемии			
Рассмотрение возможности применения альтернативных (рентгенконтрастным) методов диагностики			
	Неинвазивные методы обследования		
	Решение вопроса об инвазивных методах обследования		
		Изменение дозы лекарственных препаратов	
		Решение вопроса о начале ЗПТ	
		Решение вопроса о переводе больного в ОИТ	
			Избегать подключичных катетеров (по возможности)

Рисунок 4. Тактика ведения больных в зависимости от стадии острого почечного повреждения. Штриховкой обозначен приоритет действия - интенсивность штриховки означает действия, необходимые для всех стадий, при этом градация интенсивности штриховки означает повышение приоритета. ОПП – острое почечное повреждение; ОИТ – отделение интенсивной терапии

Раздел 3: Предотвращение и лечение ОПП

3.1.1: При отсутствии геморрагического шока у пациентов с ОПП или риском развития ОПП, в качестве начальной терапии для поддержания внутрисосудистого объема мы предлагаем использовать главным образом изотонические растворы кристаллоидов, а не растворы коллоидов (альбумин или крахмал). (2B)

3.1.2: У пациентов с сосудистым шоком при наличии ОПП или риска развития ОПП мы рекомендуем использовать вазопрессоры в комбинации с растворами. (1C)

3.1.3: У пациентов с высоким риском при подготовке к оперативному вмешательству (2C), и у больных с септическим шоком (2C), с целью предотвращения развития или усугубления ОПП мы предлагаем поддержание параметров оксигенации и гемодинамики согласно протоколам.

3.3.1: У пациентов в критическом состоянии мы предлагаем проводить инсулинотерапию, направленную на поддержания целевого уровня глюкозы плазмы крови: 110-149 мг/дл (6.1-8.3 ммоль/л). (2C)

3.3.2: У больных с любой стадией ОПП мы предлагаем обеспечивать общее поступление калорий на уровне 20-30 ккал/кг/сут. (2C)

3.3.3: Мы предлагаем избегать ограничения поступления белка для предотвращения или отсрочки начала ЗПТ (2D)

3.3.4: Мы предлагаем назначать 0.8-1.0 г/кг/сут белка пациентам с ОПП, не нуждающимся

в диализе и без признаков гиперкатаболизма, (2D), 1.0-1.5 г/кг/сут пациентам с ОПП, получающим ЗПТ (2D), и вплоть до 1.7 г/кг/сут максимально – пациентам, получающим продленную заместительную почечную терапию и больным с гиперкатаболизмом. (2D).

3.3.5: У пациентов с ОПП мы предлагаем осуществлять питание преимущественно энтерально. (2C)

3.4.1: Мы рекомендуем не использовать диуретики для предотвращения развития ОПП. (IB)

3.4.2: Мы предлагаем не использовать диуретики для лечения ОПП, за исключением случаев перегрузки объемом. (2C)

3.5.1: Мы рекомендуем не использовать низкие дозы допамина для предотвращения или лечения ОПП. (1A)

3.5.2: Мы предлагаем не использовать фенолдопам для предотвращения или лечения ОПП. (2C)

3.5.3: Мы предлагаем не использовать предсердный натрийуретический пептид (ПНП) для предотвращения (2C) или лечения (2B) ОПП.

3.6.1: Мы рекомендуем не использовать рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста – 1 (рЧИФР-I) для предотвращения или лечения ОПП. (IB)

3.7.1: Мы предлагаем для новорожденных с тяжелой перинатальной асфиксией, имеющих высокий риск развития ОПП, возможность однократного использования теофиллина у. (2B)

3.8.1: Мы предлагаем не использовать аминогликозиды для лечения инфекций, за исключением ситуаций, когда недоступны альтернативные менее нефротоксичные препараты. (2A)

3.8.2: Мы предлагаем для пациентов с нормальной функцией почек и в стабильном состоянии, назначение аминогликозидов в однократной суточной дозе, а не режимы введения препарата несколько раз в день. (2B)

3.8.3: Мы рекомендуем контролировать концентрацию аминогликозидов в плазме крови в тех случаях, когда используется многократное введение препаратов в течение более 24 часов. (1A)

3.8.4: Мы рекомендуем контролировать концентрацию аминогликозидов в плазме крови в тех случаях, когда терапия этими препаратами с однократным введением в течение суток продолжается более чем 48 часов. (2C)

3.8.5: Мы предлагаем, в тех случаях, когда это возможно и оправдано, местное применение аминогликозидов (т.е. в виде дыхательных аэрозолей, местных инстилляций), а не внутривенное их введение. (2B)

3.8.6: Мы предлагаем использовать амфотерицин В в виде липидного комплекса, а не стандартную форму этого препарата. (2A)

3.8.7: Мы рекомендуем при лечении системных микозов или паразитарных инфекций использовать азольные противогрибковые препараты и/или эхинокандиновые препараты, а не стандартный амфотерицин В, если при этом может быть достигнут сопоставимый терапевтический эффект. (1A)

3.9.1: Мы предлагаем не считать выполнение аорто-коронарного шунтирования на работающем сердце тактикой выбора только на основании снижения риска развития интраоперационного ОПП или возникновения необходимости в ЗПТ. (2C)

3.9.2: Мы предлагаем не использовать N-ацетилцистеин (N-АЦ) для предотвращения развития ОПП у пациентов в критическом состоянии с гипотонией. (2D)

3.9.3: Мы рекомендуем не использовать N-АЦ перорально или внутривенно для предотвращения развития послеоперационного ОПП. (1A)

Раздел 4: Контраст-индуцированное ОПП

4.1: Диагностика ОПП и определение стадии ОПП после внутрисосудистого введения контрастных препаратов должны осуществляться в соответствии с Рекомендациями 2.1.1-2.1.2. (нет степени)

4.1.1: При ухудшении функции почек после введения контрастных препаратов необходимо обследовать пациентов на предмет выявления КИ-ОПП а также других причин развития ОПП. (нет степени)

4.2.1: У всех больных, которым планируется проведение процедур с внутрисосудистым (внутривенным или внутриартериальным) введением йодсодержащих контрастных веществ, необходимо оценивать риск развития КИ-ОПП и проводить обследование на предмет наличия предсуществующего нарушения функции почек (нет степени).

4.2.2: Следует рассмотреть возможность использования других визуализирующих методов диагностики у пациентов с высоким риском развития КИ-ОПП. (нет степени).

4.3.1: Необходимо использовать минимально возможную дозу контрастных препаратов у пациентов с высоким риском развития ОПП. (нет степени).

4.3.2: Мы рекомендуем использовать преимущественно изо-осмолярные и низко-осмолярные йодсодержащие контрастные вещества у пациентов с риском развития КИ-ОПП. (IV)

4.4.1: У пациентов с риском КИ-ОПП мы рекомендуем внутривенное восполнение объема физиологическим раствором натрия или растворами натрия бикарбоната, проведение инфузионной терапии предпочтительней, чем отказ от нее. (1A)

4.4.2: Мы рекомендуем не ограничиваться только энтеральным введением жидкости больным с риском развития КИ-ОПП. (1C)

4.4.3: У пациентов с повышенным риском развития КИ-ОПП мы предлагаем использовать пероральную терапию N-AЦ в сочетании с внутривенным введением изотонических растворов кристаллоидов. (2D.)

4.4.4: Мы рекомендуем не использовать теофиллин для предотвращения КИ-ОПП. (2C)

4.4.5: Мы рекомендуем не использовать фенолдопам для предотвращения КИ-ОПП. (IV)

4.5.1: У пациентов с повышенным риском развития КИ-ОПП мы предлагаем не использовать в профилактических целях (для удаления контрастных препаратов) интермиттирующий гемодиализ (ИГД) или гемофильтрацию (ГФ). (2C)

Раздел 5: Диализная терапия ОПП

5.1.1: ЗПТ должна быть начата немедленно, как только выявляются опасные для жизни нарушения водного и электролитного баланса, а также кислотно-щелочного равновесия. (нет степени).

5.1.2: Решение о начале ЗПТ должно приниматься не только на основании показателей мочевины и креатинина плазмы крови, но, в большей мере на оценке динамики лабораторных данных и на основании всестороннего анализа клинической ситуации в целом. (нет степени).

5.2.1: ЗПТ следует прекращать, если она более не требуется, или в тех случаях, когда функция почек восстановилась до уровня, соответствующего потребностям пациента, или когда ЗПТ более не согласуется с целями терапии. (нет степени).

5.2.2: Мы предлагаем не использовать диуретики для ускорения восстановления функции почек или для уменьшения длительности и частоты процедур ЗПТ. (2B)

5.3.1: Решение об антикоагуляции при проведении ЗПТ у пациентов с ОПП должно основываться на оценке потенциального риска и пользы антикоагулянтов (см. Рис. 17). (нет степени).

5.3.1.1: Мы рекомендуем использовать антикоагуляцию при проведении ЗПТ у больных с ОПП, не имеющих повышенного риска кровотечений или нарушений коагуляции и не получающих (к моменту начала ЗПТ) системную антикоагуляционную терапию. (IV)

5.3.2: Для больных без высокого риска кровотечения или нарушений коагуляции, и не получающих эффективную системную антикоагуляционную терапию мы предлагаем следующее:

5.3.2.1: Для антикоагуляции при проведении интермиттирующей ЗПТ мы рекомендуем использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (предпочтительней, чем другие антикоагулянты). (1С)

5.3.2.2: При продленной ЗПТ мы предлагаем использовать регионарную антикоагуляцию цитратом (предпочтительней, чем применение гепарина) для тех больных, кто не имеет противопоказаний для введения цитрата. (2В)

5.3.2.3: У пациентов, имеющих противопоказания для введения цитрата, мы предлагаем при проведении ПЗПТ использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (предпочтительней, чем другие антикоагулянты). (2С)

5.3.3: Для пациентов с повышенным риском кровотечения, не получающим антикоагуляцию, мы предлагаем следующее для проведения антикоагуляции при ЗПТ:

5.3.3.1: Использовать регионарную цитратную антикоагуляцию (предпочтительней, проведение ПЗПТ без антикоагуляции) для тех больных, кто не имеет противопоказаний для введения цитрата. (2С)

5.3.3.2: Мы предлагаем избегать применения регионарной гепаринизации при проведении ПЗПТ у пациентов с повышенным риском кровотечения. (2С)

5.3.4: У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) любое введение гепарина должно быть прекращено. Этим больным мы рекомендуем использование прямых ингибиторов тромбина (таких как арготромбан) или ингибиторов фактора X-a (таких как данапароид или фондапаринукс). Использование этих препаратов при ГИТ предпочтительней, чем применение других антикоагулянтов или чем проведение ЗПТ без антикоагуляции. (1А)

5.3.4.1: У пациентов с ГИТ, не имеющих тяжелой печеночной недостаточности, при проведении ЗПТ мы предлагаем использовать арготромбан (предпочтительней, чем другие ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора X-a). (2С)

5.4.1: Мы предлагаем начинать проведение ЗПТ пациентам с ОПП через стандартный центральный венозный двухпросветный катетер (предпочтительней, чем использование в качестве первого доступа туннельного манжеточного катетера). (2D)

5.4.2: При выборе точки для имплантации диализного катетера следует выбирать вены в следующем порядке: (нет градации):

- В первую очередь правая югулярная вена;
- Во вторую очередь бедренная вена;
- В третью очередь левая югулярная вена;
- И лишь в последнюю - подключичная вена с доминантной стороны.

5.4.3: Мы рекомендуем устанавливать центральный венозный катетер при помощи ультразвукового наведения. (1А)

5.4.4: При имплантации диализного катетера во внутреннюю яремную или подключичную вену, мы рекомендуем проводить диагностическую рентгенографию органов грудной клетки сразу после установки катетера и перед первым его использованием. (IВ).

5.4.5: У пациентов с ОПП, требующим проведения ЗПТ, в отделениях интенсивной терапии, мы предлагаем не использовать нанесение антибактериальных препаратов на кожу в месте установки нетуннелированного катетера. (2С).

5.4.6: При ОПП, требующем проведения ЗПТ, мы рекомендуем не использовать антибактериальные замки для предотвращения катетер-ассоциированной инфекции в нетуннелированных диализных катетерах. (2С)

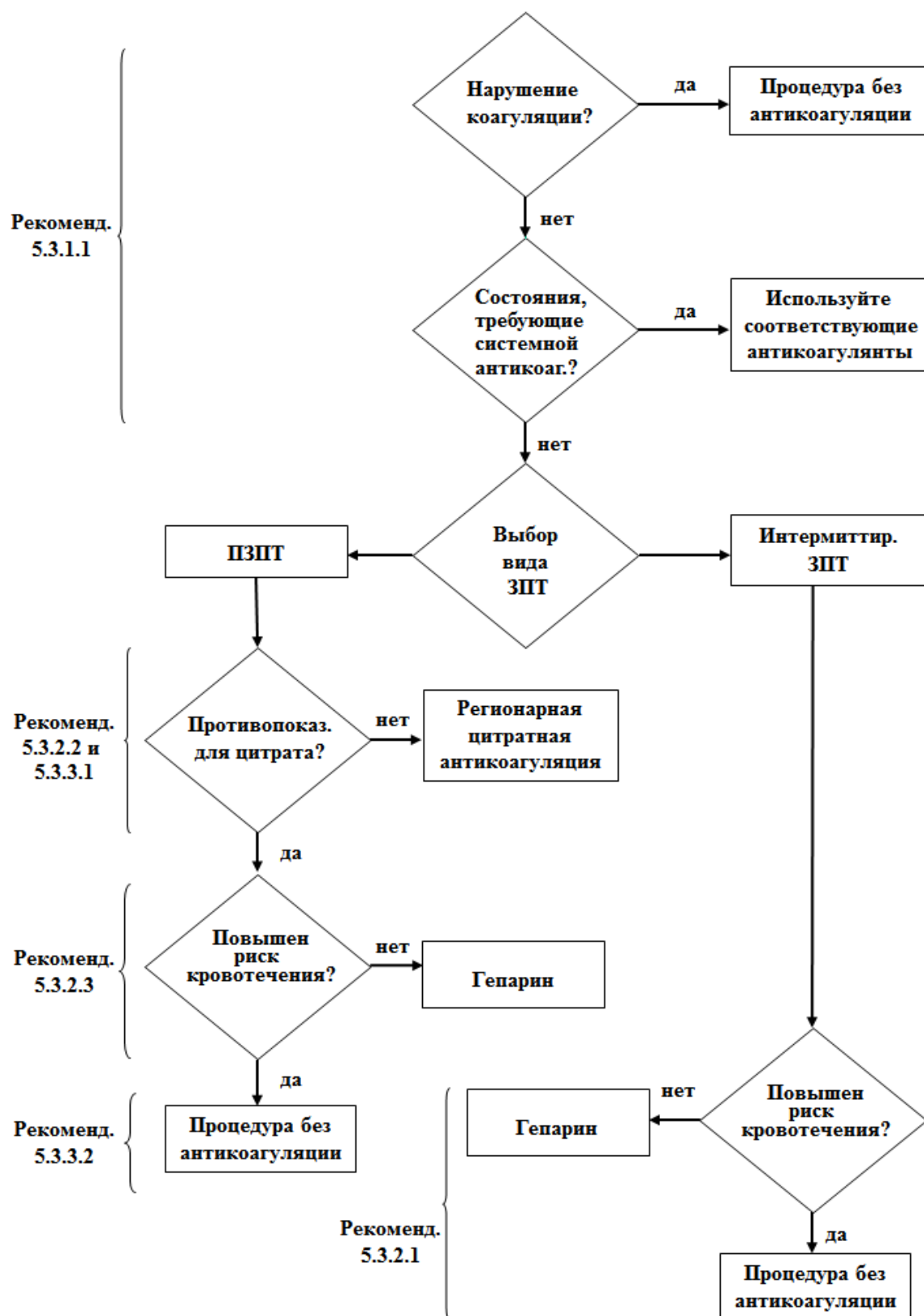


Рисунок 17. Схематическое изображение основных положений рекомендаций. Гепарин – включая низкомолекулярный или нефракционированный гепарин. ПЗПТ – продленная заместительная почечная терапия; ЗПТ – заместительная почечная терапия.

- 5.5.1:** Мы предлагаем использовать диализаторы с биосовместимыми мембранами при проведении ИГД и ПЗПТ у пациентов с ОПП. (2С)
- 5.6.1:** Следует использовать продленную и интермиттирующую ЗПТ в качестве взаимодополняющих методов у пациентов с ОПП. (нет степени)
- 5.6.2:** У пациентов с нестабильной гемодинамикой мы предлагаем отдавать предпочтение ПЗПТ, а не стандартным интермиттирующим методикам ЗПТ. (2В).
- 5.6.3:** Мы предлагаем использовать ПЗПТ (предпочтительней, чем интермиттирующие методики ЗПТ) у пациентов с ОПП и острым повреждением головного мозга, или имеющих другие причины для повышения внутричерепного давления или генерализованного отека головного мозга. (2В)
- 5.7.1:** Мы предлагаем использовать бикарбонат (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП. (2С)
- 5.7.2:** Мы рекомендуем использовать бикарбонат (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП и циркуляторным шоком. (IВ)
- 5.7.3:** Мы рекомендуем использовать бикарбонат (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП и печеночной недостаточностью и/или лактат-ацидозом. (2В)
- 5.7.4:** Мы рекомендуем, чтобы диализирующий раствор и замещающая жидкость для пациентов с ОПП, отвечали, как минимум, стандартам Американской Ассоциации Производителей Медицинских Инструментов (ААМИ) в отношении уровня бактериальной контаминации и содержания эндотоксинов. (IВ)
- 5.8.1:** Планируемая обеспеченная доза ЗПТ должна быть рассчитана перед каждым сеансом. (нет степени). Мы рекомендуем регулярно оценивать реально обеспеченную дозу ЗПТ и вносить соответствующие коррективы в расчеты режима лечения. (IВ)
- 5.8.2:** Режимы ЗПТ должны обеспечивать такую коррекцию кислотно-щелочного равновесия, электролитного и водного баланса, которая будет отвечать нуждам пациентов. (нет градации).
- 5.8.3:** Мы рекомендуем обеспеченную дозу Kt/V - 3.9 в неделю для интермиттирующих или продленных режимов ЗПТ у пациентов с ОПП. (1А).
- 5.8.4:** Мы рекомендуем при проведении ПЗПТ у пациентов с ОПП стремиться достигать обеспеченного объема эффлюэнта 20-25 мл/кг/час (1А), для чего, на практике, необходимо назначение большего расчетного объема эффлюэнта. (нет степени).

KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis

Summary

Work Group Membership

WORK GROUP CO-CHAIRS

Daniel C Cattran, MD, FRCPC Toronto General Hospital Toronto, Canada
John Feehally, DM, FRCP University Hospitals of Leicester Leicester, United Kingdom

WORK GROUP

H Terence Cook, MBBS, MRCP, MRCPath, FRCPath, FMedSci Imperial College London, London, United Kingdom
Fernando C Fervenza, MD, PhD Mayo Clinic Rochester, MN, USA
Jiirgen Floege, MD University Hospital, RWTH Aachen, Aachen, Germany
Debbie S Gipson, MD, MS University of Michigan Ann Arbor, MI, USA
Richard J Glassock, MD, MACP The Geffen School of Medicine at UCLA Laguna Niguel, CA, USA
Elisabeth M Hodson, MBBS, FRACP The Children's Hospital at Westmead Sydney, Australia
Vivekanand Jha, MD, DM, FRCP, FAMS Postgraduate Institute of Medical Education Chandigarh, India
Philip Kam-Tao Li, MD, FRCP, FACP Chinese University of Hong Kong Hong Kong, China
Zhi-Hong Liu, MD Nanjing University School of Medicine Nanjing, China
Sergio A Mezzano, MD, FASN, FACP Universidad Austral Valdivia, Chile
Patrick H Nachman, MD University of North Carolina Chapel Hill, NC, USA
Manuel Praga, MD, PhD Hospital 12 de Octubre Madrid, Spain
Jai Radhakrishnan, MD, MS, MRCP, FACC, FASN New York Presbyterian-Columbia New York, NY, USA
Brad H Rovin, MD, FACP, FASN The Ohio State University College of Medicine Columbus, OH, USA
Stephan Troyanov, MD University of Montreal Montreal, Canada
Jack F M Wetzels, MD, PhD Radboud University Nijmegen Medical Center Nijmegen, Netherlands

EVIDENCE REVIEW TEAM

Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation, Tufts Medical Center, Boston, MA, USA:

Ethan M Balk, MD, MPH, Project Director; Program Director, Evidence Based Medicine
Gowri Raman, MD, MS, Scientific Staff
Dana C Miskulin, MD, MS, Staff Nephrologist
Aneet Deo, MD, MS, Nephrology Fellow
Amy Earley, BS, Project Coordinator Shana Haynes, MS, DHSc, Research Assistant

Abstract

The 2011 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis (GN) aims to assist practitioners caring for adults and children with GN. Guideline development followed an explicit process of evidence review and appraisal. The guideline contains chapters on various glomerular diseases: steroid-sensitive nephrotic syndrome in children; steroid-resistant nephrotic syndrome in children; minimal-change disease; idiopathic focal segmental glomerulosclerosis; idiopathic membranous nephropathy; membranoproliferative glomerulonephritis; infection-related glomerulonephritis; IgA nephropathy; Henoch-Schonlein purpura nephritis; lupus nephritis; pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis; and anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis. Treatment approaches are addressed in each chapter and guideline recommendations are based on systematic reviews of relevant trials. Appraisal of the quality of the evidence and the strength of recommendations followed the GRADE approach. Limitations

of the evidence are discussed and specific suggestions are provided for future research.

Keywords: Clinical Practice Guideline; KDIGO; glomerulonephritis; nephrotic syndrome; evidence-based recommendation; systematic review

Key words: Clinical Practice Guideline; KDIGO; glomerulonephritis; nephrotic syndrome; evidence-based recommendation; systematic review

Citation

In citing this document, the following format should be used: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2:139-XXX.

Foreword

It is our hope that this document will serve several useful purposes. Our primary goal is to improve patient care. We hope to accomplish this, in the short term, by helping clinicians know and better understand the evidence (or lack of evidence) that determines current practice. By providing comprehensive evidence-based recommendations, this guideline will also help define areas where evidence is lacking and research is needed. Helping to define a research agenda is an often neglected, but very important, function of clinical practice guideline development.

We used the GRADE system to rate the strength of evidence and the strength of recommendations. In all, there were only 4 (2%) recommendations in this guideline for which the overall quality of evidence was graded 'A', whereas 34 (20%) were graded 'B', 66 (40%) were graded 'C', and 63 (38%) were graded 'D'. Although there are reasons other than quality of evidence to make a grade 1 or 2 recommendation, in general, there is a correlation between the quality of overall evidence and the strength of the recommendation. Thus, there were 46 (28%) recommendations graded '1' and 121 (72%) graded '2'. There were 4 (2%) recommendations graded '1A', 24 (14%) were '1B', 15 (9%) were '1C', and 3 (2%) were '1D'. There were 0 (0%) graded '2A', 10 (6%) were '2B', 51 (31%) were '2C', and 60 (36%) were '2D'. There were 28 (14%) statements that were not graded.

Some argue that recommendations should not be made when evidence is weak. However, clinicians still need to make clinical decisions in their daily practice, and they often ask, "What do the experts do in this setting?" We opted to give guidance, rather than remain silent. These recommendations are often rated with a low strength of recommendation and a low strength of evidence, or were not graded. It is important for the users of this guideline to be cognizant of this (see Notice). In every case these recommendations are meant to be a place for clinicians to start, not stop, their inquiries into specific management questions pertinent to the patients they see in daily practice.

We wish to thank the Work Group Co-Chairs, Drs. Dan Cattran and John Feehally, along with all of the Work Group members who volunteered countless hours of their time developing this guideline. We also thank the Evidence Review Team members and staff of the National Kidney Foundation who made this project possible. Finally, we owe a special debt of gratitude to the many KDIGO Board members and individuals who volunteered time reviewing the guideline, and making very helpful suggestions.

Bertram L Kasiske, MD KDIGO Co-Chair

Kai-Uwe Eckardt, MD KDIGO Co-Chair

Notice

Section I: Use of the Clinical Practice Guideline

This Clinical Practice Guideline document is based on systematic literature searches last conducted in January 2011, supplemented with additional evidence through November 2011. It is designed to provide information and assist decision-making. It is not intended to define a standard of care, and should not be construed as one, nor should it be interpreted as prescribing an exclusive course of management. Variations in practice will inevitably and appropriately

occur when clinicians take into account the needs of individual patients, available resources, and limitations unique to an institution or type of practice. Every health-care professional making use of these recommendations is responsible for evaluating the appropriateness of applying them in the setting of any particular clinical situation. The recommendations for research contained within this document are general and do not imply a specific protocol.

Section II: Disclosure

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) makes every effort to avoid any actual or reasonably perceived conflicts of interest that may arise as a result of an outside relationship or a personal, professional, or business interest of a member of the Work Group. All members of the Work Group are required to complete, sign, and submit a disclosure and attestation form showing all such relationships that might be perceived or actual conflicts of interest. This document is updated annually and information is adjusted accordingly. All reported information will be printed in the final publication and are on file at the National Kidney Foundation (NKF), Managing Agent for KDIGO.

Abbreviations and acronyms

ACE-I	Angiotensin-converting enzyme inhibitor(s)	INR	International normalized ratio
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	ISKDC	International Study of Kidney Disease in Children
AKI	Acute kidney injury	IU	International units
ALMS	Aspreva Lupus Management Study	KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
ANCA	Antineutrophil cytoplasmic antibody	LN	Lupus nephritis
APOL1	Apolipoprotein LI	MCD	Minimal-change disease
APS	Antiphospholipid antibody syndrome	MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
ARB	Angiotensin-receptor blocker	MEPEX	Methylprednisolone or Plasma Exchange
ATN	Acute tubular necrosis	MMF	Mycophenolate mofetil
BMI	Body mass index	MN	Membranous nephropathy
CI	Confidence interval	MPGN	Membranoproliferative glomerulonephritis
CKD	Chronic kidney disease	MPO	Myeloperoxidase
CNI	Calcineurin inhibitor	NCGN	Necrotizing and crescentic Glomerulonephritis
CrCl	Creatinine clearance	NS	Not significant
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	OR	Odds ratio
ERT	Evidence Review Team	PCR	Protein-creatinine ratio
ESRD	End-stage renal disease	p.o.	Oral(ly)
FR	Frequently relapsing	PR3	Proteinase 3
FRNS	Frequently relapsing nephrotic syndrome	RAS	Renin-angiotensin system
FSGS	Focal segmental glomerulosclerosis	RAVE	Rituximab for the Treatment of Wegener's Granulomatosis and Microscopic Polyangiitis
GBM	Glomerular basement membrane	RCT	Randomized controlled trial
GFR	Glomerular filtration rate	RR	Relative risk
GN	Glomerulonephritis	RRT	Renal replacement therapy
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	SCr	Serum creatinine
HAART	Highly active antiretroviral therapy	SD	Steroid-dependent
HBV	Hepatitis B virus	SLE	Systemic lupus erythematosus
HCV	Hepatitis C virus	SRNS	Steroid-resistant nephrotic syndrome
HIVAN	Human immunodeficiency virus-associated nephropathy	SSNS	Steroid-sensitive nephrotic syndrome
HR	Hazards ratio	TMA	Thrombotic microangiopathies
HSP	Henoch-Schonlein purpura	TTP	Thrombotic thrombocytopenic purpura
HSV	Herpes simplex virus	uPCR	Urine protein:creatinine ratio
i.v.	Intravenous		
IgAN	Immunoglobulin A nephropathy		
IMN	Idiopathic membranous nephropathy		

Summary of Recommendation Statements

Chapter 2: General principles in the management of glomerular disease

Kidney Biopsy

Kidney biopsy is mandatory for diagnosis. It defines the morphologic patterns of GN that will be reviewed in this guideline. The single exception to this rule is SSNS in children. This entity has an operational clinical definition that is sufficiently robust to direct initial treatment, with the kidney biopsy reserved for identifying pathology only when the clinical response is atypical.

Chapter 3: Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children

3.1: Treatment of the initial episode of SSNS

3.1.1: We recommend that corticosteroid therapy (prednisone or prednisolone)* be given for at least 12 weeks. (IB)

3.1.1.1: We recommend that oral prednisone be administered as a single daily dose (IB) starting at 60 mg/m²/d or 2mg/kg/d to a maximum 60mg/d. (ID)

3.1.1.2: We recommend that daily oral prednisone be given for 4-6 weeks (1C) followed by alternate-day medication as a single daily dose starting at 40mg/m² or 1.5mg/kg (maximum 40 mg on alternate days) (ID) and continued for 2-5 months with tapering of the dose. (IB)

3.2: Treatment of relapsing SSNS with corticosteroids

3.2.1: Corticosteroid therapy for children with infrequent relapses of SSNS:

3.2.1.1: We suggest that infrequent relapses of SSNS in children be treated with a single daily dose of prednisone 60mg/m² or 2mg/kg (maximum of 60mg/d) until the child has been in complete remission for at least 3 days. (2D)

3.2.1.2: We suggest that, after achieving complete remission, children be given prednisone as a single dose on alternate days (40mg/m² per dose or 1.5mg/kg per dose: maximum 40 mg on alternate days) for at least 4 weeks. (2C)

3.2.2: Corticosteroid therapy for frequently relapsing (FR) and steroid-dependent (SD) SSNS:

3.2.2.1: We suggest that relapses in children with FR or SD SSNS be treated with daily prednisone until the child has been in remission for at least 3 days, followed by alternate-day prednisone for at least 3 months. (2C)

3.2.2.2: We suggest that prednisone be given on alternate days in the lowest dose to maintain remission without major adverse effects in children with FR and SD SSNS. (2D)

3.2.2.3: We suggest that daily prednisone at the lowest dose be given to maintain remission without major adverse effects in children with SD SSNS where alternate-day prednisone therapy is not effective. (2D)

3.2.2.4: We suggest that daily prednisone be given during episodes of upper respiratory tract and other infections to reduce the risk for relapse in children with FR and SD SSNS already on alternate-day prednisone. (2C)

*Prednisone and prednisolone are equivalent, used in the same dosage, and have both been used in RCTs depending on the country of origin. All later references to prednisone in this chapter refer to prednisone or prednisolone. All later references to oral corticosteroids refer to prednisone or prednisolone.

3.3: Treatment of FR and SD SSNS with corticosteroid-sparing agents

3.3.1: We recommend that corticosteroid-sparing agents be prescribed for children with FR SSNS and SD SSNS, who develop steroid-related adverse effects. (IB)

3.3.2: We recommend that alkylating agents, cyclophosphamide or chlorambucil, be given as corticosteroid-sparing agents for FR SSNS. (IB) We suggest that alkylating agents, cyclophosphamide or chlorambucil, be given as corticosteroid-sparing agents for SD SSNS. (2C)

3.3.2.1: We suggest that cyclophosphamide (2mg/kg/d) be given for 8-12 weeks (maximum cumulative dose 168mg/kg). (2C)

- 3.3.2.2:** We suggest that cyclophosphamide not be started until the child has achieved remission with corticosteroids. (2D)
- 3.3.2.3:** We suggest that chlorambucil (0.1-0.2 mg/kg/d) maybe given for 8 weeks (maximum cumulative dose 11.2 mg/kg) as an alternative to cyclophosphamide. (2C)
- 3.3.2.4:** We suggest that second courses of alkylating agents not be given. (2D)
- 3.3.3:** We recommend that levamisole be given as a corticosteroid-sparing agent. (IB)
- 3.3.3.1:** We suggest that levamisole be given at a dose of 2.5 mg/kg on alternate days (2B) for at least 12 months (2C) as most children will relapse when levamisole is stopped.
- 3.3.4:** We recommend that the calcineurin inhibitors, cyclosporine or tacrolimus, be given as corticosteroid-sparing agents. (1C)
- 3.3.4.1:** We suggest that cyclosporine be administered at a dose of 4-5 mg/kg/d (starting dose) in two divided doses. (2C)
- 3.3.4.2:** We suggest that tacrolimus 0.1 mg/kg/d (starting dose) in two divided doses be used instead of cyclosporine when the cosmetic side-effects of cyclosporine are unacceptable. (2D)
- 3.3.4.3:** Monitor CNI levels during therapy to limit toxicity. (Not Graded)
- 3.3.4.4:** We suggest that CNIs be given for at least 12 months as most children will relapse when CNIs are stopped. (2C)
- 3.3.5:** We suggest that MMF be given as a corticosteroid-sparing agent. (2C)
- 3.3.5.1:** We suggest that MMF (starting dose 1200mg/m²/d) be given in two divided doses for at least 12 months, as most children will relapse when MMF is stopped. (2C)
- 3.3.6:** We suggest that rituximab be considered only in children with SD SSNS, who have continuing frequent relapses despite optimal combinations of prednisone and corticosteroid-sparing agents, and/or who have serious adverse effects of therapy. (2C)
- 3.3.7:** We suggest that mizoribine not be used as a corticosteroid-sparing agent in FR and SD SSNS. (2C)
- 3.3.8:** We recommend that azathioprine not be used as a corticosteroid-sparing agent in FR and SD SSNS. (IB)
- 3.4: Indication for kidney biopsy**
- 3.4.1:** Indications for kidney biopsy in children with SSNS are (Not Graded):
- late failure to respond following initial response to corticosteroids;
 - a high index of suspicion for a different underlying pathology;
 - decreasing kidney function in children receiving CNIs.
- 3.5: Immunizations in children with SSNS**
- 3.5.1:** To reduce the risk of serious infections in children with SSNS (Not Graded):
- Give pneumococcal vaccination to the children.
 - Give influenza vaccination annually to the children and their household contacts.
 - Defer vaccination with live vaccines until prednisone dose is below either 1 mg/kg daily (< 20 mg/d) or 2 mg/kg on alternate days (<40mg on alternate days).
 - Live vaccines are contraindicated in children receiving corticosteroid-sparing immunosuppressive agents.
 - Immunize healthy household contacts with live vaccines to minimize the risk of transfer of infection to the immunosuppressed child but avoid direct exposure of the child to gastrointestinal, urinary, or respiratory secretions of vaccinated contacts for 3-6 weeks after vaccination.
 - Following close contact with Varicella infection, give nonimmune children on immunosuppressive agents zoster immune globulin if available.

Chapter 4: Steroid-resistant nephrotic syndrome in children

4.1: Evaluation of children with SRNS

4.1.1: We suggest a minimum of 8 weeks treatment with corticosteroids to define steroid resistance. (2D)

4.1.2: The following are required to evaluate the child with SRNS (Not Graded):

- a diagnostic kidney biopsy;
- evaluation of kidney function by GFR or eGFR;
- quantitation of urine protein excretion.

4.2: Treatment recommendations for SRNS

4.2.1: We recommend using a calcineurin inhibitor (CNI) as initial therapy for children with SRNS. (IB)

4.2.1.1: We suggest that CNI therapy be continued for a minimum of 6 months and then stopped if a partial or complete remission of proteinuria is not achieved. (2C)

4.2.1.2: We suggest CNIs be continued for a minimum of 12 months when at least a partial remission is achieved by 6 months. (2C)

4.2.1.3: We suggest that low-dose corticosteroid therapy be combined with CNI therapy. (2D)

4.2.2: We recommend treatment with ACE-I or ARBs for children with SRNS. (IB)

4.2.3: In children who fail to achieve remission with CNI therapy:

4.2.3.1: We suggest that mycophenolate mofetil (2D), high-dose corticosteroids (2D), or a combination of these agents (2D) be considered in children who fail to achieve complete or partial remission with CNIs and corticosteroids.

4.2.3.2: We suggest that cyclophosphamide not be given to children with SRNS. (2B)

4.2.4: In patients with a relapse of nephrotic syndrome after complete remission, we suggest that therapy be restarted using any one of the following options: (2C)

- oral corticosteroids (2D);
- return to previous successful immunosuppressive agent (2D);
- an alternative immunosuppressive agent to minimize potential cumulative toxicity (2D).

Chapter 5: Minimal-change disease in adults

5.1: Treatment of initial episode of adult MCD

5.1.1: We recommend that corticosteroids be given for initial treatment of nephrotic syndrome. (1C)

5.1.2: We suggest prednisone or prednisolone* be given at a daily single dose of 1 mg/kg (maximum 80 mg) or alternate-day single dose of 2 mg/kg (maximum 120 mg). (2C)

5.1.3: We suggest the initial high dose of corticosteroids, if tolerated, be maintained for a minimum period of 4 weeks if complete remission is achieved, and for a maximum period of 16 weeks if complete remission is not achieved. (2C)

5.1.4: In patients who remit, we suggest that corticosteroids be tapered slowly over a total period of up to 6 months after achieving remission. (2D)

5.1.5: For patients with relative contraindications or intolerance to high-dose corticosteroids (e.g., uncontrolled diabetes, psychiatric conditions, severe osteoporosis), we suggest oral cyclophosphamide or CNIs as discussed in frequently relapsing MCD. (2D)

5.1.6: We suggest using the same initial dose and duration of corticosteroids for infrequent relapses as in Recommendations 5.1.2, 5.1.3, and 5.1.4. (2D)

*Prednisone and prednisolone are equivalent, used in the same dosage, and have both been used in RCTs depending on the country of origin. All later references to prednisone in this chapter refer to prednisone or prednisolone. All later references to oral corticosteroids refer to prednisone

or prednisolone.

5.2: FR/SD MCD

5.2.1: We suggest oral cyclophosphamide 2-2.5 mg/kg/d for 8 weeks. (2C)

5.2.2: We suggest CNI (cyclosporine 3-5 mg/kg/d or tacrolimus 0.05-0.1 mg/kg/d in divided doses) for 1-2 years for FR/SD MCD patients who have relapsed despite cyclophosphamide, or for people who wish to preserve their fertility. (2C)

5.2.3: We suggest MMF 500-1000 mg twice daily for 1-2 years for patients who are intolerant of corticosteroids, cyclophosphamide, and CNIs. (2D)

5.3: Corticosteroid-resistant MCD

5.3.1: Re-evaluate patients who are corticosteroid-resistant for other causes of nephrotic syndrome. (Not Graded)

5.4: Supportive therapy

5.4.1: We suggest that MCD patients who have AKI be treated with renal replacement therapy as indicated, but together with corticosteroids, as for a first episode of MCD. (2D)

5.4.2: We suggest that, for the initial episode of nephrotic syndrome associated with MCD, statins not be used to treat hyperlipidemia, and ACE-I or ARBs not be used in normotensive patients to lower proteinuria. (2D)

Chapter 6: Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults

6.1: Initial evaluation of FSGS

6.1.1: Undertake thorough evaluation to exclude secondary forms of FSGS. (Not Graded)

6.1.2: Do not routinely perform genetic testing. (Not Graded)

6.2: Initial treatment of FSGS

6.2.1: We recommend that corticosteroid and immunosuppressive therapy be considered only in idiopathic FSGS associated with clinical features of the nephrotic syndrome. (1C)

6.2.2: We suggest prednisone* be given at a daily single dose of 1 mg/kg (maximum 80 mg) or alternate-day dose of 2mg/kg (maximum 120 mg). (2C)

6.2.3: We suggest the initial high dose of corticosteroids be given for a minimum of 4 weeks; continue high-dose corticosteroids up to a maximum of 16 weeks, as tolerated, or until complete remission has been achieved, whichever is earlier. (2D)

6.2.4: We suggest corticosteroids be tapered slowly over a period of 6 months after achieving complete remission.(2D)

6.2.5: We suggest CNIs be considered as first-line therapy for patients with relative contraindications or intolerance to high-dose corticosteroids (e.g., uncontrolled diabetes, psychiatric conditions, severe osteoporosis). (2D)

*Prednisone and prednisolone are equivalent, used in the same dosage, and have both been used in RCTs depending on the country of origin. All later references to prednisone in this chapter refer to prednisone or prednisolone. All later references to oral corticosteroids refer to prednisone or prednisolone.

6.3: Treatment for relapse

6.3.1: We suggest that a relapse of nephrotic syndrome is treated as per the recommendations for relapsing MCD in adults (see Chapters 5.1 and 5.2). (2D)

6.4: Treatment for steroid-resistant FSGS

6.4.1: For steroid-resistant FSGS, we suggest that cyclosporine at 3-5 mg/kg/d in divided doses be given for at least 4-6 months. (2B)

6.4.2: If there is a partial or complete remission, we suggest continuing cyclosporine treatment for at least 12 months, followed by a slow taper. (2D)

6.4.3: We suggest that patients with steroid-resistant FSGS, who do not tolerate cyclosporine, be treated with a combination of mycophenolate mofetil and high-dose dexamethasone. (2C)

Chapter 7: Idiopathic membranous nephropathy

7.1: Evaluation of MN

7.1.1: Perform appropriate investigations to exclude secondary causes in all cases of biopsy-proven MN. (Not Graded)

7.2: Selection of adult patients with IMN to be considered for treatment with immunosuppressive agents (see 7.8 for recommendations for children with IMN).

7.2.1: We recommend that initial therapy be started only in patients with nephrotic syndrome AND when at least one of the following conditions is met:

- Urinary protein excretion persistently exceeds 4 g/d AND remains at over 50% of the baseline value, AND does not show progressive decline, during antihypertensive and antiproteinuric therapy (see Chapter 1) during an observation period of at least 6 months; (IB)
- the presence of severe, disabling, or life-threatening symptoms related to the nephrotic syndrome; (1C)
- SCr has risen by 30% or more within 6 to 12 months from the time of diagnosis but the eGFR is not less than 25-30 ml/min/1.73 m² AND this change is not explained by superimposed complications. (2C)

7.2.2: Do not use immunosuppressive therapy in patients with a SCr persistently > 3.5 mg/dl (> 309 μmol/l) (or an eGFR < 30 ml/min per 1.73 m²) AND reduction of kidney size on ultrasound (e.g., <8cm in length) OR those with concomitant severe or potentially life-threatening infections. (Not Graded)

7.3: Initial therapy of IMN

7.3.1: We recommend that initial therapy consist of a 6-month course of alternating monthly cycles of oral and i.v. corticosteroids, and oral alkylating agents (see Table 15). (IB)

7.3.2: We suggest using cyclophosphamide rather than chlorambucil for initial therapy. (2B)

7.3.3: We recommend patients be managed conservatively for at least 6 months following the completion of this regimen before being considered a treatment failure if there is no remission, unless kidney function is deteriorating or severe, disabling, or potentially life-threatening symptoms related to the nephrotic syndrome are present (see also Recommendation 7.2.1). (1C)

7.3.4: Perform a repeat kidney biopsy only if the patient has rapidly deteriorating kidney function (doubling of SCr over 1-2 month of observation), in the absence of massive proteinuria (> 15g/d). (Not Graded)

7.3.5: Adjust the dose of cyclophosphamide or chlorambucil according to the age of the patient and eGFR. (Not Graded)

7.3.6: We suggest that continuous daily (noncyclical) use of oral alkylating agents may also be effective, but can be associated with greater risk of toxicity, particularly when administered for > 6 months. (2C)

7.4: Alternative regimens for the initial therapy of IMN: CNI therapy

7.4.1: We recommend that cyclosporine or tacrolimus be used for a period of at least 6 months in patients who meet the criteria for initial therapy (as described in Recommendation 7.2.1), but who choose not to receive the cyclical corticosteroid/alkylating-agent regimen or who have contraindications to this regimen. (See Table 18 for specific recommendations for dosage during therapy.) (1C)

7.4.2: We suggest that CNIs be discontinued in patients who do not achieve complete or partial remission after 6 months of treatment. (2C)

7.4.3: We suggest that the dosage of CNI be reduced at intervals of 4-8 weeks to a level of about 50% of the starting dosage, provided that remission is maintained and no treatment-limiting CNI-related nephrotoxicity occurs, and continued for at least 12 months. (2C)

7.4.4: We suggest that CNI blood levels be monitored regularly during the initial treatment period, and whenever there is an unexplained rise in SCr (> 20%) during therapy. (Not Graded) (See Table 18 for specific CNI-based regimen dosage recommendations.)

7.5: Regimens not recommended or suggested for initial therapy of IMN

7.5.1: We recommend that corticosteroid monotherapy not be used for initial therapy of IMN. (IB) **7.5.2:** We suggest that monotherapy with MMF not be used for initial therapy of IMN. (2C)

7.6: Treatment of IMN resistant to recommended initial therapy

7.6.1: We suggest that patients with IMN resistant to alkylating agent/steroid-based initial therapy be treated with a CNI. (2C)

7.6.2: We suggest that patients with IMN resistant to CNI-based initial therapy be treated with an alkylating agent/steroid-based therapy. (2C)

7.7: Treatment for relapses of nephrotic syndrome in adults with IMN

7.7.1: We suggest that relapses of nephrotic syndrome in IMN be treated by reinstitution of the same therapy that resulted in the initial remission. (2D)

7.7.2: We suggest that, if a 6-month cyclical corticosteroid/alkylating-agent regimen was used for initial therapy (see Recommendation 7.2.1), the regimen be repeated only once for treatment of a relapse. (2B)

7.8: Treatment of IMN in children

7.8.1: We suggest that treatment of IMN in children follows the recommendations for treatment of IMN in adults. (2C) (See Recommendations 7.2.1 and 7.3.1.)

7.8.2: We suggest that no more than one course of the cyclical corticosteroid/alkylating-agent regimen be given in children. (2D)

7.9: Prophylactic anticoagulants in IMN

7.9.1: We suggest that patients with IMN and nephrotic syndrome, with marked reduction in serum albumin (<2.5g/dl [$<25\text{g/l}$]) and additional risks for thrombosis, be considered for prophylactic anticoagulant therapy, using oral warfarin. (2C)

Chapter 8: Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis

8.1: Evaluation of MPGN

8.1.1: Evaluate patients with the histological (light-microscopic) pattern of MPGN for underlying diseases before considering a specific treatment regimen (see Table 20). (Not Graded)

8.2: Treatment of idiopathic MPGN

8.2.1: We suggest that adults or children with presumed idiopathic MPGN accompanied by nephrotic syndrome AND progressive decline of kidney function receive oral cyclophosphamide or MMF plus low-dose alternate-day or daily corticosteroids with initial therapy limited to less than 6 months. (2D)

Chapter 9: Infection-related glomerulonephritis

9.1: For the following infection-related GN, we suggest appropriate treatment of the infectious disease and standard approaches to management of the kidney manifestations: (2D)

- poststreptococcal GN;
- infective endocarditis-related GN;
- shunt nephritis.

9.2: Hepatitis C virus (HCV) infection-related GN

(Please also refer to the published KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease.)

9.2.1: We suggest, for HCV-infected patients with CKD Stages 1 and 2 and GN, combined antiviral treatment using pegylated interferon and ribavirin as in the general population. (2C) [based on KDIGO HCV Recommendation 2.2.1]

9.2.1.1: Titrate ribavirin dose according to patient tolerance and level of renal function. (Not Graded)

9.2.2: We suggest that HCV-infected patients with CKD Stages 3, 4, and 5 and GN not yet on dialysis, receive monotherapy with pegylated interferon, with doses adjusted to the level of kidney function. (2D) [based on KDIGO HCV Recommendation 2.2.2]

9.2.3: We suggest that patients with HCV and mixed cryoglobulinemia (IgG/IgM) with nephrotic proteinuria or evidence of progressive kidney disease or an acute flare of cryoglobulinemia be treated with either plasmapheresis, rituximab, or cyclophosphamide, in conjunction with i.v. methylprednisolone, and concomitant antiviral therapy. (2D)

9.3: Hepatitis B virus (HBV) infection-related GN

9.3.1: We recommend that patients with HBV infection and GN receive treatment with interferon- α or with nucleoside analogues as recommended for the general population by standard clinical practice guidelines for HBV infection (see Table 23). (1C)

9.3.2: We recommend that the dosing of these antiviral agents be adjusted to the degree of kidney function. (1C)

9.4: Human Immunodeficiency virus (HIV) infection-related glomerular disorders

9.4.1: We recommend that antiretroviral therapy be initiated in all patients with biopsy-proven HIV-associated nephropathy, regardless of CD4 count. (IB)

9.5: Schistosomal, filarial, and malarial nephropathies

9.5.1: We suggest that patients with GN and concomitant malarial, schistosomal, or filarial infection be treated with an appropriate antiparasitic agent in sufficient dosage and duration to eradicate the organism. (Not Graded)

9.5.2: We suggest that corticosteroids or immunosuppressive agents are not used for treatment of schistosomal-associated GN, since it is believed to be the direct result of infection and the attendant immune response to the organism. (2D)

9.5.3: We suggest that blood culture for *Salmonella* be considered in all patients with hepatosplenic schistosomiasis who show urinary abnormalities and/or reduced GFR. (2C)

9.5.3.1: We suggest that all patients who show a positive blood culture for *Salmonella* receive anti-*Salmonella* therapy. (2C)

Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy

10.1: Initial evaluation including assessment of risk of progressive kidney disease

10.1.1: Assess all patients with biopsy-proven IgAN for secondary causes of IgAN. (Not Graded)

10.1.2: Assess the risk of progression in all cases by evaluation of proteinuria, blood pressure, and eGFR at the time of diagnosis and during follow-up. (Not Graded)

10.1.3: Pathological features may be used to assess prognosis. (Not Graded)

10.2: Antiproteinuric and antihypertensive therapy

10.2.1: We recommend long-term ACE-I or ARB treatment when proteinuria is > 1 g/d, with up-titration of the drug depending on blood pressure. (IB)

10.2.2: We suggest ACE-I or ARB treatment if proteinuria is between 0.5 to 1 g/d (in children, between 0.5 to 1 g/d per 1.73 m^2). (2D)

10.2.3: We suggest the ACE-I or ARB be titrated upwards as far as tolerated to achieve proteinuria < 1 g/d. (2C) **10.2.4:** In IgAN, use blood pressure treatment goals of $< 130/80$ mmHg in patients with proteinuria < 1 g/d, and $< 125/75$ mmHg when initial proteinuria is > 1 g/d (see Chapter 2). (Not Graded)

10.3: Corticosteroids

10.3.1: We suggest that patients with persistent proteinuria > 1 g/d, despite 3-6 months of optimized supportive care (including ACE-I or ARBs and blood pressure control), and GFR > 50 ml/min per 1.73 m^2 , receive a 6-month course of corticosteroid therapy. (2C)

10.4: Immunosuppressive agents (cyclophosphamide, azathioprine, MMF, cyclosporine)

10.4.1: We suggest not treating with corticosteroids combined with cyclophosphamide or azathioprine in IgAN patients (unless there is crescentic IgAN with rapidly deteriorating kidney function; see Recommendation 10.6.3). (2D)

10.4.2: We suggest not using immunosuppressive therapy in patients with GFR < 30

ml/min per 1.73 m², unless there is crescentic IgAN with rapidly deteriorating kidney function (see Section 10.6). (2C)

10.4.3: We suggest not using MMF in IgAN. (2C)

10.5: Other treatments

10.5.1: Fish oil treatment

10.5.1.1: We suggest using fish oil in the treatment of IgAN with persistent proteinuria > 1 g/d, despite 3-6 months of optimized supportive care (including ACE-I or ARBs and blood pressure control). (2D)

10.5.2: Antiplatelet agents

10.5.2.1: We suggest not using antiplatelet agents to treat IgAN. (2C)

10.5.3: Tonsillectomy

10.5.3.1: We suggest that tonsillectomy not be performed for IgAN. (2C)

10.6: Atypical forms of IgAN

10.6.1: MCD with mesangial IgA deposits

10.6.1.1: We recommend treatment as for MCD (see Chapter 5) in nephrotic patients showing pathological findings of MCD with mesangial IgA deposits on kidney biopsy. (2B)

10.6.2: AKI associated with macroscopic hematuria

10.6.2.1: Perform a repeat kidney biopsy in IgAN patients with AKI associated with macroscopic hematuria if, after 5 days from the onset of kidney function worsening, there is no improvement. (Not Graded)

10.6.2.2: We suggest general supportive care for AKI in IgAN, with a kidney biopsy performed during an episode of macroscopic hematuria showing only ATN and intratubular erythrocyte casts. (2C)

10.6.3: Crescentic IgAN

10.6.3.1: Define crescentic IgAN as IgAN with crescents in more than 50% of glomeruli in the renal biopsy with rapidly progressive renal deterioration. (Not Graded)

10.6.3.2: We suggest the use of steroids and cyclophosphamide in patients with IgAN and rapidly progressive crescentic IgAN, analogous to the treatment of ANCA vasculitis (see Chapter 13). (2D)

Chapter 11: Henoch-Schonlein purpura nephritis

11.1: Treatment of HSP nephritis in children

11.1.1: We suggest that children with HSP nephritis and persistent proteinuria, >0.5-l g/d per 1.73 m², are treated with ACE-I or ARBs. (2D)

11.1.2: We suggest that children with persistent proteinuria, > 1 g/d per 1.73 m², after a trial of ACE-I or ARBs, and GFR >50ml/min per 1.73 m², be treated the same as for IgAN with a 6-month course of corticosteroid therapy (see Chapter 10). (2D)

11.2: Treatment of crescentic HSP nephritis in children

11.2.1: We suggest that children with crescentic HSP with nephrotic syndrome and/or deteriorating kidney function are treated the same as for crescentic IgAN (see Recommendation 10.6.3). (2D)

11.3: Prevention of HSP nephritis in children

11.3.1: We recommend not using corticosteroids to prevent HSP nephritis. (IB)

11.4: HSP nephritis in adults

11.4.1: We suggest that HSP nephritis in adults be treated the same as in children. (2D)

Chapter 12: Lupus nephritis

12.1: Class I LN (minimal-mesangial LN)

12.1.1: We suggest that patients with class I LN be treated as dictated by the extrarenal clinical manifestations of lupus. (2D)

12.2: Class II LN (mesangial-proliferative LN)

12.2.1: Treat patients with class II LN and proteinuria < 1 g/d as dictated by the

extrarenal clinical manifestations of lupus. (2D)

12.2.2: We suggest that class II LN with proteinuria >3g/d be treated with corticosteroids or CNIs as described for MCD (see Chapter 5). (2D)

12.3: Class III LN (focal LN) and class IV LN (diffuse LN)—initial therapy

12.3.1: We recommend initial therapy with corticosteroids (1A), combined with either cyclophosphamide (IB) or MMF (IB).

12.3.2: We suggest that, if patients have worsening LN (rising SCr, worsening proteinuria) during the first 3 months of treatment, a change be made to an alternative recommended initial therapy, or a repeat kidney biopsy be performed to guide further treatment. (2D)

12.4: Class III LN (focal LN) and class IV LN (diffuse LN)—maintenance therapy

12.4.1: We recommend that, after initial therapy is complete, patients with class III and IV LN receive maintenance therapy with azathioprine (1.5-2.5 mg/kg/d) or MMF (1-2 g/d in divided doses), and low-dose oral corticosteroids (<10mg/d prednisone equivalent). (IB)

12.4.2: We suggest that CNIs with low-dose corticosteroids be used for maintenance therapy in patients who are intolerant of MMF and azathioprine. (2C)

12.4.3: We suggest that, after complete remission is achieved, maintenance therapy be continued for at least 1 year before consideration is given to tapering the immunosuppression. (2D)

12.4.4: If complete remission has not been achieved after 12 months of maintenance therapy, consider performing a repeat kidney biopsy before determining if a change in therapy is indicated. (Not Graded)

12.4.5: While maintenance therapy is being tapered, if kidney function deteriorates and/or proteinuria worsens, we suggest that treatment be increased to the previous level of immunosuppression that controlled the LN. (2D)

12.5: Class V LN (membranous LN)

12.5.1: We recommend that patients with class V LN, normal kidney function, and non-nephrotic-range proteinuria be treated with antiproteinuric and antihypertensive medications, and only receive corticosteroids and immunosuppressives as dictated by the extrarenal manifestations of systemic lupus. (2D)

12.5.2: We suggest that patients with pure class V LN and persistent nephrotic proteinuria be treated with corticosteroids plus an additional immunosuppressive agent: cyclophosphamide (2C), or CNI (2C), or MMF (2D), or azathioprine (2D).

12.6: General treatment of LN

12.6.1: We suggest that all patients with LN of any class are treated with hydroxychloroquine (maximum daily dose of 6-6.5 mg/kg ideal body weight), unless they have a specific contraindication to this drug. (2C)

12.7: Class VI LN (advanced sclerosis LN)

12.7.1: We recommend that patients with class VI LN be treated with corticosteroids and immunosuppressives only as dictated by the extrarenal manifestations of systemic lupus. (2D)

12.8: Relapse of LN

12.8.1: We suggest that a relapse of LN after complete or partial remission be treated with the initial therapy followed by the maintenance therapy that was effective in inducing the original remission. (2B)

12.8.1.1: If resuming the original therapy would put the patient at risk for excessive lifetime cyclophosphamide exposure, then we suggest a non-cyclophosphamide-based initial regimen be used (Regimen D). (2B)

12.8.2: Consider a repeat kidney biopsy during relapse if there is suspicion that the histologic class of LN has changed, or there is uncertainty whether a rising SCr and/or worsening proteinuria represents disease activity or chronicity. (Not Graded)

12.9: Treatment of resistant disease

12.9.1: In patients with worsening SCr and/or proteinuria after completing one of the initial treatment regimens, consider performing a repeat kidney biopsy to distinguish active LN from scarring. (Not Graded)

12.9.2: Treat patients with worsening SCr and/or proteinuria who continue to have active LN on biopsy with one of the alternative initial treatment regimens (see Section 12.3). (Not Graded)

12.9.3: We suggest that nonresponders who have failed more than one of the recommended initial regimens (see Section 12.3) may be considered for treatment with rituximab, i.v. immunoglobulin, or CNIs. (2D)

12.10: Systemic lupus and thrombotic microangiopathy

12.10.1: We suggest that the antiphospholipid antibody syndrome (APS) involving the kidney in systemic lupus patients, with or without LN, be treated by anticoagulation (target international normalized ratio [INR] 2-3). (2D)

12.10.2: We suggest that patients with systemic lupus and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) receive plasma exchange as for patients with TTP without systemic lupus. (2D)

12.11: Systemic lupus and pregnancy

12.11.1: We suggest that women be counseled to delay pregnancy until a complete remission of LN has been achieved. (2D)

12.11.2: We recommend that cyclophosphamide, MMF, ACE-I, and ARBs not be used during pregnancy. (1A)

12.11.3: We suggest that hydroxychloroquine be continued during pregnancy. (2B)

12.11.4: We recommend that LN patients who become pregnant while being treated with MMF be switched to azathioprine. (IB)

12.11.5: We recommend that, if LN patients relapse during pregnancy, they receive treatment with corticosteroids and, depending on the severity of the relapse, azathioprine. (IB)

12.11.6: If pregnant patients are receiving corticosteroids or azathioprine, we suggest that these drugs not be tapered during pregnancy or for at least 3 months after delivery (2D)

12.11.7: We suggest administration of low-dose aspirin during pregnancy to decrease the risk of fetal loss. (2C)

12.12: LN in children

12.12.1: We suggest that children with LN receive the same therapies as adults with LN, with dosing based on patient size and GFR. (2D)

Chapter 13: Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis

13.1: Initial treatment of pauci-immune focal and segmental necrotizing GN

13.1.1: We recommend that cyclophosphamide and corticosteroids be used as initial treatment. (1A) **13.1.2:** We recommend that rituximab and corticosteroids be used as an alternative initial treatment in patients without severe disease or in whom cyclophosphamide is contraindicated. (IB)

13.2: Special patient populations

13.2.1: We recommend the addition of plasmapheresis for patients requiring dialysis or with rapidly increasing SCr. (1C)

13.2.2: We suggest the addition of plasmapheresis for patients with diffuse pulmonary hemorrhage. (2C)

13.2.3: We suggest the addition of plasmapheresis for patients with overlap syndrome of ANCA vasculitis and anti-GBM GN, according to proposed criteria and regimen for anti-GBM GN (see Chapter 14). (2D)

13.2.4: We suggest discontinuing cyclophosphamide therapy after 3 months in patients

who remain dialysis-dependent and who do not have any extrarenal manifestations of disease. (2C)

13.3: Maintenance therapy

13.3.1: We recommend maintenance therapy in patients who have achieved remission. (IB)

13.3.2: We suggest continuing maintenance therapy for at least 18 months in patients who remain in complete remission. (2D)

13.3.3: We recommend no maintenance therapy in patients who are dialysis-dependent and have no extrarenal manifestations of disease. (1C)

13.4: Choice of agent for maintenance therapy

13.4.1: We recommend azathioprine 1-2mg/kg/d orally as maintenance therapy. (IB)

13.4.2: We suggest that MMF, up to 1 g twice daily, be used for maintenance therapy in patients who are allergic to, or intolerant of, azathioprine. (2C)

13.4.3: We suggest trimethoprim-sulfamethoxazole as an adjunct to maintenance therapy in patients with upper respiratory tract disease. (2B)

13.4.4: We suggest methotrexate (initially 0.3 mg/kg/wk, maximum 25 mg/wk) for maintenance therapy in patients intolerant of azathioprine and MMF, but not if GFR is <60ml/min. (1C)

13.4.5: We recommend not using etanercept as adjunctive therapy. (1A)

13.5: Treatment of relapse

13.5.1: We recommend treating patients with severe relapse of ANCA vasculitis (life- or organ-threatening) according to the same guidelines as for the initial therapy (see Section 13.1). (1C)

13.5.2: We suggest treating other relapses of ANCA vasculitis by reinstituting immunosuppressive therapy or increasing its intensity with agents other than cyclophosphamide, including instituting or increasing dose of corticosteroids, with or without azathioprine or MMR (2C)

13.6: Treatment of resistant disease

13.6.1: In ANCA GN resistant to induction therapy with cyclophosphamide and corticosteroids, we recommend the addition of rituximab (1C), and suggest i.v. immunoglobulin (2C) or plasmapheresis (2D) as alternatives.

13.7: Monitoring

13.7.1: We suggest not changing immunosuppression based on changes in ANCA titer alone. (2D)

13.8: Transplantation

13.8.1: We recommend delaying transplantation until patients are in complete extrarenal remission for 12 months. (1C)

13.8.2: We recommend not delaying transplantation for patients who are in complete remission but are still ANCA-positive. (1C)

Chapter 14: Treatment of anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis

14.1: Treatment of anti-GBM GN

14.1.1: We recommend initiating immunosuppression with cyclophosphamide and corticosteroids plus plasma pheresis (see Table 31) in all patients with anti-GBM GN except those who are dialysis-dependent at presentation and have 100% crescents in an adequate biopsy sample, and do not have pulmonary hemorrhage. (IB)

14.1.2: Start treatment for anti-GBM GN without delay once the diagnosis is confirmed. If the diagnosis is highly suspected, it would be appropriate to begin high-dose corticosteroids and plasmapheresis (Table 31) while waiting for confirmation. (Not Graded)

14.1.3: We recommend no maintenance immunosuppressive therapy for anti-GBM GN. (ID)

14.1.4: Defer kidney transplantation after anti-GBM GN until anti-GBM antibodies have been undetectable for a minimum of 6 months. (Not Graded)

Tables

Table 9 | Causes of FSGS

Idiopathic (primary) FSGS

Secondary FSGS

1). *Familial*

- a. Mutations in α -actinin 4
- b. Mutations in NPHS1 (nephrin)
Mutations in NPHS2 (podocin)
- c. Mutations in WT-1
- d. Mutations in TRPC6
- e. Mutations in SCARB2 (LIMP2)
- f. Mutations in INF2 (formin)
- g. Mutations in CD2-associated protein
- h. Mitochondrial cytopathies

2). *Virus associated*

- a. HIV-associated nephropathy
- b. Parvovirus B19

3). *Medication*

- a. Heroin-nephropathy
- b. Interferon- α
Lithium
- c. Pamidronate/alendronate
- d. Anabolic steroids

4). *Adaptive structural-functional responses likely mediated by glomerular hypertrophy or hyperfiltration*

4.1 Reduced kidney mass

- a. Oligomeganephronia
- b. Unilateral kidney agenesis
Kidney dysplasia
- c. Cortical necrosis
- d. Reflux nephropathy
- e. Surgical kidney ablation
- f. Chronic allograft nephropathy
- g. Any advanced kidney disease with reduction in functioning nephrons

4.2 Initially normal kidney mass

- a. Diabetes mellitus
- b. Hypertension
Obesity
- c. Cyanotic congenital heart disease
- d. Sickle cell anemia

5). *Malignancy (lymphoma)*

6). *Nonspecific pattern of FSGS caused by kidney scarring in glomerular disease*

- a. Focal proliferative glomerulonephritis (IgAN, LN, pauci-immune focal necrotizing and crescentic GN)
- b. Hereditary nephritis (Alport syndrome)
Membranous glomerulopathy
- c. Thrombotic microangiopathy

FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; GN, glomerulonephritis; HIV, Human immunodeficiency virus ; IgAN, immunoglobulin A nephropathy; LN, lupus nephritis. Adapted from Deegens JK, Steenbergen EJ, Wetzels JF. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Neth J Med 2008; 66: 3-12 with permission from Van Zuiden Communications B.V.;155 accessed <http://www.njmonline.nl/getpdf.php?t=a&id=10000260>.

Table 13 |Reported causes of secondary MN (detailed listing)

Autoimmune Autoimmune diseases Systemic lupus erythematosus Rheumatoid arthritis Mixed connective tissue disease Dermatomyositis Ankylosing spondylitis Systemic sclerosis Myasthenia gravis Bullous pemphigoid Autoimmune thyroid disease Sjogren's syndrome Temporal arteritis Crohn's disease Graft-versus-host disease	Infections Hepatitis B Hepatitis C Human immunodeficiency virus Malaria Schistosomiasis Filariasis Syphilis Enterococcal endocarditis Hydatid disease Leprosy
Malignancies	
<i>Carcinomas</i> Lung Esophageal Colon Breast Stomach Renal Ovary Prostate Oropharynx	<i>Noncarcinomas</i> Hodgkin's lymphoma Non-Hodgkin's lymphoma Leukemia (chronic lymphatic leukemia) Mesothelioma Melanoma Wilm's tumor Hepatic adenoma Angiolymphatic hyperplasia Schwannoma Neuroblastoma Adrenal glandlioneuroma
Drugs/Toxins Gold Penicillamine Bucillamine Mercury compounds Captopril Probenicid Trimethadione Nonsteroidal anti-inflammatory drugs Cyclooxygenase-2 inhibitors Clopidogrel Lithium Formaldehyde Hydrocarbons	Miscellaneous Diabetes mellitus (association or cause?) Sarcoidosis Sickle cell disease Polycystic kidney disease a1-antitrypsin deficiency Weber-Christian disease Primary biliary cirrhosis Systemic mastocytosis Guillain-Barre syndrome Urticarial vasculitis Hemolytic-uremic syndrome Dermatitis herpetiformis Myelodysplasia

Table 15 | Cyclical corticosteroid/alkylating-agent therapy for IMN (the "Ponticelli Regimen")

Month 1: i.v. methylprednisolone (1 g) daily for three doses, then oral methylprednisolone (0.5mg/kg/d) for 27 days

Month 2: Oral chlorambucil (0.15-0.2 mg/kg/d) or oral cyclophosphamide (2.0mg/kg/d) for 30 days^a

Month 3: Repeat Month 1

Month 4: Repeat Month 2

Month 5: Repeat Month 1

Month 6: Repeat Month 2

IMN, idiopathic membranous nephropathy.

^aMonitor every 2 weeks for 2 months, then every month for 6 months, with serum creatinine, urinary protein excretion, serum albumin, and white blood cell count. If total leukocyte count falls to <3500/mm³, then hold chlorambucil or cyclophosphamide until recovery to >4000/mm³.

Table 18 | CNI-based regimens for IMN

Cyclosporin: 3.5-5.0 mg/kg/d given orally in two equally divided doses 12 hours apart, with prednisone 0.15 mg/kg/d, for 6 months. We suggest starting at the low range of the recommended dosage and gradually increasing, if necessary, to avoid acute nephrotoxicity (Sandimmune®, Neoral®, and generic cyclosporin considered equivalent).

Tacrolimus: 0.05-0.075 mg/kg/d given orally in two divided doses 12 hours apart, without prednisone, for 6-12 months. We suggest starting at the low range of the recommended dosage and gradually increasing, if necessary, to avoid acute nephrotoxicity.

IMN, idiopathic membranous nephropathy.

Note: Monitoring of blood levels during therapy is discussed in the text.

Table 20 | Underlying conditions associated with a membranoproliferative pattern of GN

Chronic infections (especially hepatitis C)

Autoimmune diseases (especially LN)

Monoclonal gammopathies (especially light-chain deposition disease and monoclonal IgG disease)

Complement dysregulation (especially complement factor H deficiency)

Chronic and healed thrombotic microangiopathies

GN, glomerulonephritis; LN, lupus nephritis.

Table 21 | Infections associated with glomerulonephritis

Bacterial <i>Mycobacterium leprae</i> , <i>M. tuberculosis</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Salmonella typhi</i> , <i>S. paratyphi</i> , <i>S. typhimurium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. viridans</i> , <i>S. pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. albus</i> <i>Leptospira species</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Brucella abortus</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	Viral Hepatitis B and C Human immunodeficiency virus Epstein-Barr virus Coxsackie B ECHO virus Cytomegalovirus Varicella zoster Mumps Rubella Influenza
Fungal <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Candida</i> <i>Coccidioides immitis</i>	

Protozoal <i>Plasmodium malariae</i> , <i>P. falciparum</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>T. brucei</i> <i>Toxocara canis</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>	Helminthic <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>S. japonicum</i> , <i>S. haematobium</i> <i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Brugia malayi</i> <i>Loa loa</i> <i>Onchocerca volvulus</i> <i>Trichinella spiralis</i>
---	---

ECHO, enteric cytopathic human orphan.

Table 23 | Dosage adjustment of drugs for HBV infection according to kidney function (endogenous CrCl)

Drug	ClCr>50 ml/min	ClCr 50-30 ml/min	ClCr 30-10 ml/min	ClCr <10 ml/min
Lamivudine	100 mg p.o.q.d	100 mg first dose, then 50 mg p.o.q.d.	100 mg first dose, then 25 mg p.o.q.d.	35 mg first dose, then 1550 mg p.o.q.d. ^a
Adefovir	10 mg p.o.q.d	10 mg p.o. every 48 hours	10 mg p.o. every 72 hours	No dosing recommended
Entecavir	0.5 mg p.o.q.d	0.25 mg p.o.q.d	0.15 mg p.o.q.d	0.05 mg p.o.q.d
Entecavir in Lamivudine-refractory patients	1mg p.o.q.d	0.5 mg p.o.q.d	0.3 mg p.o.q.d	0.1 mg p.o.q.d
Telbivudine	600 mg p.o.q.d	600 mg p.o. every 48 hours	600 mg p.o. every 72 hours	600 mg p.o. every 96 hours
Tenofovir	300 mg p.o.q.d	300 mg p.o. every 48 hours	300 mg p.o. every 48-72 hours	300 mg p.o. q.w.

CrCl, creatinine clearance; HBV, hepatitis B virus; p.o., orally; q.d., every day; q.w., once a week.

^aLamivudine should be dosed at 35 mg initially and then 10 mg daily for patients with CrCl < 15 ml/min.

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Kidney International*. Olsen SK, Brown RS, Jr.

Hepatitis B treatment: Lessons for the nephrologist. Kidney Int 2006; 70:

1897-1904387; accessed <http://www.nature.com/ki/journal/v70/n11/pdf/5001908a.pdf>. Supplemented with data from ref 389.

Table 24 | The spectrum of kidney disease in HIV-infected patients

HIVAN-collapsing FSGS
Arterionephrosclerosis
Immune-complex GN
- MPGN pattern of injury
- Lupus-like GN
Idiopathic FSGS
HCV and cryoglobulinemia
Thrombotic microangiopathies
Membranous nephropathy
- HBV-mediated
- Malignancy
Minimal-change nephropathy
IgAN
Diabetic nephropathy
Postinfectious GN
- Infectious endocarditis
- Other infections: Candida, Cryptococcus
Amyloidosis
Chronic pyelonephritis

Acute or chronic interstitial nephritis
 Crystal nephropathy
 - Indinavir, atazanavir, i.v. acyclovir, sulfadiazine
 Acute tubular necrosis
 Proximal tubulopathy (Fanconi syndrome)
 - Tenofovir

FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; GN, glomerulonephritis; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIVAN, human immunodeficiency virus-associated nephropathy; IgAN, immunoglobulin A nephropathy; MPGN, mesangial proliferative glomerulonephritis

Table 28 | Regimen for initial therapy class III/class IV LN

Regimen	A.NIH	B.Euro-Lupus	C. Oral cyclophosphamide	D.MMF
Cyclophosphamide	i.v. 0,5-1 g/m ² monthly for 6 months	i.v. 500 mg every 2 weeks for 3 months	Oral 1,0-1,5 mg/kg/d (maximum dose 150 mg/d) for 2-4 months	–
MMF	-	-	-	Up to 3 g/d for 6 months
Benefit shown by RCT in proliferative LN	yes	Yes	Yes	yes
Benefit shown by RCT in severe proliferative LN	yes	Untested	Untested	untested
Comments	Effective in whites, black, Hispanic, Chinese	Effective in whites. Untested in black, Hispanic, Chinese	Effective in whites, black, Hispanic; easy to administer; low by cost than i.v	Effective in whites, black, Hispanic, Chinese; high cost

LN, lupus nephritis; MMF, mycophenolate mofetil;

RCT, randomized controlled trial.

All regimens include corticosteroids:

- *Oral prednisone, initial dose up to 0.5-1 mg/kg/d, tapering over 6-12 months according to clinical response.*
- *i.v. methylprednisolone is sometimes added initially for severe disease.*

Table 30 | Recommended treatment regimens for ANCA vasculitis with GN

Agent	Route	Initial dose
Cyclophosphamide ^a	i.v.	0.75 g/m ² q 3-4 weeks. Decrease initial dose to 0.5 g/m ² if age >60 years or GFR <20 ml/min per 1.73 m ² . Adjust subsequent doses to achieve a 2-week nadir leukocyte count >3000/mm ³ .
Cyclophosphamide ^b	p.o.	1.5-2 mg/kg/d, reduce if age >60 years or GFR <20ml/min per 1.73 m ² . Adjust the daily dose to keep leucocyte count >3000/mm ³ .
Corticosteroids	i.v.	Pulse methylprednisolone: 500 mg i.v. daily x 3 days.
Corticosteroids	p.o.	Prednisone 1 mg/kg/d for 4 weeks, not exceeding 60 mg daily. Taper down over 3-4 months.
Rituximab ^c	i.v.	375 mg/m ² weekly x 4.
Plasmapheresis ^d		60 ml/kg volume replacement. Vasculitis: Seven treatments over 14 days If diffuse pulmonary hemorrhage, daily until the bleeding stops, then every other day, total 7-10 treatments. Vasculitis in association with anti-GBM antibodies: Daily for 14 days or until anti-GBM antibodies are undetectable.

ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; GBM, glomerular basement membrane ; GFR, glomerular filtration rate ; GN, glomerulonephritis; i.v., intravenous; p.o., orally.

^aGiven with pulse and oral steroids. An alternative i.v. cyclophosphamide dosing schema is 15mg/kg given every 2 weeks for three pulses, followed by 15mg/kg given every 3 weeks for 3 months beyond remission, with reductions for age and estimated GFR.

^bGiven with pulse and oral steroids.

^cGiven with pulse and oral steroids.

^dNot given with pulse methylprednisolone. Replacement fluid is 5% albumin. Add 150-300 ml fresh frozen plasma at the end of each pheresis session if patients have pulmonary hemorrhage, or have had recent surgery, including kidney biopsy.

Table 31 | Therapy of anti-GBM GN

Corticosteroids	
Week	Prednisone dose
0-2	Methylprednisolone 500-1000 mg/d i.v. for 3 days, followed by prednisone, 1 mg/kg/d IBW (maximum 80mg/d)
2-4	0,6 mg/kg/d
4-8	0,4 mg/kg/d
8-10	30 mg/d
10-11	25 mg/d
11-12	20 mg/d
12-13	17,5 mg/d
13-14	15 mg/d
14-15	12,5 mg/d
15-16	10 mg/d
16 -	IBW <70kg: 7.5 mg/d IBW >70kg: 10mg/d
Discontinue after 6 months	

Cyclophosphamide: 2 mg/kg/d orally for 3 months.

Plasmapheresis: One 4-liter exchange per day with 5% albumin. Add 150-300 ml fresh frozen plasma at the end of each pheresis session if patients have pulmonary hemorrhage, or have had recent surgery, including kidney biopsy. Plasmapheresis should be continued for 14 days or until anti-GBM antibodies are no longer detectable. GBM, glomerular basement membrane;

GN, glomerulonephritis; IBW, ideal body weight.

There is no evidence to support these dosing schedules, which are based on regimens associated with good outcome in observational studies.

Практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов (основные положения)

Состав Рабочей Группы

Сопредседатели Рабочей Группы

Даниел Каттран, Канада

Джон Фили, Великобритания

Рабочая Группа

Теренс Кук, Великобритания

Фернандо Фервенца, США

Йорген Флеге, Германия

Дебби Джипсон, США

Ричард Гласкок, США

Элтзабет Ходсон, Австралия

Вивекананд Йаха, Индия

Филип Кам-Тао Ли, Гон-Конг

Зи-Хонг Ли, Китай

Серджио Муццано, Чили

Патрик Нахман, США

Мануэль Прага, Испания

Джай Радакришнан, США

Брэд Ровин, США

Стефан Троянов, Канада

Джек Ветцельс, Нидерланды

Резюме

Болезни почек 2011: Клинические практические рекомендации по лечению гломерулонефритов (ГН), разработанные инициативной группой по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)] имеют целью содействовать практическим врачам в оказании помощи взрослым пациентам и детям с ГН. Разработке рекомендаций предшествовал длительный процесс детального изучения доказательств и предварительной оценки. Рекомендации содержат разделы, посвященные различным гломерулярным заболеваниям: стероид-чувствительному нефротическому синдрому и стероид-резистентному нефротическому синдрому у детей; болезни минимальных изменений; идиопатическому фокальному сегментарному гломерулосклерозу; идиопатической мембранозной нефропатии; мембрано-пролиферативному гломерулонефриту; гломерулонефриту, ассоциированному с инфекционными заболеваниями; IgA нефропатии; пурпуре Геноха-Шенляйна; волчаночному нефриту; пауци-иммунному фокальному и сегментарному гломерулонефриту; и анти-ГБМ антительному гломерулонефриту. Подходы к лечению освещены в каждом разделе, рекомендации основаны на результатах систематического обзора проведенных исследований. Оценка качества доказательности и силы рекомендаций основана на выделении соответствующих СТЕПЕНЕЙ. Кроме того, обсуждаются ограничения доказательной силы и высказываются предложения по проведению дальнейших исследований.

Ключевые слова: Клинические практические рекомендации; KDIGO; гломерулонефриты; нефротический синдром; рекомендации, основанные на доказательствах; систематический обзор

Цитирование

При цитировании этого документа следует использовать следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney inter., Suppl. 2012; 2:139-XXX.

Предисловие

Мы надеемся, что находящийся перед Вами документ послужит достижению ряда

практических целей. Нашей основной задачей является улучшение качества медицинской помощи, и мы надеемся достичь этого, обеспечив клиницистам лучшее понимание доказательной базы, определяющей текущую клиническую практику. Создание детальных, основанных на доказательствах, рекомендаций дает возможность также определить те области, в которых имеющихся доказательств недостаточно и требуются дальнейшие исследования. Определение области дальнейших исследований является очень важной, хотя часто недооцениваемой целью разработки практических клинических рекомендаций.

Мы использовали систему присвоения степеней – GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation), то есть градации анализа, разработки и оценки рекомендаций, для оценки доказательной силы и силы рекомендаций. Всего 4 (2%) из предлагаемых рекомендаций были оценены по качеству доказательности как имеющие степень А, тогда как 34 (20%) получили степень В, 66 (40%) были оценены как С, и 63 (38%) – как D. Помимо качества доказательности имелись и другие основания, чтобы присвоить рекомендациям степень 1 или 2. Это, главным образом, наличие корреляции между качеством доказательности и силой рекомендаций, так что 46 (28%) получили степень ‘1’, и 121 (72%) – степень ‘2’. Таким образом, 4 (2%) рекомендаций в итоге имеют степень ‘1А’, 24 (14%) – степень ‘1В’, 15 (9%) – степень ‘1С’, и 3 (2%) – степень ‘1D’. Нет 0 (0%) рекомендаций имеющих степень ‘2А’, 10 (6%) имеют степень ‘2В’, 51 (31%) – степень ‘2С’, и 60 (36%) – степень ‘2D’. И, наконец, 28 (14%) положений не оценены по степени доказательности и силе рекомендаций.

Некоторые полагают, что не должно быть рекомендаций без достаточной доказательной силы. Однако, поскольку клиницистам необходимо принимать решения в их текущей повседневной практике, они часто задают вопрос: «Что бы сделал эксперт в той или иной ситуации?». Мы предпочли сформулировать рекомендации, а не отвечать молчанием на подобные вопросы. Эти рекомендации часто оценены как имеющие низкую степень доказательности или малую рекомендательную силу, или вовсе не имеют степени. Очень важно, чтобы те, кто будет пользоваться рекомендациями, были об этом осведомлены (см. раздел Примечания). В любом случае эти рекомендации предназначены для того, чтобы быть для клиницистов отправной, а не конечной точкой в изучении вопросов, относящихся к специфическому лечению пациентов в повседневной практике.

Мы хотим выразить благодарность со-председателям рабочей группы, доктору Дэну Каттрэну и доктору Джону Фили, а также всем членам рабочей группы, которые посвятили многие и многие часы созданию этих рекомендаций. Мы приносим благодарность группе, занимавшейся сбором и изучением доказательной базы, и сотрудникам Национального Почечного Фонда, без которых этот проект не был бы осуществлен. И, наконец, мы должны выразить благодарность членам команды KDIGO и всем тем, кто потратил свое время и силы на рецензирование этих рекомендаций, внося множество полезных предложений.

Со-председатели KDIGO:

Кай-Уве Экхарт, Бертрам Казиске

Примечания

Раздел I: Использование Практических Клинических Рекомендаций

Эти Практические Клинические Рекомендации являются документом, основанным на данных систематического обзора литературы, законченного в январе 2011 г, с дополнениями доказательств, полученных к ноябрю 2011г. Рекомендации предназначены для того, чтобы обеспечить клиницистов информацией и помочь в принятии решений, и не предполагаются для использования в качестве стандартов медицинской помощи. Их не следует рассматривать как стандарты или интерпретировать как предписания к проведению исключительно тех или иных курсов лечения. Отклонения от рекомендаций в реальной практике неизбежны, так как клиницисты должны принимать во внимание особенности отдельных пациентов, доступность различных препаратов и ограничения,

связанные со спецификой конкретных лечебных учреждений. Каждый практикующий профессионал, использующий эти рекомендации, ответственен за оценку уместности их применения в конкретной клинической ситуации. Рекомендации по проведению исследований носят общий характер и не касаются конкретных протоколов.

Раздел II: Конфликт интересов

KDIGO прилагает все усилия для того, чтобы избежать каких-либо действительных или кажущихся конфликтов интересов, которые могли бы возникнуть в результате внешних отношений, персональных, профессиональных или деловых интересов членов Рабочей Группы. Все члены Рабочей Группы были обязаны заполнить и подписать специальные формы и раскрыть все отношения, которые могли бы быть источником действительных или кажущихся конфликтов интересов. Эти документы обновлялись ежегодно, и вся информация уточнялась. Все сообщенные данные хранятся в Национальном Почечном Фонде и будут приведены при окончательной публикации рекомендаций.

Список сокращений

АКТГ	Адренокортикотропный гормон	РАС	Ренин-ангиотензиновая система
АНЦА	Антинейтрофильные цитоплазматические антитела	РКТ	Рандомизированное контролируемое исследование
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	СЗ	Стероид-зависимый
АФС	Антифосфолипидный синдром	СКВ	Системная красная волчанка
БРА	Блокаторы рецепторов ангиотензина	рСКФ	Расчётная скорость клубочковой
БМИ	Болезнь минимальных изменений	СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ВААРТ	Высокоактивная антиретровирусная терапия	СРНС	Стероид-резистентный нефротический синдром
ВИЧ-АН	Нефропатия, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека	СЧНС	Стероид-чувствительный нефротический синдром
ВН	Волчаночный нефрит	п/о	Внутри
ВПГ	Вирус простого герпеса	ТМА	Тромботическая микроангиопатия
в/в	Внутривенно	ТПП	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ГБМ	Гломерулярная базальная мембрана	ФСГС	Фокальный сегментарный
ГН	Гломерулонефрит	ХБП	Хроническая болезнь почек
ГШП	Пурпура Генох-Шенляйна	тХПН	Терминальная стадия хронической почечной недостаточности
ЗПТ	Заместительная почечная терапия	ЧР	Часто-рецидивирующий
ИГАН	Иммуноглобулин А нефропатия	ЧРНС	Часто-рецидивирующий нефротический синдром
ИМТ	Индекс массы тела	ALMS	Исследование Aspreva по лечению
ИМН	Идиопатическая мембранозная нефропатия	APOL1	Аполипопротеин I
КлКр	Клиренс креатинина	CI	Доверительный интервал
КНИ	Ингибиторы кальцинейрина	ERT	Группа сбора доказательств
Кр	Креатинин сыворотки	GRADE	Grading of Recommendations
ММФ	Микофенолата мофетил	HBV	Вирус гепатита В
МЕ	Международные единицы	HCV	Вирус гепатита С
МНО	Международное нормализованное отношение	HR	Отношение рисков
МН	Мембранозная нефропатия	ISKDC	Международное исследование Заболеваний почек у детей
МПГН	Мембранопротеративный гломерулонефрит	KDIGO	Улучшение глобальных исходов заболеваний почек
МПО	Миелопероксидаза	MEPEX	Метил-преднизолон или плазмообмен
НПГН	Некротизирующий и полулунный гломерулонефрит	MDRD	Модификация диеты при заболеваниях почек
ОКН	Острый канальцевый некроз	OR	Отношение шансов
ОПП	Острое почечное повреждение	RR	Относительный риск
ПКО	Отношение протеин-креатинин	uPCR	Коэффициент протеин/креатинин
ПРЗ	Потеиназа 3	RAVE	Ритуксимаб в лечении гранулематоза Вегенера и Микроскопического

Основные положения рекомендаций

Глава 2: основные принципы лечения гломерулярных заболеваний

Биопсия почки

Биопсия почки абсолютно необходима для установки диагноза. Она позволяет определить морфологический тип (вариант) повреждения, именно эти варианты и будут рассмотрены в рекомендациях. Единственным исключением является стероид-чувствительный нефротический синдром у детей – эта клиническое определение является достаточным для проведения инициальной терапии, и биопсия почки в таких случаях остается резервным методом исследования при атипичном клиническом ответе на терапию.

Глава 3: стероид-чувствительный нефротический синдром у детей

3.1: Лечение первого эпизода СЧНС

3.1.1: Мы рекомендуем назначать кортикостероидную терапию (преднизон или преднизолон)* на период не менее 12 недель. (1B)

3.1.1.1: Мы рекомендуем применять преднизон внутрь ежедневно в один прием (1B) в начальной дозе 60 мг/м²/сут или 2 мг/кг/сут, максимально до 60 мг/сут. (1D)

3.1.1.2: Мы рекомендуем назначать преднизон внутрь ежедневно в течение 4-6 недель (1C), с последующим переходом на прием препарата через день, начиная с дозы 40 мг/м² или 1,5 мг/кг (максимум 40 мг через день) в один прием (1D) в течение 2–5 месяцев, с постепенным снижением дозы. (1B)

3.2: Лечение рецидивирующего СЧНС кортикостероидами

3.2.1: Кортикостероидная терапия у детей с редкими рецидивами СЧНС:

3.2.1.1: У детей с редкими рецидивами СЧНС мы предлагаем проводить лечение преднизолоном в дозе 60 мг/м² или 2 мг/кг (максимально 60 мг/сут) в один прием до тех пор, пока не будет констатирована полная ремиссия в течение 3 дней. (2D)

3.2.1.2: После достижения ремиссии мы предлагаем назначать преднизон в дозе 40 мг/м² или 1,5 мг/кг (максимально 40 мг) в один прием через день в течение как минимум 4 недель. (2C)

3.2.2: Кортикостероидная терапия при часто-рецидивирующем (ЧР) и стероид-зависимом (СЗ) СЧНС:

3.2.2.1: При рецидивах ЧР и СЗ СЧНС мы предлагаем назначать преднизон ежедневно до тех пор, пока полная ремиссия не будет констатирована в течение не менее 3 дней, и затем преднизолон в режиме через день в течение не менее чем 3 месяцев. (2C)

3.2.2.2: У детей с ЧР и СЗ СЧНС мы предлагаем назначать преднизон в режиме через день в наивозможно низких дозах, необходимых для поддержания ремиссии, во избежание серьезных побочных эффектов. (2D)

3.2.2.3: У детей с СЗ СЧНС для поддержания ремиссии мы предлагаем назначать преднизон ежедневно в наивозможно меньших дозах, необходимых для поддержания ремиссии без серьезных побочных эффектов в тех случаях, когда режим приема через день не эффективен. (2D)

3.2.2.4: У детей с ЧР и СЗ СЧНС, получающих преднизон в режиме через день, мы предлагаем на период эпизодов респираторных и других инфекций назначать преднизон ежедневно, с целью уменьшения риска обострений. (2C)

*Преднизон и преднизолон являются эквивалентными препаратами, применяются в одинаковых дозах, и оба использовались в РКИ в зависимости от страны, где проводилось исследование. Все ссылки на преднизон в этой главе относятся к преднизону или преднизолону. Все ссылки на кортикостероиды внутрь относятся к преднизону или преднизолону.

3.3: Лечение ЧР и СЗ СЧНС кортикостероид-сберегающими препаратами

3.3.1: Мы рекомендуем назначать стероид-сберегающие препараты у детей с ЧР и СЗ СЧНС в тех случаях, когда развиваются побочные эффекты кортикостероидов. (1B)

3.3.2: При ЧР СЧНС мы рекомендуем использовать в качестве стероид-сберегающих препаратов алкилирующие агенты – циклофосфамид или хлорамбуцил. (1B) Мы предлагаем использовать алкилирующие агенты – циклофосфамид или хлорамбуцил, в качестве кортикостероид-сберегающих препаратов при СЗ СЧНС. (2C)

3.3.2.1: Мы предлагаем назначать циклофосфамид в дозе 2 мг/кг/с в течение 8-12 недель (максимальная кумулятивная доза 168 мг/кг). (2C)

3.3.2.2: Мы предлагаем не начинать терапию циклофосфамидом до тех пор, пока не будет достигнута ремиссия с помощью кортикостероидов. (2D)

3.3.2.3: Мы предлагаем назначать хлорамбуцил в дозе 0,1-0,2 мг/кг/сут в течение 8 недель (максимальная кумулятивная доза 11,2 мг/кг) в качестве альтернативы циклофосфамиду. (2C)

3.3.2.4: Мы предлагаем не проводить второй курс алкилирующих препаратов. (2D)

3.3.3: Мы рекомендуем использовать левамизол в качестве кортикостероид-сберегающего препарата. (1B)

3.3.3.1: Мы предлагаем назначать левамизол в дозе 2,5 мг/кг через день (2B) в течение как минимум 12 месяцев (2C), так как у большинства детей при отмене левамизола возникают рецидивы.

3.3.4: Мы рекомендуем использовать ингибиторы кальцинейрина, циклоспорин или такролимус, в качестве кортикостероид-сберегающих препаратов. (1C)

3.3.4.1: Мы предлагаем применять циклоспорин в начальной дозе 4-5 мг/кг/сут в два приема. (2C)

3.3.4.2: Мы предлагаем применять такролимус в начальной дозе 0,1 мг/кг/сут в два приема вместо циклоспорина в случае выраженных косметических побочных эффектов циклоспорина. (2D)

3.3.4.3: Мониторировать концентрацию ингибиторов кальцинейрина (КНИ) для уменьшения токсичности. (нет степени)

3.3.4.4: Мы предлагаем назначать КНИ в течение как минимум 12 месяцев, так как у большинства детей при отмене КНИ развиваются обострения. (2C)

3.3.5: Мы предлагаем применять ММФ в качестве кортикостероид-сберегающего препарата. (2C)

3.3.5.1: Мы предлагаем назначать ММФ в начальной дозе 1200 мг/м²/сут в два приема в течение как минимум 12 месяцев, так как у большинства детей при отмене ММФ развиваются рецидивы. (2C)

3.3.6: Мы предлагаем применять ритуксимаб только у тех детей с СЗ СЧНС, у кого частые рецидивы возникают, несмотря на применение оптимальных комбинаций преднизона и кортикостероид-сберегающих препаратов, или у тех, у кого развиваются серьезные побочные эффекты этой терапии. (2C)

3.3.7: Мы предлагаем не использовать мизорибин в качестве кортикостероид-сберегающего препарата при ЧР и СЗ СЧНС. (2C)

3.3.8: Мы рекомендуем не использовать азатиоприн в качестве кортикостероид-сберегающего препарата при ЧР и СЗ СЧНС. (1B)

3.4: Показания к биопсии почки

3.4.1: Показаниями у биопсии почки у детей с СЧНС являются (нет степени):

- отсутствие эффекта при рецидивах после первоначального ответа на кортикостероиды;
- высокий индекс подозрения в отношении иной основной патологии;

- ухудшение функции почек у детей, получающих КНИ.

3.5: Иммунизация у детей с СЧНС

3.5.1: Для уменьшения риска серьезных инфекций у детей с СЧНС следует (нет степени):

- проводить детям противопневмококковую вакцинацию.
- проводить вакцинацию против гриппа ежегодно детям, и всем, кто проживает с ними совместно.
- отложить вакцинацию живыми вакцинами до тех пор, пока доза преднизона не будет снижена до 1 мг/кг ежедневно (<20 мг/сут) или до 2 мг/кг через день (<40 мг через день).
- живые вакцины противопоказаны детям, получающим кортикостероид-сберегающие иммуносупрессивные препараты.
- для уменьшения риска инфицирования детей с подавленными иммунитетом – иммунизировать здоровых лиц, проживающих совместно с детьми живыми вакцинами, но обеспечить отсутствие контакта детей с выделениями мочевой, пищеварительной и дыхательной систем вакцинированных лиц в течение 3-6 недель после вакцинации.
- при контакте с ветряной оспой – не привитым детям, получающим иммуносупрессанты, при возможности назначать противозостерный иммуноглобулин

Глава 4: Стероид-резистентный нефротический синдром у детей

4.1: Оценка детей с СРНС

4.1.1: Мы предлагаем проводить лечение кортикостероидами как минимум 8 недель, прежде чем констатировать стероид-резистентность (2D)

4.1.2: для оценки детей с СРНС требуется (нет степени):

- диагностическая биопсия почки;
- оценка функции почек по СКФ и рСКФ;
- количественная оценка экскреции белка.

4.2: Рекомендации по лечению СРНС

4.2.1: Мы рекомендуем использовать ингибиторы кальцинейрина (КНИ) в качестве инициальной терапии у детей с СРНС. (1B)

4.2.1.1: Мы предлагаем проводить терапию КНИ в течение как минимум 6 месяцев, и прекращать ее, если к этому времени не достигнута частичная или полная ремиссия протеинурии. (2C)

4.2.1.2: Мы предлагаем продолжить терапию КНИ в течение как минимум 12 месяцев, если через 6 месяцев достигнута хотя бы частичная ремиссия. (2C)

4.2.1.3: Мы предлагаем комбинировать терапию малыми дозами кортикостероидов с терапией КНИ. (2D)

4.2.2: Мы рекомендуем проводить лечение иАПФ или БРА детям с СРНС. (1B)

4.2.3: У детей, не достигших ремиссии на терапии КНИ:

4.2.3.1: Мы предлагаем микофенолата мофетил (2D), высокие дозы кортикостероидов (2D) или комбинацию этих препаратов (2D) у детей, не достигших полной или частичной ремиссии на КНИ и кортикостероидах.

4.2.3.2: Мы предлагаем не назначать циклофосфамид детям с СРНС. (2B)

4.2.4: У пациентов с рецидивом нефротического синдрома после достижения полной ремиссии мы предлагаем возобновить терапию с использованием одной из следующих схем: (2C)

- кортикостероиды внутрь (2D);
- вернуться к тому иммуносупрессивному препарату, который ранее был эффективен (2D);

- использовать альтернативный иммуносупрессивный препарат для уменьшения кумулятивной токсичности (2D).

Глава 5: Болезнь минимальных изменений у взрослых

5.1: Лечение первого эпизода у взрослых с БМИ

5.1.1: Мы рекомендуем назначать кортикостероиды для инициальной терапии нефротического синдрома. (1C)

5.1.2: Мы предлагаем назначать преднизон или преднизолон * в дозе 1 мг/кг (максимально 80 мг) в сутки в один прием, или в дозе 2 мг/кг через день в один прием (максимально 120 мг). (2C)

5.1.3: Мы предлагаем продолжить инициальную терапию высокими дозами кортикостероидов, при их хорошей переносимости, на период как минимум 4 недель, если достигнута полная ремиссия, и максимально до 16 недель, если полная ремиссия не достигнута. (2C)

5.1.4: У пациентов, достигших ремиссии, мы предлагаем постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение 6 месяцев после достижения ремиссии. (2D)

5.1.5: Для пациентов с относительными противопоказаниями или непереносимостью высоких доз кортикостероидов (например – неконтролируемый диабет, психические заболевания, тяжелый остеопороз), мы предлагаем циклофосфамид или КНИ согласно рекомендациям для пациентов с часто-рецидивирующей БМИ. (2D)

5.1.6: При редких рецидивах мы предлагаем использовать для инициальной терапии те же дозы и длительность применения кортикостероидов, как это указано в рекомендациях 5.1.2, 5.1.3, и 5.1.4. (2D)

*Преднизон и преднизолон являются эквивалентными препаратами, применяются в одинаковых дозах, и оба использовались в РКИ в зависимости от страны, где проводилось исследование. Все ссылки на преднизон в этой главе относятся к преднизону или преднизолону. Все ссылки на кортикостероиды внутри относятся к преднизону или преднизолону.

5.2: ЧР/СЗ БМИ

5.2.1: Мы предлагаем использовать циклофосфамид внутрь в дозе 2-2,5мг/кг/сут в течение 8 недель. (2C)

5.2.2: Мы предлагаем использовать КНИ (циклоспорин 3-5 мг/кг/сут или такролимус 0,05-0,1 мг/кг/сут в два приема) в течение 1-2 лет у пациентов с ЧР/СЗ БМИ, если обострения возникают, несмотря на применение циклофосфамида, или у тех, кто хочет избежать нарушения репродуктивной функции. (2C)

5.2.3: Мы предлагаем применять ММФ в дозе 500-1000 мг х 2 раза в день ежедневно в течение 1-2 лет у пациентов, которые не переносят кортикостероиды, циклофосфамид и КНИ. (2D)

5.3: Кортикостероид-резистентная БМИ

5.3.1: Повторная оценка пациентов с кортикостероид-резистентностью для исключения других причин нефротического синдрома (нет степени)

5.4: Поддерживающая терапия

5.4.1: у пациентов с ОПП при БМИ мы предлагаем проводить заместительную почечную терапию при наличии показаний, но с одновременным применением кортикостероидов, как это указано в разделе – лечение первого эпизода БМИ. (2D)

5.4.2: Мы предлагаем не применять статины для коррекции гиперлипидемии и не применять иАПФ или БРА у нормотензивных пациентов для снижения протеинурии при лечении первого эпизода нефротического синдрома при БМИ. (2D)

Глава 6: Идиопатический фокальный сегментарный гломерулосклероз у взрослых

6.1: Первоначальная оценка ФСГС

6.1.1: Предпринять тщательное обследование для исключения вторичных форм ФСГС. (нет степени)

6.1.2: Не использовать генетическое обследование в рутинной практике. (нет степени)

6.2: Инициальная терапия ФСГС

6.2.1: Мы рекомендуем применять кортикостероиды и иммуносупрессанты только при идиопатическом ФСГС с клиническими признаками нефротического синдрома. (1C)

6.2.2: Мы предлагаем назначать преднизон* ежедневно в один прием в дозе 1 мг/кг (максимально 80 мг), или в режиме в один прием через день в дозе 2 мг/кг (максимально 120 мг). (2C)

6.2.3: Мы предлагаем в качестве инициальной терапии назначать высокие дозы кортикостероидов в течение как минимум 4 недель; продолжать кортикостероиды в высоких дозах при удовлетворительной переносимости максимально до 16 недель, или до достижения полной ремиссии, если она разовьется ранее 16 недель. (2D)

6.2.4: Мы предлагаем постепенно снижать дозу кортикостероидов в течение 6 месяцев после достижения полной ремиссии. (2D)

6.2.5: Мы предлагаем использовать КНИ в качестве терапии первой линии у пациентов с относительными противопоказаниями или непереносимостью высоких доз кортикостероидов (например – неконтролируемый диабет, психические заболевания, тяжелый остеопороз). (2D)

*Преднизон и преднизолон являются эквивалентными препаратами, применяются в одинаковых дозах и оба использовались в РКИ в зависимости от страны, где проводилось исследование. Все ссылки на преднизон в этой главе относятся к преднизону или преднизолону. Все ссылки на кортикостероиды внутрь относятся к преднизону или преднизолону.

6.3: Лечение рецидивов

6.3.1: Мы предлагаем проводить лечение рецидива нефротического синдрома согласно рекомендациям для рецидивирующей БМИ у взрослых (см. Главы 5.1 и 5.2). (2D)

6.4: Лечение стероид-резистентного ФСГС

6.4.1: Для стероид-резистентного ФСГС мы предлагаем использовать циклоспорин в дозе 3-5 мг/кг/сут в два приема в течение как минимум 4-6 месяцев. (2B)

6.4.2: При достижении частичной или полной ремиссии мы предлагаем продолжить лечение циклоспорином в течение как минимум 12 месяцев, с последующим постепенным снижением дозы. (2D)

6.4.3: У пациентов с стероид-резистентным ФСГС и непереносимостью циклоспорина мы предлагаем применение комбинации микофенолата мофетила и высоких доз дексаметазона. (2C)

Глава 7: Идиопатическая мембранозная нефропатия

7.1: Оценка МН

7.1.1: Провести соответствующее обследование для исключения вторичных причин во всех случаях морфологически доказанной МН. (нет степени)

7.2: Отбор взрослых пациентов с ИМН для лечения иммуносупрессивными препаратами (см. Рекомендации для детей с ИМН 7.8).

7.2.1: Мы рекомендуем начинать инициальную терапию только пациентам с нефротическим синдромом и при наличии одного из следующих условий:

- экскреция белка превышает 4 г/сут, сохраняется на уровне более 50 % от исходного, И не имеет тенденции к снижению на фоне антигипертензивной и антипротеинурической терапии в течение периода наблюдения как минимум 6 месяцев; (1B)
- имеются тяжелые, инвалидизирующие и жизне-угрожающие симптомы,

связанные с нефротическим синдромом; (1C)

- креатинин сыворотки повышается на 30% или более в течение 6-12 месяцев от момента установки диагноза (но рСКФ не менее 25-30 мл/мин/1,73 м²), и эти изменения не могут быть объяснены другими осложнениями. (2C)

7.2.2: Не применять иммуносупрессивную терапию у пациентов со стабильным креатинином >3,5 мг/дл (>309 мкмоль/л) (или рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м²) и уменьшением размеров почек по данным ультразвукового исследования (длина почки <8 см), или у пациентов с тяжелыми или потенциально жизне-угрожающими инфекциями. (нет степени)

7.3: Инициальная терапия ИМН

7.3.1: Мы рекомендуем проводить инициальную терапию 6-месячным курсом с чередованием циклов кортикостероидов внутрь и внутривенно, и алкилирующих препаратов (см. Таблицу 15). (1B)

7.3.2: Мы предлагаем использовать для инициальной терапии скорее циклофосфамид, чем хлорамбуцил. (2B)

7.3.3: При отсутствии достижения ремиссии мы рекомендуем вести пациентов консервативно в течение как минимум 6 месяцев после завершения этой терапии, прежде чем констатировать безуспешность лечения, если только не отмечается резкого снижения функции почек или развития жизне-угрожающих симптомов, связанных с нефротическим синдромом (см. также рекомендацию 7.2.1). (1C)

7.3.4: Выполнять повторную биопсию почки только если у пациента отмечается быстрое снижение функции почек (удвоение креатинина сыворотки в течение 1-2 месяцев наблюдения) при отсутствии массивной протеинурии (>15 г/сут). (нет степени)

7.3.5: Модифицировать дозу циклофосфамида или хлорамбуцила в соответствии с возрастом больного и рСКФ. (нет степени)

7.3.6: Мы предлагаем постоянное ежедневное (не циклическое) использование алкилирующих препаратов, которое также может быть эффективно, но ассоциировано с большим риском токсичности, особенно при длительности применения в течение >6 месяцев (2C)

7.4: Альтернативные режимы для инициальной терапии ИМН: терапия КНИ

7.4.1: Мы рекомендуем использовать циклоспорин или такролимус в течение как минимум 6 месяцев у пациентов, отвечающих критериям проведения инициальной терапии (как это описано в Рекомендации 7.2.1), которые отказываются от циклического применения кортикостероидов/алкилирующих препаратов, или имеют противопоказания к этим препаратам. (см. Таблицу 18 для специальных рекомендаций по дозировке.) (1C)

7.4.2: Мы предлагаем отменять КНИ у пациентов, которые не достигли полной или частичной ремиссии в течение 6 месяцев лечения. (2C)

7.4.3: Мы предлагаем снижать дозу КНИ с интервалами в 4-8 недель до 50% от начальной дозы, если ремиссия сохраняется, и нет признаков КНИ-токсичности, ограничивающей лечение, и продолжать терапию в течение как минимум 12 месяцев. (2C)

7.4.4: Мы предлагаем регулярно мониторировать уровень КНИ в крови в период инициальной терапии, а также при выявлении необъяснимого повышения креатинина крови (>20%) в любом периоде лечения. (нет степени) (см. Таблицу 18 для специальных рекомендаций по дозированию КНИ.)

7.5: Режимы, не рекомендуемые и не предлагаемые для инициальной терапии ИМН

7.5.1: Мы рекомендуем не применять монотерапию кортикостероидами в качестве инициального лечения ИМН. (1B)

7.5.2: Мы предлагаем не применять монотерапию ММФ для инициального лечения ИМН. (2C)

7.6: Лечение ИМН, резистентной к рекомендуемой инициальной терапии

7.6.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов, резистентных к инициальной терапии алкилирующими препаратами/кортикостероидами с использованием КНИ. (2C)

7.6.2: Мы предлагаем проводить лечение пациентов, резистентных к инициальной терапии КНИ с использованием алкилирующих препаратов/кортикостероидов. (2C)

7.7: Лечение рецидивов нефротического синдрома у взрослых с ИМН

7.7.1: Мы предлагаем проводить лечение рецидивов нефротического синдрома повторными курсами тех же препаратов, которые ранее вызвали ремиссию. (2D)

7.7.2: В тех случаях, когда в качестве инициальной терапии использовались циклические 6-месячные курсы кортикостероидов/алкилирующих препаратов (см. Рекомендацию 7.2.1), мы предлагаем повторять эту схему для лечения рецидивов не более одного раза. (2B)

7.8: Лечение ИМН у детей

7.8.1: Мы предлагаем проводить лечение ИМН у детей согласно рекомендациям по лечению ИМН у взрослых. (2C) (см. Рекомендации 7.2.1 и 7.3.1.)

7.8.2: Мы предлагаем не назначать детям более одного курса циклической терапии кортикостероидами/алкилирующими препаратами. (2D)

7.9: Профилактическое назначение антикоагулянтов при ИМН

7.9.1: Мы предлагаем проводить профилактическую антикоагулянтную терапию с использованием варфарина внутрь пациентам с ИМН и нефротическим синдромом при значительном снижении сывороточного альбумина ($<2,5$ г/дл [<25 г/л]) и наличии дополнительных факторов риска тромбозов. (2C)

Глава 8: Идиопатический мембранопролиферативный гломерулонефрит

8.1: Оценка МПГН

8.1.1: Обследовать пациентов с гистологической (светооптической) картиной МПГН для выявления основного заболевания прежде чем решать вопрос о применении специфической терапии (см. Таблицу 20). (нет степени)

8.2: Лечение идиопатического МПГН

8.2.1: В тех случаях, когда у взрослых пациентов и детей МПГН протекает с нефротическим синдромом и прогрессирующим снижением почечной функции, и рассматривается как идиопатический, мы предлагаем в качестве инициальной терапии назначать циклофосфамид внутрь или ММФ в сочетании с низкими дозами кортикостероидов через день или ежедневно, на срок не более 6 месяцев. (2D)

Глава 9: Гломерулонефриты, связанные с инфекциями

9.1: Мы предлагаем проведение адекватного лечения инфекционного заболевания и стандартные подходы к лечению почечных проявлений для следующих гломерулонефритов, связанных с инфекциями: (2D)

- постстрептококковый ГН;
- ГН при инфекционном эндокардите;
- шунт-нефрит.

9.2: ГН, связанный с HCV-инфекцией (см. также опубликованные Рекомендации KDIGO по Предотвращению, Диагностике, Оценке и Лечение Гепатита С при Хронической Болезни Почек.)

9.2.1: Для HCV-инфицированных пациентов с ХБП 1 и 2 ст. и ГН, мы предлагаем комбинированную антиретровирусную терапию с использованием пегилированного интерферона и рибавирина, также как и для общей популяции. (2C) [основано на Рекомендации KDIGO HCV 2.2.1]

9.2.1.1: Доза рибавирина должна быть модифицирована в зависимости от переносимости пациентом и состояния почечной функции (нет степени)

9.2.2: Для HCV-инфицированных пациентов с ХБП 3, 4, и 5 не на диализе ст., мы

предлагаем проводить монотерапию пегилированным интерфероном в дозировках, модифицированных в соответствии с состоянием почечной функции. (2D)
[основано на Рекомендации KDIGO HCV 2.2.2]

9.2.3: Для пациентов с HCV и смешанной криоглобулинемией (IgG/IgM), нефротической протеинурией и признаками прогрессирующего заболевания почек, или с явным обострением криоглобулинемии мы предлагаем лечение плазмаферезом, ритукисмабом, или циклофосфамидом, в сочетании с метилпреднизолоном в/в и проведение сопутствующей противовирусной терапии. (2D)

9.3: ГН, связанный с HBV-инфекцией

9.3.1: Для пациентов с HBV-инфекцией и ГН мы предлагаем проводить терапию интерфероном-α или аналогами нуклеозидов, как это рекомендуется для общей популяции стандартными клиническими рекомендациями по лечению HBV-инфекции (см Таблицу 23). (1C)

9.3.2: Мы рекомендуем модифицировать дозы противовирусных препаратов в соответствии с состоянием почечной функции. (1C)

9.4: Гломерулярные заболевания, связанные с ВИЧ-инфекцией

9.4.1: Мы рекомендуем проводить антиретровирусную терапию всем пациентам с гистологическим доказанной ВИЧ-ассоциированной нефропатией, независимо от количества CD4. (1B)

9.5: Нephропатии, ассоциированные с шистосомозом, филяриозом и малярией

9.5.1: Для пациентов с ГН и сопутствующими малярией, шистосомозом или филяриозом мы предлагаем проводить адекватную терапию противопаразитарными препаратами в дозах, необходимых для эрадикации возбудителей. (нет степени)

9.5.2: Мы предлагаем не использовать кортикостероиды и иммуносупрессанты для лечения ГН, ассоциированного с шистосомозом, так как считается, что ГН является непосредственным следствием инфекции и иммунного ответа на нее. (2D)

9.5.3: Мы предлагаем выполнять посев крови на сальмонеллез всем пациентам с гепато-лиенальным шистосомозом, у которых имеются изменения в анализах мочи и/или снижение СКФ. (2C)

9.5.3.1: Мы предлагаем проводить антисальмонеллезную терапию всем пациентам с положительными результатами посева крови на сальмонеллу. (2C)

Глава 10: Иммуноглобулин-А нефропатия

10.1: Первоначальная оценка риска прогрессирования заболевания почек

10.1.1: Обследовать всех пациентов с гистологически доказанной ИГАН для исключения причин вторичной ИГАН. (нет степени)

10.1.2: Оценивать риск прогрессирования по уровню протеинурии, артериального давления и рСКФ на момент установки диагноза и в течение периода наблюдения. (нет степени)

10.1.3: Для оценки прогноза могут использоваться гистологические изменения. (нет степени)

10.2: Антипротеинурическая и антигипертензивная терапия

10.2.1: Мы рекомендуем длительное лечение иАПФ или БРА при протеинурии >1 г/сут, с повышением дозы препаратов в зависимости от артериального давления. (1B)

10.2.2: Мы предлагаем лечение иАПФ или БРА при протеинурии от 0,5 до 1 г/сут (у детей от 0,5 до 1 г/сут на 1,73м²). (2D)

10.2.3: Мы предлагаем повышение дозы иАПФ или БРА до максимально переносимой с тем, чтобы достичь протеинурии <1 г/сут. (2C)

10.2.4: При ИГАН целевым следует считать артериальное давление <130/80 мм рт.ст. для пациентов с протеинурией <1г/сут, и <125/75 мм рт.ст. при исходной

протеинурии >1 г/сут (см. Главу 2). (нет степени)

10.3: Кортикостероиды

10.3.1: Для пациентов с персистирующей протеинурией >1 г/сут несмотря на 3-6 месячное оптимальное поддерживающее лечение (включая иАПФ или БРА и контроль артериального давления), и СКФ >50 мл/мин на $1,73$ м², мы предлагаем проведение 6-месячного курса кортикостероидной терапии. (2С)

10.4: Иммуносупрессивные препараты (циклофосфамид, азатиоприн, ММФ, циклоспорин)

10.4.1: Мы предлагаем не применять сочетание кортикостероидов с циклофосфамидом или азатиоприном у пациентов с ИГАН (за исключением случаев ИГАН с полулуниями и быстро прогрессирующим снижением функции почек (см. Рекомендацию 10.6.3). (2D)

10.4.2: Мы предлагаем не использовать иммуносупрессивные препараты у пациентов с СКФ <30 мл/мин на $1,73$ м², за исключением случаев ИГАН с полулуниями и быстро прогрессирующим снижением функции почек (см. Раздел 10.6). (2С)

10.4.3: Мы предлагаем не использовать ММФ для лечения ИГАН. (2С)

10.5: Другие виды лечения

10.5.1: Применение рыбьего жира

10.5.1.1: Мы предлагаем использовать рыбий жир для лечения ИГАН при персистировании протеинурии >1 г/сут, несмотря на 3–6 месячное оптимальное поддерживающее лечение (включая иАПФ или БРА и контроль артериального давления). (2D)

10.5.2: Дезагреганты

10.5.2.1: Мы предлагаем не использовать дезагреганты для лечения ИГАН. (2С)

10.5.3: Тонзиллэктомия

10.5.3.1: Мы предлагаем не проводить тонзиллэктомию при ИГАН. (2С)

10.6: Атипичные формы ИГАН

10.6.1: БМИ с мезангиальными депозитами IgA

10.6.1.1: У пациентов с нефротическим синдромом и гистологическими признаками БМИ с мезангиальными депозитами IgA при биопсии почки, мы рекомендуем проводить лечение как при БМИ (см. Главу 5). (2В)

10.6.2: ОПП, ассоциированное с макрогематурией

10.6.2.1: Выполнять повторную биопсию почки у пациентов с ИГАН и ОПП, ассоциированным с макрогематурией, если через 5 дней после начала снижения почечной функции не наступает улучшение. (нет степени)

10.6.2.2: Мы предлагаем проводить поддерживающую терапию ОПП при ИГАН, если при биопсии, выполненной во время эпизода макрогематурии, имеются только гистологические признаки ОКН с эритроцитарными цилиндрами в просвете канальцев. (2С)

10.6.3: ИГАН с полулуниями

10.6.3.1: Полулунной ИГАН считается ИГАН с полулуниями более чем в 50% клубочков по данным биопсии и быстро прогрессирующим ухудшением функции почек. (нет степени)

10.6.3.2: Мы предлагаем применять стероиды и циклофосфамид у пациентов с быстро прогрессирующей полулунной ИГАН, по схеме, аналогичной схеме лечения АНЦА-васкулитов (см. Главу 13). (2D)

Глава 11: Нефрит при пурпуре Геноха-Шенляйна

11.1: Лечение ГШП-нефрита у детей

11.1.1: У детей с ГШП-нефритом и персистирующей протеинурией $> 0,5$ - 1 г/сут на $1,73$ м² мы предлагаем проводить лечение иАПФ или БРА. (2D)

11.1.2: У детей с протеинурией > 1 г/сут на $1,73$ м², персистирующей, несмотря на

применение иАПФ или БРА, и СКФ >50мл/мин на 1,73 м², мы предлагаем проводить лечение так же, как и при ИГАН – 6 месячным курсом кортикостероидной терапии (см. Главу 10). (2D)

11.2: Лечение полулунного ГШП-нефрита у детей

11.2.1: У детей с полулунным ГШП-нефритом и нефротическим синдромом и/или ухудшением функции почек мы предлагаем проводить лечение так же, как при полулунной ИГАН (см. Рекомендацию 10.6.3). (2D)

11.3: Предотвращение ГШП-нефрита у детей

11.3.1: Мы рекомендуем не использовать кортикостероиды для предотвращения ГШП-нефрита. (1B)

11.4: ГШП-нефрит у взрослых

11.4.1: Мы предлагаем проводить лечение ГШП-нефрита у взрослых так же, как у детей. (2D)

Глава 12: Волчаночный нефрит

12.1: Класс I ВН (минимальный мезангиальный ВН)

12.1.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с классом I ВН в зависимости от выраженности внепочечных проявлений волчанки. (2D)

12.2: Класс II ВН (мезангио-пролиферативный ВН)

12.2.1: Проводить лечение пациентов с классом II ВН и протеинурией <1 г/сут в зависимости от внепочечных проявлений волчанки (2D)

12.2.2: Мы предлагаем проводить лечение класса II ВН с протеинурией > 3 г/сут кортикостероидами или КНИ, как это описано для БМИ (см. Главу 5). (2D)

12.3: Класс III ВН (очаговый ВН) и класс IV ВН (диффузный ВН) – инициальная терапия

12.3.1: Мы рекомендуем инициальную терапию кортикостероидами (1A), в сочетании с циклофосфамидом (1B) или ММФ (1B).

12.3.2: При ухудшении течения ВН (повышение креатинина крови, нарастание протеинурии) в течение первых 3 месяцев лечения, мы предлагаем произвести смену режима инициальной терапии на альтернативный рекомендованный, или провести повторную биопсию почки для определения дальнейшей тактики лечения. (2D)

12.4: Класс III ВН (очаговый ВН) и класс IV ВН (диффузный ВН) – поддерживающая терапия

12.4.1: Мы рекомендуем, после завершения инициальной терапии, проводить пациентам с классом III и IV ВН поддерживающую терапию азатиоприном (1,5-2,5 мг/кг/сут) или ММФ (1-2 г/сут в два приема), и низкими дозами кортикостероидов внутрь (эквивалентными ≤10 мг/сут преднизона). (1B)

12.4.2: Мы предлагаем использовать КНИ и низкие дозы кортикостероидов для поддерживающей терапии у пациентов, которые не переносят ММФ и азатиоприн. (2C)

12.4.3: Мы предлагаем после достижения полной ремиссии продолжать поддерживающую терапию в течение как минимум 1 года, прежде чем рассматривать вопрос о дальнейшем постепенном снижении объема иммуносупрессии. (2D)

12.4.4: Если полная ремиссия не достигнута в течение 12 месяцев поддерживающей терапии, следует решить вопрос о повторной биопсии почки прежде чем определять показания к изменению терапии. (нет степени)

12.4.5: Если в период уменьшения объема поддерживающей терапии ухудшается функция почек и/или нарастает протеинурия, мы предлагаем усилить терапию до уровня, который позволял контролировать проявления ВН. (2D)

12.5: Класс V ВН (мембранозный ВН)

12.5.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с классом V ВН, нормальной функцией почек и суб-нефротической протеинурией антипротеинурическими и

антигипертензивными препаратами, и назначать кортикостероиды и иммуносупрессанты, только если имеются показания со стороны внепочечных проявлений системной красной волчанки. (2D)

12.5.2: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с «чистым» классом V ВН и персистирующей нефротической протеинурией кортикостероидами в сочетании с иммуносупрессивными препаратами: циклофосфамидом (2С), или КНИ (2С), или ММФ (2D), или азатиоприном (2D).

12.6: Общие принципы лечения ВН

12.6.1: Мы предлагаем всем пациентам с ВН любого класса проводить лечение гидроксихлорохином (в максимальной суточной дозе 6-6,5мг/кг идеального веса тела), если нет специфических противопоказаний к этому препарату. (2С)

12.7: Класс VI ВН (склерозирующий ВН)

12.7.1: Мы рекомендуем пациентам с классом VI ВН проводить лечение кортикостероидами и иммуносупрессантами, только если имеются показания со стороны внепочечных проявлений системной красной волчанки. (2D)

12.8: Обострения ВН

12.8.1: Мы предлагаем проводить лечение обострений ВН, возникших после достижения полной или частичной ремиссии, по тем же схемам инициальной и поддерживающей терапии, которые были эффективны для достижения первоначальной ремиссии. (2В)

12.8.1.1: Если повторное проведение инициальной терапии ведет к риску накопления высокой кумулятивной дозы циклофосфамида, мы предлагаем использовать режим без циклофосфамида (Режим D). (2В)

12.8.2: Если имеется подозрение, что гистологический класс ВН изменился, или не ясно, зависит ли повышение креатинина крови и/или нарастание протеинурии от выраженности активных или хронических изменений, следует выполнить повторную биопсию почки. (нет степени)

12.9: Лечение рефрактерных форм заболевания

12.9.1: У пациентов с нарастанием креатинина крови и/или протеинурии после завершения инициальной терапии, проведенной согласно одному из рекомендованных режимов, целесообразно выполнение повторной биопсии почки для дифференциальной диагностики между активным ВН и сморщиванием почек. (нет степени)

12.9.2: Лечение пациентов с нарастанием креатинина крови и/или протеинурии, у которых сохраняется активность ВН следует проводить в альтернативном режиме инициальной терапии (см. раздел 12.3). (нет степени)

12.9.3: Для пациентов, не ответивших более чем на один режим инициальной терапии (см. раздел 12.3), мы предлагаем проводить лечение ритуксимабом, в/в иммуноглобулином или КНИ. (2D)

12.10: Системная красная волчанка и тромботическая микроангиопатия

12.10.1: Мы предлагаем проводить лечение антифосфолипидного синдрома (АФС) с поражением почек у пациентов с системной красной волчанкой, с ВН или без него, с помощью антикоагулянтов (целевое международное нормализованное отношение [МНО] 2-3). (2D)

12.10.2: Пациентам с системной красной волчанкой и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) мы предлагаем проводить процедуры плазмаобмена, так же, как пациентам с ТТП без волчанки. (2D)

12.11: Системная красная волчанка и беременность

12.11.1: Мы предлагаем рекомендовать женщинам отложить наступление беременности до достижения полной ремиссии ВН. (2D)

12.11.2: Мы рекомендуем не использовать циклофосфамид, ММФ, иАПФ и БРА во время беременности. (1А)

12.11.3: Мы предлагаем продолжить терапию гидроксихлорохином во время беременности. (2B)

12.11.4: При наступлении беременности мы рекомендуем переводить пациенток, получавших лечение ММФ, на азатиоприн. (1B)

12.11.5: При развитии обострения ВН во время беременности мы рекомендуем проводить лечение кортикостероидами и, в зависимости от тяжести обострения, азатиоприном. (1B)

12.11.6: При наступлении беременности у пациенток, получающих кортикостероиды или азатиоприн, мы предлагаем не снижать дозы этих препаратов в период беременности и как минимум в течение 3 месяцев после родоразрешения. (2D)

12.11.7: Мы предлагаем применять малые дозы аспирина во время беременности для уменьшения риска потери плода. (2C)

12.12: ВН у детей

12.12.1: Мы предлагаем проводить лечение ВН у детей по тем же схемам, что и ВН у взрослых, и дозировать препараты в зависимости от площади поверхности тела и СКФ. (2D)

Глава 13: Пауци-иммунный фокальный и сегментарный некротизирующий гломерулонефрит

13.1: Инициальная терапия пауци-иммунного фокального и сегментарного некротизирующего ГН

13.1.1: Мы рекомендуем циклофосфамид и кортикостероиды в качестве инициальной терапии. (1A)

13.1.2: Мы рекомендуем ритуксимаб и кортикостероиды в качестве альтернативного режима инициальной терапии у пациентов с менее тяжелыми формами заболевания и тем, у кого имеются противопоказания к циклофосфамиду. (1B)

13.2: Особые популяции больных

13.2.1: Мы рекомендуем дополнительно проведение плазмафереза пациентам, требующим диализа, и пациентам с быстро нарастающим креатинином крови. (1C)

13.2.2: Мы предлагаем дополнительно проведение плазмафереза пациентам с диффузными легочными кровотечениями. (2C)

13.2.3: Мы предлагаем дополнительно проведение плазмафереза пациентам с перекрестным синдромом – сочетанием АНЦА-васкулита и анти-ГБМ ГН, в соответствии с предложенными критериями и режимами для анти-ГБМ ГН (см. Главу 14). (2D)

13.2.4: Мы предлагаем отменять терапию циклофосфамидом через 3 месяца у пациентов, остающихся диализ-зависимыми и не имеющих внепочечных проявлений заболевания. (2C)

13.3: Поддерживающая терапия

13.3.1: Пациентам, достигшим ремиссии, мы рекомендуем проводить поддерживающую терапию. (1B)

13.3.2: Мы предлагаем проводить поддерживающую терапию как минимум в течение 18 месяцев у пациентов, остающихся в полной ремиссии. (2D)

13.3.3: Мы рекомендуем не проводить поддерживающую терапию пациентам, остающимся диализ-зависимыми и не имеющим внепочечных проявлений заболевания. (1C)

13.4: Выбор препаратов для поддерживающей терапии

13.4.1: Мы рекомендуем азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг/сут внутрь в качестве поддерживающей терапии. (1B)

13.4.2: У пациентов с непереносимостью азатиоприна мы предлагаем применять в качестве поддерживающей терапии ММФ в дозе до 1 г два раза в день. (2C)

13.4.3: Мы предлагаем применять триметоприм-сульфаметоксазол в качестве дополнительного препарата для поддерживающей терапии у пациентов с поражением верхних дыхательных путей. (2B)

13.4.4: Мы предлагаем использовать метотрексат (в начальной дозе 0,3 мг/кг/нед, максимально 25 мг/нед) для поддерживающей терапии у пациентов с непереносимостью азатиоприна и ММФ, но только если СКФ > 60 мл/мин. (1C)

13.4.5: Мы рекомендуем не использовать этанерсепт в качестве дополнительной терапии. (1A)

13.5: Лечение обострений

13.5.1: Мы рекомендуем проводить лечение тяжелых обострений АНЦА-васкулитов (с развитием орган-угрожающих и жизне-угрожающих симптомов) согласно рекомендациям по проведению инициальной терапии (см. раздел 13.1). (1C)

13.5.2: Менее тяжелые обострения АНЦА-васкулитов мы предлагаем лечить возобновлением иммуносупрессивной терапии или увеличением ее интенсивности, но без применения циклофосфида (назначение кортикостероидов или увеличение их дозы с азатиоприном или ММФ, либо без них). (2C)

13.6: Лечение рефрактерных форм заболевания

13.6.1: При АНЦА ГН, резистентном к индукционной терапии циклофосфамидом и кортикостероидами, мы рекомендуем добавить к лечению ритукисмаб (1C), и предлагаем в качестве альтернативы использовать в/в иммуноглобулин (2C), или плазмаферез (2D).

13.7: Мониторирование

13.7.1: Мы предлагаем не менять режим иммуносупрессии на основании только изменений титров АНЦА. (2D)

13.8: Трансплантация

13.8.1: Мы рекомендуем отложить трансплантацию почки до тех пор, пока длительность полной ремиссии внепочечных проявлений не составит 12 месяцев. (1C)

13.8.2: Мы рекомендуем не откладывать трансплантацию пациентам, находящимся в стадии полной ремиссии, но остающимся АНЦА-позитивными. (1C)

Глава 14: Лечение гломерулонефрита, обусловленного антителами к гломерулярной базальной мембране

14.1: Лечение анти-ГБМ ГН

14.1.1: Мы рекомендуем начинать иммуносупрессию циклофосфамидом, кортикостероидами и плазмаферезом (см. таблицу 31) всем пациентам с анти-ГБМ ГН, за исключением тех, кто является диализ-зависимым на момент установки диагноза, по данным адекватной нефробиопсии имеет 100% полулуний, и не имеет легочных кровотечений. (1B)

14.1.2: Лечение анти-ГБМ ГН следует начинать безотлагательно, как только диагноз подтвержден. Если имеется высокий индекс подозрения, целесообразно начать лечение высокими дозами кортикостероидов и плазмаферезом (см. Таблицу 31), и проводить его пока диагноз не будет подтвержден. (нет степени)

14.1.3: Мы рекомендуем не проводить поддерживающую иммуносупрессивную терапию при анти-ГБМ ГН. (1D)

14.1.4: Трансплантацию почки после анти-ГБМ ГН следует отложить до тех пор, пока антитела к ГБМ не будут отсутствовать в крови в течение как минимум 6 месяцев. (нет степени)

Таблицы

Таблица 9 | Причины ФСГС

Идиопатический (первичный) ФСГС

Вторичный ФСГС

1). Семейный

- a. Мутации α -actinin 4
- b. Мутации NPHS1 (нефритн)
- c. Мутации NPHS2 (подоцин)
- d. Мутации WT-
- e. Мутации TRPC6
- f. Мутации SCARB2 (LIMP2)
- g. Мутации INF2 (формин)
- h. Мутации CD2-ассоциированного белка
- i. Митохондриальные цитопатии

2). Вирус-ассоциированный

- a. ВИЧ-ассоциированная нефропатия
- b. Парвовирус B19

3). Лекарства

- a. Героиновая нефропатия
- b. Интерферон- α
- c. Литий
- d. Памидронат/алендронат
- e. Анаболические стероиды

4). Адаптивный структурно-функциональный ответ, вероятно медируемый гипертрофией клубочков или гиперфилтрацией

4.1 Уменьшение массы почечной ткани

- a. Олигомеганефрония
- b. Единственная почка (агенезия)
- c. Дисплазия почечной ткани
- d. Кортикальный некроз
- e. Рефлюкс-нефропатия
- f. Нефрэктомия
- g. Хроническая трансплантационная нефропатия
- h. Поздняя стадия любого заболевания почек со снижением массы действующих нефронов

4.2 Изначально нормальная масса почечной ткани

- a. Сахарный диабет
- b. Гипертензия
- c. Ожирение
- d. Врожденные «синие» пороки сердца
- e. Серповидно-клеточная анемия

5). Злокачественные новообразования (лимфома)

6). Неспецифические ФСГС-подобные изменения, вызванные сморщиванием почек при гломерулярных заболеваниях

- a. Очаговый пролиферативный гломерулонефрит (IgA-нефропатия, волчаночный нефрит, малоиммунный очаговый некротизирующий и полулунный ГН)
- b. Наследственный нефрит (синдром Альпорта)
- c. Мембранозная гломерулопатия
- d. Тромботическая микроангиопатия

Адаптировано из Deegens JK, Steenbergen EJ, Wetzels JF. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Neth J Med 2008; 66: 3-12 with permission from Van Zuiden Communications B.V.;155 accessed <http://www.njmonline.nl/getpdf.php?t=a&id=10000260>.

Таблица 14 | Известные причины МН

Аутоиммунные	Инфекции
Аутоиммунные заболевания	Гепатит В
Системная красная волчанка	Гепатит С
Ревматоидный артрит	Вирус иммунодефицита человека
Смешанное заболевание соединительной ткани	Малярия
Дерматомиозит	Шистосомиаз
Анкилозирующий спондилит	Филяриаз
Системная склеродермия	Сифилис

Миастения gravis Буллезный пемфигоид Аутоиммунный тиреоидит Синдром Шегрена Височный артериит Болезнь Крона Реакция трансплантат-против хозяина	Эндокардит (вызванный энтерококком) Эхонококкоз Лепра
Злокачественные новообразования	
<i>Карциномы</i> Легких Пищевода Толстой кишки Молочной железы Желудка Почки Яичников Простаты Полости рта и гортани	<i>Не карциномы</i> Ходжкинская лимфома Не-ходжкинская лимфома Хронический лимфолейкоз Мезотелиома Меланома Опухоль Вильмса Аденома печени Ангиофолликулярная лимфома Шваннома Нейробластома Ганглионейрома надпочечников
Лекарства/токсины Золото Пеницилламин Буцилламин Ртутные препараты Каптоприл Пробеницид Триметадион Нестероидные противовоспалительные препараты Ингибиторы циклооксигеназы-2 Клопидогрель Литий Формальдегид Углеводородные соединения	Редкие Сахарный диабет (ассоциация ли причина?) Саркоидоз Серповидно-клеточная анемия Поликистоз Дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина Болезнь Вебера-Кристиана Первичный билиарный цирроз Системный мастоцитоз Синдром Гиен-Барре Уртикарный васкулит Гемолитико-уремический синдром Герпетиформный дерматит Миелодисплазия

Таблица 15 | Циклическая кортикостероидно-цитостатическая терапия при ИМН («схема Понтичелли»)

Месяц 1: в/в метил-преднизолон (1 г) ежедневно трижды затем внутрь метил-преднизолон (0,5 мг/кг/сут) в течение 27 дней

Месяц 2: Хлорамбуцил внутрь (0,15-0,2 мг/кг/сут), или циклофосфамид внутрь (2,0 мг/кг/сут) в течение 30 дней*

Месяц 3: Повторить месяц 1

Месяц 4: Повторить месяц 2

Месяц 5: Повторить месяц 1

Месяц 6: Повторить месяц 2

**Контролировать креатинин сыворотки, альбумин, лейкоциты периферической крови и экскрецию белка с мочой каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев, затем ежемесячно до 6 месяцев. Если количество лейкоцитов в периферической крови снижается до $<3500/\text{mm}^3$, отменить хлорамбуцил или циклофосфамид до восстановления лейкоцитов до $>4000/\text{mm}^3$.*

Таблица 18 | Режимы применения КНИ при ИМН

Циклоспорин: 3,5-5,0 мг/кг/сут внутрь в два приема в равных дозах с интервалом в 12 часов, в комбинации с преднизолоном 0,15 мг/кг/сут, в течение 6 месяцев. Мы предлагаем начинать терапию с наименьшей рекомендованной дозы и постепенно повышать ее при необходимости, во избежание острой нефротоксичности (Сандиммун®, Неорал®, и генерики циклоспорина считаются эквивалентными).

Такролимус: 0,05-0,075 мг/кг/сут внутрь в два приема с интервалом в 12 часов, без преднизолона, в

течение 6-12 месяцев. Мы предлагаем начинать терапию с наименьшей рекомендованной дозы и постепенно повышать ее при необходимости, во избежание острой нефротоксичности.

Примечание: необходимо мониторировать концентрацию препаратов в крови

Таблица 20 | Заболевания, ассоциированные с гистологической картиной мембрано-пролиферативного ГН

Хронические инфекции (особенно гепатит С)
 Аутоиммунные заболевания (особенно ВН)
 Моноклональные гаммапатии (особенно, болезнь отложения легких цепей и болезнь моноклонального IgG)
 Нарушения регуляции комплемента (особенно дефицит фактора Н)
 Хронические тромботические микроангиопатии и их последствия

Таблица 21 | Инфекции, ассоциированные с гломерулонефритом

Бактериальные <i>Mycobacterium leprae</i> , <i>M. tuberculosis</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Salmonella typhi</i> , <i>S. paratyphi</i> , <i>S. typhimurium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. viridans</i> , <i>S. pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. albus</i> <i>Leptospira speciesa</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Brucella abortus</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	Вирусные Гепатит В and С Вирус иммунодефицита человека Вирус Эпштейн-Барр Вирус Коксаки В Вирус ЕСНО Циомегаловирус Ветрянка Свинка Краснуха Грипп
Грибковые <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Candida</i> <i>Coccidioides immitis</i>	
Протозойные <i>Plasmodium malariae</i> , <i>P. falciparum</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>T. brucei</i> <i>Toxocara canis</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>	Гельминтные <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>S. japonicum</i> , <i>S. haematobium</i> <i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Brugia malayi</i> <i>Loa loa</i> <i>Onchocerca volvulus</i> <i>Trichinella spiralis</i>

Таблица 23 | Коррекция доз лекарственных препаратов для лечения HBV-инфекции в зависимости от функции почек (по клиренсу эндогенного креатинина)

Препарат	КлКр >50 мл/мин	КлКр 50-30 мл/мин	КлКр 30-10 мл/мин	КлКр <10 мл/мин
Ламивудин	100 мг внутрь 1 раз в день	100 мг однократно, затем 50 мг 1 раз в день	100 мг однократно, затем 25 мг 1 раз в день	35 мг однократно, затем 15 мг 1 раз в день*
Адефовир	10 мг внутрь 1 раз в день	10 мг внутрь 1 раз в 2 дня	10 мг внутрь 1 раз в 3 дня	Не рекомендуется
Этекавир	0,5 мг внутрь 1 раз в день	0,25 мг внутрь 1 раз в день	0,15 мг внутрь 1 раз в день	0,05 мг внутрь 1 раз в день
Этекавир	1 мг внутрь	0,5 мг внутрь	0,3 мг внутрь	0,1 мг внутрь

у пациентов, рефрактерных к ламивудину	1 раз в день	1 раз в день	1 раз в день	1 раз в день
Телбивудин	600 мг внутрь 1 раз в день	600 мг внутрь 1 раз в 2 дня	600 мг внутрь 1 раз в 3 дня	600 мг внутрь 1 раз в 4 дня
Тенофовир	300 мг внутрь 1 раз в день	300 мг внутрь 1 раз в 2 дня	300 мг внутрь 1 раз в 3-4 дня	300 мг внутрь 1 раз в неделю

* Ламивудин следует назначать в дозе 35 мг и затем по 10 мг в день пациентам с КЛКр < 15 мл/мин.

Приводится с разрешения Macmillan Publishers Ltd: *Kidney International*. Olsen SK, Brown RS, Jr. Hepatitis B treatment: Lessons for the nephrologist. *Kidney Int* 2006; 70:1897-1904387; accessed <http://www.nature.com/ki/journal/v70/n11/pdf/5001908a.pdf>. Supplemented with data from ref 389.

Таблица 24 | Спектр заболеваний почек у ВИЧ-инфицированных пациентов

ВИЧ-АН коллабирующий ФСГС
Артериолонефросклероз
Иммунокомплексный ГН
- МПГН-подобные повреждения
- Волчаночно-подобный ГН
Идиопатический ФСГС
НСV и криоглобулинемия
Тромботические микроангиопатии
Мембранозная нефропатия
- ассоциированная с HBV
- злокачественные новообразования
Нефропатия минимальных изменений
IgA-нефропатия
Диабетическая нефропатия
Постинфекционный ГН
- Инфекционный эндокардит
- Другие инфекции: Candida, Cryptococcus
Амилоидоз
Хронический пиелонефрит
Острый и хронический интерстициальный нефрит
Кристаллические нефропатии
- Индинавир, атазанавир, в/в ацикловир, сульфадиазин
Острый тубулонефроз
Тубулопатии проксимальных канальцев (Синдром Фанкони)
- Тенофовир

ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз; ГН - гломерулонефрит; HBV – вирус гепатита В; НСV – вирус гепатита С; ВИЧ-АН = нефропатия, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека; IgA-нефропатия – иммуноглобулин-А нефропатия; МПГН – мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит

Таблица 28 | Режимы инициальной терапии ВН класс III/класс IV

Режим	A.НН*	B.Euro-Lupus*	С.ЦФ внутрь	D.ММФ
Циклофосфамид	в/в 0,5-1 г/м2 ежемесячно в течение 6 мес	в/в 500 мг каждые 2 нед. в течение 3 мес	1,0-1,5 мг/кг/сут (макс. 150 мг/сут) 2-4 мес	–
ММФ	-	-	-	До 3 г/сут в течение 6 мес
Преимущества по данным РКИ при пролиферативном ВН	да	Да	Да	Да
Преимущества по данными РКИ при тяжелом	да	Не исследовано	Не исследовано	Не исследовано

пролиферативном ВН				
Комментарий	Эффективно у различных этнических групп	Эффективно у белых, не исследовано у черных, латиноамериканцев, китайцев	Эффективно у различных этнических групп, дешевле, чем в/в ЦФ	Эффективно у различных этнических групп, высокая стоимость

*NIN – протокол Национального Института Здоровья США, Euro-Lupus – протокол Госпиталя Св. Фомы

Все режимы включают кортикостероиды:

- Преднизон внутрь в начальной дозе 0,5-1,0 мг/кг/сут, с постепенным снижением в течение 6-12 месяцев в зависимости от клинического ответа
- Метил-преднизолон в/в в начале терапии при тяжелых формах заболевания

Таблица 30 | Режимы лечения, рекомендуемые для АНЦА-васкулитов с ГН

Препарат	Способ введения	Начальная доза
Циклофосфамид ^a	в/в	0,75 мг/м2 каждые 3-4 недели Снизить начальную дозу до 0,5 мг/м2 если возраст >60 лет или СКФ <20 мл/мин на 1,73 м2 Корректировать последующие дозы так, чтобы количество лейкоцитов через 2 недели после введения не было < 3000/мм3
Циклофосфамид ^b	внутри	1-2 мг/кг/сут, снижать дозу если возраст >60 лет или СКФ <20 мл/мин на 1,73 м2 Корректировать дозу, чтобы поддерживать количество лейкоцитов >3000/мм3
Кортикостероиды	в/в	Пульсы метил-преднизолона по 500 мг ежедневно в течение 3 дней
Кортикостероиды	внутри	Преднизон 1 мг/кг/сут в течение 4 недель, не превышать дозу 60 мг/сут, постепенно снижать дозу в течение 3-4 месяцев
Ритуксимаб ^c	в/в	375 мг/м2 еженедельно, 4 введения
Плазмаферез ^d		Объем замещения 60 мл/кг Васкулит: 7 процедур в течение 14 дней. При диффузном легочном кровотечении – ежедневно до прекращения кровотечения, затем через день, всего 7-10 процедур Васкулит в сочетании с анти-ГБМ-антителами: ежедневно в течение 14 дней, или до тех пор, пока антитела не исчезнут из крови

^aНазначается совместно со стероидами в виде пульсов и внутрь. Альтернативный режим введения ЦФ – 15 мг/кг каждые 2 недели трижды, затем 15 мг/кг каждые 3 недели в течение 3 месяцев, уменьшение дозы в зависимости от возраста и рСКФ

^bНазначается совместно со стероидами в виде пульсов и внутрь.

^cНазначается совместно со стероидами в виде пульсов и внутрь.

^dНе назначается совместно с пульсами метил-преднизолона. Замещение 5% альбумином, добавлять 150-300 мл свежезамороженной плазмы в конце каждой процедуры при легочных кровотечениях, или если проводилось хирургическое вмешательство, в т.ч. биопсия почки

Таблица 31 | Лечение анти-ГБМ ГН

Кортикостероиды	
Неделя	Доза преднизолона
0-2	Метил-преднизолон 500-1000 мг в/в ежедневно в течение 3 дней, затем внутрь 1 мг/кг/сут ИМТ* (максимально 80 мг)
2-4	Внутри 0,6 мг/кг/сут
4-8	Внутри 0,4 мг/кг/сут
8-10	Внутри 30 мг/сут
10-11	Внутри 25 мг/сут
11-12	Внутри 20 мг/сут
12-13	Внутри 17,5 мг/сут

13-14	Внутрь 15 мг/сут
14-15	Внутрь 12,5 мг/сут
15-16	Внутрь 10 мг/сут
16 -	ИМТ < 70 кг 7,5 мг/сут ИМТ > 70 кг 10 мг/сут
Отменить по истечении 6 месяцев	

**ИМТ – идеальная масса тела*

Циклофосфамид 2 мг/кг/сут в течение 3 месяцев

Плазмаферез – обмен 4 литров в день с замещением 5% альбумином. Добавлять 150-300 мл свежесзамороженной плазмы в конце каждой процедуры при легочных кровотечениях, или если проводилось хирургическое вмешательство, в т.ч. биопсия почки. Плазмаферезы проводить ежедневно в течение 14 дней, или до тех пор, пока антитела не исчезнут из крови.

Доказательств, поддерживающих такие режимы дозирования и базирующихся на данных о благоприятных исходах при обсервационных исследованиях, нет.

KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Manuscript Submission Draft

WORK GROUP MEMBERSHIP

Work Group Co-Chairs

John J V McMurray, MD, FRCP, FESC BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre
Glasgow, United Kingdom

Patrick S Parfrey, MD, FRCPC, FRCS Memorial University Medical School, St John's, Canada

Work Group

John W Adamson, MD University of California at San Diego, San Diego, CA, USA

Pedro Aljama, MD, PhD Hospital Universitario Reina Sofia Cordoba, Spain

Jeffrey S Berns, MD The Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania
Philadelphia, PA, USA

Julia Bohlius, MD, MScPH University of Bern Bern, Switzerland

Tilman B Driieke, MD, FRCP Universite de Picardie Jules Verne Amiens, France

Fredric O Finkelstein, MD Yale University New Haven, CT, USA

Steven Fishbane, MD North Shore-LIJ Health System, Manhasset, NY

Tomas Ganz, PhD, MD David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA

Iain C Macdougall, BSc, MD, FRCP King's College Hospital London, United Kingdom

Ruth A McDonald, MD Seattle Children's Hospital Seattle, WA

Lawrence P McMahon, MBBS, MD Monash University Box Hill, Australia

Gregorio T Obrador, MD, MPH Universidad Panamericana School of Medicine, Mexico City,
Mexico

Giovanni FM Strippoli, MD, PhD Consorzio Mario Negri Sud Chieti, Italy

Gtinter Weiss, MD Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

Andrzej Wiecek, MD, PhD, FRCP Silesian University School of Medicine Katowice, Poland

Evidence Review Team

Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation Tufts Medical Center, Boston, MA, USA:

Ethan M Balk, MD, MPH; Project Director; Program Director, Evidence-based Medicine

Ashish Upadhyay, MD, Assistant Project Director

Dana Miskulin, MD, MS, Staff Nephrologist

Amy Earley, BS, Project Coordinator

Shana Haynes, MS, DHSc, Research Assistant

Jenny Lamont, MS, Project Manager

Abstract

The 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease aims to provide guidance on diagnosis, evaluation, management and treatment for all CKD patients (non-dialysis, dialysis, kidney transplant recipients and children) at risk of or with anemia. Guideline development followed an explicit process of evidence review and appraisal. The guideline contains chapters addressing diagnosis and evaluation of anemia in CKD and the use of various therapeutic agents (iron, ESAs and other agents) and red cell transfusion as means of treatment. Treatment approaches are addressed in each chapter and guideline recommendations are based on systematic reviews of relevant trials. Appraisal of the quality of the evidence and the strength of recommendations followed the GRADE approach. Ongoing areas of controversies and limitations of the evidence are discussed and additional suggestions are also provided for future research.

Keywords: Anemia in CKD; Clinical practice guideline; Erythropoiesis-stimulating agent; KDIGO; Evidence-based recommendation; Iron; Systematic review.

In citing this document, the following format should be used: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: XXX-XXX.

Foreword

It is our hope that this document will serve several useful purposes. Our primary goal is to improve patient care. We hope to accomplish this, in the short term, by helping clinicians know and better understand the evidence (or lack of evidence) that determines current practice. By providing comprehensive evidence-based recommendations, this guideline will also help define areas where evidence is lacking and research is needed. Helping to define a research agenda is an often neglected, but very important, function of clinical practice guideline development.

We used the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system to rate the strength of evidence and the strength of recommendations. In all, there were only 2 (5.4%) recommendations in this guideline for which the overall quality of evidence was graded 'A,' whereas 9 (24.3%) were graded 'B,' 14 (37.8%) were graded 'C,' and 12 (32.4%) were graded 'D.' Although there are reasons other than quality of evidence to make a grade 1 or 2 recommendation, in general, there is a correlation between the quality of overall evidence and the strength of the recommendation. Thus, there were 15 (40.5%) recommendations graded '1' and 22 (59.5%) graded '2.' There were 2 (5.4%) recommendations graded '1A,' 8 (21.6%) were '1B,' 1 (2.7%) were '1C,' and 4 (10.8%) were '1D.' There were 0 (0%) graded '2A,' 1 (2.7%) were '2B,' 13 (35.1%) were '2C,' and 8 (21.6%) were '2D.' There were 22 (37.3%) statements that were not graded.

Some argue that recommendations should not be made when evidence is weak. However, clinicians still need to make clinical decisions in their daily practice, and they often ask, "What do the experts do in this setting?" We opted to give guidance, rather than remain silent. These recommendations are often rated with a low strength of recommendation and a low strength of evidence, or were not graded. It is important for the users of this guideline to be cognizant of this (see Notice). In every case these recommendations are meant to be a place for clinicians to start, not stop, their inquiries into specific management questions pertinent to the patients they see in daily practice.

We wish to thank the Work Group Co-Chairs, Drs. John McMurray and Pat Parfrey, along with all of the Work Group members who volunteered countless hours of their time developing this guideline. We also thank the Evidence Review Team members and staff of the National Kidney Foundation who made this project possible. Finally, we owe a special debt of gratitude to the many KDIGO Board members and individuals who volunteered time reviewing the guideline, and making very helpful suggestions.

Kai-Uwe Eckardt, MD KDIGO Co-Chair

David C Wheeler, MD KDIGO Co-Chair

Notice

SECTION I: USE OF THE CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

This Clinical Practice Guideline document is based upon systematic literature searches last conducted in October 2010, supplemented with additional evidence through March 2012. It is designed to provide information and assist decision making. It is not intended to define a standard of care, and should not be construed as one, nor should it be interpreted as prescribing an exclusive course of management. Variations in practice will inevitably and appropriately occur when clinicians take into account the needs of individual patients, available resources, and limitations unique to an institution or type of practice. Every health-care professional making use of these recommendations is responsible for evaluating the appropriateness of applying them in any particular clinical situation. The recommendations for research contained within this document are general and do not imply a specific protocol.

SECTION II: DISCLOSURE

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) makes every effort to avoid any actual or reasonably perceived conflicts of interest that may arise as a result of an outside relationship or a personal, professional, or business interest of a member of the Work Group. All members of the Work Group are required to complete, sign, and submit a disclosure and attestation form showing all such relationships that might be perceived or actual conflicts of interest. This document is updated annually and information is adjusted accordingly. All reported information will be printed in the final publication and are on file at the National Kidney Foundation (NKF), Managing Agent for KDIGO.

Abbreviations and acronyms

A	Change
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
BM	Bone marrow
CBC	Complete blood count
CERA	Continuous erythropoietin receptor activator
CHOIR	Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency
CI	Confidence interval
CKD	Chronic kidney disease
CKiD	Chronic Kidney Disease in Children Prospective Cohort Study
COGS	Conference on Guideline Standardization
CREATE	Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment With Epoetin Beta Trial
CRP	C-reactive protein
CVD	Cardiovascular disease
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EMA	European Medicines Agency
EPO	Erythropoietin
ERT	Evidence review team
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent
ESRD	End-stage renal disease
EQ-5D	A measure of health status from the EuroQol Group
FACT-Fatigue	Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue
FDA	Food and Drug Administration
GFR	Glomerular filtration rate
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematocrit
HCV	Hepatitis C virus
HD	Hemodialysis
HEMO Study	Kidney Disease Clinical Studies Initiative Hemodialysis Study
HLA	Human leukocyte antigen
HR	Hazard ratio
IM	Intramuscular
IU	International unit
IV	Intravenous
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
Kt/V	Clearance expressed as a fraction of urea or body water volume
MCH	Mean corpuscular hemoglobin
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study
ND	Non-dialysis
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
PD	Peritoneal dialysis
PRA	Panel-reactive antibody
PRCA	Pure red cell aplasia
QOL	Quality of life
RBC	Red blood cell
RCT	Randomized controlled trial
rHuEPO	Recombinant human erythropoietin
ROC	Receiver operating characteristic
RR	Relative risk
SC	Subcutaneous
SF-36	36-Item Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey

TRALI	Transfusion-related acute lung injury
TREAT	Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy
TSAT	Transferrin saturation
USRDS	United States Renal Data System
WHO	World Health Organization

CHAPTER 1: DIAGNOSIS AND EVALUATION OF ANEMIA IN CKD

TESTING FOR ANEMIA

BACKGROUND

In any individual, anemia may be the initial laboratory sign of an underlying medical problem. Consequently, a complete blood count, including the hemoglobin (Hb) concentration, is routinely part of global health assessment in most adults, whether or not they have chronic kidney disease (CKD). In patients with CKD but stable kidney function, the appearance or progression of anemia may herald a new problem that is causing blood loss or is interfering with red cell production. The anemia should be evaluated independently of CKD stage in order to identify any reversible process contributing to the anemia. The causes of acquired anemia are myriad and too many to include in a guideline such as this. A comprehensive list of causes and the approach to diagnosis can be found in a standard textbook of medicine or hematology. The most commonly encountered reversible cause of chronic anemia or worsening anemia in CKD patients, other than anemia related directly to CKD, is iron deficiency anemia.

Frequency of testing for anemia

- 1.1: For CKD patients without anemia (as defined below in Recommendation 1.3.1 for adults and Recommendation 1.3.2 for children), measure Hb concentration when clinically indicated and (*Not Graded*):**
- at least annually in patients with CKD 3
 - at least twice per year in patients with CKD 4-5ND
 - at least every 3 months in patients with CKD 5HD and CKD 5PD
- 1.2: For CKD patients with anemia not being treated with an ESA, measure Hb concentration when clinically indicated and (*Not Graded*):**
- at least every 3 months in patients with CKD 3-5ND and CKD 5PD
 - at least monthly in patients with CKD 5HD
- [See Recommendations 3.12.1-3.12.3 for measurement of Hb concentration in patients being treated with ESA.]**

RATIONALE

Relatively little is known about the development and progression of anemia in patients with CKD. Consequently, one cannot determine precisely the optimal frequency at which possible progression of anemia should be monitored. The recommendation that patients with CKD be periodically evaluated for anemia rests on observations that, in the absence of use of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs), there often is a gradual decline in Hb over time in patients with CKD as the level of glomerular filtration rate (GFR) declines, suggesting the need for regular surveillance of Hb concentration. The frequency of Hb monitoring, regardless of CKD stage, should be influenced by the Hb level (i.e., more frequent monitoring may be appropriate in patients with more severe anemia) and rate of decline in Hb level. As kidney function declines and in patients with more advanced CKD stages, the incidence and prevalence of anemia increases. Thus, in order to identify CKD patients who may need intervention with iron administration, an ESA, or even require a transfusion, more frequent monitoring of the Hb concentration will be necessary at later CKD stages.

More frequent monitoring is recommended for adult CKD 5HD and CKD 5PD patients with anemia who are not receiving an ESA; at least monthly in CKD 5HD patients and at least every 3 months in CKD 5PD patients. In CKD 5HD patients, Hb monitoring is traditionally performed prior to a mid-week hemodialysis (HD) session. While this is not essential it probably does tend to minimize Hb variability due to the longer inter-dialytic interval between the last treatment of one week and the first of the next. As in all patients, Hb testing should be performed whenever

clinically indicated, such as after a major surgical procedure, hospitalization, or bleeding episode. In the pediatric population with CKD, there is no direct evidence to recommend a different frequency of monitoring for anemia than for adults. In the Chronic Kidney Disease in Children Prospective Cohort Study (CKiD), which evaluated 340 North American children with CKD using iohexol-determined GFR, below a GFR threshold of 43 ml/min per 1.73 m², there was a linear relationship between Hb and GFR, with Hb 0.3 g/dl (3 g/l) lower per 5 ml/min per 1.73 m² lower GFR. Above that threshold, there was a nonsignificant association of 0.1 g/dl (1 g/l) lower Hb for every 5 ml/min per 1.73 m² lower GFR. Because serum creatinine-based estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the Schwartz formula may overestimate the true GFR in the children³ providers need to consider the potential for Hb decline and anemia even at early stages of CKD and monitor accordingly. In children with CKD 5HD and CKD 5PD, monthly monitoring for anemia is standard clinical practice.

Diagnosis of anemia

1.3.1: Diagnose anemia in adults and children >15 years with CKD when the Hb concentration is <13.0 g/dl (<130 g/l) in males and <12.0 g/dl (<120 g/l) in females. (Not Graded)

1.3.2: Diagnose anemia in children with CKD if Hb concentration is <11.0 g/dl (<110 g/l) in children 0.5-5 years, <11.5 g/dl (115 g/l) in children 5-12 years, and <12.0 g/dl (120 g/l) in children 12-15 years. (Not Graded)

RATIONALE

The Hb concentration values that define anemia and should lead to initiation of an evaluation for the cause of anemia are dependent on sex and age. The recommended Hb values for adults and children represent the World Health Organization (WHO) definition of anemia and establish a benchmark for anemia workup that has been applied across populations.

An alternative source for Hb concentration values that define anemia in children between 1 and 19 years is based on US National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) data from 1988-94 (Table 1). For children between birth and 24 months, the data are taken from normal reference values⁶ (Table 2).

Table 1. Hb Levels in Children between 1-19 years for Initiation of Anemia Workup^a

All Races/Ethnic Groups	Number of Subjects	Mean Hb g/dl (g/l)	Standard Deviation g/dl (g/l)	Anemia Definition Met if Value is <5 th Percentile g/dl (g/l)
BOYS				
1 yr and over	12,623	14.7 (147)	1.4 (14)	12.1 (121)
1-2 yr	931	12.0 (120)	0.8 (8)	10.7 (107)
3-5 yr	1,281	12.4 (124)	0.8 (8)	11.2 (112)
6-8 yr	709	12.9 (129)	0.8 (8)	11.5 (115)
9-11 yr	773	13.3 (133)	0.8 (8)	12.0 (120)
12-14 yr	540	14.1 (141)	1.1 (11)	12.4 (124)
15-19 yr	836	15.1 (151)	1.0 (10)	13.5 (135)
GIRLS				
1 yr and over	13,749	13.2 (132)	1.1 (11)	11.4 (114)
1-2 yr	858	12.0 (120)	0.8 (8)	10.8 (108)
3-5 yr	1,337	12.4 (124)	0.8 (8)	11.1 (111)
6-8 yr	675	12.8 (128)	0.8 (8)	11.5 (115)
9-11 yr	734	13.1 (131)	0.8 (8)	11.9 (119)
12-14 yr	621	13.3 (133)	1.0 (10)	11.7 (117)
15-19 yr	950	13.2 (132)	1.0 (10)	11.5 (115)

^aBased on NHANES III data, United States, 1988-94⁵

^bMenstrual losses contribute to lower mean and 5th percentile Hb values for group

Table 2. Hb Levels in Children between Birth and 24 Months for Initiation of Anemia Workup^a

Age	Mean Hb g/dl (g/l)	-2 SD ^b g/dl (g/l)
Term (cord blood)	16.5 (165)	13.5 (135)
1-3 d	18.5 (185)	14.5 (145)
1 wk	17.5 (175)	13.5 (135)
2 wk	16.5 (165)	12.5 (125)

1 mo	14.0 (140)	10.0 (100)
2 mo	11.5 (115)	9.0 (90)
3-6 mo	11.5 (115)	9.5 (95)
6-24 mo	12.0 (120)	10.5 (105)

^aData taken from normal reference values. Reprinted from Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, Oski FA (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 6th Edition. Nathan DG, Orkin SH. Appendix 11: Normal hematologic values in children, 2003, p. 1841 with permission from Elsevier⁶

^bValues 2 standard deviations below the mean are equivalent to <2.5th percentile

These thresholds for diagnosis of anemia and evaluation for the causes of anemia should not be interpreted as being thresholds for treatment of anemia. Rather than relying on a single laboratory test value, in patients without an apparent cause for a low Hb level, the value should be confirmed to be below the threshold values for diagnosis of anemia prior to initiating a diagnostic work up.

Investigation of anemia

1.4: In patients with CKD and anemia (regardless of age and CKD stage), include the following tests in initial evaluation of the anemia (*Not Graded*):

- **Complete blood count (CBC), which should include Hb concentration, red cell indices, white blood cell count and differential, and platelet count**
- **Absolute reticulocyte count**
- **Serum ferritin level**
- **Serum transferrin saturation (TSAT)**
- **Serum vitamin B₁₂ and folate levels**

RATIONALE

Complete Blood Count

The complete blood count (CBC) provides information about the severity of anemia and adequacy of bone marrow function. Severity of anemia is assessed best by measuring Hb concentration rather than hematocrit. The latter measurement is a relatively unstable analyte and its measurement lacks standardization and is instrumentation dependent, since it is derived indirectly by automated analyzers. There is no evidence to support any different recommendations for the initial evaluation of anemia for children compared to adults.

In addition to Hb concentration, other reported results of the CBC may convey important clinical information. The anemia of CKD is hypoproliferative, and in general, normochromic and normocytic. In this regard it is morphologically indistinguishable from the anemia of chronic disease. Folate or vitamin B12 deficiencies may lead to macrocytosis, whereas iron deficiency or inherited disorders of Hb formation (e.g., α - or β -thalassemia) may produce microcytosis. Iron deficiency, especially if long-standing, is associated with hypochromia (low mean corpuscular hemoglobin [MCH]). Macrocytosis with leukopenia or thrombocytopenia suggests a generalized disorder of hematopoiesis caused by toxins (e.g., alcohol), nutritional deficit (vitamin B₁₂ or folate deficiency), or myelodysplasia. When these findings are present, further diagnostic evaluation may be indicated.

The low erythropoietic activity that characterizes the anemia of CKD is consistent with insufficient erythropoietin stimulation. Erythropoietin levels are not routinely used in distinguishing erythropoietin deficiency from other causes of anemia in patients with CKD in most clinical settings and their measurement is generally not recommended. Effective erythropoietic proliferative activity is most simply assessed by determination of the absolute reticulocyte count. Abnormalities of the white blood cell count and differential or platelet count are not typical of the anemia of CKD and should prompt investigation for other processes.

Reticulocyte count, which may be obtained with automated CBC testing, may be high in patients who have active blood loss or hemolysis, and may be low in hypoproliferative erythropoiesis with anemia.

Iron Status

There are two important and distinct aspects of the assessment of iron status testing: the presence or absence of storage iron and the availability of iron to support ongoing erythropoiesis. The serum ferritin is the most commonly used test for evaluation of storage iron, for which the "gold

standard" remains examination of a bone marrow aspiration stained for iron. The transferrin saturation (TSAT; $\text{serum iron} \times 100 \div \text{total iron binding capacity}$) is the most commonly used measure of the availability of iron to support erythropoiesis. The serum ferritin is affected by inflammation and is an "acute phase reactant" and, thus, ferritin values have to be interpreted with caution in CKD patients, especially those on dialysis in whom subclinical inflammation may be present.

Serum ferritin values $<30 \text{ ng/ml}$ ($<30 \text{ } \mu\text{g/l}$) indicate severe iron deficiency and are highly predictive of absent iron stores in bone marrow. Ferritin values $>30 \text{ ng/ml}$ ($>30 \text{ } \mu\text{g/l}$), however, do not necessarily indicate the presence of normal or adequate bone marrow iron stores. Studies assessing ferritin levels above which all or nearly all patients with CKD have normal bone marrow iron stores have produced varied results but most CKD patients, including those who are on HD, will have normal bone marrow iron stores when their serum ferritin level is $>300 \text{ ng/ml}$ ($>300 \text{ } \mu\text{g/l}$). Even at serum ferritin levels of 100 ng/ml ($100 \text{ } \mu\text{g/l}$) most CKD patients have stainable bone marrow iron stores. As will be discussed below, the serum ferritin and TSAT values are often used together to assess iron status, diagnose iron deficiency, and predict an erythropoietic response to iron supplementation.

Other tests of iron status, such as percentage of hypochromic red blood cells and reticulocyte Hb content may be used instead of, or in addition to, TSAT and ferritin levels if available. Measurement of hepcidin levels have not been shown to be clinically useful or superior to more standard iron status tests in patients with CKD.

Vitamin B₁₂ and Folate

Folate and vitamin B₁₂ deficiency are uncommon but important causes of treatable anemia, typically associated with macrocytic red blood cell (RBC) indices. Limited data indicate a prevalence of vitamin B₁₂ and folate deficiency in $<10\%$ of HD patients; the prevalence in CKD patients is not known. Nonetheless, since these deficiencies are easily correctable, and in the case of vitamin B₁₂ may indicate other underlying disease processes, assessment of folate and vitamin B₁₂ levels are generally considered standard components of anemia evaluation, especially in the presence of macrocytosis. Folate deficiency is best detected in most patients with serum folate level testing; RBC folate levels can be measured when serum folate levels are equivocal or when there is concern that recent dietary intake may obscure underlying folate deficiency using serum levels alone.

Additional tests

Other tests, in addition to those indicated above, may be appropriate in individual patients and in certain specific clinical settings. For instance measurement of high sensitivity C-reactive protein (CRP) may be indicated if occult inflammation is a concern. In certain countries and/or in patients of specific nationalities or ethnicities, testing for hemoglobinopathies, parasites, and other conditions may be appropriate.

CHAPTER 2: USE OF IRON TO TREAT ANEMIA IN CKD

TREATMENT WITH IRON AGENTS

BACKGROUND

Correction of iron deficiency with oral or intravenous iron supplementation can reduce the severity of anemia in patients with CKD. Untreated iron deficiency is an important cause of hyporesponsiveness to ESA treatment. It is important to diagnose iron deficiency because treatment can readily correct the associated anemia and investigation for the cause of iron deficiency, which should follow its detection, can lead to important diagnoses. In the absence of menstrual bleeding, iron depletion and iron deficiency usually result from blood loss from the gastrointestinal tract. There are additional considerations in CKD patients with iron deficiency. For instance, hemodialysis patients are subject to repeated blood loss due to retention of blood in the dialyzer and blood lines. Other contributing causes in hemodialysis and other CKD patients include frequent blood sampling for laboratory testing, blood loss from surgical procedures (such as creation of vascular access), interference with iron absorption due to medications such as

gastric acid inhibitors and phosphate binders, and reduced iron absorption due to inflammation. The reader is referred to standard textbooks of medicine and pediatrics for more extensive discussions on the diagnosis and evaluation of patients with known or suspected iron deficiency. Iron supplementation is widely used in CKD patients to treat iron deficiency, prevent its development in ESA-treated patients, raise Hb levels in the presence or absence of ESA treatment, and reduce ESA doses in patients receiving ESA treatment. Iron administration is appropriate when bone marrow iron stores are depleted or in patients who are likely to have a clinically meaningful erythropoietic response. It is prudent, however to avoid iron therapy in patients in whom it is unlikely to provide meaningful clinical benefit, i.e., avoid transfusion and reduce anemia-related symptoms, and in those in whom potential benefit is outweighed by risks of treatment. There are relatively few data on the long-term clinical benefits of iron supplementation other than direct effects on the Hb concentration. There is similarly little information on the long-term adverse consequences of iron supplementation in excess of that necessary to provide adequate bone marrow iron stores. Since bone marrow aspiration for assessment of iron stores is rarely done in clinical practice, iron supplementation is typically, assessed by blood-based iron status tests without knowledge of bone marrow iron stores.

The following statements provide recommendations for use of iron supplementation in patients with CKD.

- 2.1.1: When prescribing iron therapy, balance the potential benefits of avoiding or minimizing blood transfusions, ESA therapy, and anemia-related symptoms against the risks of harm in individual patients (e.g., anaphylactoid and other acute reactions, unknown long-term risks). (Not Graded)**
- 2.1.2: For adult CKD patients with anemia not on iron or ESA therapy we suggest a trial of IV iron (or in CKD ND patients alternatively a 1-3 month trial of oral iron therapy) if (2C):**
 - an increase in Hb concentration without starting ESA treatment is desired[§] and
 - TSAT is <30% and ferritin is <500 ng/ml (<500 µg/l)
- 2.1.3: For adult CKD patients on ESA therapy who are not receiving iron supplementation, we suggest a trial of IV iron (or in CKD ND patients alternatively a 1-3 month trial of oral iron therapy) if (2C):**
 - an increase in Hb concentration^{**} or a decrease in ESA dose is desired^{||} and
 - TSAT is <30% and ferritin is <500 ng/ml (<500 µg/l)
- 2.1.4: For CKD ND patients who require iron supplementation, select the route of iron administration based on the severity of iron deficiency, availability of venous access, response to prior oral iron therapy, side effects with prior oral or IV iron therapy, patient compliance, and cost. (Not Graded)**
- 2.1.5: Guide subsequent iron administration in CKD patients based on Hb responses to recent iron therapy, as well as ongoing blood losses, iron status tests (TSAT and ferritin), Hb concentration, ESA responsiveness and ESA dose in ESA treated patients, trends in each parameter, and the patient's clinical status. (Not Graded)**
- 2.1.6: For all pediatric CKD patients with anemia not on iron or ESA therapy, we recommend oral iron (or IV iron in CKD HD patients) administration when TSAT is <20% and ferritin is <100 ng/ml (<100 µg/l). (1D)**
- 2.1.7: For all pediatric CKD patients on ESA therapy who are not receiving iron supplementation, we recommend oral iron (or IV iron in CKD HD patients) administration to maintain TSAT >20% and ferritin >100 ng/ml (>100 µg/l). (1D)**

[§] Based on patient symptoms and overall clinical goals, including avoidance of transfusion, improvement in anemia-related symptoms, and after exclusion of active infection.

^{**} Consistent with Recommendations #3.4.2 and 3.4.3.

^{||}Based on patient symptoms and overall clinical goals including avoidance of transfusion and improvement in anemia-related symptoms, and after exclusion of active infection and other causes of ESA hyporesponsiveness.

RATIONALE

In patients with CKD-associated anemia, iron supplementation is intended to assure adequate iron stores for erythropoiesis, correct iron deficiency, and, in patients receiving ESA treatment, prevent iron deficiency from developing. Iron supplementation, particularly with intravenous iron, can enhance erythropoiesis and raise Hb levels in CKD patients with anemia even when TSAT and ferritin levels are not indicative of absolute iron deficiency, and even when bone marrow studies reveal adequate iron stores. Iron treatment, particularly when administered intravenously, has also been consistently demonstrated to improve the erythropoietic response to ESA treatment. For any individual patient the optimal balance of Hb level, ESA dose, and iron dose at which clinical benefit is maximized and potential risk is minimized is not known. Prescribing iron therapy for CKD patients is complicated by the relatively poor diagnostic utility of serum ferritin and TSAT tests to estimate body iron stores or for predicting a Hb response to iron supplementation. Even examination of bone marrow iron stores, considered the "gold standard" for assessment of iron stores, does not predict erythropoietic responsiveness to iron supplementation in patients with CKD with a high degree of accuracy. It is important that the short- and long-term safety of oral and intravenous (IV) iron agents, when known, be carefully considered when iron therapy is prescribed, and that the potential for as yet undiscovered toxicities also be taken into account. In each patient there must be consideration of current and desired Hb level, ESA dose and trends in ESA dose over time, assessment of the Hb response to iron supplementation, ongoing blood loss, and changes in iron status tests. While observational studies have not for the most part produced strong evidence of significant toxicity of chronic IV iron administration, the clinical benefit of such treatment has also not been convincingly demonstrated, although a recent randomized controlled trial (RCT) in patients with heart failure (some of whom also had mild CKD) is encouraging.

TSAT and ferritin levels

The two most widely available tests for assessing iron status are the TSAT and serum ferritin level. A very low serum ferritin (<30 ng/ml [<30 μ g/l]) is indicative of iron deficiency. Except in this circumstance, the TSAT and serum ferritin level have only limited sensitivity and specificity in patients with CKD for prediction of bone marrow iron stores and erythropoietic response to iron supplementation. Their utility is further compromised by substantial inter-patient variability unrelated to changes in iron store status.

Evidence to support a recommendation for specific TSAT and ferritin levels at which iron therapy should be initiated or as "targets" for iron therapy is limited, with very few RCTs. No iron intervention trials have been sufficiently powered or of long enough duration to assess long-term safety and no studies have addressed the clinical benefit, cost-effectiveness, and risk-benefit comparison of using different TSAT and ferritin levels for the diagnosis of iron deficiency or as a trigger for iron supplementation.

The Work Group sought to recommend iron targets that balance diagnostic sensitivity and specificity with assumptions regarding safety. Previous clinical practice recommendations (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative [KDOQI] 2006 and others), largely opinion-based, indicated that supplemental iron should be administered to maintain ferritin levels >200 ng/ml (>200 μ g/l) in CKD 5HD patients and >100 ng/ml (>100 μ g/l) in CKD ND and CKD 5PD with TSAT $>20\%$ in all CKD patients. These guidelines also indicated that there was insufficient evidence to recommend routine IV iron administration when the ferritin level was >500 ng/ml (>500 μ g/l).

Most CKD patients with serum ferritin levels >100 ng/ml (>100 μ g/l) have normal bone marrow iron stores, yet many such patients will also have an increase in Hb concentration and/or reduction in ESA dose if supplemental iron is provided. Substantial fraction of CKD patients with anemia and TSAT $>20\%$ respond to iron supplementation with an increase in Hb concentration and/or reduction in ESA dose. Therefore, for patients who have not been receiving iron supplementation, we suggest iron administration in anemic CKD patients with TSAT $<30\%$ and serum ferritin <500 ng/ml (<500 μ g/l) if an increase in Hb level is desired, particularly if intended to avoid

transfusions and reduce anemia-related symptoms, and/or reduction in ESA dose, after consideration of the potential risks of iron administration. The safety of providing additional iron to intentionally maintain TSAT >30% and serum ferritin >500 ng/ml (>500 µg/l) has been studied in very few patients. We do not recommend routine use of iron supplementation in patients with TSAT >30% or serum ferritin >500 ng/ml (>500 µg/l) since, as stated above, the benefits and risks of doing so are inadequately studied. In all patients receiving iron, it is important to weigh both short-term and acute toxicities associated with iron therapy and exclude the presence of active infection (Recommendation 2.4) before embarking on a course of IV iron treatment.

There is only very limited evidence in patients with CKD that informs any decision about defining any specific upper limits for iron status targets in guiding iron treatment. Previous guidelines, such as the 2006 KDOQI guidelines and others, have specified serum ferritin levels above which additional IV iron therapy was generally not recommended, usually citing limits of 500-800 ng/ml (500-800 µg/l). However, no RCTs and few other studies have examined the efficacy and safety of providing IV iron to maintain ferritin levels >500-800 ng/ml (>500-800 µg/l). Most studies are retrospective and the few prospective studies have had small numbers of patients and short follow up, using surrogate outcomes such as Hb and ESA dose rather than more meaningful patient outcomes such as infection risk and mortality. In most patients with TSAT >30% or serum ferritin >500 ng/ml (>500 µg/l), any erythropoietic response to iron supplementation alone (i.e., the incremental change in Hb and/or reduction in ESA dose) will be small. In one RCT conducted in CKD 5HD patients with anemia, serum ferritin 500-1200 ng/ml (500-1200 µg/l), and TSAT<25%, patients received a 25% increase in epoetin dose and were randomly assigned to receive either no iron (control) or 1000 mg IV iron. At 6 weeks, Hb increased to a greater extent in the IV iron group. This study was not considered in the choice of target levels for ferritin and TSAT in this guideline in part because it studied only a restricted group of patients, all of whom also received an increase in ESA dose. The number of patients was too small and the period of observation too short to assess either clinically important outcomes or toxicity in a meaningful way.

High ferritin levels in some studies have been associated with higher death rates, but whether elevation of ferritin levels is a marker of excessive iron administration rather than a nonspecific acute phase reactant is not clear. At increasingly higher ferritin levels, there is some evidence to indicate that hepatic deposition of iron increases. Clinical sequelae of this have not been documented although such hepatic iron deposition might be of particular concern in patients with hepatitis C virus (HCV) infection. While some data are available linking ferritin levels in patients with hemochromatosis and transfusional tissue iron deposition in patients without CKD, it is not clear to what extent these findings are relevant to CKD patients or should be used to guide clinical practice in CKD patients.

Rather than focusing on serum ferritin levels as a predictor of outcomes, some observational studies have examined associations between patient outcomes and amount of iron administered. One such study found no adverse association between 2-year survival when the IV iron dose over 6 months was <1000 mg, but a statistically significant higher mortality for iron doses >1000 mg (adjusted hazards ratio [HR] 1.09; 95% confidence interval [CI] 1.01- 1.17 for > 1000 mg to 1800 mg and 1.18; 95% CI 1.09-1.27 for > 1800 mg). However, after using multivariable models accounting for time-varying measures of iron administration and other parameters, there was no statistically significant association between any level of iron administration and mortality. Another retrospective study using time-dependent and multivariate adjustment for case mix found that IV iron doses up to 400 mg/month were associated with lower death rates compared to doses >400 mg/month.

It is the consensus of the Work Group that additional IV iron should not routinely be administered in patients with serum ferritin levels that are consistently >500 ng/ml (>500 µg/l). In patients with Hb below the desired level who are receiving relatively high ESA doses, or in whom discontinuation of ESA therapy is preferred (for instance a CKD patient with malignancy), a therapeutic trial of additional IV iron (i.e., a single course of up to 1000 mg over

a period of several weeks which can be repeated as needed) may be undertaken in patients with serum ferritin levels >500 ng/ml (>500 µg/l) after due consideration of potential acute toxicities and long-term risks. Subsequent treatment decisions should be based on the patient's clinical status, including trends in TSAT, ferritin, and Hb level, and ESA dose and responsiveness.

Ferritin levels need to be interpreted with caution in patients who may have an underlying inflammatory condition as they may not predict iron stores or responsiveness to iron therapy in a manner similar to that when inflammation is absent. In the absence of a clinically evident infectious or inflammatory process, assessment of CRP may suggest the presence of an occult inflammatory state that may be associated with an elevated ferritin level and ESA-hyporesponsiveness.

Other iron status tests not as widely available as TSAT and ferritin such as percentage of hypochromic red cells, reticulocyte Hb content, zinc protoporphyrin, and soluble transferrin receptors may be used to assess iron status, but are less well studied.

There is no evidence that a higher ferritin target of 200 ng/ml (200 µg/l) is the appropriate or inappropriate cutoff in CKD 5HD pediatric patients. Consequently no change has been made to the 2006 KDOQI guideline in children with CKD and anemia, which recommended that targets be a ferritin greater than 100 ng/ml (100 µg/l) for CKD 5HD, as well as for CKD 5PD and CKD ND who are not on ESA therapy.

Iron treatment

A decision to provide an individual patient with iron therapy should be based on an assessment that an increase in Hb level is desirable, i.e., to avoid transfusions or reduce anemia-related symptoms, and that the potential adverse effects of iron supplementation, either oral or IV, have been considered and are appropriately outweighed by the expected treatment benefit. Such supplementation could be in the form of oral or intravenous iron. Use of intramuscular iron has largely been abandoned. Each route has its own potential advantages and disadvantages. Oral iron is inexpensive, readily available, and does not require IV access, a particular concern in CKD patients not on HD. It is also not associated with severe adverse effects but gastrointestinal side effects are common and may limit adherence. This, along with variable gastrointestinal tract absorption, limits the efficacy of oral iron. IV iron avoids concerns about medication adherence and efficacy in treating iron deficiency, but requires IV access and has been associated with infrequent but severe adverse reactions. Decisions about the preferred route of iron supplementation should take into consideration severity of anemia and iron deficiency, the response, tolerance and adherence to prior oral iron administration, costs, and ease of obtaining venous access balanced against the desire to preserve venous access sites.

In patients with CKD ND, the available evidence supports an efficacy advantage of IV compared with oral administration of iron although the effect is rather small, with a weighted mean Hb difference of 0.31 g/dl (3.1 g/l). Whether the small Hb benefit of IV iron in CKD ND patients is clinically meaningful or justifies the small risk of serious adverse events and unknown long-term risks is uncertain. The consensus of the Work Group is that a clearly defined advantage or preference for IV compared to oral iron was not supported by available evidence in CKD ND patients. Therefore, in such patients, the route of iron administration can be either IV or oral. In some patients the desire to avoid venipuncture (and preserve IV access) may favor in some patients, particularly those with mild iron deficiency, an initial trial of oral iron.

Oral iron is typically prescribed to provide approximately 200 mg of elemental iron daily (for instance ferrous sulfate 325 mg three times daily; each pill provides 65 mg elemental iron). Smaller daily doses may be useful and better tolerated in some patients. Although ferrous sulfate is commonly available and inexpensive, other oral iron preparations may also be used; there is not significant evidence to suggest that other oral iron formulations are more effective or associated with fewer adverse side effects than ferrous sulfate. If the goals of iron supplementation are not met with a 1-3 month course of oral iron, it is appropriate to consider IV iron supplementation in a manner consistent with the above recommendation statements and the discussion that follows.

Evidence to support the statement recommending the IV route of iron administration in CKD 5HD patients is derived from RCTs and other studies comparing IV iron with oral iron and placebo, with and without concomitant ESA treatment. In most of these studies, IV iron administration led to a greater increase in Hb concentration, a lower ESA dose, or both. In CKD 5HD patients, the ready IV access and convenience of being able to administer IV iron during HD treatments further supports the preference for the IV route for iron administration in these patients.

In prior CKD anemia guidelines, CKD 5PD patients were considered more similar to CKD ND than CKD 5HD in their need for and likely responsiveness to iron, as well as in their absence of ready venous access for IV iron administration. Limited studies of iron administration in CKD 5PD patients indicate that oral iron is of limited efficacy and that IV iron is superior to oral iron in terms of achieved Hb level and ESA dose. Consequently, this route is preferred in these patients, although the desire to preserve potential future venous access sites must be considered in such patients.

IV iron may be provided as a single large dose or as repeated smaller doses depending on the specific IV iron preparation used (with the highest single dose varying by specific formulation). It is common practice to provide an initial course of IV iron amounting to approximately 1000 mg; this may be repeated if an initial dose fails to increase Hb level and/or allow a decrease in ESA dose and if the TSAT remains <30% and serum ferritin remains <500 ng/ml (<500 µg/l).

Decisions regarding continued iron therapy should take into consideration recent patient responses to iron therapy, iron status tests (TSAT and ferritin), Hb concentration, ESA responsiveness and ESA dose in ESA-treated patients, ongoing blood losses, trends in each parameter, and the patient's clinical status. Serum ferritin and TSAT levels should not be measured until at least one week has elapsed since the most recent prior IV iron dose. Consideration of expected iron needs and evaluation for ongoing iron losses should precede further IV iron administration. Blood loss should be minimal in CKD ND and CKD 5PD patients, while CKD 5HD patients have reported to lose between 1-2 gm of iron per year related to the HD procedure and related circumstances. Thus, an apparent ongoing need for any iron supplementation in CKD ND and CKD 5PD patients or for more than 1-2 gm/yr in CKD 5HD patients should prompt assessment for a source of active blood loss. The need to consider trends in iron status tests are highlighted by consideration of a patient with decreasing TSAT and ferritin levels which may signify the presence of gastrointestinal bleeding or excessive dialysis-associated blood loss. As another example, an increasing TSAT and ferritin level may indicate excessive iron supplementation and a need to decrease or discontinue iron administration. Finally, an increase in ferritin level accompanied by a decrease in TSAT and Hb level suggests inflammation-mediated reticuloendothelial blockade.

There are two commonly used approaches to ongoing or maintenance IV iron treatment in CKD 5HD patients: (1) periodic iron repletion, consisting of a series of IV iron doses administered episodically to replenish iron stores whenever iron status tests indicate the likelihood of iron deficiency or decrease below specific target levels; or (2) maintenance treatment, consisting of smaller doses administered at regular intervals to maintain iron status tests stable within specific limits with the intent of avoiding iron deficiency or decline of iron test parameters below specific levels. Limited evidence suggests that regular maintenance IV iron administration in CKD 5HD is associated with use of lower ESA doses and may result in lower cumulative iron doses but these data are insufficient to support a recommendation favoring any particular IV iron dosing strategy in this patient population. By nature of the clinical encounters with CKD 5PD patients, IV iron supplementation is often provided at periodic (e.g., monthly) visits.

Overall, the TSAT and ferritin recommendations above are applicable to children with CKD on ESA therapy. However, there is no evidence that a higher ferritin target of 200 ng/ml (200 µg/l) is the appropriate or inappropriate cutoff in pediatric CKD HD patients. Consequently no change has been made to the 2006 KDOQI guideline in CKD in children with anemia, which recommended that targets be left at a ferritin greater than 100 ng/ml (100 µg/l) for CKD 5HD, as

well as for CKD 5PD and CKD ND on ESA therapy.

IRON STATUS EVALUATION

- 2.2.1: Evaluate iron status (TSAT and ferritin) at least every 3 months during ESA therapy, including the decision to start or continue iron therapy. (Not Graded)**
- 2.2.2: Test iron status (TSAT and ferritin) more frequently when initiating or increasing ESA dose, when there is blood loss, when monitoring response after a course of IV iron, and in other circumstances where iron stores may become depleted. (Not Graded)**

RATIONALE

In the absence of clinical trials that specifically inform the optimal frequency for testing of iron status, and consistent with prior guidelines, the consensus of the Work Group is that patients who are on ESA therapy, regardless of whether iron treatment is also being used, should have tests of iron status at least every 3 months. Falling TSAT and/or ferritin levels are likely to reflect ongoing blood loss or consumption of available iron stores, and can be used to anticipate the need for future or additional iron supplementation. In patients on oral iron treatment, iron status testing can also be used to assess adherence with iron treatment. Increasing TSAT and/or ferritin levels may indicate that iron treatment is excessive and can be stopped or reduced. Increasing ferritin levels in association with stable or declining TSAT levels may also indicate the presence of inflammation, infection, or other clinical situations inducing acute phase reactants during which time the appropriateness of continued iron administration may need to be reassessed.

In some circumstances, more frequent iron status testing may be appropriate, including following initiation of ESA or iron therapy or when the ESA dose or dose frequency is increased. Iron status testing is also important in the assessment of patients who become less responsive to ESA treatment.

Despite the absence of specific data in the pediatric CKD population, this recommendation is considered applicable to children since there are no reasons to suggest a different recommendation. Since the 2006 KDOQI guideline for anemia in pediatric CKD, no new evidence regarding iron therapy for children with CKD have been published. The suggestion for oral iron supplementation in children is 2-6 mg/kg/day of elemental iron in 2-3 divided doses. An RCT of 35 iron replete pediatric CKD 5HD patients evaluated their response to either weekly IV iron dextran dosed by weight or oral iron 6 mg/kg/day. Only the IV iron dextran produced a significant increase in the serum ferritin levels and showed a significant decrease in ESA dose required to maintain target Hb levels. An international multicenter double-blind RCT investigated the safety and efficacy of two dosing regimens (1.5 mg/kg or 3 mg/kg) of ferric gluconate in iron-deficient pediatric hemodialysis patients receiving concomitant ESA therapy. Efficacy and safety profiles were comparable, with no unexpected adverse events with either dose. Based on this trial, the recommendation for initial ferric gluconate therapy is 1.5 mg/kg for eight doses for iron-deficient pediatric CKD 5HD patients and 1 mg/kg per week for iron-replete pediatric CKD 5HD, patients with subsequent dose adjustments made according to TSAT and/or ferritin levels. Iron sucrose has also been used in children with CKD⁸¹ but, as of yet, no RCTs have been published in this population. Although it is not uncommon that pediatric CKD 5PD and CKD ND patients either do not respond to or tolerate oral iron therapy, the need for IV access for parenteral iron therapy often limits its utilization in children.

CAUTIONS REGARDING IRON THERAPY

- 2.3: When the initial dose of IV iron dextran is administered, we recommend (1B) and when the initial dose of IV non-dextran iron is administered, we suggest (2C) that patients be monitored for 60 minutes after the infusion, and that resuscitative facilities (including medications) and personnel trained to evaluate and treat serious adverse reactions be available.**

RATIONALE

Any form of IV iron may be associated with potentially severe acute reactions. The symptoms of most concern are hypotension and dyspnea, which in the worst cases may be catastrophic with

features of anaphylaxis. The cause of reactions has not been fully characterized, but may involve immune mechanisms and/or release of free, reactive iron into the circulation with induction of oxidative stress. The mechanisms of acute reactions may differ for different iron preparations. Certain iron dextrans in particular have been associated with reactions characteristic of anaphylaxis. The rate of such reactions is estimated to occur in 0.6-0.7% of patients treated. The serious adverse effect event rate may be lower with low molecular weight iron dextran compared to high molecular weight iron dextran.

With non-dextran IV iron drugs, it is believed that anaphylactoid and other severe and potentially life-threatening reactions are less common, but this has not been well substantiated. Serious reactions including profound hypotension do occur, even if uncommonly, with all non-dextran IV iron preparations. Because all forms of IV iron drugs can be associated with serious immediate reactions, they should be used with vigilance. Since the rate of such reactions may be greater for iron dextran drugs we recommend that resuscitative medications and personnel trained to evaluate and treat serious adverse reactions be available when the initial dose of IV iron dextran is administered. The data to support such a recommendation for the initial dose of non-iron dextran compounds is not as strong. In the US, the Food and Drug Administration (FDA)-mandated labeling for ferumoxytol specifies that patients be observed for 60 minutes after administration. This may be reasonable advice for all IV iron drugs, including other new iron preparations such as ferric carboxymaltose and iron isomaltoside. For each IV iron preparation prescribing physicians should be familiar with the drug's safety and toxicity profile and the product labeling warnings and recommendations for administration, as well as patient monitoring during and after treatment.

Iron during infection

2.4: Avoid administering IV iron to patients with active systemic infections. (Not Graded)

RATIONALE

Iron is essential for the growth and proliferation of most pathogens including many bacteria, viruses, fungi, parasites and helminthes, and also exerts subtle effects on immune function and host responses towards microbes. There is theoretical and experimental evidence to suggest that iron administration may worsen an existing infection but clinical evidence is lacking. In animal models, iron overload results in an impaired control of infections, specifically with intracellular bacteria or fungi. In humans, tissue iron overload has been considered as a risk factor for the acquisition of certain infections and for an unfavorable clinical course of the infection. Data in CKD patients are conflicting. Since current evidence cannot provide a clear answer as to whether specific CKD patient groups are at increased risk for infection, or of having a poorer outcome with infection when anemia is treated with IV iron, the Work Group suggests that IV iron not be administered when patients have an active systemic infection. Clinical judgment is necessary in each individual patient to assess whether there is an immediate need for IV iron (as opposed to delaying treatment until resolution of an infection), likelihood of achieving benefit from a dose of IV iron in the setting of an active infection, and the severity of an infection.

CHAPTER 3: USE OF ESAs AND OTHER AGENTS TO TREAT ANEMIA IN CKD

ESA INITIATION

BACKGROUND

The introduction of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) into clinical practice in the 1980s was a major breakthrough in the treatment of the anemia of patients with CKD. The development of rHuEPO was aimed at replacing the insufficient endogenous erythropoietin (EPO) production related to CKD progression. It remains unclear whether the main cause of anemia is a loss of kidney EPO production capacity or a derangement in oxygen sensing, as proposed more recently.

In the early years, rHuEPO administration was regarded by the nephrology community as a beneficial therapy for long-term dialysis patients whose Hb values fell to extremely low levels, making them transfusion-dependent. The immediate benefit of rHuEPO in CKD patients with severe anemia and anemia-related signs and symptoms was clear. In addition, the reduction in the need for regular blood transfusions was another major benefit, resulting in less frequent transmission of blood-borne viral diseases, such as hepatitis B and C, less allosensitization, predisposing to prolonged wait times or failure to receive a kidney transplant, transplant rejection, and less transfusional hemosiderosis.

After introduction of rHuEPO into clinical practice its administration was limited to dialysis patients with the most severe forms of anemia. Progressively, its use was extended to the majority of dialysis patients with renal anemia, and subsequently also to anemic patients with CKD 4-5 in countries in which the high cost of rHuEPO did not limit the number of patients eligible for this treatment.

Hb targets also increased progressively, often into the range of normal values. The idea that anemia should be corrected completely was based on pathophysiologic considerations and the demonstration by numerous observational studies of an inverse association between Hb concentrations up into the normal range and intermediate outcomes such as left ventricular hypertrophy, as well as hard patient outcomes such as cardiovascular events, hospital admission, and death. Of note, a recent study also showed that CKD 5D patients with naturally occurring Hb concentrations greater than 12 g/dl (120 g/l) were not at increased mortality risk. However, the suggestion drawn from epidemiological studies that anemia should be completely corrected in patients with CKD was not supported by the Normal Hematocrit Study in CKD 5D patients and several recent randomized controlled trials (RCTs) performed in large CKD patient cohorts.

In CKD 5D patients Hb concentrations often fall below 8 g/dl (80 g/l) if anemia is untreated,

whereas in CKD ND patients higher Hb concentrations are usual, unless patients are close to dialysis or have another contributing cause. The decision to prescribe ESAs should be based on evidence accrued from RCTs. However substantial heterogeneity exists in RCTs performed to evaluate ESA therapy, particularly in relation to classification of patients, research design, baseline Hb, target Hb, clinical outcome measures, and definitions of clinically meaningful improvements.

Outcomes of interest in RCTs of ESAs include mortality, cardiovascular and kidney endpoints, safety, quality of life (QOL), blood transfusions and cost. Quality of life outcomes are particularly important for CKD 5D patients and for some may be more important than cardiovascular events or mortality, since they have relatively short life expectancy and the symptoms attributable to anemia (e.g., low energy, fatigue, decreased physical function, and low exercise capacity) occur frequently and can be disabling. However, quality of life is extremely difficult to quantify as is the clinical importance of changes measured. Furthermore, unless assessed under rigorous double-blind conditions, the validity of quality of life measurements is questionable. Avoidance of transfusions is important, as mentioned above.

The guidelines to treat or not to treat the anemia of CKD are also valid for CKD 4-5T patients. Of note, blood transfusions may increase the risk of alloreactivity and rejection episodes after kidney transplantation. In addition a recent randomized trial has shown that early post-kidney transplant anemia correction by ESAs reduces the progression of allograft nephropathy, although its effect on hard outcomes in this patient population remains unknown.

3.1: Address all correctable causes of anemia (including iron deficiency and inflammatory states) prior to initiation of ESA therapy. (Not Graded)

RATIONALE

After diagnosing anemia in a patient with CKD all correctable causes should be treated before considering ESA therapy. Above all, this recommendation is based on the observation that iron supplementation given to CKD patients with proven iron deficiency or impaired iron availability ("functional iron deficiency") generally leads to an increase in Hb (See Chapter 2). However, the correction of other deficiency states also may ameliorate anemia. In patients with inflammatory diseases, including bacterial and viral infections, the attenuation of the inflammatory status is often followed by an improvement of Hb.

There are several reasons why correctable causes other than erythropoietin deficiency should be actively sought. As in any disease state, pathological conditions which can be cured should be corrected first. As examples, ESA treatment is unlikely to be fully effective in raising Hb concentrations until either severe systemic bacterial infections or severe secondary hyperparathyroidism are appropriately treated. When several different factors are thought to contribute to the anemia of CKD, even though the main underlying cause is impaired kidney EPO synthesis, appropriate medical care dictates treating all underlying causes.

3.2: In initiating and maintaining ESA therapy, we recommend balancing the potential benefits of reducing blood transfusions and anemia-related symptoms against the risks of harm in individual patients (e.g., stroke, vascular access loss, hypertension). (1B)

RATIONALE

Treatment of Severe Anemia

Objective evidence to support treatment of Hb concentrations below 9 g/dl (90 g/l) is quite strong because the transfusion benefits are substantial and the quality of life improvements are clinically important. However the safety of ESAs in treating severe anemia has not been evaluated in large placebo controlled trials.

The Canadian Erythropoietin Study Group reported an RCT of 110 CKD 5HD patients in 1990. ESA was utilized in patients with Hb concentrations <9 g/dl (<90 g/l), and three randomly allocated groups were followed (placebo, target Hb 9.5-11 g/dl [95-110 g/l], high target Hb >11 g/dl [>110 g/l]).¹²² Baseline Hb was 7.0 g/dl (70 g/l) and the mean transfusion requirement was 7 transfusions per year. After 8 weeks, 58% (N=23/40) in the placebo group were transfused and

only 2.5% (N=1/40) was transfused in the group with target Hb of 9.5-11 g/dl (95-110 g/l). After 6 months, significant improvements in fatigue, physical function, and 6 minute walking tests were reported for the low Hb group compared to placebo, but no improvement was observed comparing low vs high Hb group. In an open-label RCT of only 83 CKD ND patients with Hb <10 g/dl (<100 g/l), significant improvements in energy and physical function were also reported.

Treatment of Moderate Anemia

There are several large RCTs of ESA therapy where baseline Hb is >10 g/dl (>100 g/l). The intervention, being tested in these trials is complete correction of anemia with ESAs, compared to partial correction with ESAs in five RCTs and to placebo in one. A double blind design is necessary to accurately assess subjective or clinician-driven endpoints particularly quality of life, starting dialysis, and giving transfusions. Notably, only 3 of the 6 trials were double blind - the Normal Hematocrit Study reported in 1998, the Canada-Europe Study reported in 2005, and TREAT reported in 2009. The Scandinavian Study, CREATE and CHOIR trials were open label.

The U.S. Normal Hematocrit Trial by Besarab et al was the first of a series of RCTs which cast serious doubt on the assumption that full anemia correction should be achieved in the majority of dialysis patients. A cohort of 1233 prevalent CKD 5HD patients with symptomatic heart failure or ischemic heart disease were allocated to either partial treatment of anemia or full anemia correction, using epoetin-alfa. The eventually achieved hematocrit values were 31% and 40%, respectively. In the normal hematocrit group treated with epoetin there were 183 deaths and 19 myocardial infarcts, producing 202 primary events, compared to 164 events (150 deaths, 14 myocardial infarcts) in the group in which anemia was partially corrected with epoetin. The risk ratio for the primary endpoint was 1.3 (95% CI 0.9-1.9) which did not satisfy the pre-specified criterion for statistical significance (even though the nominal p value was 0.03) after adjusting for interim analyses. The trial was stopped early in a situation where the primary hypothesis was unlikely to be proven and the intervention being tested caused harm: 39% had vascular access clotting in the intervention arm and 29% in the control arm (P=0.001).

The Canada-Europe trial by Parfrey et al in 596 incident CKD 5HD patients without symptomatic heart disease (18% with diabetic nephropathy) examined the question whether full anemia correction by epoetin-alfa in the group randomized to a Hb target of 13.5-14.5 g/dl (135-145 g/l), as compared to partial treatment of anemia in the group randomized to a Hb target of 9.5-11.5 g/dl (95-115 g/l), had a beneficial effect on left ventricular volume and mass index. The eventually achieved Hb values were 13.1 and 10.8 g/dl (131 and 108 g/l), respectively. There was no difference in left ventricular volume index or mass index between the two groups during this 2-year study. Of note, patients in the full anemia correction group had a significantly higher stroke incidence (secondary endpoint) than patients in the partial treatment correction group. However, the absolute numbers of patients with stroke were very small. As one might expect, the high Hb group received significantly fewer transfusions than the low Hb group, but extent of the benefit was modest: although 9% in the high Hb arm received a transfusion compared to 19% in the low Hb arm (P=0.004) during the 2 year study, the transfusions per patient per year was 0.3 in the high Hb arm and 0.7 in the low Hb arm (P<0.0001). In addition significant improvements in quality of life were reported for the a priori selected domains of vitality and of fatigue.

The goal of the CREATE study by Drueke et al was to show superiority of full anemia correction in terms of cardiovascular events, as compared to partial correction of anemia, when starting ESA therapy at an earlier stage than end-stage renal disease (ESRD). In this trial, 603 CKD 3-5 patients (20% with diabetes) were randomly allocated to either a Hb target of 13.0-15.0 g/dl (130-150 g/l) or a Hb target of 10.5-11.5 g/dl (105-115 g/l) using epoetin-beta. The eventually achieved Hb values were 13.5 and 11.6 g/dl (135 and 116 g/l), respectively. Dialysis was required in significantly more patients in the high Hb group than in the low Hb group. However the rate of fall of GFR in the two groups during the 3 year study was similar. Statistically significant improvements in some domains of quality of life, including physical function and vitality, were observed in the high Hb group, although these must be interpreted cautiously because the study was open-label.

The U.S. CHOIR study by Singh et al similarly aimed to show superiority of full anemia correction by ESA administration in terms of cardiovascular events and death, as compared to partial treatment of anemia, in patients with CKD not yet on dialysis. In this trial, 1432 CKD 3-4 patients (50% with diabetes) were randomized to Hb targets of 13.5 g/dl (135 g/l) and 11.3 g/dl (113 g/l) using epoetin-alfa. Withdrawal rate was high: 17% due to kidney transplantation and 21% for other reasons. The study was prematurely stopped after an interim analysis with a mean study duration of 16 months. The achieved Hb values were 12.6 and 11.3 g/dl (126 and 113 g/l), respectively. At this time point, 125 patients in the complete anemia correction group but only 97 patients in the standard correction group had reached the primary combined cardiovascular endpoint ($P=0.03$). No differences in quality of life were observed comparing the two groups although, again, this finding must be interpreted cautiously because the study was open-label.

Finally, the international trial of darbepoetin-alfa in type 2 diabetes and CKD (TREAT) by Pfeffer et al examined cardiovascular and kidney outcomes in 4038 CKD 3-4 patients. Of note, this is by far the largest ESA trial, and has the best research design, as it was placebo controlled and double blinded. Patients received either darbepoetin-alfa to achieve a Hb target of 13.0 g/dl (130 g/l) or placebo with rescue darbepoetin-alfa when the Hb concentration was <9.0 g/dl (<90 g/l). The achieved Hb values were 12.5 and 10.6 g/dl (125 and 106 g/l), respectively. The median follow-up duration of the study was 29 months. There were no differences in the two primary endpoints, which were the composite outcomes of death or a cardiovascular event (first primary endpoint) and death or ESRD (second primary endpoint). The hazard ratio for death/composite cardiovascular event was 1.05 (95% CI 0.94-1.17), and for death or ESRD it was 1.06 (95% CI 0.96-1.19). However there was a substantial increased risk of stroke (HR 1.92; 95% CI 1.38-2.68), although the absolute risk of stroke overall was modest: 5.0% of the high Hb group had a stroke compared to 2.6% in the placebo group. The relative increase in risk of stroke was similar in patients with and without a past history of stroke. As a result, the absolute risk of stroke was substantial in the 11% of subjects with a prior history of stroke; 12% in the darbepoetin group compared to 4% in the placebo group. Venous thrombo-embolic events occurred significantly more frequently in the high Hb arm (2.0%) compared to the placebo arm (1.1%, $P=0.02$). A signal that normalization of Hb with darbepoetin may be harmful in patients with a history of malignancy was reported following a post-hoc analysis: 14/188 (7.4%) of those with a history of malignancy at baseline died from cancer in the darbepoetin arm compared to 1/160 (0.6%) ($P=0.002$) in the placebo arm. A statistically significant improvement in Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-fatigue) scores was reported at week 26 favoring the darbepoetin group, but the clinical significance of this was modest, as 55% of the high Hb group had a clinically important improvement in fatigue score compared to 49% of the placebo group. Transfusions were prescribed relatively frequently, and more often in the placebo arm (25%) compared to the high Hb arm (15%). The harm:benefit trade-off in TREAT was 1 stroke for 5 transfusions prevented by the high Hb target. In a large subset of the TREAT patients quality of life was assessed using FACT-fatigue, SF-36, and EQ-5D through 97 weeks. Compared to placebo, darbepoetin conferred a consistent, but small improvement over 97 weeks in fatigue and overall quality of life, but none in energy and physical function. Interim stroke had a substantial negative impact on fatigue and physical function.

Meta-analyses

Assessment of ESAs in CKD using meta-analysis is problematic because of the heterogeneity of patients entered, the different quality and research designs of the RCTs performed, and differences in definitions of endpoints. In addition abstraction of aggregate data from the reports of RCTs to populate the meta-analysis data base is also a limitation, as individual patient data would be preferable. The most recent meta-analysis concluded that higher Hb concentrations in CKD increases risk for stroke (relative risk [RR] 1.51, 95% CI 1.03-2.21), hypertension (RR 1.67, 95% CI 1.31-2.12), and vascular access thrombosis (RR 1.33; 95% CI 1.16-1.53), and may perhaps increase risk for death (RR 1.09; 95% CI 0.99-1.2), serious cardiovascular events (RR 1.15, 95% CI 0.98-1.33) or ESRD (RR 1.08; 95% CI 0.97-1.20). In our opinion, because of the

heterogeneity of patients and interventions across studies in the meta-analysis greater credence should be given to the results of the very large, placebo controlled, double blind trial, TREAT, than to the meta-analyses, in areas where the results differ: TREAT found no difference between the higher Hb, darbepoetin, group and the lower Hb, placebo, group for the two primary composite outcomes (either death or a cardiovascular event, or death or a renal event).

The existing meta-analyses of quality of life outcomes are further complicated by inclusion of data from open label studies, different instruments to measure quality of life, differences in research design across RCTs, incomplete reporting as some trials chose (a priori) specific domains as trial outcomes, and differences in the definition of clinically meaningful improvement in quality of life domains. Results from two systematic reviews published recently suggest that improvements in quality of life are maximized in the 10-12 g/dl (100-120 g/l) range. In CKD ND patients the review focused on energy and physical function and in CKD 5D patients the review focused on physical function and the meta-analysis on exercise tolerance.

3.3: We recommend using ESA therapy with great caution, if at all, in CKD patients with active malignancy—in particular when cure is the anticipated outcome— (1B), a history of stroke (1B), or a history of malignancy (2C).

RATIONALE

The joint guideline from the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology¹³⁷ recommend using ESA therapy with great caution in patients with active malignancy, particularly when cure is the anticipated outcome. This advice is supported in CKD patients by the post-hoc analysis in TREAT which demonstrated a significantly higher death rate from cancer in the darbepoetin arm in patients with a history of a malignant condition at baseline as compared with the placebo arm.

The relative risk of stroke in patients in the darbepoetin arm of TREAT was the same in those with and without a history of stroke (i.e., approximately doubled). However the absolute risk of stroke was much higher in subjects with a history of stroke (in both study arms) and the absolute risk of stroke attributable to high Hb/darbepoetin was particularly high, 8% in those with a history of stroke vs 1% in those without a history of stroke over 29 months. Consequently the Work Group concluded that ESAs should be used with great caution in those with a prior history of stroke.

3.4.1: For adult CKD ND patients with Hb concentration >10.0 g/dl (>100 g/l), we suggest that ESA therapy not be initiated. (2D)

3.4.2: For adult CKD ND patients with Hb concentration <10.0 g/dl (<100 g/l) we suggest that the decision whether to initiate ESA therapy be individualized based on the rate of fall of Hb concentration, prior response to iron therapy, the risk of needing a transfusion, the risks related to ESA therapy and the presence of symptoms attributable to anemia. (2C)

3.4.3: For adult CKD 5D patients, we suggest that ESA therapy be used to avoid having the Hb concentration fall below 9.0 g/dl (90 g/l) by starting ESA therapy when the hemoglobin is between 9.0-10.0 g/dl (90-100 g/l). (2B)

3.4.4: Individualization of therapy is reasonable as some patients may have improvements in quality of life at higher Hb concentration and ESA therapy may be started above 10.0 g/dl (100 g/l). (Not Graded)

3.4.5: For all pediatric CKD patients, we suggest that the selection of Hb concentration at which ESA therapy is initiated in the individual patient includes consideration of potential benefits (e.g., improvement in quality of life, school attendance/performance, and avoidance of transfusion) and potential harms. (2D)

RATIONALE

In adult CKD-ND patients TREAT demonstrated that the high Hb darbepoetin arm was associated with harm. In the patients on placebo with rescue treatment allowed when Hb fell to below 9.0 g/dl (90 g/l) the achieved median Hb value was as high as 10.6 g/dl (106 g/l), despite the majority of patients receiving no or little darbepoetin.

There is no convincing evidence that the active increase of Hb towards concentrations in the normal range leads to demonstrable benefit in adult patients with CKD stages 3-5. Moreover, when Hb falls below 10 g/dl (100 g/l) in these patients the Work Group were unconvinced that all patients should have an ESA initiated, particularly as the rate of Hb fall may be slow. It was suggested that the decision to initiate ESA therapy in CKD-ND when Hb is >9.0 and <10.0 g/dl (>90 and <100 g/l) should be individualized based on risk of requiring transfusions and on the presence of symptoms attributable to anemia, particularly as some patients may be at higher risk of requiring red-cell transfusions, and some patients are more prone to developing symptoms and signs associated with anemia.

In adult hemodialysis patients the rate of fall of Hb is faster than in ND patients, and if untreated Hb will frequently fall below 8 g/dl (80 g/l). As the risk of transfusions is high in those HD patients whose Hb falls below 9 g/dl (90 g/l) the Work Group suggested that ESA therapy should be used to prevent the Hb concentration from falling below 9.0 g/dl (90 g/l), which in practice means that the Hb concentration at which ESA should be initiated should be between >9.0 and <10.0 g/dl [>90 and <100 g/l].

However, there may be subgroups of adult CKD stage 3-5 and 5D patients in whom it may not be wise to let Hb values descend below 10 g/dl (100 g/l), particularly in elderly patients who are more prone to developing symptoms and signs associated with anemia, and those who are prone to requiring red-cell transfusions.

Moreover, physical and mental performances and quality of life may be seriously compromised in adult CKD patients with severe anemia. Randomized controlled trials (RCTs) supporting registration of epoetin-alfa for the treatment of anemia in dialysis patients demonstrated that ESA treatment of subjects with a Hb of < 10 g/dl (<100 g/l) to a Hb target of approximately 10-12 g/dl (100-120 g/l) improved patient-reported physical functioning. The question of the Hb value above which there is no further improvement in these parameters remains unsolved, especially for CKD-ND patients without diabetes and CKD-5D patients with or without diabetes.

In anemic children with CKD there are no RCTs examining the effects of ESA administration on hard outcomes. Therefore, any suggestion for Hb targets in this subgroup of CKD patients has to rely on results obtained in the adult CKD patient population and on clinical experience in the pediatric setting. The upper and lower Hb targets are opinion-based, in keeping with the lack of pediatric specific evidence. There are a number of factors unique to children that make exclusive reliance on evidence in adults inappropriate such as age-specific variation of normal Hb concentrations as well as QOL, growth, developmental, and psychological differences between children and adults. Limited data suggest that children with CKD and a Hb less than 9.9 g/dl (99 g/l) are at increased risk for mortality, left ventricular hypertrophy, and/or decreased exercise capacity compared to those with a Hb greater than 9.9 g/dl (99 g/l). When evaluated as a continuous variable, hematocrit (Hct) was linked directly to measures of improved health and physical functioning in a health based QOL questionnaire administered to a pediatric CKD population.

ESA MAINTENANCE THERAPY

3.5.1: In general, we suggest that ESAs not be used to maintain Hb concentration above 11.5 g/dl (115 g/l) in adult patients with CKD. (2C)

3.5.2: Individualization of therapy will be necessary as some patients may have improvements in quality of life at Hb concentration above 11.5 g/dl (115 g/l) and will be prepared to accept the risks. (Not Graded)

RATIONALE

The suggestion to set the upper Hb target in general to values < 11.5 g/dl (< 115 g/l) in adult CKD patients is based on the interpretation of the combined results of the recent major RCTs that there may be more harm than benefit at higher Hb concentrations. Of note, the update of the 2006 KDOQI anemia guideline in 2007 had already led to the recommendation to limit the upper Hb target to 12 g/dl (120 g/l), not to exceed 13 g/dl (130 g/l). The present suggestion not to exceed in general a Hb limit of 11.5 g/dl (115 g/l) has been influenced by the fact that the upper

boundary of the Hb concentration in the control group of the major ESA RCTs usually did not exceed 11.5 g/dl (115 g/l); no data exist on the benefits of Hb targets between 11.5 and 13.0 g/dl (115 and 130 g/l); and high Hb targets are associated with adverse outcomes.

The Work Group recognized that some patients experience an improvement in quality of life when the Hb value is above 11.5 g/dl (115 g/l). This opinion is supported by the heterogeneity of quality of life outcomes in the major RCTs: in the double blind Canada-Europe Study and in open label CREATE study statistically significant improvements in some quality of life domains that may be clinically important were reported with higher Hb values. In the double blind TREAT study the quality of life benefits of higher Hb were modest and in open label CHOIR study no benefits were observed.

As all CKD patients in TREAT study also had type 2 diabetes, it is possible that improvements in quality of life may be more difficult to achieve in this subgroup of patients than in those not suffering from diabetes.

An increase of Hb above 11.5 g/dl (115 g/l) towards 13 g/dl (130 g/l) may also be justified in individual patients with a high bleeding tendency since this results in lower transfusion needs, as shown by 8 RCTs.

Obviously, increasing Hb above 11.5 g/dl (115 g/l) up to 13 g/dl (130 g/l) has to be weighed against the probability of increased harm. This perspective needs to be clearly explained to each patient who wishes to experience the possible benefits of more complete anemia correction.

3.6: In all adult patients, we recommend that ESAs not be used to intentionally increase the Hb concentration above 13 g/dl (130 g/l). (1A)

RATIONALE

The strong recommendation not to aim for Hb increases to concentrations >13 g/dl (>130 g/l) is based on the interpretation of the combined results of the recent major RCTs showing more harm than benefit with higher Hb targets, as compared to lower Hb targets, including increased risks for stroke, hypertension, and vascular access thrombosis (in hemodialysis patients). TREAT did not demonstrate significant differences for serious cardiovascular or kidney events comparing correction of anemia with darbepoetin to the placebo group. Thus the increased risk of kidney events reported in CREATE and of cardiovascular events reported in CHOIR were not substantiated in the much larger TREAT trial. However, a recent meta-analysis point estimate indicated increased mortality at higher Hb target.

An exception to the recommendation to avoid Hb increases to concentrations >13 g/dl (>130 g/l) might however be made for patients with comorbidities that are normally associated with elevated Hb levels (e.g., cyanotic heart disease).

3.7: In all pediatric CKD patients receiving ESA therapy, we suggest that the selected Hb concentration be in the range of 11.0 to 12.0 g/dl (110 to 120 g/l). (2D)

RATIONALE

As mentioned above, in children with CKD observational data associates high Hb with better survival and/or increased exercise capacity. Moreover, a recent North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) retrospective analysis done on pediatric CKD patients found an increased risk of hospitalization in children with low Hb compared to those with normal Hb. However, based on recent experience with the adult CKD patient population, caution is warranted with any extrapolation from observational treatment studies to conclusions on hard outcomes. This being said, direct extrapolation of the results from adult trials to pediatric patients is not appropriate given the differences in causes of CKD, contributions of age to growth and development, and impact of comorbidities on outcomes.

ESA DOSING

3.8.1: We recommend determining the initial ESA dose using the patient's Hb concentration, body weight, and clinical circumstances. (1D)

3.8.2: We recommend that ESA dose adjustments be made based on the patient's Hb concentration, rate of change in Hb concentration, current ESA dose and clinical circumstances. (1B)

3.8.3: We suggest decreasing ESA dose in preference to withholding ESA when a downward adjustment of Hb concentration is needed. (2C)

3.8.4: Re-evaluate ESA dose if (Not Graded):

- **The patient suffers an ESA-related adverse event**
- **The patient has an acute or progressive illness that may cause ESA hyporesponsiveness (See Recommendations 3.13.1-3.13.2)**

RATIONALE

The initiation of ESA therapy, ESA dose adjustments and rates of changes have remained similar to those outlined in the 2006 KDOQI Anemia Guideline. In general, the objective of initial ESA therapy is a rate of increase in Hb concentrations of 1.0 to 2.0 g/dl (10 to 20 g/l) per month. This is consistent with the findings in ESA trials of CKD-associated anemia where the mean initial rates of Hb concentration increase were of 0.7 to 2.5 g/dl (7 to 25 g/l) in the first 4 weeks. However, a rise in Hb of greater than 2.0 g/dl (20 g/l) over a 4-week period should be avoided.

The rate of increase varies greatly as a function of individual ESA responsiveness. Poor responders are more likely to be female, to have a history of cardiovascular disease (CVD), to have signs of iron deficiency and inflammation, and to be overweight. The response also depends on initial dose, dosing frequency, and route of administration. The dependence on dosing frequency and route of administration concerns epoetin-alfa, epoetin-beta, and darbepoetin but not CERA (continuous erythropoietin receptor activator [methoxy polyethylene glycol-epoetin-beta]). When ESAs were introduced into clinical practice over 20 years ago, hypertension was frequently noted in the first 3 months after initiating therapy in severely anemic patients, and seizures in rare instances. It is possible, although not proven, that these events were related to a too rapid rate of increase in Hb concentrations.

Epoetin-alfa or epoetin-beta dosing usually starts at 20 to 50 IU/kg body weight three times a week. Darbepoetin-alfa dosing usually starts at 0.45 µg/kg body weight once weekly by subcutaneous (SC) or IV administration, or 0.75 µg/kg body weight once every 2 weeks by SC administration. CERA dosing starts at 0.6 ng/kg body weight once every 2 weeks by SC or IV administration for CKD ND and CKD 5D patients, respectively, or 1.2 ng/kg body weight once every 4 weeks by SC administration for CKD ND patients. Higher baseline Hb concentrations require lower initial ESA doses, except for CERA for which there is no initial dose change. In patients with a history of CVD, thrombo-embolism or seizures, or in those with high blood pressure, the initial doses should be in the lower range. Epoetin-alfa or epoetin-beta dosage may subsequently be increased every 4 weeks by a weekly dose of 3 x 20 IU/kg if the increase of Hb is not adequate. Increases in dose should not be made more frequently than once a month. If the Hb is increasing and approaching 11.5 g/dl (115 g/l), the dose should be reduced by approximately 25%. If the Hb continues to increase, doses should be temporarily withheld until the Hb begins to decrease, at which point therapy should be reinitiated at a dose approximately 25% below the previous dose. Alternatively, one could simply repeat the Hb determination again in a shorter interval (e.g., weekly) and interpret any further rise, in particular in light of reticulocyte counts and their direction, before considering holding the dose. If the Hb increases by more than 1.0 g/dl (10 g/l) in any 2-week period, the dose should be decreased by approximately 25%. See Recommendations 3.13.1 to 3.15.2 regarding ESA hyporesponsiveness and loss of ESA response.

Dose adjustments may be necessary once the Hb target range has been reached. Note that in clinical practice, achieved Hb values may easily rise above or fall below the optimal Hb limits. Therefore, cautious dose adaptations are required. In general, ESA dose adjustments are made only after the first 4 weeks after ESA initiation. The frequency of ESA dose adjustment should be determined by the rate of increase in Hb concentrations during initial ESA therapy, the stability of Hb concentrations during maintenance ESA therapy, and the frequency of Hb testing. The minimum interval between ESA dose adjustments in the outpatient setting generally is 2 weeks because the effect of most dose changes will not be seen within a shorter interval. ESA doses should be decreased, but not necessarily held, when a downward adjustment of Hb

concentration is needed. Withholding ESA doses, particularly for long periods, may lead to a delayed decrease in Hb concentrations to less than target range. Such a decrease may initiate periodic cycling of Hb concentrations at greater than and less than the target Hb range. Hb variability has been found to be an independent predictor of mortality in a large US CKD 5HD patient population although this observation could not be confirmed in a large European CKD 5HD patient cohort. Each time a patient with CKD is hospitalized the treating clinician should evaluate or reevaluate the patient's ESA requirements. Disease states such as severe infections or post-surgery may modify the ESA responsiveness profoundly. In case of profound anemia and markedly impaired ESA response a red cell transfusion may be preferred to administering ESAs or increasing ESA dose.

ESA ADMINISTRATION

3.9.1: For CKD 5HD patients and those on hemofiltration or hemodiafiltration therapy, we suggest either intravenous or subcutaneous administration of ESA. (2C)

3.9.2: For CKD ND and CKD 5PD patients, we suggest subcutaneous administration of ESA. (2C)

RATIONALE

As outlined in the 2006 KDOQI guideline, the route of administration should be determined by the CKD stage, treatment setting, efficacy considerations, and the class of ESA used. Among CKD 5D patients undergoing intermittent hemodialysis or hemofiltration therapy, either SC or IV administration is possible. In the outpatient setting, SC administration is the only routinely feasible route of administration for patients with CKD 3-5 or on peritoneal dialysis treatment. Among short-acting ESAs, efficacy of SC administration in patients with CKD 5HD may be superior to that of IV administration, as shown by a large multicenter RCT in hemodialysis patients. However, another RCT of much smaller sample size did not find an advantage of SC over IV administration in CKD 5HD patients. Among long-acting ESAs, efficacy of SC compared with IV administration appears to be equivalent at examined dosing frequencies. Furthermore, CKD 5HD patients in general prefer IV to SC administration of ESAs because SC administration may be painful.

Frequency of administration

3.10: We suggest determining the frequency of ESA administration based on CKD stage, treatment setting, efficacy considerations, patient tolerance and preference, and type of ESA. (2C)

RATIONALE

The frequency of ESA administration depends on considerations of efficacy, convenience and comfort. Maximum efficacy occurs within dosing intervals that are ESA class specific. For example, in patients on hemodialysis treatment receiving SC or IV short-acting ESA therapy, epoetin-alfa efficacy decreases when the dosing is extended from 3 times weekly to once-weekly administration, and even more so when the dosing intervals are extended to every other week administration. Among long-acting ESAs, darbepoetin-alfa appears to have maximum efficacy when administered every 2 weeks, and methoxy polyethylene glycol-epoetin-beta (CERA) every 4 weeks. When converting short-acting ESAs to long-acting ESAs, differences in drug half-life need to be considered. For the sake of comparison, 3 times weekly administered epoetin-alfa to darbepoetin-alfa given only once monthly resulted in a decreased frequency of injections needed to maintain Hb concentrations of CKD patients within an accepted target range.

When converting a patient from one ESA to another the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of the new ESA need to be taken into consideration. The manufacturers have provided conversions from epoetin-alfa or epoetin-beta to darbepoetin-alfa or CERA. Note that the conversion ratios from epoetin to darbepoetin are non-linear.

When using different types of approved ESAs (biosimilars that have received approval by official regulatory bodies such as FDA and European Medicines Agency [EMA]), license information provided by companies should also be taken into account.

TYPE OF ESA

- 3.11.1: We recommend choosing an ESA based on the balance of pharmacodynamics, safety information, clinical outcome data, costs, and availability. (1D)**
- 3.11.2: We suggest using only ESAs that have been approved by an independent regulatory agency. Specifically for "copy" versions of ESAs, true biosimilar products should be used. (2D)**

RATIONALE

As outlined above, the choice of short-acting or long-acting ESAs needs to take into account a number of different aspects, encompassing patient-oriented issues and country-specific considerations. At present, there is no evidence that any given ESA brand is superior to another in terms of patient outcomes, with the historical exception of the temporary increase in the incidence of antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA) about 10-20 years ago, which was associated with SC administration of an epoetin-alfa formulation available in Europe, but not in the United States. It is the considered opinion of the Work Group that the likelihood of differences in clinical outcomes among ESA brands is low, although there is no robust evidence supporting this assumption.

At present, a number of different types of short-acting or long-acting ESAs are available worldwide, including original formulations, biosimilars, and "copy" ESAs which have not been exposed to the rigor of scientific evaluation as mandated by the regulatory agencies prior to approval. Their accessibility and costs vary from country to country. True biosimilars, as defined by the EMA, are not identical to the originator products, but they have undergone a minimum number of regulatory 'equivalence' or 'non-inferiority' studies to gain marketing authorization in Europe. In other countries outside Europe, some 'copy' ESA products have been marketed that may not have undergone the same rigorous testing. Since patient safety is one of the most important drug treatment issues, only biosimilars approved by an independent regulatory agency should be used.

EVALUATING AND CORRECTING PERSISTENT FAILURE TO REACH OR MAINTAIN INTENDED HEMOGLOBIN CONCENTRATION

Frequency of monitoring

- 3.12.1: During the initiation phase of ESA therapy, measure Hb concentration at least monthly. (Not Graded)**
- 3.12.2: For CKD ND patients, during the maintenance phase of ESA therapy measure Hb concentration at least every 3 months. (Not Graded)**
- 3.12.3: For CKD 5D patients, during the maintenance phase of ESA therapy measure Hb concentration at least monthly. (Not Graded)**

RATIONALE

ESA initiation phase. The suggestion to monitor Hb values at least monthly in patients in whom ESA therapy is started is intended to provide sufficient surveillance information to assist in achieving and maintaining desired Hb concentrations safely and follows common practice. The minimum interval between ESA dose adjustments is 2 weeks because the effect of most dose changes will not be seen within a shorter interval. Consideration of an ESA dose adjustment is based on the next projected Hb concentration. Because the accuracy of projection (extrapolation) increases with the number of contributing data points, the frequency of Hb monitoring is likely to be an important determinant of the accuracy of ESA dose adjustment. However, evidence to support this line of reasoning is indirect. Several RCTs have randomized CKD 5HD patients with target-range Hb concentrations to a change in frequency of ESA administration, a change in ESA class, or both. RCTs that have monitored Hb values weekly and adjusted ESA doses as frequently as every 2 weeks have achieved stable Hb concentrations early after randomization. In contrast, an RCT that monitored Hb concentrations and considered ESA dose adjustment monthly required 6 to 9 months to stabilize Hb concentrations after randomization, but mean Hb concentration remained within the target range for that trial.

ESA maintenance phase. Within the recommended ranges for monitoring and dose adjustment, unstable Hb concentration, inappropriate high or low Hb concentration, and hemodialysis favor

shorter intervals of ESA administration, whereas stable Hb concentration, within target Hb concentration, peritoneal dialysis, CKD 3-5, and minimizing laboratory resource utilization favor longer intervals for long-acting ESAs such as darbepoetin. The frequency of ESA dose adjustment is unaffected by length of action: during an 8-week period with weekly Hb monitoring, about equal numbers of patients receiving either short-acting ESA thrice weekly or darbepoetin once weekly required dose adjustments (44% and 49%, respectively).

Initial ESA hyporesponsiveness

- 3.13.1: Classify patients as having ESA hyporesponsiveness if they have no increase in Hb concentration from baseline after the first month of ESA treatment on appropriate weight-based dosing. (Not Graded)**
- 3.13.2: In patients with ESA hyporesponsiveness, we suggest avoiding repeated escalations in ESA dose beyond double the initial weight-based dose. (2D)**

Subsequent ESA hyporesponsiveness

- 3.14.1: Classify patients as having acquired ESA hyporesponsiveness if after treatment with stable doses of ESA, they require 2 increases in ESA doses up to 50% beyond the dose at which they had been stable in an effort to maintain a stable Hb concentration. (Not Graded)**
- 3.14.2: In patients with acquired ESA hyporesponsiveness, we suggest avoiding repeated escalations in ESA dose beyond double the dose at which they had been stable. (2D)**

Management of poor ESA responsiveness

- 3.15.1: Evaluate patients with either initial or acquired ESA hyporesponsiveness and treat for specific causes of poor ESA response. (Not Graded)**
- 3.15.2: For patients who remain hyporesponsive despite correcting treatable causes, we suggest individualization of therapy, accounting for relative risks and benefits of (2D):**
- **decline in Hb concentration**
 - **continuing ESA, if needed to maintain Hb concentration, with due consideration of the doses required, and**
 - **blood transfusions**

RATIONALE

Relative resistance to the effect of ESAs is a common problem in managing the anemia of patients with CKD and remains the subject of intense interest, all the more since ESA hyporesponsiveness has been found to be among the most powerful predictors of the risk of cardiovascular events and mortality. Recently a report from TREAT assessed the initial Hb response to darbepoetin after two weight-based doses at 2 weekly intervals, in 1842 patients with CKD and diabetes. Patients with a poor response, (the lowest quartile, who had <2% change in Hb concentration after 1 month), had higher rates of the composite cardiovascular events (adjusted HR 1.41, 95% CI 1.12-1.78), compared to those with a better response. Although this differential effect may be related to comorbidity in hyporesponsive patients, nonetheless it is possible that the high ESA doses used in hyporesponsive patients may be toxic. Though not empirically tested, *per se*, the definition of initial hyporesponsiveness agreed upon by the Work Group is derived from the secondary analysis of the TREAT study. Since a <2% increase in the Hb concentration is likely to be within the variability range of Hb values in individual patients, this value is considered as "no increase." The definition of initial hyporesponsiveness relies on presently accepted ESA starting doses, as indicated in the Rationale under 3.8.1-3.8.4. Of note, weight-based doses for darbepoetin do not differ for IV or SC routes, but do differ for epoetin-alfa.

If lower initial dosages than those used in TREAT are chosen, the diagnosis of hyporesponsiveness must take this into account. For example, in the USA the label for darbepoetin now recommends a starting dose of 0.45 µg per kg per four weeks, much lower than the dose used in TREAT or in Europe (i.e., 0.45 µg per kg per week or 0.75 µg per kg per two

weeks). If such lower starting doses are used, repeated escalations in ESA dose should be allowed to reach double the weight-based dose used in TREAT.

Although the distinction between initial ESA hyporesponsiveness and acquired partial or complete loss of ESA responsiveness in a patient with already treated, stable anemia is somewhat artificial, it is useful in our opinion for clinical practice.

In the Normal Hematocrit Study both the high Hb and the low Hb groups revealed an inverse relationship between achieved Hb and the primary outcome (death or myocardial infarction). This is consistent with the idea that those patients who failed to achieve the target Hb were unable to do so because comorbid condition(s) existed that prevented achievement of this target. Thus, hyporesponsiveness may just have been a marker for adverse outcomes, although the possibility that high ESA doses used in hyporesponsive patients are toxic in themselves cannot be excluded. Dose-targeting bias has been reported by the Kidney Disease Clinical Studies Initiative Hemodialysis Study (HEMO) investigators. In this RCT ESRD patients, randomly allocated to either high or low quantity of dialysis, as measured by Kt/V, demonstrated an inverse relationship between achieved Kt/V and mortality. The interpretation was that patients with comorbid conditions were unable to achieve higher Kt/V and that comorbidity predisposed these patients to earlier death.

The same principle as used with defining hyporesponsiveness to darbepoetin could be applied to the early response to other short-acting ESAs but cannot be applied to longer acting ESAs such as CERA. In that case, evaluating the Hb response after a time period of 2 months appears to be appropriate. Early ESA hyporesponsiveness or the subsequent occurrence of hyporesponsiveness in CKD patients with previously stable Hb values should lead to an intensive search for potentially correctable factors which might be causally involved. Unfortunately, besides iron deficiency, there are only few other easily reversible factors that contribute to ESA hyporesponsiveness, as shown in Table 3. If other such factors are identified they should be treated as well. Although most disorders associated with hyporesponsiveness are readily apparent, hyporesponsive patients should be evaluated for coexisting oncological or hematologic disorders. They include hematological and non-hematological malignancies as well as such diverse hematological conditions as thalassemia, sickle cell disease or the anemia associated with other chronic diseases. Myelodysplastic syndromes are a particular case. If at all ESA responsive, the anemia in patients with myelodysplastic syndrome responds more slowly. Therefore, 1 month may be too short to define hyporesponsiveness in this and several other conditions. Moreover, patients with myelodysplastic syndromes may need higher ESA doses. Finally, a rare disorder, PRCA, deserves special consideration (see 3.17.1-3.17.3). The estimation of loss of ESA response also may require a longer observation time in some patients. Note that poor ESA response, either in the initial correction phase or subsequently, is most often a transient condition. Complete loss of response is exceptional. Poor responders should periodically be re-tested for responsiveness, including after the correction of treatable causes of hyporesponsiveness.

It is important to note that the dosing requirements may differ substantially between children and adults. Registry data from NAPRTCS showed that young children require higher doses of ESA than adults, ranging from 275 U/kg/week to 350 U/kg/week for infants and 200-250 U/kg/week for older children. Another retrospective analysis among patients on chronic hemodialysis found that children and adolescents required higher absolute doses of ESA than adults to maintain target hemoglobin levels, despite the lower mean body weight of the children. Unfortunately, there are no RCTs that establish the appropriate dosing of ESA in children. Future research to establish pediatric ESA dosing guidelines is needed, especially for infants and younger children.

There may be toxicity from high doses of ESA, as suggested, though not proven, by recent post-hoc analyses of major ESA RCTs, especially in conjunction with the achievement of high Hb levels. Therefore, in general ESA dose escalation should be avoided. The Work Group suggestions for initial and acquired hyporesponsiveness imply that maximal doses should be no greater than four times initial weight-based appropriate doses.

Table 3. Potentially correctable versus non correctable factors involved in the anemia of CKD, in addition to ESA deficiency

Easily correctable	Potentially correctable	Impossible to correct
Absolute iron deficiency Vitamin B12 / folate deficiency Hypothyroidism ACEi Non-adherence	Infection / inflammation Underdialysis Hemolysis Bleeding Hyperparathyroidism PRCA Malignancy Malnutrition	Hemoglobinopathies Bone marrow disorders

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; PRCA, pure red cell aplasia

Table 4. Practical approach in presence of ESA hyporesponsiveness

Tests	Finding and Action
1. Check adherence	If poor, attempt to improve (if self-injection)
2. Reticulocyte count	If >130,000/μl look for blood loss: endoscopy, colonoscopy
Serum vitamin B12, folate	If low, replenish
Iron status	If low, replenish iron; also check for hemolysis
Serum PTH	If elevated, manage hyperparathyroidism
Serum CRP	If elevated, check for and treat infection or inflammation
Underdialysis	If underdialyze, improve dialysis efficiency
ACEi/ARB use	If yes, consider reducing dose or discontinuing drug
3. Bone marrow biopsy	Manage condition diagnosed e.g., dyscrasia, infiltration, fibrosis

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker; CRP, C-reactive protein; PTH, parathyroid hormone

In practice, Tables 3 and 4 can guide to diagnose and correct ESA hyporesponsiveness. In patients in whom all correctable causes have been maximally treated but who remain hyporesponsive, ESA therapy may be continued cautiously at doses up to 4 times the initial dose to prevent a further decline in Hb concentration. Red cell transfusions can be used to prevent or treat anemia-related symptoms and signs. The treatment strategy needs to take into account each patient's anemia tolerance and potential benefits and risks linked to increases in Hb values solely obtained by high ESA dosing.

Given the disproportionate burden of morbidity and mortality that the hyporesponsive patient population bears and the ESA expense that hyporesponsiveness engenders, further research is necessary on the causes and management of hyporesponsiveness.

ADJUVANT THERAPIES

3.16.1: We recommend not using androgens as an adjuvant to ESA treatment. (1B)

3.16.2: We suggest not using adjuvants to ESA treatment including vitamin C, vitamin D, vitamin E, folic acid, L-carnitine, and pentoxifylline. (2D)

RATIONALE

Several adjuvant treatments have been proposed, either with the goal of limiting the use of more expensive ESA therapy or to improve ESA responsiveness.

Androgens. The use of androgens for treatment of anemia was suggested long before rHuEPO became available in clinical practice. Androgens were used regularly in many centers in the treatment of anemia in dialysis patients despite the need for intramuscular (IM) injection and a variety of adverse events, including acne, virilization, priapism, liver dysfunction, injection-site pain, and risk for peliosis hepatis and hepatocellular carcinoma. The three RCTs that tested androgens in combination with ESA therapy in CKD 5HD patients were all small short-term studies. Currently recommended Hb concentrations were not achieved, and in two of them the ESA doses used were lower than current practice. The studies did not enroll patients with ESA hyporesponsiveness, so the effect of androgens on hyporesponsiveness is unknown. The risks of androgen therapy and their uncertain benefit on Hb concentration or clinical outcomes argue against their use as an ESA adjuvant.

Vitamin C. Vitamin C has been reported to increase the release of iron from ferritin and the reticuloendothelial system and increase iron utilization during heme synthesis. A recent meta-analysis of vitamin C use in CKD 5HD and a more recent small RCT concluded that vitamin C may result in larger increases in Hb and may limit the use of ESAs. In seven trials, patients generally had functional iron deficiency and in three studies they had EPO hyporesponsiveness (variously defined). However, the number of patients studied was insufficient to address the safety of this intervention. Thus the long-term safety of IV ascorbic acid in HD patients remains undefined, and whether secondary oxalosis should be a concern.

Convincing data do not exist for other potential adjuvants including vitamin D, vitamin E, folic acid, L-carnitine and pentoxifylline. Several anecdotal reports, small case series, and nonrandomized studies, primarily in CKD 5HD patients, have been published, but do not provide sufficient evidence upon which to base a recommendation. Future RCTs are clearly needed for ESA adjuvants.

EVALUATION FOR PURE RED CELL APLASIA (PRCA)

3.17.1: Investigate for possible antibody-mediated PRCA when a patient receiving ESA therapy for more than 8 weeks develops the following (Not Graded):

- **Sudden rapid decrease in Hb concentration at the rate of 0.5 to 1.0 g/dl (5 to 10 g/l) per week OR requirement of transfusions at the rate of approximately 1 to 2 per week, AND**
- **Normal platelet and white cell counts, AND**
- **Absolute reticulocyte count less than 10,000/ul**

3.17.2: We recommend that ESA therapy be stopped in patients who develop antibody-mediated PRCA. (1A)

3.17.3: We recommend peginesatide be used to treat patients with antibody-mediated PRCA. (1B)

RATIONALE

Rarely, patients undergoing ESA therapy develop antibodies that neutralize both ESA and endogenous erythropoietin. The resulting syndrome, antibody-mediated PRCA, is characterized by the sudden development of severe transfusion-dependent anemia. Rapid recognition, appropriate evaluation, and prompt intervention can be effective in limiting the consequences of this life-threatening condition. Antibody-mediated PRCA, although rare in patients administered ESAs, received urgent attention after 1998. Between 1989 and 1998, three reports described the development of PRCA in only a small number of patients with CKD administered ESAs. Reports of PRCA increased sharply in 1998 and reached a peak in 2002. These reports were associated with SC administration of an epoetin-alfa formulation not available in the United States. After removal of this formulation from the market, by 2004, the incidence of new antibody-mediated PRCA had decreased to pre-1998 levels. Isolated cases of PRCA have been observed in association with the use of other ESAs.^{159, 179,180} Outside this historical episode the incidence rate of PRCA with SC use of all other forms of SC-administered ESA is estimated to be 0.5 cases/10,000 patient-years.¹⁵⁸ Antibody-associated PRCA stemming from IV administration of ESAs is rare and has only been reported anecdotally.

Recommendations based on expert opinions have been published to guide the workup and therapy of patients suspected to have antibody-mediated PRCA. The two main distinguishing features of antibody-mediated PRCA are the associated decline in blood Hb concentration of approximately 4 g/dl (40 g/l) per month, and a decrease in the number of circulating reticulocytes to <10,000/ μ l of blood. Bone marrow biopsy characteristically shows reduced numbers or absence of erythroblasts. The definitive diagnosis is dependent upon demonstration of the presence of neutralizing antibodies against erythropoietin. Evidence for parvovirus infection as an alternative cause of PRCA should be sought and excluded.

Following a diagnosis of antibody-mediated PRCA, patients should stop treatment with the incriminated ESA immediately and not resume treatment with the same or another EPO-derived ESA. Immunosuppressive therapy may hasten the disappearance of circulating antibodies in

patients with EPO-induced PRCA, and allow endogenous erythropoiesis to recover to pre-treatment levels. In a retrospective study of 47 patients who developed PRCA during EPO therapy (primarily epoetin brand 'Eprex®' in Europe), 29 of 37 patients (78%) who received immunosuppressive therapy recovered, whereas none of the nine patients who did not receive immunosuppressive therapy recovered. Red cell production recovered only when patients received immunosuppressive treatment. Re-exposure to epoetins or darbepoetin-alfa can re-induce the formation of antibodies. Anaphylactoid reactions after repeated injections of epoetin- or darbepoetin-alfa have been reported in a patient with pure red-cell aplasia. A novel approach to the treatment of this condition using a synthetic, peptide-based erythropoietin-receptor agonist (peginesatide) has generated optimistic results, and has the advantage of avoiding immunosuppressive therapy.

The recognition of antibody-mediated PRCA in patients treated with recombinant epoetins has underscored the need for full clinical documentation and post-marketing surveillance with newer ESAs and biosimilar products, as well as therapeutic recombinant proteins in general.

If a decision to treat with peginesatide is taken, it can be initiated at a dose of 0.05 to 0.075 mg/kg body weight by subcutaneous injection every 4 weeks. Subsequently, the dose needs to be adjusted to reach the desired target Hb value.

CHAPTER 4: RED CELL TRANSFUSION TO TREAT ANEMIA IN CKD

USE OF RED CELL TRANSFUSION IN CHRONIC ANEMIA

Repeated transfusions or use of an erythropoiesis-stimulating agent (ESA) are treatment options for chronic anemia in CKD. The choice between these depends on their relative benefits and harms, which vary among patients. For example, patients with a previous stroke have the greatest absolute risk of ESA-related stroke, whereas multiparous women have the highest risk of allosensitization with transfusion. Although the clinical importance of allosensitization is disputed, it may delay or reduce the possibility of future kidney transplantation.

- 4.1.1: When managing chronic anemia, we recommend avoiding, when possible, red cell transfusions to minimize the general risks related to their use. (1B)**
- 4.1.2: In patients eligible for organ transplantation, we specifically recommend avoiding, when possible, red cell transfusions to minimize the risk of allosensitization. (1C)**
- 4.2.1: When managing chronic anemia, we suggest that the benefits of red cell transfusions may outweigh the risks in patients in whom (2C):**
 - **ESA therapy is ineffective (e.g., hemoglobinopathies, bone marrow failure, ESA resistance)**
 - **The risks of ESA therapy may outweigh its benefits (e.g., previous or current malignancy, previous stroke)**
- 4.2.2: We suggest that the decision to transfuse a CKD patient with non-acute anemia should not be based on any arbitrary Hb threshold, but should be determined by the occurrence of symptoms caused by anemia. (2C)**

RATIONALE

As with any treatment, the use of red cell transfusions should be considered in terms of the balance of benefit and harms. The primary benefit is in maintaining sufficient oxygen-carrying capacity and improvement in anemia-related symptoms. The harms are summarized in Tables 5 and 6 and discussed further below. This balance must also be considered alongside the balance between the benefits and harms of ESA therapy which is an alternative treatment for the anemia of CKD. The benefits and harms of ESA therapy are discussed in detail in Chapter 3, but, in summary, the benefits include improvement in anemia-related symptoms and reduced need for transfusion, and the most important harms are increased risk of stroke, thromboembolic events, and cancer progression or recurrence. When choosing between these two treatments for anemia in an individual, patient characteristics which influence the balance between benefits and harms for each treatment should be considered. These include history of stroke and previous or current cancer which place patients receiving ESA therapy at much higher absolute risk of these two

problems. Conversely, patients potentially eligible for kidney transplantation have the greatest potential harm from transfusion, in terms of allosensitization, although the clinical importance of allosensitization is disputed. Previously transplanted patients and multiparous women seem to have the greatest absolute risk of allosensitization.

A related issue is when should the decision to treat a patient with either an ESA or a transfusion be made? This decision is subtly different for the two types of treatment as ESAs may be used to *avoid* transfusion and therefore before the need for transfusion has arisen i.e., in a *prophylactic* sense. Furthermore, the magnitude of the potential harms of transfusion (e.g., from infection) and some of the benefits from ESAs (e.g., transfusion avoidance) is dependent on the threshold for transfusion. If that threshold is high (i.e., transfusion is reserved until symptoms become severe or the Hb reaches a very low level) the risks related to transfusion will be low and the benefit of ESA therapy in avoiding transfusions will be small. Unfortunately, there is no consensus about when transfusion is indicated although we do know that the rate of transfusion increases markedly when the Hb falls below 10 g/dl (100 g/l); whether that simply reflects practice-patterns or represents clear clinical need is uncertain. The following trials give examples of transfusion rates in CKD 5D and CKD ND patients. The trial conducted by the Canadian Erythropoietin Study Group, published in 1990, enrolled 118 CKD 5HD patients Hb <9.0 g/dl (<90 g/l), 49 (42%) of whom were described as "transfusion-dependent".¹²² The patients averaged approximately 7 transfusions each in the previous 12 months. These patients were randomized, equally, to 6 months treatment with placebo, erythropoietin with a target Hb 9.5-11.0 g/dl (95-110 g/l), or erythropoietin with a target Hb 11.5-13.0 g/dl (115-130 g/l). After 8 weeks, 23 patients in the placebo group received a blood-transfusion, compared with one in each of the two erythropoietin groups (for a gastrointestinal hemorrhage and following surgery). More recently, in the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT), published in 2009, 4038 patients with diabetes, CKD ND and anemia (Hb <11.0 g/dl [<110 g/l]), were randomized, equally, to darbepoetin-alfa with target Hb 13 g/dl (130 g/l) or to placebo, with "rescue" darbepoetin-alfa when Hb fell below 9.0 g/dl (90 g/l). Over a median follow-up of 29 months, 297/2012 (15%) patients randomized to darbepoetin-alfa and 496/2026 (24%) assigned to placebo received red cell transfusions (HR 0.56, 95% CI 0.49-0.65, P<0.001).

We suggest that the decision to transfuse in the patient with non-acute anemia related to CKD should not be based upon any arbitrary Hb threshold and should, instead, be determined by the occurrence of symptoms and signs caused by anemia. We recognize that symptoms such as dyspnea and fatigue are non-specific, and that anemia-related symptoms may occur at different Hb levels in different patients.

Risks of blood transfusion

Risks associated with blood transfusion include transfusion errors, volume overload, hyperkalemia, citrate toxicity (leading to metabolic alkalosis and hypocalcemia), hypothermia, coagulopathy, immunologically-mediated transfusion reactions, including transfusion-related acute lung injury (TRALI), and iron overload, all of which are uncommon (Table 5). Transmission of infections, although rare, is a major concern and this risk varies between countries (Table 6). These complications are reviewed extensively elsewhere. The importance of human leukocyte antigen (HLA) sensitization is disputed and discussed in more detail below.

Table 5. Estimated risk associated with blood transfusions per unit transfused

Adverse event	Estimated risk*
Immunological	Uncommon
Graft versus host disease (GVHD)	
Urticaria or other cutaneous reaction	1 in 50-100
Febrile reaction	1 in 300
Transfusion-related acute lung injury (TRALI)	1 in 5000
Haemolytic reaction	1 in 6000
Anaphylaxis	1 in 20,000-50,000
Fatal haemolysis	1 in 1,000,000
Immunomodulation	Unknown

Other	1 in 14,000-19,000
Mistransfusion	

*United States data; adapted from Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. Lancet 2007; 370: 415-426²¹² with permission from Elsevier; accessed [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)61197-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)61197-0/fulltext)

Table 6. Incidence of transfusion-related infections per indicated number of transfusions

Potential Transfusion-Related Risks	Incidence of Transfusion-Related Complication*
Hepatitis B	1 in 282,000 - 1 in 357,000 ^a
West Nile Virus	1 in 350,000 ^b
Death from bacterial sepsis	1 in 1,000,000b
Hepatitis C	1 in 1,149,000 ^a
Human immunodeficiency virus (HIV)	1 in 1,467,000 ^a

* United States data
^aData from Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al.²¹³
^bData from Rawn J²¹⁴

HLA sensitization

The risk of sensitization after blood transfusion has changed over time probably, at least in part, due to changes in blood transfusion practices and the use of more precise methods to measure allosensitization.

In the early 1980s, Opelz et al. examined the risk of sensitization in 737 CKD 5HD patients (Figures 3A and 3B), of whom 331 were followed prospectively (Figure 3C). Approximately 90% of all transfusions were given in the form of "packed cells" and antibodies were measured by the lymphocyte cytotoxicity test. Overall, 28% of patients followed prospectively developed HLA antibodies. Of these, 18% developed reactivity to 10-50% of the panel, 7% to 50-90%, and <3% to >90% of the panel after up to 20 transfusions. Among men, 90% remained "unresponsive" (<10% antibody reactivity against the panel) and 10% developed reactivity to 10-50% of the panel. In contrast, after 10 transfusions, only 60% of the women were "unresponsive," 11% demonstrated 10-50% reactivity, 23% 51-90% reactivity, and 6% >90% reactivity.

These data suggested that the main drivers of HLA sensitization following red cell transfusion are previous pregnancies and previous transplantation. The data also suggested that men have a much lower risk of HLA sensitization following transfusion than women, and women with multiple pregnancies have a much greater risk of HLA sensitization than nulliparous women. However, more recent data from the US Renal Data System (USRDS) 2010 Annual Report, have challenged this assumption, suggesting that males receiving previous blood transfusions may also be at increased risk.

Studies performed in the last two decades showed that the risk of sensitization with blood transfusion is apparently lower than previously reported, with an overall response rate ranging from 2 to 21%. A possible, albeit controversial, explanation for this lower sensitization rate is that red cell transfusions in recent years are less immunogenic because they contain fewer leukocytes due to widespread use of blood filters.

Other tentative conclusions from previous studies include the following: a) washed-red cells do not appear to be less immunogenic than non-washed red cells; b) no consistent reduction in sensitization has been demonstrated with donor-specific and HLA-DR matched transfusions; c) higher numbers of blood transfusions have been associated with an increased risk of sensitization in some studies, but not in others.

However, more recent data from the USRDS indicates that risk of sensitization with blood transfusions is substantial. For example, compared with patients who have never received a blood transfusion, patients who received transfusions have an odds ratio of having panel reactive antibody (PRA) >80% of 2.38. Interestingly, in this analysis the risk of being highly sensitized at the time of transplantation was higher for men than for women.

Effect of leukocyte-reduced blood transfusions on sensitization

Although, leukocytes may be a contributor to, if not the cause of, a number of adverse consequences of blood transfusion, including immunologically-mediated effects, infectious

disease transmission, and reperfusion injury, leukoreduction of blood products does not decrease sensitization in previously transplanted or in potential future kidney transplant candidates. One recent study reported that male patients awaiting their first organ transplant had a fourfold increased risk of developing HLA antibody if they had been previously transfused when compared with those who did not have a history of a transfusion. Thus, transfusion in the post-leukodepletion era still continues to pose a significant risk of sensitization. A possible reason for this finding is that the number of HLA molecules contributed by the red cells is comparable to that of leukocytes.

Association between sensitization and delay in organ transplantation

According to USRDS data reported in 2010, the mean wait-time to transplant for patients listed between 1991 and 2008 was an average of 2 months longer for transfused than non-transfused patients in the United States. Increased PRA titers, whether due to blood transfusions or other factors, were associated with a longer wait to find a compatible donor and may have completely precluded transplantation in some patients. Non-sensitized patients (0% PRA at the time of listing) had the shortest wait-time (median of 2.5 years in 2005) while those with a PRA of 1-19% and 20-79% had median wait-times of 2.9 and 4.3 years, respectively. Highly sensitized patients (>80% PRA) waited the longest and in these patients a median wait-time could not be calculated for patients listed in 2005. As a result of the delay in finding compatible donors in patients with PRA >80%, the percentage of these patients increased from 7.5% at listing to 13.3% five years after listing.

Not being transplanted, or having to wait longer for transplantation, is associated with lower survival. Receiving a transfusion while on the transplant wait list is associated with a nearly 5-fold higher risk of dying while on the wait list in the first five years, and an 11% reduction in the likelihood of receiving a transplant within the first five years. In transplanted patients, the presence of preformed HLA antibodies is associated with an increased risk of early and late graft loss. Recent data also suggest that preexisting donor-specific HLA antibodies identified by a Luminex single-antigen assay at the time of transplantation are associated with a higher incidence of antibody-mediated rejection and inferior graft survival.

URGENT TREATMENT OF ANEMIA

4.3: In certain acute clinical situations, we suggest patients are transfused when the benefits of red cell transfusions outweigh the risks; these include (2C):

- **When rapid correction of anemia is required to stabilize the patient's condition (e.g., acute hemorrhage, unstable coronary artery disease)**
- **When rapid pre-operative Hb correction is required**

RATIONALE

In certain urgent clinical situations, red cell transfusion may be needed for the immediate correction of anemia. These include acute severe hemorrhage and other clinical problems caused by, or exacerbated by, anemia, such as acute myocardial ischemia. When urgent surgery is required, transfusion may also be given to achieve rapid preoperative correction of Hb. The Hb threshold for transfusion in this situation is uncertain but we suggest that this treatment be considered if the Hb is <7 g/dl (<70 g/l).

Table 7 and Figure 4 summarize approaches to the use of red cell transfusions in patients with CKD.

Table 7. Indications for blood transfusions

Indication	Comments
When rapid correction of anemia is required to stabilize the patient's condition (e.g., acute hemorrhage, unstable myocardial ischemia)	Red cell transfusion in patients with acute hemorrhage is indicated in the following situations: a) rapid acute hemorrhage without immediate control of bleeding; b) estimated blood loss >30-40% of blood volume (1500-2000 ml) with symptoms of severe blood loss; c) estimated blood loss <25-30% blood volume with no evidence of uncontrolled hemorrhage, if signs of hypovolemia recur despite colloid/crystalloid resuscitation; d) in patients with co-morbid factors, transfusions may be necessary with lesser degrees of blood loss.²³³
When rapid pre-operative Hb correction is required	Studies evaluating the importance of anemia and the role of transfusion in the setting of an acute coronary syndrome (i.e., unstable angina, myocardial infarction) have reached differing conclusions. The American College of Cardiology/American Heart Association and American College of Chest Physicians guidelines do not make any recommendations concerning the potential benefit or risk of blood transfusion in the setting of an acute coronary syndrome.^{234, 235} However, in a review of clinical trials of patients with a non-ST elevation acute coronary syndrome, the risk of cardiovascular mortality, nonfatal myocardial infarction, or recurrent ischemia at 30 days was significantly higher in patients with a Hb concentration below 11 g/dl (110 g/l) than those with a Hb >11 g/dl (>110 g/l).²³⁶ Although anemia occurs frequently in patients with heart failure, limited data are available on treatment of anemia in this population. Correction of anemia is not an evidence-based therapy in heart failure as noted in the 2006 Heart Failure Society of America guidelines, 2008 European Society of Cardiology (ESC) guidelines, and 2009 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines.²³⁷⁻²³⁹ Therefore, the general indications for red cell transfusion apply to patients with heart failure; however, careful attention must be paid to volume status. Criteria have been proposed for perioperative transfusions.²³³ These are generally not recommended when the Hb is ≥ 10 g/dl (>100 g/l) in otherwise healthy subjects, but should be given when the Hb is less than 7 g/dl (70 g/l). When Hb concentration is less than 7 g/dl (70 g/l) and the patient is otherwise stable, 2 units of red cells should be transfused and the patient's clinical status and circulating Hb should be reassessed. High-risk patients (>65 years and/or those with cardiovascular or respiratory disease) may tolerate anemia poorly, and may be transfused when Hb concentration is less than 8 g/dl (80 g/l). For Hb concentration between 7 and 10 g/dl (70 and 100 g/l), the correct strategy is unclear.

When symptoms and signs related to anemia are present in patients in whom ESA therapy is ineffective (e.g., bone marrow failure, hemoglobinopathies, ESA resistance)
When symptoms and signs related to anemia are present in patients in whom the risks of ESA therapy may outweigh the benefits

- Patients with chronic anemia (e.g., bone marrow failure syndromes) may be dependent upon red cell replacement over a period of months or years, which can lead to iron overload.
 - Approximately 200 mg of iron are delivered per unit of red cells; this iron is released when Hb from the transfused red cells is metabolized after red cell death.
 - Given the progressive loss of red cell viability which occurs during storage, the "freshest-available" units should be selected in order to maximize post-transfusion survival.
 - Hemosiderosis can produce organ damage when the total iron delivered approaches 15 to 20 grams, the amount of iron in 75 to 100 units of red cells.
 - The issue of red cell transfusion in patients with acquired or congenital hemolytic anemia is more complex.
 - ESAs should be used with great caution, if at all, in CKD patients with active malignancy, a history of malignancy, or prior history of stroke.
-

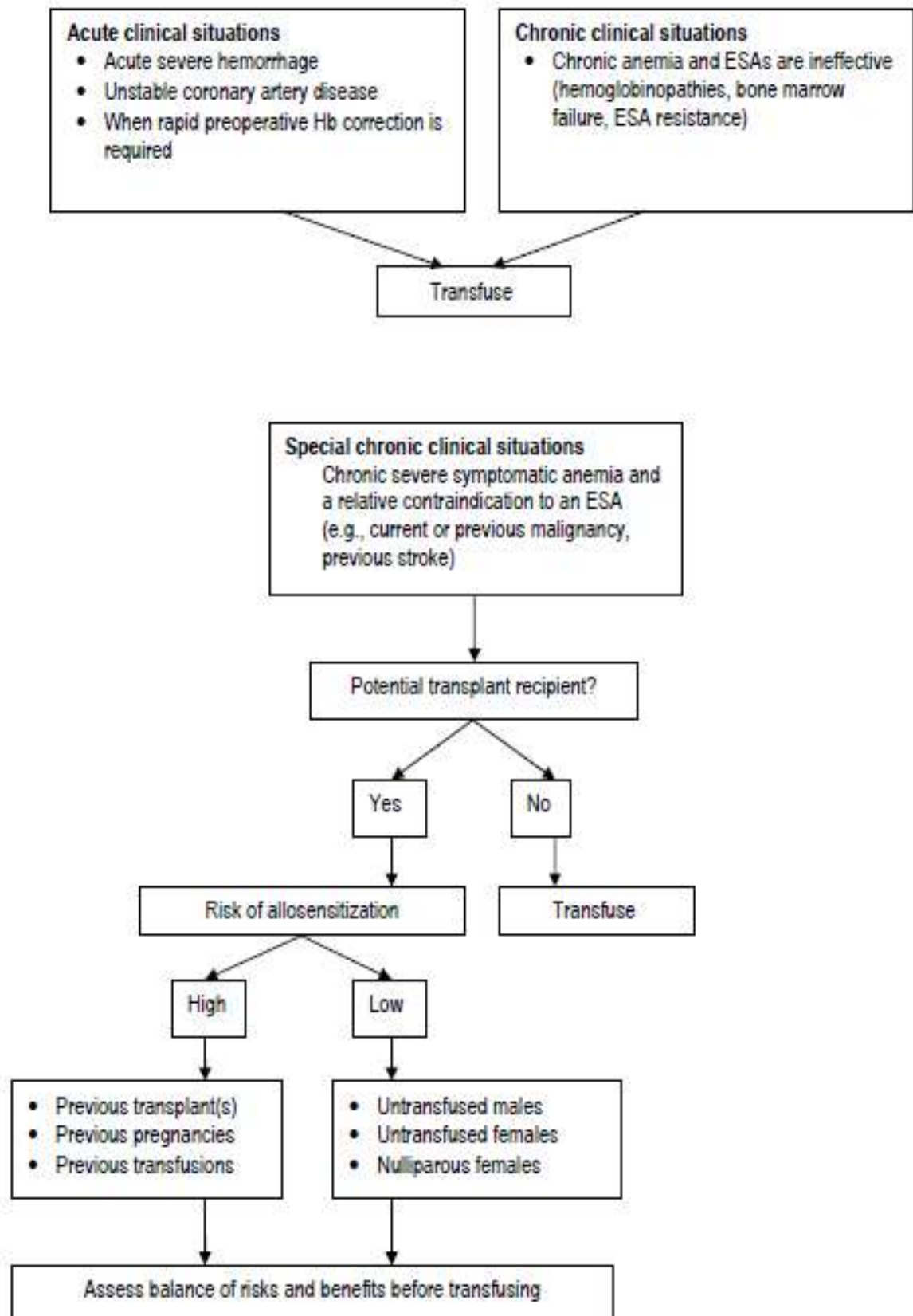


Figure 4: Algorithms for red cell transfusion use in CKD patients.

Hb = hemoglobin; ESA = erythropoiesis stimulating agents

Практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек (Предварительный вариант)

Члены рабочей группы

Председатели рабочей группы

Джон МакМюррей, Великобритания

Патрик Пэрфри, Канада

Рабочая группа

Джон Адамсон, США

Педро Альяма, Испания

Джеффри Бернс, США

Джулия Болиус, Швейцария

Тильман Дрюке, Франция

Фредерик Финкельштейн, США

Стивен Фишдейн, США

Томас Ганц, США

Йен Макдугал, Великобритания

Рут Макдоналд, США

Лоренс МакМагон, Австралия

Грегорио Обрадор, Мексика

Джованни Стрипполи, Италия

Гюнтер Вейсс, Австрия

Анджей Виечек, Польша

Резюме

Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек (ХБП) имеют своей целью обеспечить необходимую информацию для диагностики, оценки, ведения и лечения всех пациентов с ХБП (детей и взрослых на до-диализной стадии, на диализе и после трансплантации почки) с анемией или риском развития анемии. Формированию рекомендаций предшествовал длительный процесс сбора и оценки доказательств. Рекомендации содержат главы, касающиеся диагностики и оценки анемии при ХБП и использования различных терапевтических средств (препаратов железа, эритропоэз-стимулирующих средств и др.) и гемотрансфузий как методов лечения анемии. Подходы к лечению рассмотрены в отдельных главах, рекомендации основаны на систематическом обзоре соответствующих исследований. Оценка качества доказательности и силы рекомендаций построена на системе присвоения СТЕПЕНЕЙ. Обсуждаются противоречия и органичения доказательности, приводятся предложения по проведению дальнейших исследований.

Ключевые слова: Анемия при ХБП, Клинические практические рекомендации, Эритропоэз-стимулирующие средства, KDIGO, Рекомендации, основанные на доказательствах, Железо, Систематический обзор

Цитирование: при цитировании этого документа следует необходимо соблюдать следующий формат:: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: XXX–XXX.

Предисловие

Мы надеемся, что этот документ будет служить нескольким полезным целям. Наша первичная цель – улучшение медицинской помощи пациенту. Коротко говоря, мы рассчитываем достичь ее, помогая клиницистам в ознакомлении и лучшем понимании доступных доказательств (или отсутствия таковых), которые определяют текущую клиническую практику. Представляя всесторонние доказательные рекомендации, этот

документ также определяет области, где доказательства недостаточны, и требуются исследования. Помощь в определении актуальных областей исследований является часто игнорируемой, но очень важной функцией в развитии клинических практических рекомендаций.

Мы использовали систему GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) для оценки убедительности доказательств и силы рекомендаций. В целом, только 2 рекомендации (5,4%) по общему качеству доказательств ранжированы как «А», тогда как 9 (24,3%) оценены как «В», 14 (37,8%) - как «С», а 12 (32,4%) как «D». Хотя помимо качества доказательств имеются и другие причины, чтобы оценить силу рекомендаций как «1» или «2», в целом, она коррелирует с качеством доказательств. Так, 15 рекомендаций (40,5%) имеют степень «1», а 22 рекомендации (59,5%) имеют степень «2». Таким образом, 2 рекомендации (5,4%) оцениваются как «1А», 8 (21,6%) – «1В», 1 (2,7%) – «1С» и 4 (10,8%) - «1D». Ни одна рекомендация не оценена как «2А»; 1 рекомендация (2,7%) имеет оценку «2В», 13 рекомендаций (35,1%) – «2С» и 8 рекомендаций (21,6%) – «2D». 22 рекомендации (37,3%) не имеют оценки.

Существует мнение, что по тем вопросам, где доказательства слабы, создавать рекомендации не следует. Однако клиницисты в своей ежедневной практике должны принимать клинические решения, и часто звучит вопрос: «Что делают эксперты в таких условиях?» Мы предпочитаем дать рекомендации, а не хранить молчание. Эти рекомендации часто оцениваются как имеющие низкие уровни силы рекомендаций и качества доказательств, или вовсе не имеют оценки. Важно, чтобы пользователи рекомендаций были осведомлены об этом (смотри Примечание). В любом случае, рекомендации для клиницистов обозначают точку старта, а не финиша в их обращении к специфическим вопросам лечения, имеющим отношение к пациентам, которых они видят в ежедневной практике.

Мы благодарим Сопредседателей Рабочей группы, Джона МакМюррея и Пэта Пэрффри, а также всех членов Рабочей группы, которые пожертвовали несчетным количеством часов своего времени, разрабатывая рекомендации. Мы благодарим также членов команды Обзора Доказательств и персонал Национального Почечного Фонда, которые сделали возможным реализацию проекта. Наконец, отдельную благодарность мы хотели бы выразить многим членам Совета KDIGO и специалистам, которые потратили свое время, анализируя рекомендации и высказывая очень полезные предложения.

Бертрам Казиске

Сопредседатель KDIGO

Дэвид Велер

Сопредседатель KDIGO

ПРИМЕЧАНИЯ

Раздел I: Применение клинических практических рекомендаций

Данные Клинические Практические Рекомендации основаны на систематическом литературном обзоре, проведенном до октября 2010 года, и дополненном доказательствами, полученными к марту 2012 года. Рекомендации созданы для представления доступной информации и содействия в принятии решений. Они не предназначены для определения стандарта медицинской помощи и не должны рассматриваться как таковой, равно как и интерпретироваться как назначение единственно возможного курса лечения. Разнообразие в практике неизбежно и адекватно, когда клиницист принимает во внимание нужды каждого пациента, доступность ресурсов и ограничения, присущие медицинскому учреждению. Каждый профессионал в сфере здравоохранения, использующий рекомендации, принимает на себя ответственность за оценку соответствия применения рекомендаций каждой практической клинической ситуации. Рекомендации по исследованиям, содержащиеся в этом документе, носят общий характер и не представляют собой конкретного протокола.

Раздел II: Раскрытие конфликта интересов

KDIGO прилагает все усилия для того, чтобы избежать любых возможных конфликтов

интересов, которые могут возникнуть в результате личных, профессиональных и деловых взаимоотношений членов Рабочей Группы. Все члены Рабочей Группы были обязаны заполнить и подписать специальные формы и раскрыть все отношения, которые могли бы быть источником действительных или кажущихся конфликтов интересов. Эти документы обновлялись ежегодно, и вся информация уточнялась. Все сообщенные данные хранятся в Национальном Почечном Фонде и будут приведены при окончательной публикации рекомендаций

Сокращения

ХБП – хроническая болезнь почек

ЭСС – эритропоэз-стимулирующие средства

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

НТС – насыщение трансферрина

РКИ – рандомизированные клинические исследования

рчЭПО – рекомбинантный человеческий эритропоэтин

TREAT – исследование Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy

CREATE – исследование Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment With Epoetin Beta Trial

CHOIR – исследование Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency

FACT-fatigue – опросник оценки качества жизни (Functional Assessment of Cancer Therapy–Fatigue)

SF-36 – опросник для оценки качества жизни (36-Item Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey)

EQ-5D – опросник оценки качеств а жизни (A measure of health status from the EuroQol Group)

ЭПО-альфа – эритропоэтин альфа

ЭПО-бета – эритропоэтин бета

CERA – Длительно-действующий активатор рецепторов эритропоэтина (Continuous erythropoietin receptor activator)

ЭПО - эритропоэтин

ПККА - парциальная красно-клеточная аплазия

Глава 1. Диагностика и оценка анемии при ХБП

Выявление анемии

Исходная информация У многих лиц анемия может быть начальным лабораторным признаком, в основе которого лежит медицинская проблема. Следовательно, полный анализ крови, включая измерение концентрации гемоглобина, является стандартной частью общей оценки здоровья у большинства взрослых, страдают они ХБП или нет. У пациентов с ХБП, но со стабильной функцией почек появление или прогрессирование анемии может свидетельствовать о новой проблеме, которая приводит к потере крови или влияет на продукцию эритроцитов. Анемию следует оценивать независимо от стадии ХБП для того, чтобы выявить все обратимые процессы, вносящие вклад в развитие анемии. Причины приобретенной анемии бесчисленны и слишком многочисленны, чтобы включить их в рекомендации, подобные настоящим. Исчерпывающий перечень причин и подходы к диагностике можно найти в стандартных учебниках по терапии и гематологии. Наиболее часто встречающаяся обратимая причина хронической анемии или ухудшения течения анемии у пациентов с ХБП иная, чем непосредственно связанная с ХБП анемия – дефицит железа.

Частота проведения тестов на анемию

- 1.1. У пациентов без анемии (смотри определение ниже в Рекомендации 1.3.1 для взрослых и в Рекомендации 1.3.2 для детей) измеряйте концентрацию гемоглобина при наличии клинических показаний и (нет степени):**
 - по меньшей мере ежегодно у пациентов с ХБП 3
 - по меньшей мере дважды в год у пациентов с ХБП 4-5 до диализа
 - по меньшей мере каждые три месяца у пациентов с ХБП5 на гемодиализе и на перитонеальном диализе
- 1.2. У пациентов с анемией, не получающих лечения ЭСС, измеряйте концентрацию гемоглобина при наличии клинических показаний и (нет степени):**

- по меньшей мере каждые три месяца у пациентов с ХБП 3-5 до диализа и на перитонеальном диализе
- по меньшей мере ежемесячно у пациентов с ХБП 5 на гемодиализе [смотри Рекомендации 3.12.1 – 3.12.3 об измерении концентрации гемоглобина у пациентов, получающих лечение ЭСС.]

Обоснование

О развитии и прогрессировании анемии у пациентов с ХБП известно относительно немного. Следовательно, нельзя определить точно, с какой оптимальной частотой следует мониторировать возможную прогрессию анемии. Рекомендация о том, что у пациента с ХБП следует регулярно проводить тесты на анемию, основана на данных, свидетельствующих что в отсутствие применения эритропоз-стимулирующих средств (ЭСС) по мере снижения скорости клубочковой фильтрации наблюдается прогрессирующее снижение уровня гемоглобина, указывая на потребность в регулярном наблюдении за уровнем гемоглобина. На частоту мониторинга гемоглобина, независимо от стадии ХБП, должны влиять уровень гемоглобина (то есть, более частое определение адекватно у пациентов с более тяжелой анемией) и скорость снижения уровня гемоглобина. По мере снижения функции почек и у пациентов с более далеко зашедшей стадией ХБП частота возникновения и распространенность анемии возрастает. Таким образом, для выявления пациентов с ХБП, которые нуждаются во вмешательстве в виде применения железа, ЭСС или даже требуют трансфузии, необходима большая частота определения уровня гемоглобина на более поздних стадиях ХБП.

Более частое определение гемоглобина рекомендуется у пациентов с анемией, не получающих ЭСС, с ХБП 5 на гемодиализе и на перитонеальном диализе: по меньшей мере ежемесячно для пациентов на гемодиализе, и по меньшей мере каждые три месяца у пациентов на перитонеальном диализе. У пациентов с ХБП 5 на гемодиализе анализ крови традиционно выполняется перед сеансом диализа в середине недели. Хотя это и необязательное требование, его выполнение уменьшит вариабельность значений гемоглобина из-за длительного перерыва между последним сеансом на одной неделе и первым – на следующей. Как и у всех пациентов, оценивать уровень гемоглобина следует и по клиническим показаниям: после значительных хирургических вмешательств, госпитализаций, эпизодов кровотечений.

Не существует прямых доказательств для того, чтобы рекомендовать иную частоту мониторинга анемии у детей в сравнении со взрослыми. В исследовании CKiD (Chronic Kidney Disease in Children Prospective Cohort Study), оценивавшем 340 детей с ХБП в Северной Америке с использованием иогексола для определения СКФ, при величине последней ниже 43 мл/мин/1,73 м² наблюдалась линейная зависимость между уровнями гемоглобина и СКФ (3 г/л снижения гемоглобина на 5 мл/мин/1,73 м² уменьшения СКФ). Выше этой величины связь была незначимой (1 г/л снижения гемоглобина на 5 мл/мин/1,73 м² уменьшения СКФ). Поскольку расчетная СКФ (на основе креатинина сыворотки по формуле Шварца) может завышать истинную СКФ у детей, следует ожидать возможное снижение гемоглобина на более ранних стадиях ХБП, что требует соответствующего мониторирования. У детей с ХБП 5 на гемодиализе и на перитонеальном диализе ежемесячное мониторирование анемии является стандартной практикой.

1.3. Диагностика анемии

- 1.3.1. Анемия диагностируется у взрослых и детей старше 15 лет с ХБП, если концентрация гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин (нет степени)
- 1.3.2. Анемия диагностируется у детей с ХБП, если концентрация гемоглобина ниже 110 г/л у детей от полугода до 5 лет, ниже 115 г/л у детей 5-12 лет и ниже 120 г/л у детей 12-15 лет (нет степени)

Обоснование

Уровень гемоглобина, который определяет анемию и должен служить основанием для начала исследования для выявления причин анемии зависит от возраста и пола.

Рекомендованные уровни гемоглобина, начиная с которых диагностируется анемия, представляют определение анемии ВОЗ. Дополнительным источником послужили результаты исследования NHANES III (США, 1988-94) среди детей от 1 до 19 лет – Таблица 1. Для детей от рождения до двух лет величины взяты из нормальных референтных значений – Таблица 2.

Таблица 1. Уровни гемоглобина, при которых следует начинать обследование по поводу анемии

Все расы и этнич. группы	Число детей	Средний Hb г/дл (г/л)	Станд. отклон. г/дл (г/л)	Уровень для диагноза анемии (< 5 персентили) г/дл (г/л)
мальчики				
1 год и старше	12,623	14.7 (147)	1.4 (14)	12.1 (121)
1-2 года	931	12.0 (120)	0.8 (8)	10.7 (107)
3-5 лет	1,281	12.4 (124)	0.8 (8)	11.2 (112)
6-8 лет	709	12.9 (129)	0.8 (8)	11.5 (115)
9-11 лет	773	13.3 (133)	0.8 (8)	12.0 (120)
12-14 лет	540	14.1 (141)	1.1 (11)	12.4 (124)
15-19 лет	836	15.1 (151)	1.0 (10)	13.5 (135)
девочки				
1 год и старше	13,749	13.2 (132)	1.1 (11)	11.4 (114)
1-2 года	858	12.0 (120)	0.8 (8)	10.8 (108)
3-5 лет	1,337	12.4 (124)	0.8 (8)	11.1 (111)
6-8 лет	675	12.8 (128)	0.8 (8)	11.5 (115)
9-11 лет	734	13.1 (131)	0.8 (8)	11.9 (119)
12-14 лет	621	13.3 (133)	1.0 (10)	11.7 (117)
15-19 лет	950	13.2 (132)	1.0 (10)	11.5 (115)

^aданные NHANES III, США, 1988-94 (5)

^bмесячные кровопотери способствуют снижению среднего уровня и 5 персентили

Таблица 2. Уровни гемоглобина у детей от рождения до 24 месяцев, при которых следует начинать обследование по поводу анемии

Возраст	Средний Hb г/дл (г/л)	-2 SD г/дл (г/л)
новорожденный (из пуповины)	16.5 (165)	13.5 (135)
1-3 дня	18.5 (185)	14.5 (145)
1 неделя	17.5 (175)	13.5 (135)
2 недели	16.5 (165)	12.5 (125)
1 месяц	14.0 (140)	10.0 (100)
2 месяца	11.5 (115)	9.0 (90)
3-6 месяцев	11.5 (115)	9.5 (95)
6-24 месяцев	12.0 (120)	10.5 (105)

Эти уровни гемоглобина определены для установления диагноза анемии и начала обследования с целью поиска причин анемии, но не являются основанием для начала лечения анемии. При выявлении низкого гемоглобина следует, не основываясь в выводах на единственном определении, его повторить перед началом диагностического поиска.

Обследование при анемии

- 1.4. Для пациентов с ХБП и анемией (независимо от возраста и стадии ХБП) в первичное обследование включаются (нет степени):

- **Анализ крови клинический (АКК), включающий концентрацию гемоглобина, индексы эритроцитов, количество и дифференциальный подсчет лейкоцитов, количество тромбоцитов.**
- **Абсолютное число ретикулоцитов**
- **Уровень ферритина сыворотки**
- **Насыщение трансферрина сыворотки (НТС)**
- **Уровни витамина В₁₂ и фолатов в сыворотке**

Обоснование

Анализ крови клинический

Клинический анализ крови дает информацию о тяжести анемии и адекватности реакции на нее костного мозга. Тяжесть анемии оценивается по гемоглобину, а не по гематокриту. Последний показатель относительно нестабилен, измерения его не стандартизованы и зависят от оборудования, его расчет автоматическим анализаторами ведется опосредованно. Не существует доказательств, поддерживающих иные рекомендации по началу оценки анемии у детей в сравнении с взрослыми.

В дополнение к концентрации гемоглобина важную информацию могут давать другие показатели клинического анализа крови. Анемия при ХБП гипопролиферативная, как правило нормохромная и нормоцитарная, то есть морфологически неотличима от анемии хронических заболеваний. Дефицит фолатов и витамина В₁₂ может привести к макроцитозу, а дефицит железа и врожденные нарушения синтеза гемоглобина (например, α или β талассемия) – к микроцитозу. Дефицит железа, особенно длительно существующий, проявляется гипохромией (низкое содержание гемоглобина в эритроците [МСН]). Макроцитоз с лейкопенией или тромбоцитопенией указывает на генерализованное нарушение гемопоэза, вызванное токсинами (например, алкоголем), нутриционными дефицитами (витамин В₁₂ и фолаты) или миелодисплазией. Требуется продолжения обследования.

Низкая эритропоэтическая активность, которая характеризует анемию при ХБП, связана с недостаточной стимуляцией эритропоэтином. Определение уровня эритропоэтина рутинно не используется для выделения недостаточности эритропоэтина из других причин анемии у пациентов с ХБП в большинстве клинических ситуаций. Измерение уровня эритропоэтина обычно не рекомендуется, поскольку эритропоэтическая пролиферативная активность наиболее просто оценивается по абсолютному числу ретикулоцитов. Отклонения в количестве и дифференциальном подсчете лейкоцитов и тромбоцитов нетипично для анемии при ХБП и требуют продолжения обследования.

Число ретикулоцитов (которое может оцениваться автоматическим анализатором) может быть высоким у пациентов с продолжающимися кровопотерями или гемолизом или низким - при гипопролиферативном эритропоэзе с анемией.

Состояние обмена железа

Имеется два важных отдельных аспекта оценки состояния обмена железа: наличие или отсутствие запасов железа и доступность железа для обеспечения эффективного эритропоэза. Уровень сывороточного ферритина – наиболее часто применяемая оценка запасов железа, «золотым стандартом» для которой остается окраска аспирата костного мозга на железо. Насыщение трансферрина (НТС – TSAT) рассчитывается по формуле ($TSAT \times 100 \div [\text{общую железосвязывающую способность сыворотки}]$) – наиболее часто используемая мера доступности железа для эритропоэза. На уровень сывороточного ферритина влияет воспаление, он является «реактантом острой фазы», поэтому его величину надо интерпретировать с осторожностью у пациентов с ХБП, особенно – диализных, у которых может присутствовать субклиническое воспаление. Сывороточный ферритин менее 30 мкг/л указывает на тяжелый дефицит железа и с высокой точностью предсказывает отсутствие запасов железа в костном мозге. Величина ферритина выше 30 мкг/л не обязательно свидетельствует о наличии нормальных или адекватных запасов железа в костном мозге. Исследования указывают, что уровень ферритина, при котором

все или почти все пациенты с ХБП имеют нормальные запасы железа в костном мозге, составляет 300 мкг/л. Даже при ферритине 100 мкг/л большинство пациентов с ХБП имеют окрашиваемые отложения железа в костном мозге. Процент гипохромных эритроцитов или содержание гемоглобина в ретикулоците можно использовать вместо или вместе с НТС и ферритином, если они доступны. Не продемонстрировано, что измерение гепсидина имеет большую ценность, чем стандартные тесты на состояние обмена железа.

Витамин В12 и фолаты

Дефицит фолатов и витамина В12 – нечастая, но важная корректируемая причина анемии, обычно сочетающейся с макроцитозом. Ограниченные данные указывают на то, что на распространенность этого дефицита менее 10% среди гемодиализных пациентов; распространенность среди пациентов с ХБП неизвестна. Тем не менее, поскольку эти дефициты легко корректируемы, а в случае с витамином В12 могут указывать на другие патологические процессы, оценка уровней фолатов и витамина В12 рассматривается обычно как стандартный компонент обследования при анемии, особенно, в присутствии макроцитоза. Дефицит фолатов лучше всего выявляется у большинства пациентов по уровню фолатов сыворотки; исследование уровня фолатов в эритроцитах можно проводить при пограничных значениях фолатов сыворотки или если есть предположение, что недавнее употребление некоторых продуктов могло скрыть дефицит фолатов при исследовании только сывороточного уровня.

Дополнительные тесты

Другие тесты, помимо указанных выше, могут быть целесообразными для отдельных пациентов в особых клинических обстоятельствах. Например, измерение С-реактивного белка высокочувствительной методикой показано при подозрении на скрытое воспаление. В некоторых странах и/или у пациентов определенных национальностей могут быть целесообразны тесты на гемоглобинопатии, паразитозы и другие редкие состояния.

Глава 2. Использование железа для лечения анемии при ХБП

2.1. Лечение препаратами железа

Исходная информация Коррекция дефицита железа пероральными или внутривенными препаратами может снизить выраженность анемии у пациентов с ХБП. Нескорректированный дефицит железа – важная причина пониженной чувствительности к терапии ЭСС. Важно выявлять дефицит железа, поскольку его коррекция может быстро компенсировать связанную с ним анемию, а исследование причин дефицита железа, которое должно последовать за его выявлением, может привести к установке важного диагноза. В отсутствие менструальных кровопотерь истощение запасов железа и его дефицит могут быть связаны с кровопотерями через желудочно-кишечный тракт. У пациентов с ХБП возможны и другие причины, например, гемодиализный пациент может страдать от повторных кровопотерь вследствие задержки крови в диализаторе и магистралах. Кроме того, у гемодиализных и других пациентов с ХБП причинами дефицита железа могут стать частый забор крови, кровопотери при хирургических процедурах (таких как создание сосудистого доступа), влияние на абсорбцию железа таких медикаментов как противоязвенные и фосфат-связывающие препараты, а также сниженная абсорбция железа вследствие воспаления. Мы рекомендуем читателям обратиться к руководствам по терапии и педиатрии для более полной информации об обследовании и оценке пациентов с известным или предполагаемым дефицитом железа. Препараты железа широко используются у пациентов с ХБП для коррекции дефицита железа, предотвращения развития дефицита при терапии ЭСС, для увеличения уровня гемоглобина у пациентов, получающих и не получающих ЭСС, и для уменьшения доз ЭСС. Применение железа адекватно, когда костно-мозговые запасы его истощены, или есть вероятность получения клинически значимого ответа со стороны эритропоэза. Разумно, однако, отказаться от терапии железом у тех пациентов, у кого маловероятно

получение значимых клинических преимуществ: отказа от гемотрансфузий, уменьшения связанной с анемией симптоматики; а также у тех, у кого риски лечения перевешивают потенциальные преимущества. Имеется относительно немного данных о долгосрочных преимуществах терапии железом - за исключением прямого влияния на уровень гемоглобина. Аналогично, мало информации и о долгосрочных побочных последствиях терапии железом, проводимой в объеме, превышающем необходимый для обеспечения адекватного запаса железа в костном мозге. Поскольку исследование аспирата костного мозга для оценки запаса железа редко выполняется в клинической практике, терапия железом, как правило, оценивается по анализам периферической крови без информации о запасах железа в костном мозге.

Следующие положения представляют рекомендации по терапии железом у пациентов с ХБП.

- 2.1.1. При назначении терапии железом следует соотносить потенциальные преимущества предотвращения или минимизации переливаний крови, терапии ЭСС и связанных с анемией симптомов - с рисками вреда для отдельных пациентов (анафилактоидные или другие острые реакции, неизвестные долгосрочные эффекты). (нет степени)**
- 2.1.2. У пациентов с ХБП и анемией, не получающих терапию железом или ЭСС мы предлагаем провести пробную терапию внутривенными препаратами железа (или 1-3 месячный курс пероральных препаратов железа у пациентов на додиализных стадиях ХБП) если (2C):**
- желательно добиться увеличения концентрации гемоглобина без начала терапии ЭСС¹ и
 - НТС (TSAT) $\leq 30\%$ и ферритин ≤ 500 нг/мл (мкг/л)
- 2.1.3. У пациентов с ХБП на терапии ЭСС, которые не получают дополнительную терапию железом мы предлагаем провести пробную терапию внутривенными препаратами железа (или 1-3 месячный курс пероральных препаратов железа у пациентов на додиализных стадиях ХБП) если (2C):**
- желательно добиться увеличения концентрации гемоглобина² или снизить дозу ЭСС³ и
 - НТС (TSAT) $\leq 30\%$ и ферритин ≤ 500 нг/мл (мкг/л)
- 2.1.4. У пациентов с додиализной стадией ХБП, которым требуется восполнение железа, выбирайте путь введения железа, основываясь на тяжести дефицита железа, наличии венозного доступа, ответе на предшествовавшую терапию пероральными препаратами, наличии побочных эффектов при лечении пероральными и внутривенными препаратами, приверженности пациента лечению и стоимости лечения. (нет степени)**
- 2.1.5. Руководствуйтесь в последующем применении препаратов железа ответом гемоглобина на проведенную терапию железом, наличием продолжающихся потерь железа, результатами тестов на запасы железа (НТС – TSAT и уровнем ферритина), концентрацией гемоглобина, ответом на терапию ЭСС и их дозой, происходящим изменением каждого параметра и клиническим состоянием пациента. (нет степени)**
- 2.1.6. Для всех детей с ХБП с анемией, не находящихся на терапии железом и ЭСС, мы рекомендуем пероральные препараты железа (или внутривенные - для пациентов на гемодиализе), если НТС (TSAT) $\leq 20\%$ и ферритин ≤ 100 нг/мл (мкг/л). (1D)**

¹ Основываясь на симптомах, общих клинических целях, включая предотвращение гемотрансфузий, улучшение связанной с анемией симптоматики и после исключения признаков активного воспаления

² В соответствии с рекомендациями 3.4.2 и 3.4.3

³ Основываясь на симптомах пациента и общих клинических целях, включая предотвращение гемотрансфузий, улучшение связанной с анемией симптоматики и после исключения активного воспаления и других причин низкой чувствительности к ЭСС

2.1.7. Для всех детей с ХБП с анемией, находящихся на терапии ЭСС и не получающих препаратов железа, мы рекомендуем пероральные препараты железа (или внутривенные - для пациентов на гемодиализе) для поддержания НТС (TSAT) >20% и ферритина >100 нг/мл (мкг/л). (1D)

Обоснование

У пациентов со связанной с ХБП анемией терапия железом направлена на обеспечение адекватных запасов железа для эритропоэза, коррекции дефицита железа и (у пациентов, получающих ЭСС) – для предотвращения его развития. Терапия железом, особенно внутривенно, способна усилить эритропоэз, поднять уровень гемоглобина у пациентов с анемией, даже если уровни НТС и ферритина не указывают на абсолютный дефицит железа, и даже тогда, когда исследования костного мозга выявляет адекватные запасы железа. Терапия железом, особенно внутривенно, стабильно обеспечивает улучшение эритропоэтического ответа на ЭСС. Для каждого отдельного пациента оптимальное соотношение между уровнем гемоглобина и дозами ЭСС и железа, при котором клинические преимущества максимальны, а потенциальные риски минимизированы, не известно. Назначение терапии железом у пациентов с ХБП затруднено относительно невысокой диагностической ценностью сывороточного ферритина и НТС в оценке дефицита железа и в предсказании ответа гемоглобина на терапию железом. Даже исследование костномозговых запасов железа, рассматриваемое как «золотой стандарт» в оценке запасов железа, не предсказывает с высокой точностью эритропоэтический ответ на терапию железом у пациентов с ХБП. Важно, чтобы краткосрочная и долгосрочная безопасность пероральных и внутривенных препаратов железа (если она известна) тщательно учитывалась при их назначении, и возможное существование еще не выявленной токсичности также принималось во внимание. У каждого пациента следует рассмотреть текущий и желательный уровни гемоглобина, дозы ЭСС и их динамику, оценить ответ гемоглобина на терапию железом, продолжающиеся кровопотери, изменения в параметрах обмена железа. Хотя наблюдательные исследования, в основном не дали убедительных доказательств значимой токсичности применяемого внутривенно железа, клинические преимущества от такого лечения также не были убедительно продемонстрированы. Однако недавние рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) у пациентов с сердечной недостаточностью (часть которых имела умеренные стадии ХБП) являются обнадеживающими.

НТС и уровень ферритина

Двумя наиболее широко применяемыми тестами для оценки состояния обмена железа являются НТС и уровень ферритина. Очень низкий уровень ферритина (<30 мкг/л) указывает на дефицит железа. За этим исключением НТС и уровень ферритина имеют ограниченную чувствительность и специфичность в предсказании запаса железа в костном мозге и эритропоэтического ответа на терапию железом у пациентов с ХБП. Их ценность еще более снижается из-за существенной вариабельности между пациентами, не связанной с состоянием обмена железа.

Доказательства в поддержку рекомендаций о конкретных уровнях НТС и ферритина, при которых следует начинать терапию железом, или которые надо рассматривать как «целевые» - ограничены, а РКИ очень мало. Не проведены клинические исследования достаточной статистической мощности или достаточной продолжительности, чтобы оценить долгосрочную безопасность, равно как и исследования, направленные на оценку клинических преимуществ, соотношения цена/эффективность и риски/преимущества для разных уровней НТС и ферритина в качестве критериев диагностики дефицита железа или основания для начала терапии железом.

Рабочая Группа стремилась рекомендовать целевые параметры обмена железа исходя из баланса диагностической чувствительности и специфичности с учетом соображений безопасности. Предшествующие клинические практические рекомендации (KDOQI 2006 и другие), в основном базировавшиеся на мнениях экспертов, указывали, что терапию

железом следует проводить в расчете на поддержание уровня ферритина выше 200 мкг/л у пациентов с ХБП 5 на гемодиализе, и выше 100 мкг/л у пациентов с ХБП 5 до диализа и на перитонеальном диализе при уровне НТС выше 20%. Указывалось также, что недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать в качестве стандартной внутривенную терапию железом при уровне ферритина выше 500 мкг/л.

Большинство пациентов с ХБП при уровне ферритина выше 100 мкг/л имеют достаточные запасы железа в костном мозге. Тем не менее, у многих из этих пациентов возрастет гемоглобин и/или снизится доза ЭСС, если провести терапию железом. Существенная доля пациентов с НТС выше 20% отвечают на терапию железом увеличением гемоглобина и/или снижением дозы ЭСС. Поэтому для пациентов с ХБП и анемией, которые не получали терапии железом, мы рекомендуем ее при НТС ниже 30% и ферритине ниже 500 мкг/л, если желательна увеличение гемоглобина, особенно – имеющее целью избежать гемотрансфузий, уменьшить связанную с анемией симптоматику и/или снизить дозу ЭСС (после учета потенциальных рисков применения железа). Безопасность дополнительной терапии железом для намеренного поддержания НТС выше 30% и ферритина выше 500 мкг/л исследована у очень небольшого числа пациентов. Мы не рекомендуем в качестве стандартной терапию железом у пациентов с НТС выше 30% и ферритином выше 500 мкг/л, поскольку, как указано выше, преимущества и риски такой тактики недостаточно исследованы. У всех пациентов, получающих железо, важно оценивать как краткосрочную, так и острую токсичность терапии и исключать наличие активной инфекции (Рекомендация 2.4) перед началом внутривенного курса железа.

Существуют очень ограниченные доказательства, которые позволили бы принять решение о конкретном верхнем пределе целевых показателей обмена железа для определения тактики его применения. Предшествующие рекомендации (KDOQI 2006 и другие) определяли уровень ферритина, при превышении которого внутривенная терапия железом, как правило, не рекомендуется – это уровень выше 500-800 мкг/л. Однако нет РКИ и очень мало других исследований, оценивающих эффективность и безопасность проведения внутривенной терапии железом для поддержания уровня ферритина выше 500-800 мкг/л. Большинство исследований ретроспективны, а несколько проспективных исследований включали малое число пациентов, были короткими, и использовали суррогатные конечные точки (уровень гемоглобина и доза ЭСС), а не значимые пациент-ориентированные, такие как риск инфекций или летальность. У большинства пациентов с НТС выше 30% и ферритином выше 500 мкг/л любые эритропоэтические ответ на терапию железом как таковую (т.е., увеличение гемоглобина и/или снижения дозы ЭСС) будет незначительным. В одном РКИ, проведенном среди пациентов с ХБП 5ГД с анемией, ферритином сыворотки 500-1200 мкг/л и НТС < 25%, пациентам была увеличена доза ЭСС на 25% и они были рандомизированы в контрольную (без терапии железом) и лечебную (1000 мг железа внутривенно) группы. Через 6 недель возрастание гемоглобина было большим в лечебной группе. Это исследование не рассматривалось в данных рекомендациях как относящееся к выбору целевого уровня ферритина или НТС отчасти потому, что включало в себя только ограниченную группу пациентов, которым была увеличена доза ЭСС. Число пациентов было также слишком малым, а длительность наблюдения слишком небольшой, чтобы оценить клиническую важность исходов или токсичность.

Высокий уровень ферритина в некоторых исследованиях был связан с более высокой летальностью, но является ли повышенный уровень ферритина маркером избыточного применения железа, а не неспецифическим реактантом острой фазы – неясно. Существуют доказательства тому, что возрастающий и высокий уровень ферритина указывает на увеличение отложений железа в печени. Клинические последствия этого не документированы, хотя такие отложения в печени могут вызывать особое беспокойство в отношении пациентов с гепатитом С. Хотя имеются некоторые данные, связывающие уровень ферритина у пациентов с гемохроматозом и отложениями железа в тканях,

неясно, в какой степени это может относиться к пациентам с ХБП и должно учитываться при определении клинической тактики у пациентов с ХБП.

Некоторые наблюдательные исследования фокусировались не на уровне сывороточного ферритина как предикторе исходов, а изучали связь между исходами и количеством полученного пациентом железа. В одном таком исследовании не было обнаружено связи двухлетней выживаемости и дозой железа, когда она не превышала 1000 мг за 6 месяцев, но летальность статистически значимо возрастала при дозах выше 1000 мг (скорректированное отношение рисков – 1,09 [95% ДИ – 1,01÷1,17] для доз 1000 – 1800 мг и 1,18 [95% ДИ – 1,09÷1,27] для доз более 1800 мг. Однако в модели, включающей учет времени измерения параметров и времени применения железа, статистически значимой связи между летальностью и дозой железа не было. В другом ретроспективном исследовании множественный анализ с коррекцией на состав пациентов и с учетом времени продемонстрировал, что дозы железа до 400 мг/месяц связаны с меньшей летальностью, чем дозы более 400 мг/мес.

Рабочей Группой был достигнут консенсус и принято положение, что дополнительную терапию железом, как правило, не следует использовать при ферритине сыворотки, постоянно превышающем 500 мкг/л. У пациентов с уровнем гемоглобина ниже желательного и ферритином выше 500 мкг/мл, получающих относительно высокие дозы ЭСС, или которым предпочтительно отменить ЭСС (например, пациентам со злокачественными опухолями), можно провести пробный курс дополнительной терапии железом (например, один курс в 1000 мг за несколько недель, который может быть при необходимости повторен) после тщательного рассмотрения потенциальной острой токсичности и долгосрочных рисков. Решение о последующем лечении следует принимать, основываясь на клиническом состоянии пациента, включая тенденции в уровнях НТС, ферритина, гемоглобина, а также на дозах ЭСС и чувствительности к ним. Уровни ферритина следует интерпретировать с осторожностью у пациентов с возможными воспалительными состояниями, поскольку ферритин в таких случаях может не отражать запасы железа и предсказывать чувствительность к терапии железом в той же мере, как при отсутствии воспаления. В отсутствие клинически очевидной инфекции или воспалительного состояния оценка уровня С-реактивного белка может указывать на присутствие скрытого воспаления, с которым может быть связан повышенный уровень ферритина и сниженная чувствительность к ЭСС.

Иные, не такие доступные, как НТС и ферритин, тесты - процент гипохромных эритроцитов, содержание гемоглобина в ретикулоцитах, уровни цинк-протопорфирина, растворимых рецепторов к трансферрину – могут применяться для оценки состояния обмена железа, но изучены меньше.

Нет доказательств тому, что более высокий уровень ферритина в 200 мкг/л является адекватной или неадекватной границей для детей с ХБП 5 на гемодиализе, равно как и для ХБП 5 на перитонеальном диализе или ХБП 5 без диализа, которые не получают терапии ЭСС.

Терапия железом

Решение о назначении конкретному пациенту терапии железом следует основывать: 1) на оценке потребности в увеличении уровня гемоглобина, например, для предотвращения гемотрансфузий или для уменьшения связанной с анемией симптоматики и 2) на оценке результатов рассмотрения потенциальных побочных эффектов терапии железом (пероральным или внутривенным), если они указывают на то, что риски определенно перевешиваются ожидаемыми выгодами от лечения. Такая дополнительная терапия может быть проведена перорально или внутривенно. Внутримышечное введение, как правило, не используется. Каждый путь введения имеет свои преимущества и недостатки. Пероральные препараты железа дешевы, доступны и не требуют венозного доступа, что особенно актуально для пациентов не на гемодиализе. Их применение не связано с серьезными побочными эффектами, но желудочно-кишечные побочные эффекты типичны

и могут ограничить приверженность к лечению. Это обстоятельство, в сочетании с переменной абсорбцией в желудочно-кишечном тракте, ограничивает эффективность пероральных препаратов железа. Внутривенные препараты снимают проблемы приверженности к лечению и эффективности коррекции дефицита железа, но требуют наличия венозного доступа и связаны с нечастыми, но серьезными побочными эффектами. Решение о предпочтительном пути введения следует основывать на тяжести анемии и дефицита железа, переносимости предшествующей терапии пероральным железом и приверженности к ней, стоимости, а также на возможности обеспечения венозного доступа без ущерба для создания гемодиализного доступа.

Для пациентов с ХБП до диализа имеются доказательства, поддерживающие преимущества в эффективности у внутривенного пути в сравнении с пероральным, хотя и небольшие: взвешенная средняя разница в уровнях гемоглобина составила 3,1 г/л. Насколько небольшое преимущество внутривенного введения у пациентов с ХБП без диализа клинически значимо, и насколько оно оправдывает небольшой риск серьезных побочных явлений и неизвестных долгосрочных последствий – неясно. Рабочая Группа достигла консенсуса и приняла положение, что четких преимуществ и предпочтений внутривенного в сравнении с пероральным путем введения железа у пациентов с ХБП до диализа, которые бы поддерживались доступными доказательствами, нет. Поэтому путь введения железа может быть как внутривенным, так и пероральным. Желание избежать венепункций и сохранить венозный доступ может у некоторых пациентов склонять решение в пользу перорального пути, особенно – при умеренном дефиците железа.

Пероральное железо назначается, как правило, в такой дозе, чтобы обеспечить поступление 200 мг элементарного железа в сутки (например, сульфат железа – 325 мг три раза в день; каждая таблетка содержит 65 мг элементарного железа). У некоторых пациентов могут быть полезны и лучше переноситься и меньшие дозы. Хотя сульфат железа легко доступен и недорог, могут использоваться и другие препараты. Не существует значимых доказательств тому, что иные пероральные препараты более эффективны или связаны с меньшим числом побочных эффектов, чем сульфат железа. Если цели дополнительной терапии железом не достигнуты за 1-3 месяца, следует рассмотреть внутривенный путь введения в соответствии с изложенными выше рекомендациями и следующим далее обсуждением.

Доказательства, поддерживающие рекомендацию внутривенного пути введения железа у пациентов с ХБП на гемодиализе, получены из РКИ и других исследований, сравнивающих внутривенные препараты с пероральными препаратами и с плацебо, сопутствующим применением ЭСС или без него. В большинстве этих исследований внутривенное введение железа приводило к большему возрастанию гемоглобина, меньшим дозам ЭСС или к тому и другому вместе. У пациентов с ХБП 5 на гемодиализе наличие внутривенного доступа и удобство применения препарата во время диализа дополнительно поддерживает внутривенный путь введения.

В предшествующих рекомендациях по анемии пациенты с ХБП 5 на перитонеальном диализе рассматривались как более близкие по своим особенностям к пациентам с ХБП до диализа, чем к пациентам с ХБП 5 на гемодиализе. Но небольшое число исследований по применению железа у пациентов с ХБП 5 на перитонеальном диализе указывают на ограниченную эффективность перорального железа и на преимущества внутривенного железа в сравнении с пероральным в отношении достигнутых уровней гемоглобина и доз ЭСС. Следовательно, этот путь введения предпочтителен у данных пациентов, хотя у каждого пациента необходимо учесть желательность сохранения венозного доступа для будущего использования.

Внутривенное введение может быть проведено одной большой дозой или повторными меньшими дозами в зависимости от конкретного используемого препарата (с учетом разных максимальных разовых доз для каждого препарата). Типичной практикой является введение в ходе начального курса примерно 1000 мг железа; курс может быть повторен,

если первоначальный курс не привел к увеличению гемоглобина и/или не позволил снизить дозу ЭСС и если НТС остается ниже 30%, а ферритин – ниже 500 мкг/л (38).

Решение о продолжении терапии железом следует принимать с учетом недавнего ответа пациента на такую терапию, состояния обмена железа (НТС и ферритин), уровня гемоглобина, чувствительности пациента к терапии ЭСС и дозы ЭСС (у пациентов, получающих ЭСС), а также продолжающихся кровопотерь, динамики каждого из этих параметров и клинического состояния пациента. Ферритин сыворотки и НТС не следует измерять, если не прошла по меньшей мере одна неделя после последнего внутривенного введения железа. Предположение об ожидаемой потребности в железе и оценка продолжающихся кровопотерь определяет продолжение использования внутривенного железа. Кровопотери, вероятно, минимальны у пациентов с ХБП без диализа и на перитонеальном диализе, но у пациентов на гемодиализе могут составлять 1-2 грамма в год в связи с процедурами гемодиализа и другими сопутствующими обстоятельствами. Таким образом, очевидная продолжающаяся потребность в любом объеме терапии железом для пациентов с ХБП до диализа и на перитонеальном диализе или потребность более 1-2 г в год для пациентов на гемодиализе требуют тщательного поиска источника активных кровопотерь. Необходимость следить за динамикой параметров обмена железа подчеркивается рассмотрением ситуации с пациентом со снижающимися уровнями ферритина и НТС, что может означать наличие желудочно-кишечных кровотечений или избыточные потери крови на сеансах диализа. Другой пример с увеличивающимися уровнями ферритина и НТС может иллюстрировать избыточность терапии железом и необходимость снизить дозу или отменить эту терапию. Наконец, увеличивающийся уровень ферритина в сочетании со снижающимися НТС и уровнем гемоглобина указывает на опосредованную воспалением ретикуло-эндотелиальную блокаду железа.

Существуют два типичных подхода к поддерживающей терапии железом у пациентов с ХБП 5 на гемодиализе: 1) периодическое восполнение запасов железа, состоящее в серии вводимых внутривенно доз, назначаемых эпизодически для восполнения запасов железа, когда тесты состояния обмена железа указывают на вероятность дефицита железа или снижаются ниже установленных целевых значений; или 2) поддерживающее лечение, состоящее в введении меньших доз через регулярные интервалы для поддержания параметров обмена железа стабильными внутри установленного диапазона с намерением предотвратить дефицит железа или снижение параметров ниже установленного диапазона. Ограниченные доказательства указывают на то, что регулярная поддерживающая терапия связана с меньшими дозами ЭСС и меньшими кумулятивными дозами железа, но этих данных недостаточно, чтобы поддержать рекомендацию в пользу какой-либо конкретной стратегии дозирования внутривенного железа у данной популяции. По природе организации лечения у пациентов с ХБП 5 на перитонеальном диализе терапия внутривенным железом часто проводится при периодических (например, ежемесячных) визитах.

В целом, изложенные выше рекомендации в отношении ферритина и НТС применимы и к детям с ХБП на терапии ЭСС. Однако не существует доказательств того, адекватным или не адекватным является более высокий порог в 200 мкг/л для детей с ХБП 5 на гемодиализе. Поэтому без изменений остались рекомендации KDOQI 2006 года о целевом уровне ферритина выше 100 мкг/л для детей с ХБП 5 как на гемодиализе, так и на перитонеальном диализе и до диализа, находящихся на терапии ЭСС.

2.2. Оценка состояния обмена железа

2.2.1. Оценивайте состояние обмена железа (НТС – TSAT и ферритин), по меньшей мере, каждые 3 месяца терапии ЭСС, а также для решения о старте или продолжении терапии железом. (нет степени)

2.2.2. Оценивайте состояние (НТС – TSAT и ферритин) чаще при начале терапии или увеличении дозы ЭСС, при наличии кровопотерь, при оценке ответа на терапию

после курса внутривенного железа и при других обстоятельствах, когда запасы железа могут истощаться. (нет степени)

Обоснование

В отсутствие клинических исследований, специально отвечающих на вопрос об оптимальной частоте оценки состояния обмена железа, и в согласии с предыдущими рекомендациями, Рабочая Группа достигла консенсуса и приняла положение о том, что у пациентов на терапии ЭСС, независимо от наличия сопутствующей терапии железом, состояние обмена железа следует оценивать не реже чем каждые три месяца. Снижение НТС и/или ферритина вероятно отражает продолжающиеся кровопотери или потребление доступных запасов железа, и может использоваться для предсказания потребности в железе в будущем или необходимости увеличить текущую дозу железа. У пациентов на пероральной терапии параметры обмена железа могут использоваться и для оценки приверженности к лечению. Возрастание НТС и/или ферритина может указывать на избыточность терапии железом и на необходимость отменить ее или снизить дозу. Возрастание уровня ферритина в сочетании со стабильным или снижающимся НТС может указывать на воспаление, инфекцию или другую клиническую ситуацию, включая реакции острой фазы, в течение которых обоснованность применения железа следует повторно оценить.

Более частое тестирование может быть обосновано при некоторых обстоятельствах, включая планируемое начало терапии ЭСС или железом, или когда увеличивается доза ЭСС. Оценка состояния обмена железа также важна, когда пациент становится менее чувствителен к терапии ЭСС.

Несмотря на отсутствие специальных данных для детей с ХБП, настоящая рекомендация применима к педиатрическим пациентам, поскольку нет оснований давать иную рекомендацию. Со времени публикации Рекомендаций KDOQI 2006 года по анемии у детей не появилось новых доказательств в отношении терапии железом у детей с ХБП. При пероральной терапии предлагается 2-6 мг/кг/день элементарного железа в 2-3 приема. В РКИ у 35 детей с ХБП 5 на гемодиализе оценивался ответ на внутривенную еженедельную терапию декстраном железа (по массе тела) или пероральную терапию 6 мг/кг/день. Только терапия декстраном привела к значимому увеличению ферритина и значимому снижению дозы ЭСС, необходимой для поддержания целевого уровня гемоглобина. В международном многоцентровом двойном слепом РКИ оценивали эффективность и безопасность двух режимов дозирования (1,5 мг/кг и 3 мг/кг) глюконата железа у детей на гемодиализе с железодефицитом, получающих терапию ЭСС. Эффективность и безопасность были сравнимы, неожиданных побочных эффектов на обеих дозах не было. Основываясь на этих исследованиях, рекомендуется начальная доза глюконата железа в 1,5 мг/кг (8 доз) для детей на гемодиализе с дефицитом железа и 1 мг/кг в неделю – без дефицита железа с последующей коррекцией дозы в соответствии с уровнем НТС и ферритина. Сахарат железа также используется у детей с ХБП, но к настоящему времени у детей не проведены РКИ. Хотя нередко дети с ХБП 5 на перитонеальном диализе и до диализа не отвечают пероральную терапию железом или плохо ее переносят, необходимость в венозном доступе часто ограничивает парентеральное применение железа.

2.3. Предупреждения в отношении терапии железом

2.3.1. При внутривенном введении начальной дозы декстрана железа мы рекомендуем (1B), а при внутривенном введении начальной дозы препарата железа не на основе декстрана мы предлагаем (2C), чтобы пациент наблюдался в течение 60 минут после инфузии; при этом должно быть доступно реанимационное оборудование и медикаменты, а также персонал, подготовленный для оценки и лечения серьезных побочных эффектов.

Обоснование

Любые формы внутривенного железа могут быть связаны с потенциально тяжелыми

острыми побочными реакциями. Наиболее тревожные симптомы – гипотония и одышка, которые в наиболее тяжелых случаях могут быть катастрофическими и спороводиться проявлениями анафилаксии. Причины реакций полностью не охарактеризованы, но могут включать иммунный механизм и/или высвобождение свободных реактивных ионов железа, индуцирующих оксидативный стресс, в циркуляцию. Механизмы острых реакций могут различаться для разных препаратов. В частности, декстран железа связывают с реакциями анафилаксии. Частота таких реакций оценивается в 0,6-0,7% леченых пациентов. Частота серьезных побочных эффектов может быть ниже при использовании низкомолекулярного декстрана в сравнении с высокомолекулярным.

Считается, что при применении не-декстрановых препаратов железа частота анафилактоидных и других серьезных и жизнеугрожающих побочных эффектов ниже, но эти данные не были четко подтверждены. Серьезные побочные реакции, включая тяжелую гипотонию происходят, хотя и нечасто, при использовании всех не-декстрановых препаратов железа. Поскольку все препараты внутривенного железа связаны с серьезными немедленными реакциями, их следует применять с осторожностью. Поскольку частота таких реакций, возможно, выше для декстрана железа, мы рекомендуем, чтобы средства реанимации и персонал, подготовленный для оценки и лечения тяжелых побочных реакций, были доступны при введении первой дозы декстрана железа. Данные для такой же рекомендации в отношении не-декстрановых препаратов железа не столь убедительны. В США введенное решением FDA (Food and Drug Administration – Управление по безопасности лекарств и пищевых продуктов) указание в инструкции по применению ферумокситола требует, чтобы пациенты наблюдались 60 минут после введения препарата. Этот совет, вероятно, является разумным и для всех внутривенных препаратов железа, включая новые препараты железа - карбомальтозу и изомальтозид. Врач, назначающий каждый препарат железа, должен быть знаком с его профилем безопасности, предупреждениями в инструкции по применению и рекомендациями по использованию, а также наблюдать пациента во время и после внутривенного введения.

2.4. Применение железа во время инфекций.

2.4.1. Избегайте внутривенного применения железа при активных системных инфекциях. (нет степени)

Железо необходимо для роста и пролиферации большинства патогенных организмов, включая бактерии, вирусы, грибы, паразитов и гельминтов, а также оказывает подавляющий эффект на иммунную систему и реакцию организма на микробы. Существуют теоретические и экспериментальные доказательства, позволяющие предположить, что применение железа может ухудшить течение инфекции, но клинические доказательства недостаточны. В экспериментальных работах перегрузка железом приводила к ухудшению контроля над инфекцией, особенно для внутриклеточных бактерий и грибов. У человека перегрузка тканей железом рассматривается как фактор риска развития некоторых инфекций и неблагоприятного течения инфекций. Данные для пациентов с ХБП противоречивы. Поскольку текущие доказательства не дают ясного ответа на вопрос, повышен ли риск инфекций у определенных групп пациентов с ХБП, и имеют ли они худшие исходы инфекций при лечении анемии препаратами железа, Рабочая Группа предлагает, чтобы внутривенные препараты железа не применялись при наличии активно текущей инфекции.

Глава 3. Использование ЭСС и других препаратов для лечения анемии при ХБП

Начало терапии ЭСС

Исходные положения Введение в клиническую практику рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) в 1980-ых было главным прорывом в лечении анемии у пациентов с ХБП. Разработка рчЭПО имела целью заместить недостаточную эндогенную продукцию ЭПО на фоне прогрессирования ХБП. Остается неясным, является ли главной причиной анемии утрата почками способности продуцировать ЭПО или, как

это стали предполагать недавно - нарушение чувствительности к кислороду.

В ранние годы применение рчЭПО рассматривалось нефрологическим сообществом как выгодная терапия для долгосрочного лечения гемодиализных пациентов, у которых гемоглобин падал до исключительно низких уровней, делая пациентов зависимыми от гемотрансфузий. Непосредственная выгода от рчЭПО для пациентов с тяжелой анемией и связанными с анемией признаками и симптомами была ясна. Уменьшение потребности в гемотрансфузиях было вторым главным преимуществом, поскольку снижало частоту передачи с кровью вирусных заболеваний (таких как гепатиты В и С), уменьшало аллосенсибилизацию (приводившую к длительному ожиданию трансплантации, невозможности ее проведения или частым отторжениям), а также уменьшало выраженность трансфузионного гемосидероза.

После введения рчЭПО в клиническую практику его применение было ограничено поначалу лишь самыми тяжелыми формами анемии. Постепенно его применение распространилось на большинство диализных пациентов с анемией, а затем и на пациентов с ХБП 4-5 в тех странах, где высокая цена рчЭПО не ограничивала число пациентов, подходящих для лечения.

Целевые значения гемоглобина прогрессивно возрастали, часто - до диапазона нормальных значений. Идея о том, что анемия должна быть полностью скорректирована, базировалась на патофизиологических соображениях, а также на демонстрации в многочисленных наблюдательных исследованиях обратной связи между уровнем гемоглобина (вплоть до нормальных значений) и промежуточными исходами (такими как левожелудочковая гипертрофия), и такими значимыми пациент-ориентированными исходами как сердечно-сосудистые события, частота госпитализаций и смерть. Известно, что недавнее исследование также продемонстрировало, что пациенты с ХБП 5 на гемодиализе, самостоятельно поддерживающие уровень гемоглобина выше 120 г/л, не имели повышенного риска смерти. Однако выведенное из эпидемиологических исследований предположение, что анемия подлежит полной коррекции, не было подтверждено в исследовании Normal Hematocrit Study среди пациентов с ХБП на гемодиализе, и в нескольких недавних РКИ, выполненных на больших когортах пациентов с ХБП.

У пациентов с ХБП на диализе гемоглобин обычно падает ниже 80 г/л, если анемию не лечить, тогда как для пациента с ХБП до диализа типичны более высокие уровни гемоглобина до тех пор, пока пациент не приближается к диализу или если он не имеет дополнительных причин для анемии. Решение о назначении ЭСС следует основывать на доказательствах, полученных в РКИ. Однако имеется существенная разнородность в исследованиях, проведенных для оценки терапии ЭСС, особенно - в отношении классификации пациентов, дизайна исследований, исходных и целевых значений гемоглобина, оцениваемых клинических исходов и определения клинически значимых улучшений.

Оцениваемые исходы в РКИ по анемии включают в себя летальность, сердечно-сосудистые и почечные конечные точки, безопасность, качество жизни, переливание крови и стоимость лечения. Параметры качества жизни особенно важны для пациентов с ХБП 5 на диализе, и для некоторых больных могут быть важнее сердечно-сосудистых событий или летальности, поскольку эти пациенты имеют относительно короткий срок ожидаемой жизни, а симптомы, относящиеся к анемии (слабость, сниженная физическая активность), проявляются часто и могут вести к ограничению жизнедеятельности. Однако качество жизни, равно как и клиническую значимость выявленных изменений, крайне трудно оценить количественно. Более того, если изменения в качестве жизни не оцениваются в строгих условиях двойного слепого контроля, достоверность этих измерений остается под вопросом. Важным является избегать трансфузий, как отмечено ранее.

Рекомендации лечить или не лечить анемию у пациентов с ХБП, также действительны для

пациентов с ХБП 4-5 с функционирующим трансплантатом. Известно, что переливания крови могут увеличить риски аллореактивности и эпизодов отторжения после трансплантации почки. Кроме того, недавнее РКИ продемонстрировало, что ранняя коррекция анемии ЭСС после трансплантации замедляет прогрессирование нефропатии трансплантата, хотя влияние этой терапии на значимые исходы в данной популяции остаются неизвестными.

3.1. Исключите все корректируемые причины анемии (включая дефицит железа и состояние воспаления) до начала терапии ЭСС. (нет степени)

Обоснование

После выявления анемии у пациента с ХБП все корректируемые причины анемии следует устранить перед рассмотрением вопроса о терапии ЭСС. В первую очередь эта рекомендация основывается на наблюдениях, что терапия железом, проведенная пациенту с доказанным дефицитом железа или со сниженной доступностью железа («функциональный дефицит железа»), обычно ведет к увеличению уровня гемоглобина (см. главу 2). Однако и коррекция других дефицитов также может облегчить течение анемии. У пациентов с воспалительными заболеваниями, включая бактериальные и вирусные инфекции, коррекция воспалительного статуса часто приводит к увеличению гемоглобина.

Имеются несколько причин, по которым следует активно искать корректируемые причины анемии помимо дефицита эритропоэтина. Как и в любом болезненном состоянии, патологические условия, которые можно исправить, следует скорректировать с самого начала. Например, терапия ЭСС едва ли будет полностью эффективна в отношении увеличения гемоглобина, пока тяжелая системная бактериальная инфекция или тяжелый вторичный гиперпаратиреоз не будут адекватно пролечены. Когда несколько различных факторов вносят свой вклад в анемию при ХБП, даже если главная причина – нарушение синтеза эритропоэтина (ЭПО) почками, адекватная медицинская помощь требует коррекции всех лежащих в основе причин.

3.2. При назначении и продолжении терапии ЭСС мы рекомендуем соотносить потенциальные преимущества уменьшения частоты переливаний крови и связанных с анемией симптомов с рисками вреда для отдельных пациентов (инсульт, утрата сосудистого доступа, гипертензия). (1В)

Обоснование

Лечение тяжелой анемии

Объективные доказательства, поддерживающие коррекцию анемии при гемоглобине ниже 90 г/л вполне твердые, так как преимущества, связанные с отказом от гемотрансфузий, и существенное улучшение качества жизни клинически значимы. Однако безопасность терапии ЭСС при тяжелой анемии не была оценена в больших плацебо-контролируемых исследованиях.

Canadian Erythropoietin Study Group сообщила о РКИ в группе 110 пациентов с ХБП 5 на гемодиализе в 1990. ЭСС применяли у пациентов с гемоглобином ниже 90 г/л; пациенты были рандомизированы: плацебо, целевой гемоглобин 95-110 г/л и целевой гемоглобин больше 110 г/л. Исходный уровень гемоглобина составлял 70 г/л, а потребность в гемотрансфузиях составляла 7 переливаний в год. После 8 недель лечения 58% (N=23/40) пациентов в группе плацебо потребовали переливания крови и только 2.5% (N=1/40) – в группе с целевым гемоглобином 95-110 г/л. После 6 месяцев лечения отмечено значимое уменьшение в слабости, улучшение физической функции в тесте 6-ти минутной ходьбы в группе с низким целевым гемоглобином в сравнении с группой плацебо. Различий между группами с низким и высоким целевым гемоглобином отмечено не было. Существенное улучшение этих параметров было также отмечено в открытом РКИ, в котором участвовали только 83 пациента с ХБП до диализа с гемоглобином менее 100 г/л.

Лечение умеренной анемии

Имеется несколько больших РКИ по терапии ЭСС, где исходный гемоглобин был более

100 г/л. В пяти из этих исследований полная коррекция анемии сравнивалась с частичной коррекцией, а в одном – с плацебо. Двойной слепой дизайн необходим, чтобы точно оценить субъективные или управляемые клиницистами конечные точки, особенно – качество жизни, начало диализа, потребность в гемотрансфузиях. Известно, что только 3 из 6 исследований были двойными слепыми - Normal Hematocrit Study, опубликованное в 1998 году, Canada-Europe Study, опубликованное в 2005г., и TREAT – 2009 года. Исследования Scandinavian Study, CREATE и CHOIR были открытыми.

Исследование Besarab и соавт. в США было первым из серии РКИ, посеявших серьезные сомнения в справедливости предположения, что следует достигать полной коррекции анемии у большинства пациентов. Когорта в 1233 превалентных пациентов с симптомной сердечной недостаточностью или ишемической болезнью сердца была рандомизирована в группы полной и частичной коррекции анемии ЭПО-альфа. Фактически были достигнуты уровни гематокрита в 31 и 40%, соответственно. В группе с нормализацией гематокрита было 183 смерти и 19 инфарктов миокарда, всего - 202 первичных события; в группе частичной коррекции - 164 события (150 смертей, 14 инфарктов миокарда). Относительный риск первичной конечной точки составил 1,3 (95% ДИ - 0,9-1,9), что не удовлетворяло заранее установленному критерию статистической значимости (несмотря на то, что номинально $p=0,03$) после коррекции для промежуточного анализа. Исследование было остановлено, когда доказательство проверяемой гипотезы стало маловероятным, а тестируемое вмешательство приводило к неблагоприятным последствиям: у 39% пациентов произошли тромбозы сосудистого доступа в лечебной группе против 29% - в контрольной ($p=0,001$).

В Канадско-европейском исследовании Parfrey и соавт. среди 596 инцидентных гемодиализных пациентов без симптомов сердечной патологии (18% - с диабетической нефропатией) проверялась гипотеза о том, что полная коррекция анемии ЭПО-альфа в группе с целевым уровнем гемоглобина 135-145 г/л, в сравнении с группой частичной коррекции анемии (95-115 г/л) имеет преимущество во влиянии на объем и индекс массы левого желудочка. Фактически достигнутыми уровнями гемоглобина были 131 и 108 г/л, соответственно. В течение двухлетнего наблюдения не было различий в объеме и индексе массы левого желудочка между группами. Известно, что у пациентов с полной коррекцией анемии достоверно чаще развивался инсульт (вторичная конечная точка). Однако абсолютное число случаев инсульта было малым. Как следовало ожидать, пациенты группы полной коррекции получили значимо меньшее число трансфузий, однако величина этого эффекта была умеренной: хотя 9% пациентов из лечебной группы получили гемотрансфузии в сравнении с 19% в контрольной группе ($p=0,004$) за два года, частота трансфузий составила 0,3 против 0,7 на пациента в год, соответственно ($p<0,0001$).

Целью исследования CREATE Drueke и соавт. было продемонстрировать преимущество полной коррекции анемии в отношении сердечно-сосудистых событий в сравнении с частичной коррекцией при помощи терапии ЭСС, начатой ранее конечной стадии болезни почек. В этом исследовании 603 пациента с ХБП 3-5 (20% - с диабетом) были рандомизированы в группы с целевым гемоглобином 130-150 г/л или 105-115 г/л, достигаемым использованием ЭПО-бета. Фактически достигнутые уровни гемоглобина составили 135 г/л и 113 г/л, соответственно. Потребность в диализе возникла у статистически значимо большего числа пациентов из группы высокого гемоглобина. Однако скорость падения СКФ в двух группах за трехлетний период наблюдения не различалась. У пациентов из группы высокого гемоглобина наблюдалось статистически значимое улучшение в нескольких доменах шкалы качества жизни, включая физическое функционирование и витальность, однако, эти результаты нужно интерпретировать с осторожностью, поскольку исследование было открытым.

Наконец, в международном исследовании с дарбэпоэтином альфа у пациентов со вторым типом сахарного диабета и ХБП (TREAT) Pfeiffer и соавт изучали сердечно-сосудистые и

почечные исходы у 4038 пациентов с ХБП 3-4. Отметим, что это исследование было намного крупнее всех остальных и имело наилучший дизайн – плацебо-контролируемое и двойное слепое. Пациенты получали или дарбэпоэтин для достижения целевого гемоглобина в 130 г/л, или плацебо (но с назначением дарбэпоэтина при уровне гемоглобина ниже 90 г/л). Достигнутый гемоглобин составил 125 г/л и 106 г/л, соответственно. Медиана длительности наблюдения – 29 месяцев. Не было различий в двух первичных конечных точках: составная конечная точка (1 первичная) – смерть или сердечно-сосудистое событие и составная конечная точка (2 первичная) – смерть или развитие конечной стадии болезни почек. Отношение рисков по первому исходу составило 1,05 (95% ДИ – 0,94-1,17) и по второму – 1,06 (95% ДИ – 0,96-1,19). Однако отмечен существенно повышенный риск инсульта – 1,92 (95% ДИ – 1,38-2,68), хотя абсолютный риск был умеренным – 5% пациентов с инсультом в лечебной группе против 2,6% - в группе плацебо. Относительное возрастание риска инсульта было схожим у пациентов с инсультом в анамнезе – и без него. В результате, абсолютный риск инсульта был существенен для 11% пациентов с инсультом в анамнезе: 12% в лечебной группе против 4% в группе плацебо. Венозные тромбозы встречались значимо чаще в группе с высоким гемоглобином (2%), чем в группе плацебо (1,1%; $p=0,02$). Информация о том, что нормализация гемоглобина с помощью дарбэпоэтина может быть опасной у пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе, поступила после *post-hoc* анализа: 14/188 (7,4%) пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе умерли от рака в группе дарбэпоэтина, против 1/160 (0,6%) – в группе плацебо ($p=0,002$). Статистически значимое улучшение по шкале FACT-fatigue отмечено на 26 неделе в пользу группы дарбэпоэтина, хотя клиническое значение этого было невелико: 55% пациентов в лечебной группе имели клинически важное улучшение в сравнении с 49% в группе плацебо. Гемотрансфузии назначались относительно часто, и чаще использовались в плацебо группе (25%) в сравнении с группой высокого гемоглобина (15%). Соотношение вред/выгода в исследовании составила: 1 инсульт на 5 предотвращенных трансфузий благодаря высокому гемоглобину. В большой подгруппе пациентов TREAT оценено качество жизни на протяжении 97 недель при помощи опросников FACT-fatigue, SF-36 и EQ-5D. В сравнении с плацебо дарбэпоэтин обеспечил постоянное, но небольшое уменьшение слабости и улучшение при общей оценке качества жизни, но не в физическом функционировании. Перенесенный за этот период инсульт оказывал существенное негативное влияние (увеличивалась слабость, ухудшалось физическое функционирование).

Мета-анализы

Оценка использования ЭСС при ХБП в рамках мета-анализа проблематична из-за разнородности включенных групп пациентов, различий в качестве и дизайне выполненных РКИ и определений конечных точек. Кроме того, соединение укрупненных данных из отчетов о результатах РКИ для создания общей базы данных для мета-анализа также является ограничением, поскольку предпочтительны были бы индивидуальные данные пациентов. В наиболее свежем мета-анализе сделано заключение, что более высокий уровень гемоглобина повышает риск инсульта (относительный риск [OR] 1,51, 95% ДИ 1,03-2,21), гипертензии (OR 1,67, 95% ДИ 1,31-2,12) и тромбоза (OR 1,33; 95% ДИ 1,16-1,53), а также может увеличивать риск смерти (OR 1,09; 95% ДИ 0,99-1,2), серьезных сердечно-сосудистых событий (OR 1,15, 95% ДИ 0,98-1,33) или терминальной ХПН (OR 1,08; 95% ДИ 0,97-1,20). По нашему мнению, из-за разнородности состава пациентов и вмешательств в разных исследованиях, включенных в мета-анализ, большего доверия заслуживают результаты очень крупного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования TREAT, чем результаты мета-анализа в тех вопросах, где эти результаты различаются: в исследовании TREAT не выявлено разницы между группой высокого гемоглобина (дарбэпоэтина) и низкого гемоглобина (плацебо) в отношении двух первичных составных конечных точек (смерть или сердечно-сосудистое событие; смерть

или почечное событие).

Существующий мета-анализ исходов в отношении качества жизни дополнительно отягощен включением данных из открытых исследований, использованием различных инструментов для оценки качества жизни, различиями в дизайне разных РКИ, неполной информацией о том, что в некоторых исследованиях а priori были избраны специфические домены в качестве исходов исследования, а также различиями в определении клинически значимого улучшения по доменам качества жизни. Результаты двух систематических обзоров, опубликованных недавно, позволяют предположить, что улучшение параметров качества жизни максимально в диапазоне уровней гемоглобина 100-120 г/л. Обзор посвященный додиализным пациентам сфокусирован на шкалах физического функционирования, а обзор по диализным пациентам – на шкале физического функционирования и мета-анализе переносимости физических нагрузок.

3.3. Мы рекомендуем использовать ЭСС в большой осторожностью (если использовать вообще) у пациентов с ХБП и активным злокачественными новообразованиями (особенно, если ожидаемый исход – излечение) (1B), у пациентов с инсультом в анамнезе (1B) или злокачественными опухолями в анамнезе. (2C)

Обоснование

Рекомендации Американского Общества Клинической Онкологии и Американского Общества Гематологии предлагают использовать терапию ЭСС с большой осторожностью у пациентов с активной злокачественной опухолью, особенно, если ожидаемым исходом является излечение. Эта рекомендация для пациентов с ХБП поддерживается post hoc анализом данных TREAT, который продемонстрировал значимо более высокую летальность от рака у леченых дарбэпоэтином пациентов в сравнении с группой плацебо, среди имевших в анамнезе онкологические заболевания.

Относительный риск инсульта у леченых дарбэпоэтином пациентов в исследовании TREAT, был одинаков для пациентов, перенесших в прошлом инсульт, и не переносившем его. Однако абсолютный риск инсульта для всей группы пациентов TREAT был значительно выше у пациентов, перенесших инсульт в прошлом, тогда как абсолютный риск инсульта за 29 месяцев наблюдения в группе высокого гемоглобина/дарбэпоэтина был особенно высоким среди пациентов, перенесших инсульт ранее - 8% против 1% среди пациентов, не переносивших инсульт.

3.4.

3.4.1. У взрослых пациентов с ХБП без диализа при концентрации гемоглобина ≥ 100 г/л мы предлагаем не начинать терапию ЭСС. (2D)

3.4.2. У взрослых пациентов с ХБП без диализа при концентрации гемоглобина < 100 г/л мы предлагаем индивидуализировать решение о начале терапии ЭСС на основании скорости снижения гемоглобина, предшествовавшем ответе на терапию железом, риска потребности в трансфузиях, рисков, связанных с терапией ЭСС, и наличия симптомов, относящихся к анемии. (2C)

3.4.3. У пациентов с ХБП5 на диализе мы предлагаем, чтобы терапия ЭСС использовалась для предотвращения падения гемоглобина ниже 90 г/л с началом терапии ЭСС при концентрации гемоглобина 90 и 100 г/л. (2B)

3.4.4. Обоснована индивидуализация терапии, поскольку у некоторых пациентов может улучшиться качество жизни при более высоком гемоглобине, и терапия ЭСС может быть начата при гемоглобине выше 100 г/л. (нет степени)

3.4.5. Для всех детей с ХБП мы предлагаем, чтобы выбор концентрации гемоглобина, при котором начинается терапия ЭСС у каждого пациента, основывался бы на рассмотрении потенциальных преимуществ (например, улучшение качества жизни, посещение школы/успеваемость, предотвращение гемотрансфузий) и потенциальных рисков. (2D)

Обоснование

Исследование TREAT продемонстрировало, что у взрослых пациентов до диализа рандомизация в группу высокого гемоглобина на терапии дарбэпоэтином связана с неблагоприятными последствиями. В группе плацебо с разрешенным «спасительным» лечением дарбэпоэтином, когда уровень гемоглобина падал ниже 90 г/л, медиана достигнутого уровня гемоглобина составила 106 г/л, несмотря на то, что большинство пациентов не получали дарбэпоэтин или получали минимальную дозу.

Не существует убедительных доказательств тому, что активное увеличение уровня гемоглобина до нормальных значений ведет к демонстрируемым преимуществам у взрослых пациентов с ХБП 3-5. Более того, Рабочая Группа не убеждена, что когда уровень гемоглобина у додиализных пациентов падает ниже 100г/л, у всех из них следует начинать терапию ЭСС, особенно, если скорость снижения гемоглобина мала. Предлагается, что решение, начинать ли у пациентов до диализа терапию ЭСС при снижении гемоглобина в диапазоне 90-100 г/л следует принимать индивидуально, на основе оценки риска гемотрансфузий и наличия связанных с анемией симптомов, особенно учитывая то, что некоторые пациенты могут находиться под большим риском потребности в гемотрансфузиях, а некоторые – более подвержены симптомам и признакам, связанным с анемией.

Могут, однако, существовать группы взрослых пациентов с ХБП 3-5 как до диализа, так и на диализе, у которых неразумно позволять уровню гемоглобина опускаться ниже 100 г/л, особенно – у пожилых пациентов, более склонных к развитию симптомов и признаков, связанных с анемией, а также более склонных к потребности в гемотрансфузиях.

Более того, физическая и умственная работоспособность и качество жизни могут серьезно страдать при выраженной анемии. РКИ, проведенные при регистрации ЭПО-альфа для лечения анемии у диализных пациентов, продемонстрировали, что терапия ЭСС у пациентов с гемоглобином менее 100 г/л с целевым гемоглобином 100-120 г/л улучшала оцениваемое пациентом физическое функционирование. Вопрос об уровне гемоглобина, выше которого дальнейшего улучшения этих показателей происходить не будет, остался неразрешенным, особенно у додиализных пациентов без диабета и пациентов на диализе с диабетом и без него.

У детей с ХБП и анемией не проведены РКИ по влиянию применения ЭСС на значимые исходы. Следовательно, любые предположения о целевом уровне гемоглобина для этой подгруппы могут основываться на результатах, полученных во взрослой популяции или на клиническом опыте в педиатрии. В отсутствие специфических доказательств в педиатрии верхний и нижний уровень целевого гемоглобина остается основанным на мнении экспертов. Существует ряд факторов, специфических для детей, которые делают необоснованной попытку опираться только на доказательства, полученные у взрослых: вариабельность нормальных значений уровня гемоглобина и параметров качества жизни у детей; отличия от взрослых, связанные с ростом, развитием, психологическими особенностями. Существуют ограниченные данные в пользу того, что дети с ХБП и уровнем гемоглобина ниже 99 г/л имеют повышенный риск смерти, развития левожелудочковой гипертрофии, и снижения физической работоспособности в сравнении с теми, у кого гемоглобин выше 99 г/л. Когда гематокрит рассматривался как непрерывная величина, он был прямо связан с параметрами здоровья и физического функционирования, оцениваемыми в опросниках по качеству жизни.

3.5. Поддерживающая терапия ЭСС

3.5.1. В целом мы предлагаем не использовать ЭСС для поддержания концентрации гемоглобина выше 115 г/л у взрослых пациентов с ХБП. (2С)

3.5.2. Индивидуализация терапии будет необходима, поскольку у некоторых пациентов может улучшаться качество жизни при концентрациях гемоглобина выше 115 г/л, и они будут готовы принять риски. (нет степени)

Обоснование

Предложение установить верхний предел уровня гемоглобина у пациентов с ХБП в

целом не выше 115 г/л базируется на интерпретации объединенных результатов недавних крупных РКИ, указывающей на то, что при более высоких уровнях гемоглобина вреда может быть больше, чем пользы. Известно, что в обновлениях KDOQI по анемии 2006 уже устанавливалась рекомендация ограничить верхний уровень целевого диапазона уровнем 120 г/л и не превышать уровень в 130 г/л. Нынешнее предложение не превышать, в целом, уровня в 115 г/л сформулировано под влиянием того факта, что таким был верхний предел уровня гемоглобина в контрольных группах крупных РКИ; не существует данных в пользу какого-либо целевого уровня гемоглобина в диапазоне 115-130 г/л; более высокие целевые уровни связаны с неблагоприятными исходами.

Рабочая Группа установила, что некоторые пациенты выигрывают в качестве жизни при уровнях гемоглобина более 115 г/л. Это мнение поддерживается разнородностью данных по качеству жизни в крупных РКИ: в двойном слепом Канадско-Европейском исследовании и в открытом исследовании CREATE при высоком уровне гемоглобина наблюдалось статистически значимое улучшение по некоторым доменам качества жизни, которое могло быть и клинически значимым. В двойном слепом исследовании TREAT выгода от высокого уровня гемоглобина в отношении качества жизни была умеренной, а в открытом исследовании CHOIR преимуществ не было получено.

Поскольку все пациенты с ХБП в исследовании TREAT имели сахарный диабет, не исключено, что выгоды в качестве жизни труднее достичь в этой популяции в сравнении с теми пациентами, которые не страдают сахарным диабетом.

Увеличение уровня гемоглобина выше 115 г/л - до значения 130 г/л - может быть обосновано у отдельных пациентов с тенденцией к значительным кровопотерям, поскольку такое увеличение приводит к меньшей потребности в гемотрансфузиях, что показано в 8 РКИ.

Очевидно, увеличение уровня гемоглобина выше 115 г/л (до 130 г/л) должно быть сопоставлено с возможным возрастанием вреда. Эта перспектива должна быть четко объяснена каждому пациенту, который желает получить возможные преимущества от более полной коррекции анемии.

3.6. Мы рекомендуем, чтобы у всех взрослых пациентов ЭСС не использовались для намеренного увеличения концентрации гемоглобина выше 130 г/л. (1A)

Обоснование

Твердая рекомендация не стремиться к повышению гемоглобина выше 130 г/л основывается на интерпретации объединенных результатов недавних крупных РКИ, выявивших больше вреда, чем пользы, при более высоком уровне гемоглобина в сравнении с более низкими, включая увеличение риска инсульта, гипертензии и тромбоза сосудистого доступа у гемодиализных пациентов. TREAT не выявил значимых различий в частоте серьезных сердечно-сосудистых или почечных событий при сравнении групп коррекции анемии darbepoэтином и плацебо. Тем самым, повышенный риск почечных событий, выявленный в исследовании CREATE, и сердечно-сосудистых событий, выявленный в исследовании CHOIR, не нашел подтверждения в намного более крупном исследовании TREAT.

Исключение в отношении рекомендации не превышать уровень гемоглобина в 130 г/л можно сделать для пациентов с сопутствующей патологией, сопровождающейся обычно повышенными уровнями гемоглобина (например, сердечно-сосудистая патология, сопровождаемая цианозом)

3.7. У всех детей с ХБП, получающих ЭСС, мы предлагаем, чтобы целевая концентрация гемоглобина находилась в диапазоне 110-120 г/л. (2D)

Обоснование

Как отмечалось выше, наблюдательные исследования среди детей связывают более высокий гемоглобин с лучшей выживаемостью и/или повышенной способностью к физической активности. Более того, недавнее ретроспективное исследование North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) выявило повышенный

риск госпитализации у детей с ХБП и с низким гемоглобином в сравнении с нормальным. Однако недавний опыт с взрослой популяцией предостерегает от экстраполяции результатов наблюдательных исследований на заключения по значимым исходам. Как сказано ранее, прямая экстраполяция результатов проведенных на взрослых исследований на детскую популяцию представляется необоснованной, принимая во внимание различия в причинах ХБП, влияние возраста на рост и развитие, а также воздействие сопутствующей патологии на исходы.

3.8. Дозирование ЭСС

3.8.1. Мы рекомендуем определять начальную дозу ЭСС, основываясь на концентрации гемоглобина, массе тела и клинической ситуации. (1D)

3.8.2. Мы рекомендуем, чтобы коррекция дозы ЭСС основывалась на концентрации гемоглобина, скорости изменения концентрации гемоглобина, текущей дозе ЭСС и клинической ситуации. (1B)

3.8.3. Мы предлагаем при необходимости понизить концентрацию гемоглобина отдавать предпочтение снижению дозы ЭСС, а не его полной отмене. (2C)

3.8.4. Оцените повторно дозу ЭСС, если (нет степени):

- **пациент испытывает побочные эффекты ЭСС**
- **у пациента имеется острое или прогрессирующее заболевание, которое может снизить чувствительность к ЭСС (смотри Рекомендации 3.13.1 – 3.13.2)**

Обоснование

Положения о начале терапии ЭСС, коррекции дозы ЭСС и частоте ее изменений остались схожими с таковыми в Рекомендациях KDOQI по анемии 2006 года. В целом задачей начальной терапии ЭСС является нарастание уровня гемоглобина в диапазоне от 10 до 20 г/л за месяц. Это согласуется с данными исследований по коррекции связанной с ХБП анемии, где начальная скорость увеличения уровня гемоглобина составляла от 7 до 25 г/л за первые 4 недели. Однако нарастания выше 20 г/л за 4 недели следует избегать.

Скорость увеличения зависит от индивидуальной чувствительности к ЭСС. Более низкая чувствительность связана с женским полом, сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, признаками железодефицита и воспаления, а также с избытком массы тела. Ответ также зависит от начальной дозы, частоты и пути применения препарата. Зависимость от частоты применения относится к эпоэтинам альфа и бета, дарбэпоэтину, но не к CERA (continuous erythropoietin receptor activator продолжительный активатор рецепторов эритропоэтина - [methoxypolyethylene glycol-epoetin-beta]). Когда более 20 лет назад ЭСС были введены в клиническую практику, в первые три месяца после начала терапии у пациентов с тяжелой анемией часто регистрировалась артериальная гипертензия и в редких случаях – судороги. Возможно, хотя и не доказано, что это происходило из-за слишком быстрого увеличения уровня гемоглобина.

Начальными дозами ЭПО-альфа и ЭПО-бета обычно являются 20-50 МЕ/кг массы тела три раза в неделю. Дарбэпоэтин-альфа обычно начинают с дозы 0,45 мкг/кг массы тела один раз в неделю подкожно (п/к) или внутривенно (в/в), или 0,75 мкг/кг массы тела один раз в две недели п/к. Доза CERA стартует с 0,6 мкг/кг массы тела каждые две недели п/к или в/в для додиализных и диализных пациентов, соответственно, или 1,2 мкг/кг массы тела п/к каждые 4 недели для додиализных пациентов. При более высоком уровне гемоглобина требуется меньшая начальная доза, за исключением CERA, для которого начальная доза не меняется. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией, тромбозом и судорогами в анамнезе следует снижать начальную дозу. Недельную дозу ЭПО-альфа и ЭПО-бета можно в дальнейшем увеличивать каждые 4 недели на 3х20 МЕ/кг, если увеличение гемоглобина недостаточное. Увеличение дозы не должно происходить чаще раза в месяц. Если уровень гемоглобина увеличивается и приближается к 115 г/л, дозу ЭПО следует уменьшить примерно на 25%. Если гемоглобин продолжает подниматься, терапию следует временно приостановить до тех пор, пока гемоглобин не начнет снижаться, в этот момент терапию следует возобновить в дозе примерно на 25%

ниже предыдущей дозы. Альтернативно, можно просто повторить определение гемоглобина с коротким интервалом (например, недельным) и интерпретировать любые дальнейшие изменения, особенно, с учетом числа ретикулоцитов и его динамики – перед рассмотрением назначения дозы. Если уровень гемоглобина вырос более чем на 10 г/л за две недели, дозу ЭПО следует снизить на 25%. Смотри рекомендации 3.13.1 – 3.15.2 в отношении снижения чувствительности к ЭСС и утраты ответа на.

Коррекция дозы может потребоваться при достижении целевого уровня гемоглобина. Учтите, что в клинической практике достигнутый гемоглобин может легко повышаться и понижаться, отклоняясь от оптимального диапазона. Требуется осторожная адаптация доз. В целом, коррекция дозы проводится только после 4 недель от начала терапии ЭПО. Частота коррекции дозы должна определяться скоростью увеличения уровня гемоглобина на начальном этапе лечения, стабильностью уровня гемоглобина в поддерживающую фазу и частотой измерения уровня гемоглобина. Минимальный интервал между коррекциями дозы в амбулаторных условиях обычно составляет две недели, поскольку эффект от изменения дозы не будет замечен за более короткий период. Дозу ЭСС следует снижать, а не обязательно приостанавливать лечение если требуется понижение уровня гемоглобина. Приостановление терапии ЭСС, особенно на длительный промежуток времени, может привести к отсроченному снижению уровня гемоглобина ниже целевого диапазона. Такое снижение может запустить периодические колебания уровня гемоглобина в диапазонах выше и ниже целевого. Продемонстрировано, что вариабельность гемоглобина явилась независимым предиктором в большой популяции гемодиализных пациентов в США, хотя это наблюдение не нашло подтверждения в большой европейской когорте гемодиализных пациентов.

Каждый раз, когда пациент с ХБП госпитализируется, лечащему врачу следует оценить потребность пациента в ЭСС. Сопутствующие заболевания, такие как тяжелые инфекции и послеоперационный статус, могут значимо изменить чувствительность к терапии ЭСС. В случае тяжелой анемии и значимо сниженного ответа на ЭСС гемотрансфузии могут оказаться предпочтительнее применения ЭСС или увеличения доз ЭСС.

3.9. Способы применения ЭСС

3.9.1. У пациентов с ХБП5 на гемодиализе, гемофильтрации или гемодиафильтрации мы предлагаем внутривенный или подкожный путь введения ЭСС. (2С)

3.9.2. У пациентов с ХБП без диализа и с ХБП5 на перитонеальном диализе мы предлагаем подкожный путь введения ЭСС. (2С)

Обоснование

Как отмечено в Рекомендациях KDOQI 2006, путь введения ЭСС следует выбирать исходя из стадии ХБП, условий оказания помощи, соображений эффективности и используемого класса ЭСС. У пациентов с ХБП 5, получающих интермиттирующий гемодиализ или гемодиафильтрацию, возможен как подкожный, так и внутривенный путь введения. В амбулаторных условиях у пациентов с ХБП 3-5 и на перитонеальном диализе подкожный путь введения остается единственным подходящим. Для короткодействующих ЭСС эффективность подкожного введения у гемодиализных пациентов, возможно выше, чем внутривенного, как показано в крупном многоцентровом РКИ. Для долгодействующих ЭСС эффективность подкожного и внутривенного введения представляется эквивалентной при исследованных частотах дозирования. Более того, гемодиализные пациенты предпочитают внутривенный путь введения ЭСС, поскольку подкожное введение может быть болезненным.

Частота применения

3.10. Мы предлагаем определять частоту применения ЭСС, основываясь на стадии ХБП, условиях лечения, рассмотрении эффективности, переносимости, предпочтений пациента и типа ЭСС. (2С)

Обоснование

Частота применения ЭСС определяется по соображениям эффективности, удобства и комфорта. Максимальная эффективность достигается при частоте, специфичной для каждого класса ЭСС. Например, у гемодиализного пациента, получавшего подкожно или внутривенно короткодействующие ЭСС, эффективность ЭПО-альфа снизится при переходе от частоты в 3 раза в неделю на введение один раз в неделю, и снизится еще больше при переходе на введение раз в две недели. Среди долгодействующих препаратов дарбэпоэтин-альфа проявляет максимальную эффективность при введении раз в две недели, а метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин-бета (CERA) – каждые четыре недели. При переводе пациентов с короткодействующих препаратов на долгодействующие следует учитывать различия во времени полужизни. Для сравнения, перевод с трехразового введения в неделю ЭПО-альфа на дарбэпоэтин-альфа, вводимый раз в месяц, приведет к снижению частоты инъекций, необходимых для поддержания уровня гемоглобина в приемлемом диапазоне.

При переводе пациента с одного ЭСС на другое требуется учитывать фармакокинетические и фармакодинамические характеристики нового препарата. Производители предоставляют порядок перевода пациентов с ЭПО-альфа или бета на дарбэпоэтин-альфа или CERA. Обратите внимание, что отношение эквивалентных доз эпоэтина и дарбэпоэтина нелинейно.

При использовании различных типов ЭСС (биоаналоги, которые получили одобрение официальными регуляторными органами, такими как FDA или EMEA) необходимо принимать во внимание лицензионную информацию, предоставляемую компанией.

Тип ЭСС

3.10.1. Мы рекомендуем выбирать ЭСС, основываясь на балансе информации по фармакодинамике, безопасности, данных по клиническим исходам, стоимости и доступности. (1D)

3.10.2. Мы предлагаем использовать только ЭСС, одобренные независимым регуляторным агентством. Среди «копийных» образцов ЭСС следует использовать только истинные биоаналоги. (2D)

Обоснование

Как отмечено выше, в выборе короткодействующих или долгодействующих ЭСС необходимо принимать во внимание ряд различных аспектов, охватывающих пациент-ориентированные вопросы и специфические для страны условия. В настоящее время не существует доказательств тому, что какой-то конкретный препарат превосходит другие в отношении исходов для пациента, за одним историческим исключением - когда 10-20 лет назад временно возросла частота опосредованной антителами парциальной красноклеточной аплазии (ПККА – PRCA), что было связано с подкожным применением ЭПО-альфа в виде препарата, доступного в Европе, но не в США. Общее мнение членов Рабочей Группы состоит в том, что вероятность различий в клинических исходах между разными препаратами низка, хотя и не существует строгих доказательств, поддерживающих это мнение.

В настоящее время ряд разных типов короткодействующих и долгодействующих ЭСС доступен в мире, включая оригинальные препараты, биоаналоги и «копийные» ЭСС, которые не подвергались строгой научной оценке, поскольку узаконены регуляторными органами до подтверждения. Их доступность и цена варьируют между странами. Истинные биоаналоги, по определению Европейского Агентства по лекарственным препаратам (EMA), не идентичны оригинальному продукту, но они прошли минимальное число регистрационных исследований по «эквивалентности», подтверждающих, что они «не хуже» препаратов сравнения, чтобы получить маркетинговую авторизацию в Европе. В других странах вне Европы продаются некоторые «копийные» ЭСС, которые могли не пройти такого же строгого тестирования. Поскольку безопасность пациента – одна из наиболее важных характеристик препарата, только биоаналоги, принятые независимыми регуляторными агентствами, следует использовать для лечения пациентов.

Исследование и коррекция причин невозможности достичь или поддержать намеченную концентрацию гемоглобина

3.11. Частота мониторинга

3.11.1. В начальной фазе терапии ЭСС измеряйте концентрацию гемоглобина по меньшей мере ежемесячно. (нет степени)

3.11.2. У пациентов с ХБП без диализа в поддерживающей фазе измеряйте концентрацию гемоглобина по меньшей мере каждые три месяца. (нет степени)

3.11.3. У пациентов с ХБП5 на диализе в поддерживающей фазе измеряйте концентрацию гемоглобина по меньшей мере ежемесячно. (нет степени)

Обоснование

Начальная фаза. Предложение определять уровень гемоглобина по меньшей мере ежемесячно у пациентов, начинающих терапию ЭСС, направлено на получение достаточной информации для безопасного достижения и поддержания желательного уровня гемоглобина в соответствии с обычной практикой. Минимальный интервал между коррекциями дозы ЭСС определен в 2 недели, поскольку эффект от большинства изменений дозы не будет замечен за более короткий срок. Соображения о коррекции дозы основываются на предполагаемом уровне гемоглобина при следующем определении. Поскольку точность прогноза (экстраполяции) возрастает с увеличением включенных в анализ точек, частота определения гемоглобина, вероятно, является важной детерминантой точности в коррекции дозы. Однако доказательства этому положению – не прямые. В нескольких РКИ рандомизировали гемодиализных пациентов, находившихся в целевом диапазоне гемоглобина, в группы с изменением частоты введения ЭСС, класса ЭСС, или по обоим параметрам. Еженедельный контроль уровня гемоглобина и коррекция дозы ЭСС каждые две недели приводили к стабильным уровням гемоглобина в ранний период после рандомизации. Напротив, полумесячное мониторирование уровня гемоглобина и необходимая коррекция доз 1 раз в месяц требовала от 6 до 9 месяцев после рандомизации, чтобы стабилизировать уровень гемоглобина, но средний уровень гемоглобина в этой группе оставался в целевом диапазоне.

Поддерживающая фаза. В рамках рекомендованной частоты мониторинга уровня гемоглобина и коррекции доз такие факторы, как нестабильный или неадекватно высокий или низкий уровень гемоглобина, лечение гемодиализом склоняют в пользу более коротких интервалов. Напротив, стабильный уровень гемоглобина в пределах целевого диапазона, лечение перитонеальным диализом или додиализная стадия ХБП, и возможность минимизации использования лабораторных ресурсов - склоняют к удлинению интервалов для долгодействующих ЭСС, таких как дарбэпоэтин. На частоту коррекции дозы не влияет длительность действия препарата: в течение 8-недельного еженедельного мониторинга уровня гемоглобина примерно одинаковое количество пациентов, получавших или короткодействующие ЭСС трижды в неделю, или дарбэпоэтин один раз в неделю, требовали коррекции дозы (44 и 49%, соответственно).

3.12. Исходно пониженная чувствительность к ЭСС

3.12.1. Рассматривайте пациента как имеющего пониженную чувствительность к ЭСС, если концентрация гемоглобина не увеличилась за месяц терапии ЭСС в соответствующей массе тела дозе. (нет степени)

3.12.2. У пациентов с пониженной чувствительностью к ЭСС мы предлагаем избегать повторных увеличений доз выше двойной начальной скорректированной по массе тела дозы. (нет степени)

3.13. Приобретенная пониженная чувствительность к ЭСС

3.13.1. Рассматривайте пациента как имеющего приобретенную пониженную чувствительность к ЭСС, если после лечения стабильной дозой ЭСС для поддержания гемоглобина потребовалось два увеличения дозы до 50% сверх той, на которой концентрация гемоглобина была стабильной. (нет степени)

3.13.2. У пациентов с приобретенной пониженной чувствительностью к ЭСС мы предлагаем избегать повторных увеличений доз более чем в два раза по сравнению с той, на которой был достигнут стабильный эффект. (2D)

3.14. Коррекция низкой чувствительности к ЭСС

3.14.1. Обследуйте пациентов с исходной или приобретенной низкой чувствительностью и проведите коррекцию ее специфических причин. (нет степени)

3.14.2. Для пациентов, у которых пониженная чувствительность к ЭСС сохраняется после устранения корректируемых причин, мы предлагаем индивидуализацию терапии в соответствии с относительными рисками и преимуществами (2D):

- **снижения концентрации гемоглобина**
- **продолжения ЭСС, если это требуется для поддержания концентрации гемоглобина, с тщательным рассмотрением требуемых доз**
- **гемотрансфузий**

Обоснование

Относительная резистентность к эффекту ЭЭС – общая проблема в лечении анемии у пациентов с ХБП, остающаяся предметом неизменного интереса, особенно с тех пор, как было продемонстрировано, что сниженная чувствительность к ЭСС является наиболее значимым предиктором сердечно-сосудистых событий и летальности. Недавно по данным исследования TREAT был оценен начальный ответ на две дозы (рассчитанных по массе тела) дарбэпоэтина за две недели у 1842 пациентов с ХБП и диабетом. Пациенты со слабым ответом (нижняя квартиль пациентов, имевших <2% рост гемоглобина через месяц), характеризовались большей частотой сердечно-сосудистых событий (скорректированное отношение рисков 1,41, 95% ДИ 1,12-1,78) в сравнении с пациентами с лучшим ответом. Хотя это различие могло быть обусловлено сопутствующей патологией у пациентов со сниженной чувствительностью, не исключено, что высокие дозы ЭСС, используемые у данных пациентов, могли быть токсичны. Хотя и не протестированное эмпирически *само по себе*, определение начальной сниженной чувствительности, согласованное Рабочей Группой, выведено из вторичного анализа исследования TREAT. Поскольку рост гемоглобина менее 2% укладывается в индивидуальную вариабельность гемоглобина, эта величина обозначена как «без ответа». Определение начальной сниженной чувствительности основывается на принятых в настоящее время начальных дозах, описанных в Рекомендациях 3.8.1-3.8.4. Отметим, что рассчитанные по массе тела дозы при внутривенном и подкожном введении не различаются для дарбэпоэтина, но разнятся для ЭПО-альфа.

Если используются более низкие чем в TREAT начальные дозы, необходимо учитывать это в установлении диагноза сниженной чувствительности. Например, в США в настоящее время инструкция рекомендует начальную дозу дарбэпоэтина-альфа 0,45 мкг/кг на 4 недели – значительно ниже, чем в исследовании TREAT или в Европе (0,45 мкг/кг в неделю или 0,75 мкг/кг на 2 недели). Если используются такие низкие стартовые дозы, следует считать допустимыми повторные увеличения дозы до достижения двойной дозы от использованной в TREAT.

Хотя разделение между начальной сниженной чувствительностью к ЭСС и приобретенным частичной или полной утратой ответа на ЭСС у пациентов с уже леченой стабильной анемией представляется несколько искусственным, такое разделение по мнению Рабочей Группы полезно в клинической практике.

В исследовании Normal Hematocrit Study группы как с высоким, так и с низким гемоглобином демонстрировали обратную зависимость между достигнутым гемоглобином и первичным исходом (смерть или инфаркт миокарда). Это согласуется с идеей, что не достигшие целевого гемоглобина пациенты не смогли сделать этого из-за наличия сопутствующей патологии, которая препятствовала достижению цели. Таким образом, сниженная чувствительность могла быть маркером неблагоприятных исходов,

хотя не может быть исключена и возможность токсичности высоких доз ЭСС, использовавшихся у пациентов со сниженным ответом. Подобная предвзятость в оценке дозы продемонстрирована в NEMO STUDY. В этом РКИ пациенты были рандомизированы в группы с высокой и низкой дозой диализа, измеренной по Kt/V; и продемонстрирована обратная связь между достигнутым Kt/V и летальностью. Интерпретация состояла в том, что у пациентов с сопутствующей патологией невозможно было достичь более высокого Kt/V, и коморбидность предрасполагала этих пациентов к более ранней смерти.

Такой же подход, как и с дарбэпоэтином, можно применить и к раннему ответу на короткодействующие ЭСС, но нельзя – к более длительно действующим средствам, таким как CERA. В этом случае адекватной будет оценка чувствительности к терапии через два месяца. Ранняя сниженная чувствительность или последующее ее развитие у пациентов с ХБП с ранее стабильными уровнями гемоглобина требует интенсивного поиска потенциально корректируемых факторов, которые могли бы быть причиной. К сожалению, за исключением дефицита железа, существует очень немного факторов, вовлеченных в снижение чувствительности к ЭСС, которые легко исправить; они представлены в Таблице 3. Если выявляются другие факторы, их следует также корректировать. Хотя большинство нарушений, связанных со сниженной чувствительностью, вполне очевидны, таких пациентов нужно обследовать и на онкологическую и гематологическую патологию – гематологические и не-гематологические опухоли, а также такие состояния, как талассемия, серповидноклеточная анемия и анемия, связанная с другими хроническими болезнями. Частный случай – миелодиспластический синдром. Если при этой патологии анемия и отвечает на ЭСС, то это происходит медленнее. Тогда одного месяца будет недостаточно, чтобы установить диагноз сниженной чувствительности. Более того, пациентам с миелодиспластическим синдромом может потребоваться большая доза. Наконец, ПККА требует специального рассмотрения (смотри 3.17.1-3.17.3). Подтверждение утраты чувствительности к ЭСС может потребовать более длительного наблюдения в некоторых случаях. Отметим, что сниженный ответ (в начальной фазе или в последующем) часто является преходящим состоянием. Полная утрата чувствительности – исключительное редкое явление. Пациентов со сниженной чувствительностью следует периодически проверять на уровень чувствительности, в том числе – после исправления корректируемых условий.

Важно отметить, что потребности в дозе ЭСС могут существенно различаться для взрослых и детей. Данные из регистра NAPRTCS указывают, что дети младшего возраста требуют более высоких доз ЭСС, чем взрослые: 275- 350 МЕ/кг/неделю для младенцев и 200-250 МЕ/кг/неделю для остальных детей. Другой ретроспективный анализ данных по гемодиализным пациентам показал, что для поддержания уровня гемоглобина дети и подростки требуют больших абсолютных доз ЭСС, чем взрослые, несмотря на меньшую среднюю массу тела у детей. К сожалению, не проведено РКИ для установления адекватного дозирования ЭСС у детей. Требуются дальнейшие исследования для создания рекомендаций по дозированию ЭСС у детей, особенно – для младенцев и детей младшего возраста.

Возможно, более высокие дозы ЭСС, особенно в сочетании с достижением высоких уровней гемоглобина, обладают токсичностью, что позволяет предположить, хотя и не доказывают, недавние post-hoc анализы крупных исследований по ЭСС. Следовательно, в целом, наращивания доз ЭСС следует избегать. Предложение Рабочей Группы по исходной и приобретенной сниженной чувствительности к ЭСС состоит в том, что максимальная доза не должны превышать четырехкратную адекватную начальную дозу, рассчитанную по массе тела.

Таблица 3. Потенциально корректируемые и некорректируемые факторы, вовлеченные в развитие анемии при ХБП в дополнение к дефициту ЭПО

Легко корректируемые	потенциально корректируемые	некорректируемые
Абсолютный дефицит железа Дефицит В12 / фолатов Гипотиреоз Ингибиторы АПФ Неподатливость лечению	Инфекция/воспаление Недодиализ Гемолиз Кровотечения Гиперпаратиреоз ПККА Опухоли Белково-энергетическая недостаточность	Гемоглобинопатии Патология костного мозга
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ПККА – парциальная красно-клеточная анемия		

Таблица 4. Практические подходы к лечению при сниженной чувствительности к ЭСС

Тест	Находки и действия
Оценить податливость	Если низкая, попытаться улучшить (при самостоятельном введении ЭСС)
Число ретикулоцитов	Если >130 000/мкл, искать кровопотери (эндоскопия, колоноскопия)
уровень В12, фолатов	Если низкие, восполнить
обмен железа	Если низкие, восполнить, исключить гемолиз
уровень ПТГ	Если повышенный, корректировать гиперпаратиреоз
уровень СРБ	Если повышенный, найти и лечить инфекцию и воспаление
Недодиализ	Повысить эффективность диализа
терапия иАПФ/БРА	Рассмотреть снижение дозы или отмену
Биопсия костного мозга	Воздействия в соответствии с выявленным диагнозом: дискразия, инфильтрация, фиброз
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, СРБ – С-реактивный белок, ПТГ – паратиреоидный гормон	

Таблицы 3 и 4 помогут в клинической практике диагностировать и скорректировать причину сниженной чувствительности к ЭСС. Пациентам, у которых все корректируемые причины исправлены в максимально возможной степени, но недостаточная чувствительность сохраняется, можно осторожно продолжить терапию ЭСС, увеличивая дозу до четырехкратной начальной дозы для предотвращения или лечения связанных с анемией симптомов и признаков. В терапии следует принимать во внимание толерантность к анемии каждого пациента, потенциальные преимущества и риски, связанные с увеличением гемоглобина только за счет высоких доз ЭСС.

Принимая во внимание непропорционально высокие летальность и морбидность среди популяции пациентов со сниженной чувствительностью, и дополнительные расходы на терапию ЭСС, порождаемые сниженной чувствительностью, требуются дальнейшие исследования по поиску причин ее и методов коррекции.

3.15. Дополнительная терапия

3.15.1. Мы не рекомендуем использование андрогенов в качестве дополнительной терапии. (1B)

3.15.2. Мы предлагаем не использовать дополнения к терапии, включая витамин С, витамин D, витамин Е, фолиевую кислоту, L-карнитин и пентоксифиллин. (2D)

Обоснование

Предложено несколько дополнительных методов лечения анемии, как с целью ограничить использование более дорогих ЭСС, так и для повышения чувствительности к ЭСС.

Андрогены. Использование андрогенов для лечения анемии было предложено задолго до того, как рчЭПО стал доступен в клинической практике. Андрогены регулярно использовались во многих центрах для лечения анемии, несмотря на необходимость внутримышечных инъекций и ряд побочных эффектов, включая акне, вирилизацию, приапизм, нарушение функции печени, боли в месте инъекций и риск развития гепатита и

гепатоцеллюлярной карциномы. Три РКИ тестировавшие применение андрогенов вместе с ЭСС у гемодиализных пациентов были небольшими и короткими. Рекомендованные уровни гемоглобина не были достигнуты, и в двух из трех исследований дозы ЭСС были ниже обычных для текущей практики. Исследования не включали пациентов со сниженной чувствительностью, поэтому эффект андрогенов на сниженную чувствительность к ЭСС неизвестен. Риски терапии андрогенами и их неопределенные выгоды в отношении влияния на уровень гемоглобина и на клинические исходы свидетельствуют против их использования в качестве дополнительной терапии к ЭСС.

Витамин С. Сообщалось, что витамин С увеличивает высвобождение железа из ферритина и ретикуло-эндотелиальной системы и увеличивает потребление железа в ходе синтеза гема. Недавний мета-анализ использования витамина С у гемодиализных пациентов и недавнее небольшое РКИ показали, что витамин С может привести к большему нарастанию гемоглобина и может уменьшить использование ЭСС. В семи исследованиях пациенты имели, как правило, дефицит железа, и в трех исследованиях отмечалась сниженная чувствительность к ЭСС (различные определения). Однако число включенных в исследования пациентов было недостаточным, чтобы сделать выводы о безопасности. Таким образом, долгосрочная безопасность внутривенного введения аскорбиновой кислоты остается неподтвержденной, равно как и обоснованность беспокойства о вторичном оксалоze.

Не существует убедительных данных в отношении других потенциальных дополнительных средств, включая витамин D, витамин «Е», фолиевую кислоту, L-карнитин и пентоксифиллин. Несколько единичных сообщений, малые серии случаев и нерандомизированные исследования, преимущественно у гемодиализных пациентов, опубликованы, но не предоставляют достаточных доказательств, на которых могла бы основываться Рекомендация. Будущие РКИ, очевидно, нужны для оценки роли дополнительной терапии к ЭСС.

3.16. Обследование при парциальной красно-клеточной аплазии (ПККА)

3.16.1. Обследуйте пациента на предмет возможной опосредованной антителами ПККА, если у пациента, получавшего лечение ЭСС более 8 недель развивается следующее состояние (нет степени):

- **внезапно снижается концентрация гемоглобина со скоростью 5-10 г/л за неделю ИЛИ требуется 1-2 гемотрансфузии в неделю И**
- **число тромбоцитов и лейкоцитов в норме И**
- **абсолютное число ретикулоцитов менее 10 000/мкл**

3.16.2. Мы рекомендуем остановить терапию ЭСС у пациента с опосредованной антителами ПККА. (1A)

3.16.3. Мы рекомендуем использовать пегинесатид для лечения пациентов с опосредованной антителами ПККА. (1B)

Обоснование

Очень редко у пациентов, получающих терапию ЭСС, вырабатываются нейтрализующие антитела к ЭСС и к эндогенному ЭПО. В результате развивается опосредованная антителами парциальная красно-клеточная аплазия (ПККА) – синдром, характеризующийся внезапным развитием тяжелой, зависимой от гемотрансфузий анемии. Быстрое выявление, адекватная оценка и неотложное вмешательство может быть эффективно в ограничении последствий этого жизнеугрожающего состояния. Опосредованная антителами ПККА, хотя и редкая у пациентов, получающих ЭСС, привлекла к себе экстренное внимание после 1998 года. Между 1989 и 1998 годами три сообщения описывали развитие ПККА у небольшого числа пациентов с ХБП, получавших ЭСС. Сообщения о ПККА резко участились в 1998 году и достигли пика в 2002 году. Эти сообщения касались подкожного применения препарата ЭПО-альфа, не доступного в США. После изъятия этого препарата с рынка частота новых случаев снизилась до уровня перед 1989 годом. Изолированные случаи ПККА наблюдались и при применении других

ЭСС. Вне этого исторического эпизода частота новых случаев ПККА составляет 0,5/10000 пациенто-лет лечения. Опосредованная антителами ПККА, связанная с внутривенным введением ЭСС редка, и известна лишь по единичным сообщениям.

Рекомендации, основанные на мнении экспертов, опубликованы в качестве руководства для ведения и лечения пациентов с подозрением на опосредованную антителами ПККА. Две главные отличительные особенности опосредованной антителами ПККА – снижение уровня гемоглобина со скоростью примерно 40 г/л за месяц и снижение числа циркулирующих ретикулоцитов ниже 10000/мкл. Биопсия костного мозга характеризуется уменьшением числа или отсутствием эритробластов. Окончательный диагноз устанавливается на основании обнаружения нейтрализующих антител к эритропоэтину. Следует также искать и исключить признаки парвовирусной инфекции – другой причины ПККА.

После установления диагноза опосредованной антителами ПККА следует немедленно прекратить лечение ЭСС, с которым связывается аплазия, и не возобновлять терапию тем же или другим основанным на эритропоэтине средством. Иммуносупрессивная терапия может ускорить исчезновение антител у пациентов с индуцированной ЭПО ПККА, и позволить эндогенному эритропоэтину восстановиться до исходных уровней. В ретроспективном исследовании среди 47 пациентов, перенесших ПККА при терапии ЭПО (преимущественно, Эпрексом), 29 из 37 получавших иммуносупрессивную терапию выздоровели, в то время как не выздоровел никто из 9 пациентов, не получавших иммуносупрессивную терапию. Возобновление терапии ЭПО или дарбэпоэтином-альфа может привести к повторной индукции образования антител. Сообщалось об анафилактикоидных реакциях после повторных инъекций эпоэтина или дарбэпоэтина-альфа у пациентов с ПККА. Новый подход к лечению этого состояния с использованием синтетического пептидного агониста рецепторов к эритропоэтину (пегинесатид) продемонстрировал обнадеживающие результаты, его преимущество состоит и в возможности избежать иммуносупрессивной терапии.

Появление опосредованной антителами ПККА у пациентов, леченых рекомбинантными эпоэтинами, подчеркивает необходимость полного клинического документирования и постмаркетингового наблюдения за всеми новыми ЭСС и биоаналогами, равно как и за всеми находящимися в терапевтическом использовании рекомбинантными белками.

Если принимается решение лечить пациента пегинесатидом, его можно начать в дозе 0,05-0,075 мг/кг массы тела подкожными инъекциями один раз в четыре недели. В последующем доза требует коррекции для достижения целевого гемоглобина.

Глава 4. Переливание эритроцитов в лечении анемии при ХБП

Использование переливания эритроцитов при хронической анемии

Возможными вариантами лечения анемии при ХБП являются терапия ЭСС или повторные гемотрансфузии. Выбор между этими опциями зависит от их относительных преимуществ и вреда, которые варьируют между разными пациентами. Например, пациент с инсультом в анамнезе имеет наибольший абсолютный риск связанного с ЭСС инсульта, а повторнорождавшая женщина имеет наибольший риск аллосенсибилизации при гемотрансфузиях. Хотя клиническое значение аллосенсибилизации оспаривается, она может задержать или снизить вероятность пересадки почки в будущем.

- 4.1.1. При лечении хронической анемии мы рекомендуем избегать, где возможно, переливания эритроцитов для минимизации общих рисков, связанных с их использованием. (1B)**
- 4.1.2. У пациентов, подходящих для трансплантации, мы особенно рекомендуем избегать, где возможно, переливания эритроцитов для минимизации риска аллосенсибилизации. (1C)**
- 4.2.**

4.2.1. Мы предлагаем считать, что при лечении хронической анемии выгода от переливания эритроцитов может превысить риски у пациентов, у которых (2С):

- терапия ЭСС неэффективна (например, гемоглобинопатия, недостаточность костно-мозгового кроветворения, резистентность ЭСС)
- риски терапии ЭСС могут превысить выгоды (например, предшествовавшее или существующее злокачественное новообразование, инсульт в анамнезе)

4.2.2. Мы предлагаем, чтобы решение о проведении гемотрансфузии основывалось бы не на произвольно выбранном критическом уровне гемоглобина, а определялось бы появлением симптомов, вызванных анемией (2С).

Обоснование

Как и для любого другого лечения, использование переливания эритроцитов следует рассматривать с учетом баланса потенциальных выгод и вреда. Первичной выгодой является поддержание способности крови переносить кислород и улучшать связанную с анемией симптоматику. Отрицательные последствия суммированы в Таблицах 5 и 6 и обсуждаются ниже. Этот баланс следует также рассматривать параллельно с балансом позитивных и негативных эффектов при проведении терапии ЭСС, которая является альтернативным гемотрансфузиям лечением анемии. Преимущества и риски лечения ЭСС обсуждены в главе 3. Кратко, первые включают в себя улучшение связанной с анемией симптоматики и снижение потребности в гемотрансфузиях; а наиболее важные вторые – увеличение риска инсульта, тромбозмболических осложнений и прогрессирования или рецидива опухолей. При выборе между этими двумя видами терапии следует учитывать индивидуальные характеристики пациента, влияющие на преимущества и риски каждого лечения: инсульт в анамнезе, предшествующая или текущая опухоль, которые ставят пациента, получающего ЭСС, под более высокий абсолютный риск двух этих проблем. Напротив, пациенты – потенциальные кандидаты на трансплантацию почек имеют наибольший риск трансфузий в смысле аллосенсибилизации, хотя клиническая значимость сенсибилизации оспаривается. Пациенты, ранее перенесшие трансплантацию и повторнорожавшие женщины, вероятно, имеют наибольший абсолютный риск аллосенсибилизации.

Вопрос, связанный с предыдущим: когда следует принимать решение о лечении пациента ЭСС или гемотрансфузиями? Решения несколько различаются для двух типов лечения, поскольку ЭСС могут применяться для того, чтобы предотвратить гемотрансфузии, и – следовательно – до того, как встанет вопрос о гемотрансфузии, то есть, в профилактических целях. Далее, величина потенциального риска гемотрансфузий (например, инфекций) и некоторые преимущества от применения ЭСС (например, предотвращение гемотрансфузий) зависят от избранного критического уровня гемоглобина для назначения трансфузий. Если порог высокий (например, гемотрансфузия откладывается до развития тяжелых симптомов анемии или до достижения очень низкого гемоглобина), риски, связанные с гемотрансфузией будут низкими, и преимущества от терапии ЭСС в предотвращении трансфузий будут небольшими. К сожалению, не достигнуто консенсуса в отношении того, когда показана трансфузия, хотя хорошо известно, что частота переливаний крови значительно возрастает при падении гемоглобина ниже 100 г/л; неясно, отражает ли это просто сложившуюся практику или реальную клиническую необходимость. Следующие исследования представляют частоту гемотрансфузий у диализных и додиализных пациентов с ХБП. Исследование, проведенное Canadian Erythropoietin Study Group в 1990 году, включало 118 гемодиализных пациентов с гемоглобином ниже 90 г/л, 49 из которых (42%) описаны как «зависимые от трансфузий». Среднее число трансфузий составило 7 за предыдущие 12 месяцев. Эти пациенты были рандомизированы на 6 месяцев в группу плацебо и в группы ЭПО с целевым гемоглобином 95-110 г/л и 115-130 г/л. За 8 недель 23 пациента в группе плацебо получили трансфузии, но только по одному пациенту – в группах ЭПО (в связи с желудочно-кишечным кровотечением и последующим хирургическим

вмешательством). Позднее в исследовании TREAT, опубликованном в 2009 году, 4038 пациентов с диабетом и додиализной ХБП и анемией (гемоглобин менее 110 г/л) были рандомизированы на две группы – получающие дарбэпоэтин-альфа с целевым гемоглобином 130 г/л или плацебо с добавлением «спасительной» терапии дарбэпоэтином при снижении гемоглобина < 90 г/л. За время наблюдения (с медианой в 29 месяцев) 297/2012 (15%) пациентов, рандомизированных в группу дарбэпоэтина, и 496/2026 (24%) пациента из группы плацебо получили гемотрансфузии (отношение рисков 0,56, 95% ДИ 0,49-0,65, P<0,001).

Мы предлагаем, чтобы решение, проводить ли пациенту с не острой анемией, связанной с ХБП, гемотрансфузию, следует основывать не на произвольно выбранном критическом уровне гемоглобина, а на появлении симптомов и признаков, вызванных анемией. Мы осознаем, что симптомы, такие как одышка и слабость, неспецифичны, и связанные с анемией симптомы могут развиваться при различных уровнях гемоглобина.

Риски гемотрансфузий

Риски, связанные с гемотрансфузией, включают в себя ошибки при переливании, перегрузку жидкостью, токсичность цитрата (метаболический алкалоз и гипокальциемия), гипотермию, коагулопатию, иммунологически-опосредованные трансфузионные реакции, включая связанное с трансфузией острое легочное повреждение (transfusion-related acute lung injury - TRALI) и перегрузку железом; все осложнения редки (Таблица 5). Трансмиссивные инфекции, хотя и редкие, представляют особую опасность, и этот риск варьирует между странами (Таблица 6). Эти осложнения подробно описаны ранее. Важность сенсibilизации по HLA некоторыми авторами оспаривается и детально обсуждается ниже.

Таблица 5. Оценка риска, связанного с трансфузиями (в расчете на число трансфузий)

Побочный эффект	Оценка риска *
<i>Иммунные</i>	
Реакция трансплантат против хозяина (ТПХ)	необычно
Уртикарная сыпь и другие кожные реакции	1 на 50-100
Лихорадка	1 на 300
Связанное с трансфузией острое повреждение легких	1 на 5000
Гемолитическая реакция	1 на 6000
Анафилактоидная реакция	1 на 20 000 – 50 000
Фатальный гемолиз	1 на 1 000 000
Иммуномодуляция	неизвестно
<i>Другие</i>	
Переливание иногруппной крови	1 на 14 000 – 19 000
* данные по США, адаптировано из Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. Lancet 2007; 370: 415-426 (212) с разрешения Elsevier; <i>доступ</i> http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)61197-0/fulltext	

Таблица 6. Частота связанных с трансфузией инфекций в расчете на число трансфузий

Потенциальные риски, связанные с трансфузиями	Частота осложнений*
Гепатит В	1 на 282 000 -357 000 ^a
Вирус West Nile	1 на 350 000 ^b
Смерть от бактериального сепсиса	1 на 1 000 000 ^b
Гепатит С	1 на 1 149 000
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	1 на 1 467 000
* - данные по США а) данные Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. (213) б) данные Rawn J (214)	

Сенсибилизация по HLA

Оценка риска сенсибилизации после переливаний крови менялась со временем, возможно, хотя бы отчасти, из-за изменения практики гемотрансфузий и использования более точных методов измерения аллосенсибилизации.

В начале 1980-ых Opelz с соавт. изучали риск сенсибилизации у 737 гемодиализных пациентов, из которых 331 были прослежены проспективно. Примерно 90% всех гемотрансфузий проводилось в виде эритроцитарной массы, а антитела измерялись в лимфоцитарном тесте цитотоксичности. В целом, у 28% проспективно прослеженных пациентов появились HLA антитела. Из них у 18% развилась реактивность к 10-50% образцов панели, у 7% - к 50-90% образцов панели и у <3% пациентов – к >90% панели после гемотрансфузий в количестве до 20 процедур. Среди мужчин 90% остались «неотвечающими» (<10% панели), а 10% продемонстрировали реакцию на 10-50% панели. Напротив, после 10 трансфузий только 60% женщин остались «неотвечающими», 11% демонстрировали реакцию на 10-50% панели, 23% - 51-90% реактивность и 6% - >90% реактивность. Эти данные дают основание предположить, что основным фактором сенсибилизации, следующей за переливанием эритроцитов, являются предшествовавшие беременности и трансплантации. Мужчины имеют значительно меньший риск сенсибилизации по HLA после гемотрансфузий, чем женщины, а повторнорожавшие женщины – значительно больший риск, чем нерожавшие. Однако недавние данные из отчета USRDS за 2010 год опровергают это предположение, демонстрируя, что получавшие трансфузии мужчины также находятся под повышенным риском.

Исследования двух последних десятилетий показывают, что риск сенсибилизации в результате гемотрансфузий явно ниже, чем сообщалось ранее – от 2% до 21%. Возможное, хотя и противоречивое объяснение снижению риска сенсибилизации состоит в том, что переливание эритроцитов в последние годы менее иммуногенно благодаря меньшему содержанию лейкоцитов, достигаемому широким использованием фильтров по крови.

Другие ориентировочные заключения по предшествующим исследованиям включают в себя: а) отмытые эритроциты не представляются менее иммуногенными, чем неотмытые; б) не продемонстрировано устойчивого снижения сенсибилизации после донор-специфичных и совместимых по HLA-DR трансфузий; в некоторых исследованиях (хотя и не во всех – большее число трансфузий связывалось с большим риском сенсибилизации).

Тем не менее, недавние данные USRDS указывают, что риск сенсибилизации в связи с переливаниями крови существен. Например, пациенты, получавшие трансфузии, имели риск >80% реакции на панели в 2,38 раза больший, чем не получавшие.

Интересно, в этом анализе риск высокой сенсибилизации ко времени трансплантации был выше у мужчин, чем у женщин.

Эффект переливания обедненной лейкоцитами крови на сенсибилизацию

Хотя лейкоциты могут вносить вклад, если не служить причиной ряда побочных последствий гемотрансфузий, включая иммунологически-опосредованные эффекты, передачу инфекционных заболеваний, повреждения, связанные с реперфузией, обеднение крови лейкоцитами не снижает сенсибилизацию у ранее трансплантированных пациентов или у потенциальных будущих реципиентов почки. Одно недавнее исследование продемонстрировало, что у мужчин, ожидающих первой трансплантации, в четыре раза повышается риск появления HLA антител при наличии трансфузий в анамнезе в сравнении с не получавшими переливание крови. Таким образом, гемотрансфузии при использовании методов обеднения крови лейкоцитами продолжают представлять собой значимый риск в развитии сенсибилизации. Возможным объяснением этих данных служит факт, что число HLA молекул, представляемых эритроцитами и лейкоцитами сопоставимо.

Связь между сенсибилизацией и задержкой в трансплантации органов.

По данным USRDS 2010 года, среднее время ожидания трансплантации в интервале 1981-2008 у пациентов, получавших гемотрансфузии, было на 2 месяца дольше, чем у не

получавших. Более выраженная реакция на панелях, вследствие ли переливания крови или по другим причинам, связана с более длительным ожиданием совместимого органа и может вовсе исключить трансплантацию для некоторых пациентов. Пациенты без сенсibilизации (0% реакции на панели) имели наименьшее время ожидания трансплантации (медиана – 2,5 года в 2005 году); при реакции в 1-19% и 20-79% время ожидания составило 2,0 и 4,3 года, соответственно. Высоко сенсibilизированные пациенты (>80%) ожидали трансплантацию дольше всего, и медиану срока ожидания для 2005 года рассчитать было нельзя. В результате задержки с трансплантацией доля этих пациентов увеличивалась от 7,5% в момент создания листа ожидания до 13% через 5 лет. Если пациенту не проводится трансплантация или ему приходится дольше ожидать трансплантации, выживаемость снижается. Переливания крови в период ожидания трансплантации связаны с пятикратным увеличением риска смерти в период ожидания трансплантации, и с уменьшением на 11% шансов на пересадку почки в первые 5 лет. Наличие предрасполагающих HLA антител у трансплантированных пациентов связано с увеличенным риском ранней и поздней потери трансплантата. Недавние данные также указывают на то, что предрасполагающие донор-специфические HLA антитела, выявляемые моноантигенным методом (Luminex) при трансплантации, связаны с большей частотой опосредованных антителами отторжений и худшей выживаемостью трансплантата.

Неотложное лечение анемии

4.3. В определенных острых клинических ситуациях мы предлагаем проводить пациенту гемотрансфузию, когда выгоды от переливания эритроцитов перевесят риски; эти ситуации включают в себя случаи (2С):

- **когда быстрая коррекция анемии требуется для стабилизации состояния пациента (например, острое кровотечение, нестабильная ишемическая болезнь сердца)**
- **когда требуется быстрая предоперационная коррекция уровня гемоглобина**

Обоснование

В некоторых экстренных клинических ситуациях переливание эритроцитов может требоваться для немедленной коррекции анемии. Такие ситуации включают в себя острую тяжелую кровопотерю и другие проблемы, вызванные или утяжеленные анемией, например, острая ишемия миокарда. Когда требуется срочная операция, гемотрансфузия также может быть проведена для быстрой предоперационной коррекции уровня гемоглобина. Критический уровень гемоглобина для таких ситуаций не определен, но мы предлагаем рассматривать необходимость в гемотрансфузии при уровне гемоглобина менее 70 г/л.

Таблица 7 и схема 4 суммируют подходы к использованию гемотрансфузий при ХБП.

Показание	комментарий
Требуется быстрая коррекция анемии для стабилизации состояния пациента (например, острая кровопотеря, нестабильная ишемия миокарда)	Переливание эритроцитов показано в следующих ситуациях: а) быстрая острая кровопотеря с неостановленным немедленно кровотечением; б) оценка кровопотери в 30-40% объема крови – 1500-2000 мл – с симптомами тяжелой кровопотери; в) оценка кровопотери в <25-30% без признаков продолжающегося кровотечения, но при наличии симптомов гиповолемии, не уступающих восполнению объема коллоидами/кристаллоидами; г) у пациентов с сопутствующей патологией гемотрансфузия может потребоваться при кровопотере меньшей степени. Исследования, оценивающие важность анемии и роль гемотрансфузий в условиях острого коронарного синдрома (например, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда) привели к противоречивым выводам Руководства American College of Cardiology /American Heart

	Association и American College of Chest Physicians не дают каких-либо рекомендаций относительно потенциальных преимуществ или рисков гемотрансфузий в условиях острого коронарного синдрома. Однако в обзоре клинических исследований у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST риск сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, или повторной ишемии в течение 30 дней был значимо выше у пациентов с гемоглобином менее 110 г/л, чем при более высоком гемоглобине. Хотя анемия часто встречается у пациентов с сердечной недостаточностью, доступны только ограниченные данные по лечению анемии в этой популяции Коррекция анемии не является терапией, основанной на доказательствах, как отмечено в руководствах Американского Общества Сердечной Недостаточности 2006 года, Европейского Общества кардиологов 2008 года и в руководстве American College of Cardiology/American Heart Association 2009 года (237-239). Таким образом, к пациентам с сердечной недостаточностью применяются общие показания к переливанию эритроцитов; следует, однако, уделять большое внимание водному статусу.
требуется быстрая предоперационная коррекция уровня гемоглобина	- Предложены критерии для назначения периоперационных гемотрансфузий. Они, как правило, не показаны у здорового в остальном пациента при уровне гемоглобина более 100 г/л, но должны проводиться при гемоглобине ниже 70 г/л. - Если уровень гемоглобина ниже 70 г/л, и пациент в остальном стабилен, следует перелить две дозы эритроцитов и повторно оценить клиническое состояние и уровень гемоглобина - Пациенты высокого риска (старше 65 лет, имеющие сердечно-сосудистые и легочные заболевания) могут переносить анемию тяжелее и требовать трансфузий при уровне гемоглобина ниже 80 г/л. - Для диапазона уровня гемоглобина от 70 до 100 г/л точная тактика не ясна.
присутствие симптомов и признаков анемии у пациентов, у которых терапия ЭСС неэффективна (например, патология костного мозга, гемоглобинопатии, резистентность к ЭСС)	- Пациенты с хронической анемией (например, с синдромами патологии костного мозга) могут быть зависимы от переливаний эритроцитов на протяжении месяцев или лет, что может привести к перегрузке железом. - Приблизительно 200 мг железа вводится с каждой дозой эритроцитов; это железо освобождается из гемоглобина перелитых эритроцитов и метаболизируется после распада клеток. - Принимая во внимание прогрессирующую утрату жизнеспособности эритроцитов в ходе хранения, для максимизации длительности циркуляции перелитых эритроцитов следует использовать наиболее свежие дозы из доступных. - Гемосидероз может приводить к повреждению органов, когда доза введенного железа приближается к 15-20 граммам; это количество содержится в 75-100 дозах эритроцитов. - Вопрос о переливании эритроцитов пациентам с

	приобретенной или врожденной анемией – более сложный.
присутствие симптомов и признаков анемии у пациентов, для которых риски применения ЭСС перевешивают преимущества	• ЭСС следует применять с большой осторожностью (если вообще применять) при опухолях в анамнезе и при перенесенных в прошлом инсультах

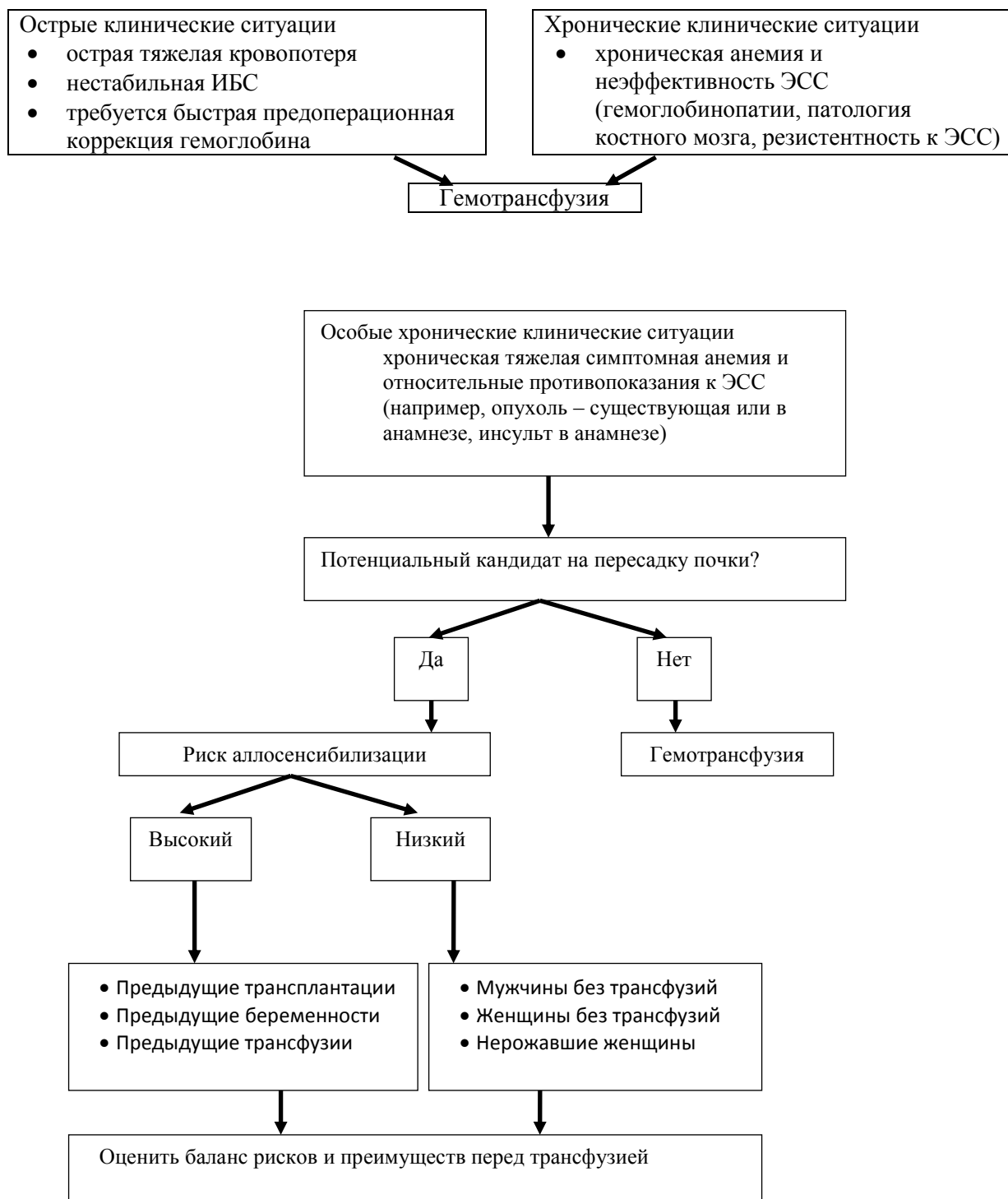


Рисунок 4. Алгоритм использования трансфузий эритроцитов у пациентов с ХБП