



ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ С ПОЗИЦИИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

В.Ю. Ряснянский
Кафедра внутренних болезней и нефрологии
СЗГМУ им. И.И. Мечникова

При подготовке использовались материалы кафедры Организации здравоохранения и управления качеством медицинской помощи Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

XV

-

XV

-

ВОПРОСЫ

Какова цель лечения нефрогенной анемии?
Какие риски оправданы для ее коррекции?
Какими ресурсами мы располагаем?

XV

-

XV

-

XV

-

ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ

XV

-

КРИТЕРИИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

- Качество структуры (оснащенность учреждения, квалификация персонала)
- Качество процесса (планирование, управление и организация лечебного процесса, документация, диагностические и лечебные процедуры)
- Качество результата – измерение и оценка достижения целей на основании внутренних и внешних методов контроля



КАЧЕСТВО РЕЗУЛЬТАТА – ОЦЕНКА ИСХОДОВ ЛЮБОГО ИЗ ВИДОВ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

- Эти результаты определяются как изменения в текущем и будущем состоянии здоровья, которые могут быть связаны с медицинской помощью.

XV

-

(Donabedian A, 1980)

Donabedian A: *Explorations in Quality Assessment and Monitoring. The Definition of Quality and Approaches to its Assessment.* Ann Arbor, MI: Health Administration Press. Vol. 1., 1980.

XV

МЕСТО КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (ФАКТОРОВ РИСКА) СРЕДИ КРИТЕРИЕВ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ТХПН

Классификация критериев результативности терапевтических мероприятий

- 1. Истинные критерии** – это критерии, которые отражают конечный результат: выживаемость, госпитализацию, качество жизни, трудоспособность и функционирование пациента
- 2. Суррогатные критерии:** биомаркеры, достоверно влияющие на истинные критерии
[Biomarkers Definitions Working Group, 2001].

Суррогатные маркеры очень удобны, но под маской улучшения качества – они могут скрывать неадекватность оказания помощи конкретному пациенту (*William M. Bennet, Nefrol Dial Transplant, 2000*)

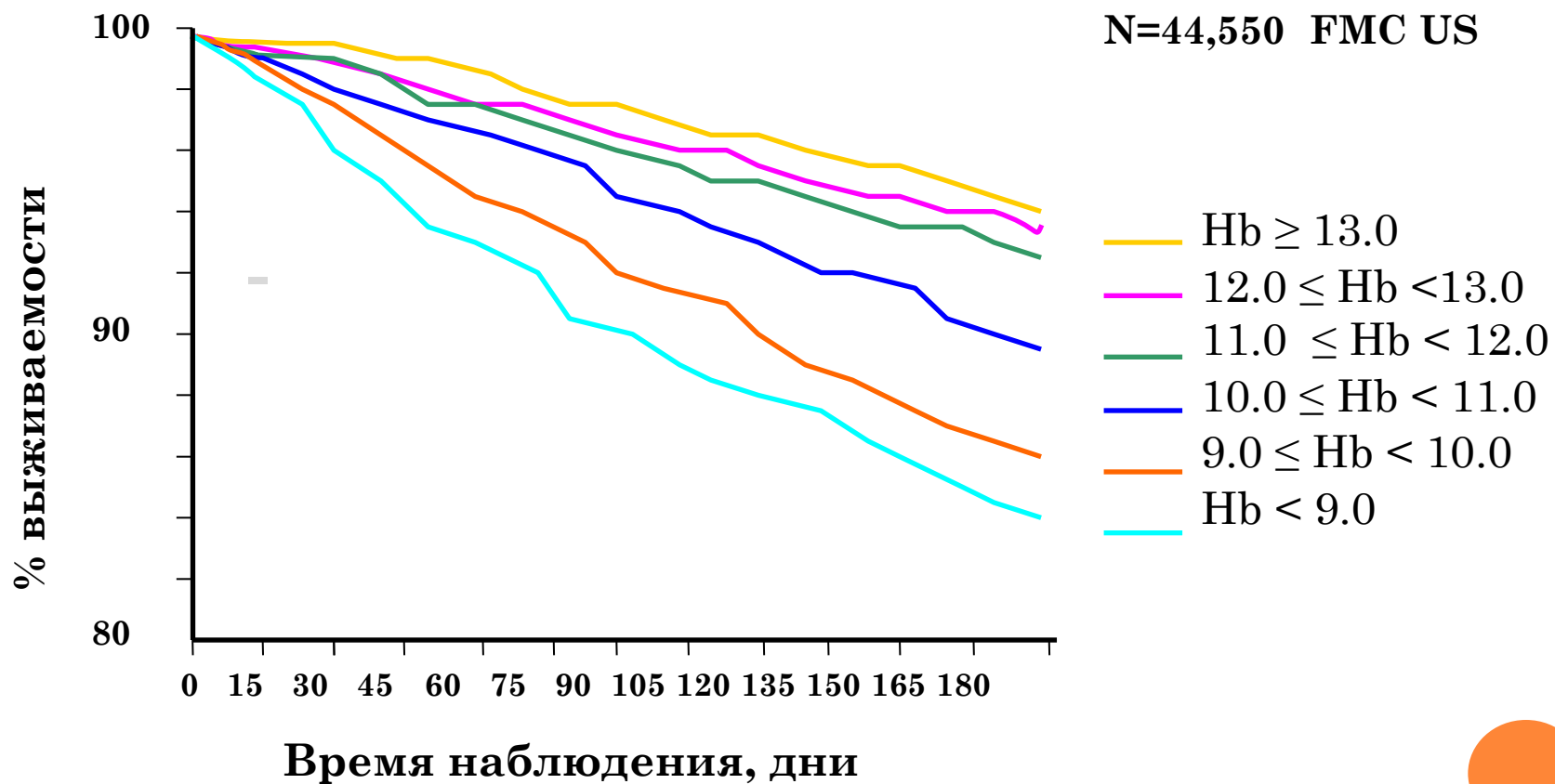
ЗНАЧЕНИЕ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ

1. Риск смерти
2. Риск госпитализации
3. Снижение толерантности к нагрузке и качества жизни
4. Повышение потребности в гемотрансфузиях
5. Увеличение экономических потерь

Анемия ассоциируется с рядом неблагоприятных исходов, но это не обозначает, что она является их причиной



АНЕМИЯ АССОЦИИРУЕТСЯ СО СНИЖЕНИЕМ ВЫЖИВАЕМОСТИ ДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ



В ЦЕЛОМ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ РЧЭПО ОТМЕЧАЕТСЯ СНИЖЕНИЕ РИСКА СМЕРТИ

XV

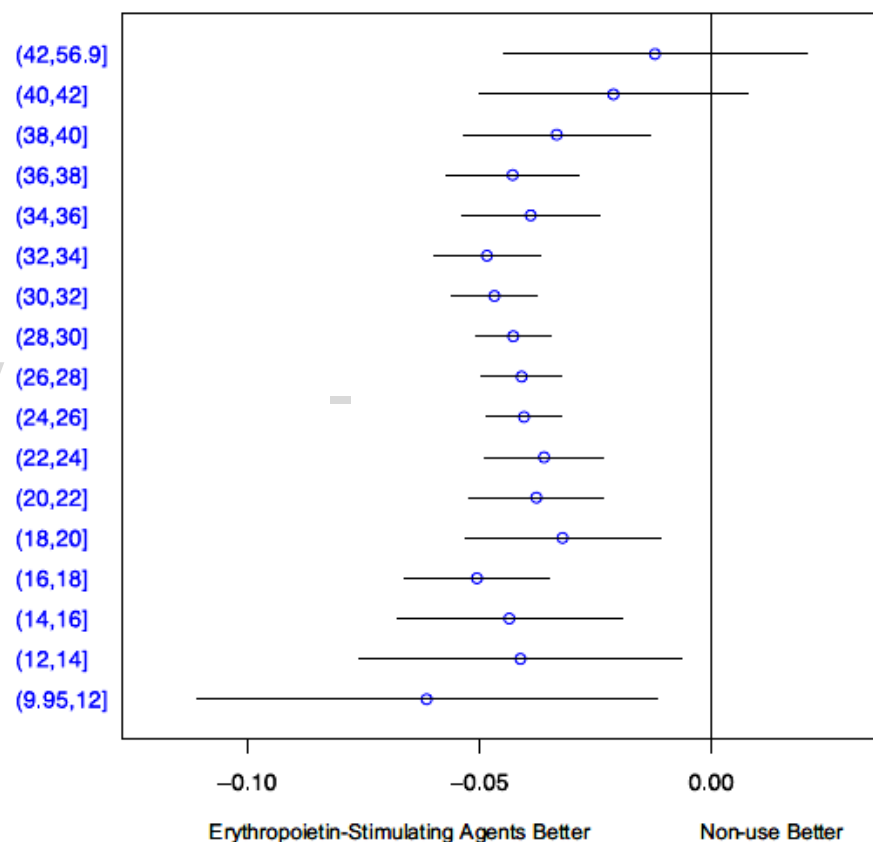


Fig. 3. Differences in the cumulative incidence of mortality comparing users of erythropoietin-stimulating agents with non-users by the initial hematocrit level, Renal Management Information System 2007–2011.

XV



РКИ ИЗМЕНИВШИЕ ОТНОШЕНИЕ К РЧЭПО

Исследование	Дозы ЭСА	Гемоглобин	Риск
NHST Besarab 1998 еро α (N = 1265)	460 vs 120 МЕ/кг/нед в/в или п/к	126 vs. 103	Общая летальность 1.27 (1.04 - 1.54)
CREATE Druke e 2006 еро β	5000 vs 2000 МЕ/нед	130 vs. 114	Общая летальность нет разницы
CHOIR Singh 2006 еро α (N = 1432)	11,215 vs 6276 МЕ/нед п/к	126 vs 113	Общая летальность 1.48 (0.97–2.27)
TREAT Pfeiffer 2009 darbe α (N = 4038)	104-305 мкг/мес п/к	125 vs. 106	Общая летальность 1.05 (0.94 - 1.17) Инсульт 1.92 (1.38 - 2.68)

Группа сравнения всегда имела гемоглобин выше 100 г/л, обращают внимание средние дозы, особенно в исследовании Besarab (1998г)

Не надо нормализовывать гемоглобин любыми средствами



ОЦЕНКА ИМЕЮЩИХСЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ В ЛЕЧЕНИИ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ

GAME OVER?

Метаанализ

РКИ

Обсервационные
исследования

Клинический опыт

XV

-



XV

ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ ГЕМОГЛОБИНА

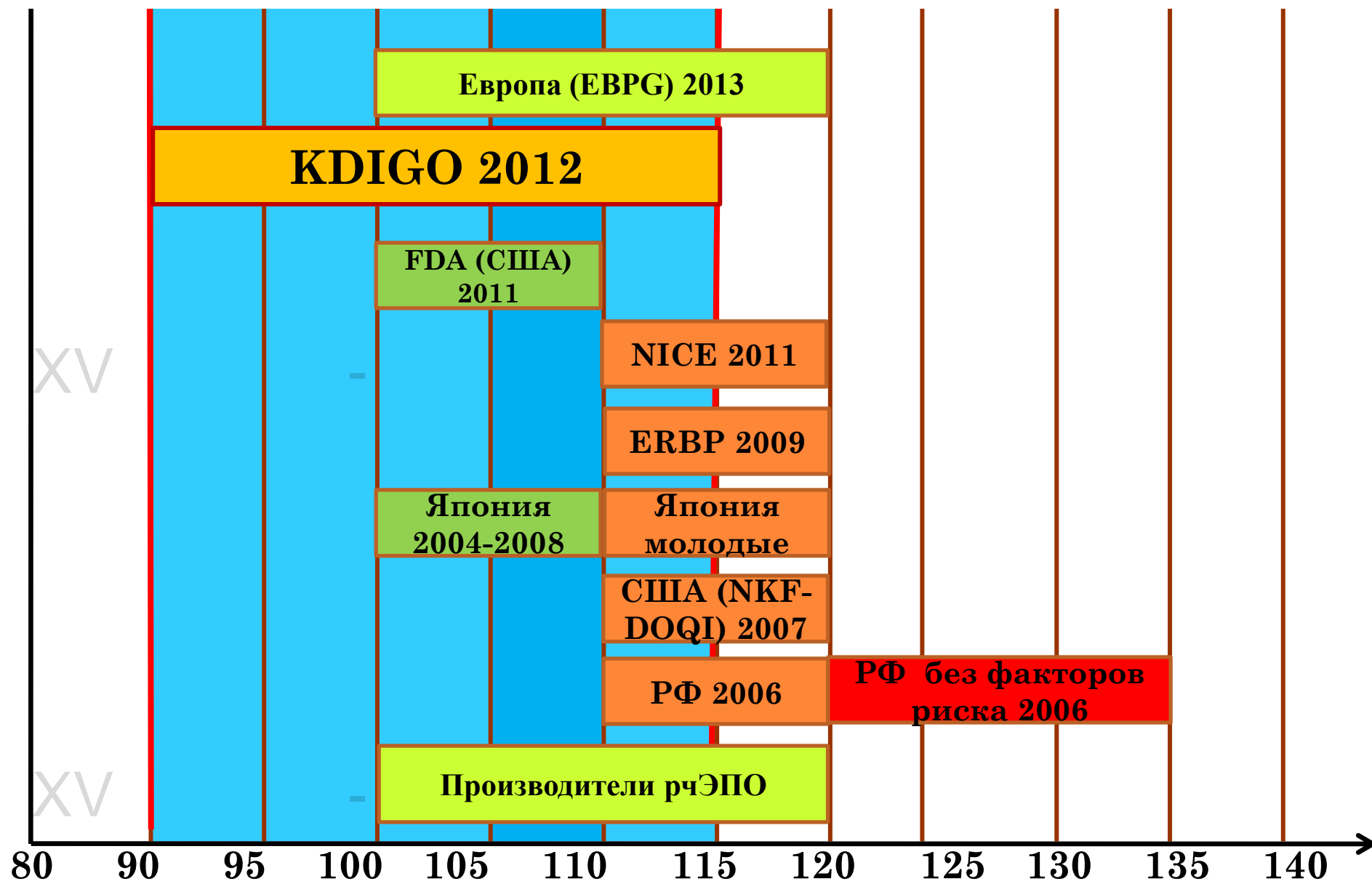
Это тот оптимальный уровень, который позволяет пациенту вести обычную для него жизнь, не приводит к декомпенсации со стороны других органов и систем, а также к риску осложнений

XV

XV



ДИАПАЗОН ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ ГЕМОГЛОБИНА ПО ДАННЫМ РАЗНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ



KDIGO 2012: ПОКАЗАНИЯ К НАЧАЛУ ТЕРАПИИ ЭСП



3.2: Начиная и продолжая терапию ЭСП рекомендуется взвесить потенциальную пользу уменьшения потребности в гемотрансфузиях и ассоциированных с анемией симптомов и индивидуальный риск вреда (например, инсульт, потеря сосудистого доступа, гипертензия) (1B)

ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ: ПОДВОДНЫЕ КАМНИ

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Федеральное государственное учреждение
«Центральный научно-исследовательский институт
нефрологии» (ФГБУ «ЦНИИ») И-6, Ядрово с., Заволжский ул. д.15
учреждения

Кат. форма по ОГ Кул. 3108/05
Медицинская документация
ФОРМА № 148-1/0-88
Утверждена Минздравом России
1997 г.

Серия: 1148-1/0

РЕЦЕПТ

За полную стоимость:	Бесплатно:	Оплата:	50 %
1	2	3	

Ф., И., О., больного _____
(полностью)

Возраст _____ ИОВ Дети Прочие _____
Адрес или № медицинской карты амбулаторного больного _____

Ф., И., О. Врача _____
(полностью)

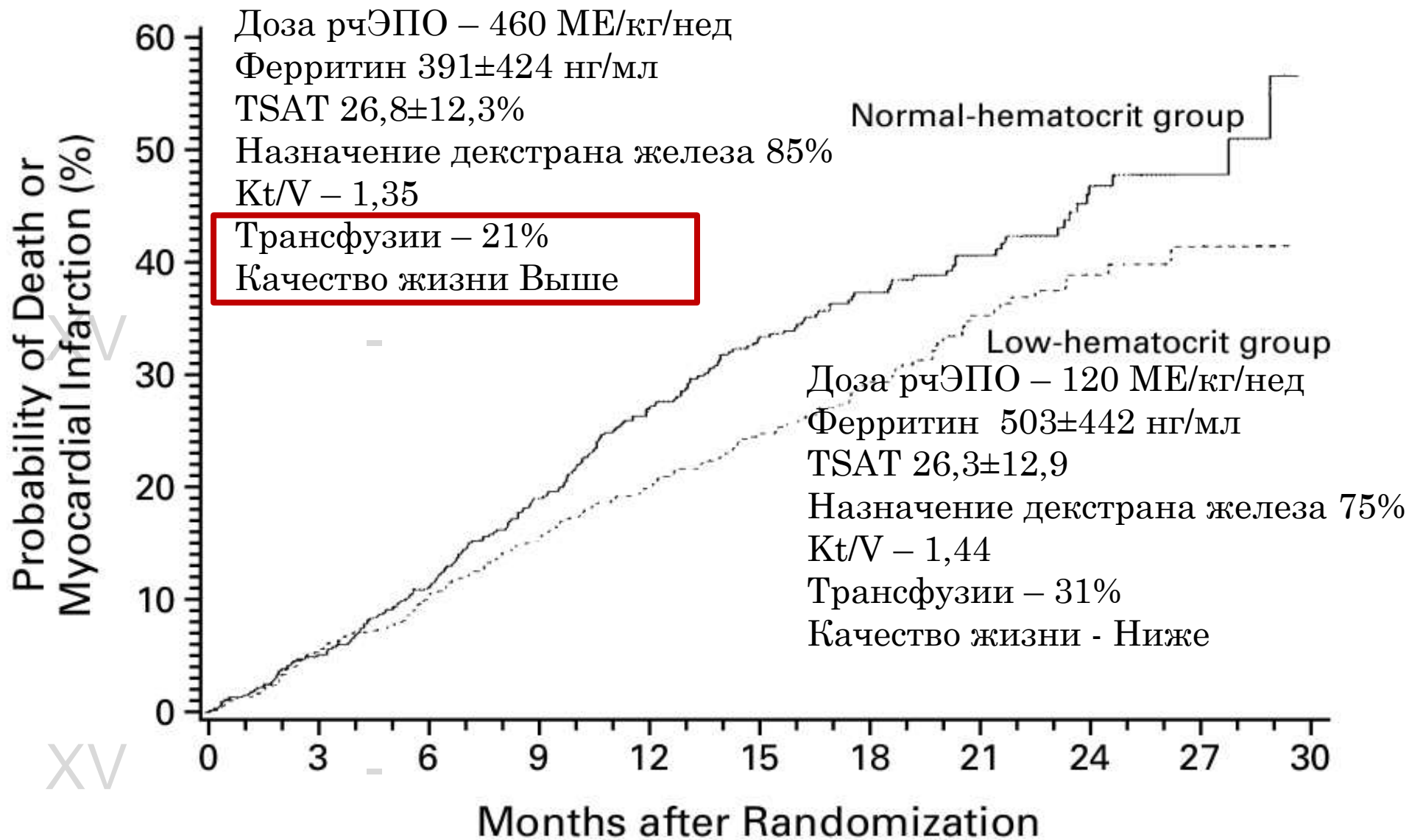
Руб.	Коп.	Рр.

1. Эпоэтин
2. Железо

подпись _____
подпись _____

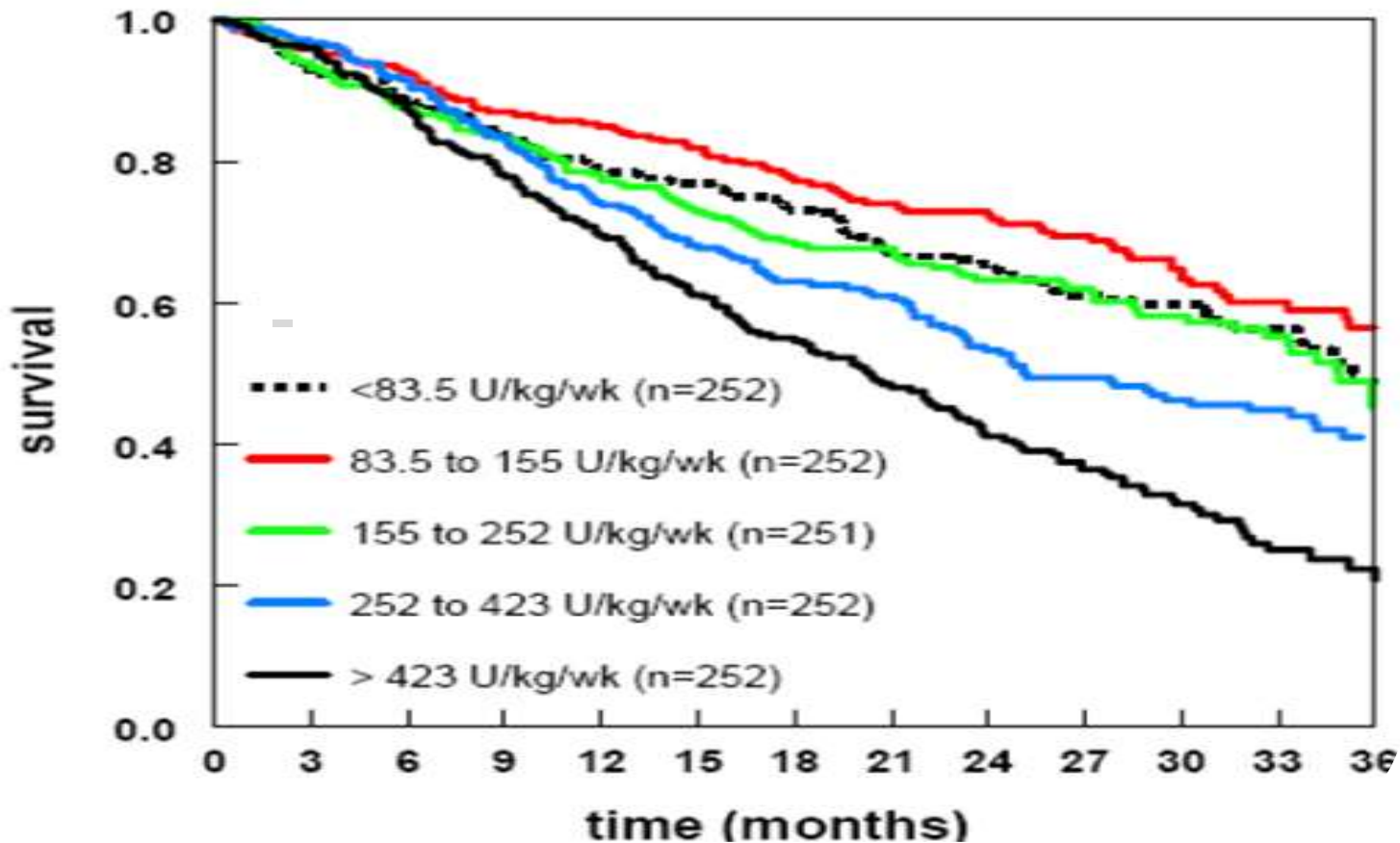
Рецепт действителен в течении 10 дней, 2 месяцев
(ненужное зачеркнуть)

СРАВНЕНИЕ ГРУПП С НОРМАЛЬНЫМ И НИЗКИМ ГЕМАТОКРИТОМ В ИССЛЕДОВАНИИ NHCT (1998)



ВЫЖИВАЕМОСТЬ ЗАВИСИТ ОТ ДОЗЫ

Кумулятивная доза эпоэтина альфа и выживаемость
(NHCT Besarab, 1998)



ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ РЧЭПО

- Дозозависимое повышение артериального давления или ухудшение течения уже существующей артериальной гипертензии
- Тромбоэмболические осложнения, тромбообразование в контуре
- Острая энцефалопатия и судорожный синдром
- Гриппоподобный синдром: повышение температуры, головная боль, суставные и мышечные боли, слабость (в начале лечения), головокружение, сонливость.
- Аллергические реакции (кожная сыпь, экзема, крапивница, зуд)
- Снижение эффективности диализа
- Гиперкалиемия
- Гиперфосфатемия
- Преходящий тромбоцитоз
- Местные реакции: гиперемия, жжение, слабая или умеренная болезненность в месте введения препарата

Результат: Нарастание риска инсульта, прогрессирования онкологических заболеваний, тромбоза сосудистого доступа (при отягощенном анамнезе)

Meta-analysis: Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients With Chronic Kidney Disease

Suetonia C. Palmer, MBChB; Sankar D. Navaneethan, MD, MPH; Jonathan C. Craig, MBChB, DCH, MM, PhD; David W. Johnson, MBChB(Hons), PhD; Marcello Tonelli, MD, SM; Amit X. Garg, MD, PhD; Fabio Pellegrini, MSc; Pietro Ravani, MD, MSc, PhD; Meg Jardine, MBBS, PhD; Vlado Perkovic, MBBS, PhD; Giusi Graziano, PhD; Richard McGee, BMedSci, MBBCh, MM; Antonio Nicolucci, MD; Gianni Tognoni, MD; and Giovanni F.M. Strippoli, MD, PhD, MPH, MM

Background: Previous meta-analyses suggest that treatment with erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in chronic kidney disease (CKD) increases the risk for death. Additional randomized trials have been recently completed.

Purpose: To summarize the effects of ESA treatment on clinical outcomes in patients with anemia and CKD.

Data Sources: MEDLINE (January 1966 to November 2009), EMBASE (January 1980 to November 2009), and the Cochrane database (to March 2010) were searched without language restriction.

Study Selection: Two authors independently screened reports to identify randomized trials evaluating ESA treatment in people with CKD. Hemoglobin target trials or trials of ESA versus no treatment or placebo were included.

Data Extraction: Two authors independently extracted data on patient characteristics, study risks for bias, and the effects of ESA therapy.

Data Synthesis: 27 trials (10 452 patients) were identified. A higher hemoglobin target was associated with increased risks for stroke (relative risk [RR], 1.51 [95% CI, 1.03 to 2.21]), hypertension (RR, 1.67 [CI, 1.31 to 2.12]), and vascular access thrombosis

(RR, 1.33 [CI, 1.16 to 1.53]) compared with a lower hemoglobin target. No statistically significant differences in the risks for mortality (RR, 1.09 [CI, 0.99 to 1.20]), serious cardiovascular events (RR, 1.15 [CI, 0.98 to 1.33]), or end-stage kidney disease (RR, 1.08 [CI, 0.97 to 1.20]) were observed, although point estimates favored a lower hemoglobin target. Treatment effects were consistent across subgroups, including all stages of CKD.

Limitations: The evidence for effects on quality of life was limited by selective reporting. Trials also reported insufficient information to allow analysis of the independent effects of ESA dose on clinical outcomes.

Conclusion: Targeting higher hemoglobin levels in CKD increases risks for stroke, hypertension, and vascular access thrombosis and probably increases risks for death, serious cardiovascular events, and end-stage renal disease. The mechanisms for harm remain unclear, and meta-analysis of individual-patient data and trials on fixed ESA doses are recommended to elucidate these mechanisms.

Primary Funding

For author information on this article, please visit [www.annals.org](#). This article was published in the print edition of *Annals of Internal Medicine* on 11/11/14.

Относительный риск:

-инсульта 1,51

-гипертензии 1,61

-тромбоза доступа 1,33

Тенденция к повышению риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений

Hemoglobin Targets for Chronic Kidney Disease Patients with Anemia: A Systematic Review and Meta-analysis

Zhou Jing, Yuan Wei-jie*, Zhu Nan, Zhou Yi, Wang Ling

Department of Nephrology The First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, People's Republic of China

Abstract

Background: Numerous studies have identified a relationship between hemoglobin (Hb) levels and mortality in patients with chronic kidney disease (CKD), which have raised concerns about the optimal Hb targets in correction of anemia. Our study is designed to investigate the potential effects of targeted Hb levels, aiming to give some evidence for therapy of renal anemia.

Methodology/Principal Findings: A comprehensive search of Medline, Embase and the Cochrane Database of Systematic Reviews was performed in December 2011 and updated in February 2012 for any new trials. Randomized trials designed to evaluate effects of high (generally the Hb about 13.0 g/dL) and low Hb (generally the Hb about 10.0 g/dL) targets on clinical outcomes in CKD patients with anemia were collected. All statistical analysis was calculated using the RevMan software available free from the Cochrane Collaboration. 24 trials involving 10361 patients were identified. Our findings demonstrated a statistically significant increased risk of mortality in the high Hb levels (RR 1.18; 95% CI 1.02 to 1.37) while the high and low Hb groups were both treated with ESAs. Overall, compared with low Hb levels, high Hb levels are associated with increased risk of hypertension (RR 1.40; 95% CI 1.11 to 1.75), stroke (RR 1.73; 95% CI 1.31 to 2.29), and hospitalizations (RR 1.07; 95% CI 1.01 to 1.14). However, there are no significant differences in the risk of non-fatal myocardial infarction (RR 1.13; 95% CI 0.79 to 1.61) and renal replacement therapy (RR 1.00; 95% CI 0.85 to 1.18).

Conclusions/Significances: Targeting low Hb levels are beneficial to CKD patients especially in the predialysis population. The optimal Hb targets to aim for in CKD patients and at what Hb level the risks of adverse events begin to increase remain elusive. Future studies are still needed to elucidate these questions.

Citation: Jing Z, Wei-jie Y, Nan Z, Yi Z, Ling W (2012) Hemoglobin Targets for Chronic Kidney Disease Patients with Anemia: A Systematic Review and Meta-analysis. PLoS ONE 7(8): e43655. doi:10.1371/journal.pone.0043655

Editor: Leighton R. James, University of Florida, United States of America

Received: April 14, 2012; **Accepted:** July 23, 2012; **Published:** August 30, 2012

Copyright: © 2012 Jing et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: YWJ4169@yahoo.com.cn

Относительный риск:

- смерти 1,18
- инсульта 1,73
- гипертензии 1,40
- госпитализации 1,07

Dose of Erythropoiesis-Stimulating Agents and Adverse Outcomes in CKD: A Metaregression Analysis

Ioannis Koulouridis, MD, Mansour Alfavez, MD, Thomas A. Trikalinos, MD, Ethan M. Balk, MD, MPH, Bertrand L. Jaber, MD, MS

Received 15 February 2012; accepted 25 July 2012; published online 24 August 2012.

Abstract

[Full Text](#)[PDF](#)[Images](#)[References](#)[Supplemental Materials](#)

Background

Targeting higher hemoglobin levels with erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) to treat the anemia of chronic kidney disease (CKD) is associated with increased cardiovascular risk.

Study Design

Metaregression analysis examining the association of ESA dose with adverse outcomes independent of target or achieved hemoglobin level.

Setting & Population

Patients with anemia of CKD irrespective of dialysis status.

Selection Criteria for Studies

We searched MEDLINE (inception to August 2010) and bibliographies of published meta-analyses and selected randomized controlled trials assessing the efficacy of ESAs for the treatment of anemia in adults with CKD, with a minimum 3-month duration. Two authors independently screened citations and extracted relevant data. Individual study arms were treated as cohorts and constituted the unit of analysis.

Predictors

ESA dose standardized to a weekly epoetin alpha equivalent, and hemoglobin levels.

Outcomes

All-cause and cardiovascular mortality, cardiovascular events, kidney disease progression, or transfusion requirement.

Results

31 trials (12,956 patients) met the criteria. All-cause mortality was associated with higher (per epoetin alpha-equivalent 10,000-U/wk increment) first-3-month mean ESA dose (incidence rate ratio [IRR], 1.42; 95% CI, 1.10-1.83) and higher total-study-period mean ESA dose (IRR, 1.09; 95% CI, 1.02-1.18). First-3-month ESA dose remained significant after adjusting for first-3-month mean hemoglobin level (IRR, 1.48; 95% CI, 1.02-2.14), as did total-study-period mean ESA dose adjusting for target hemoglobin level (IRR, 1.41; 95% CI, 1.08-1.82). Parameter estimates between ESA dose and cardiovascular mortality were similar in magnitude and direction, but not statistically significant. Higher total-study-period mean ESA dose also was associated with increased rate of hypertension, stroke, and thrombotic events, including dialysis vascular access-related thrombotic events.

Limitations

Use of study-level aggregated data; use of epoetin alpha-equivalent doses; lack of adjustment for confounders.

Conclusions

In patients with CKD, higher ESA dose might be associated with all-cause mortality and cardiovascular complications independent of hemoglobin level.

Если средние дозы эпоэтина больше 10000 МЕ, то независимо от уровня гемоглобина относительный риск смерти повышается (IRR, 1,41-1,48)

1. Обеспечить условия – доза диализа, запасы железа и т.д.
2. Увеличение дозы диализа
3. Снизить целевой уровень Hb
4. Использование пролонгированных форм ЭСП (дарбоэтин альфа).

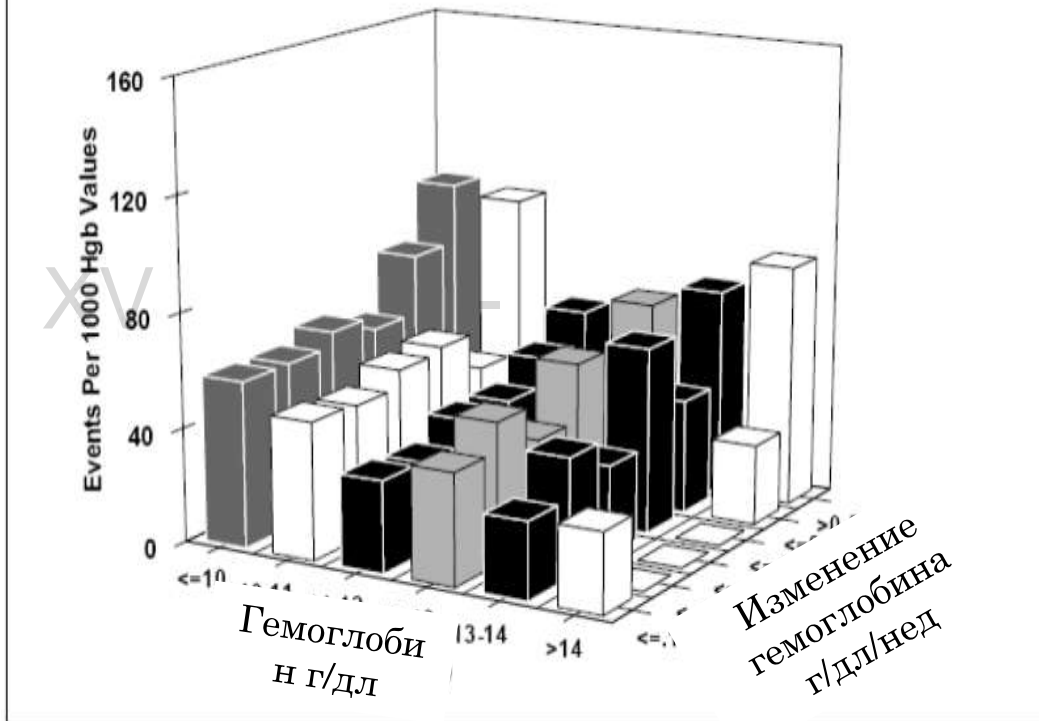
Дозы ЭСП

1. **Низкие** (безопасные)
2. **Высокие** (выше среднего, при которых нарастает риск их использования) NICE, 2011: ГД-175; ПД-125; до диализа – 100 МЕ/кг/нед
3. **Свидетельствующие о резистентности:**
 - ✓ Х\ЕВРG, 2004; NICE, 2011: 300 МЕ/кг/нед п/к, 450 МЕ/кг/нед в/в;
 - ✓ КDQI, 2006: 500 МЕ/кг/нед
 - ✓ Япония, 2008: ГД - 9000 МЕ/нед в/в (150-180 МЕ/кг/нед) (при этом они могут повышать дозу до 18000 МЕ/нед)



ЧАСТОТА ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕМОГЛОБИНА И СКОРОСТИ ЕГО УВЕЛИЧЕНИЯ

Figure 10: Aranesp® Registrational Studies - Rates of Adverse Cardiovascular Events by Hemoglobin and Hemoglobin Rate of Change Categories



Выводы:

- Начальный низкий уровень гемоглобина не должен быть показанием к форсированию лечения
- Начинать лечение ЭСП нужно с минимальных доз, даже при низком гемоглобине

Япония 2004: *Не надо стремиться к быстрой коррекции анемии*

XV ОСНОВНЫЕ ИТОГИ

- Анемия – фактор риска неблагоприятного исхода, однако его модификация на фоне приема стимуляторов эритропоэза не сопровождается улучшением выживаемости
- Для коррекции анемии необходимо обеспечить адекватную дозу диализа, восполняемость запасов железа и назначить стимуляторы эритропоэза
- Лечение анемии снижает потребность в гемотрансфузиях, повышает качество жизни, но не уменьшает риск смерти, сопровождается повышением АД, риском инсульта, прогрессированием злокачественных новообразований, тромбозом сосудистого доступа
- **В основных исследованиях в которых получены негативные результаты по лечению рчЭПО оценивалась не польза от терапии, а польза от нормализации гемоглобина**
- Превышение дозы рчЭПО 10 000 МЕ/нед – независимый от гемоглобина фактор риска смерти



XV

-

XV

-

НАЗНАЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

XV

-

PROSPECTIVE 10 YEAR OBSERVATION (N=1774)

BMC Nephrology



Research article

Open Access

The importance of iron in long-term survival of maintenance hemodialysis patients treated with epoetin-alfa and intravenous iron: analysis of 9.5 years of prospectively collected data

Victor E Pollak^{*1}, Jonathan A Lorch², Rakesh Shukla³ and Supriya Satwah³

Address: ¹MIQS Inc., 2100 Central Avenue, Suite 201, Boulder, Colorado 80301, USA, ²The Rogosin Institute, 505 East 70th Street, New York, NY 10021, USA and ³Department of Environmental Health, University of Cincinnati, 3223 Eden Avenue, Cincinnati, Ohio 45267-005, USA

Email: Victor E Pollak* - vpollak@miqs.com; Jonathan A Lorch - jol2011@nyp.org; Rakesh Shukla - shuklar@ucmail.uc.edu; Supriya Satwah - supriya.satwah@gmail.com

* Corresponding author

Published: 26 February 2009

Received: 24 September 2008

BMC Nephrology 2009, 10:6 doi:10.1186/1471-2369-10-6

Accepted: 26 February 2009

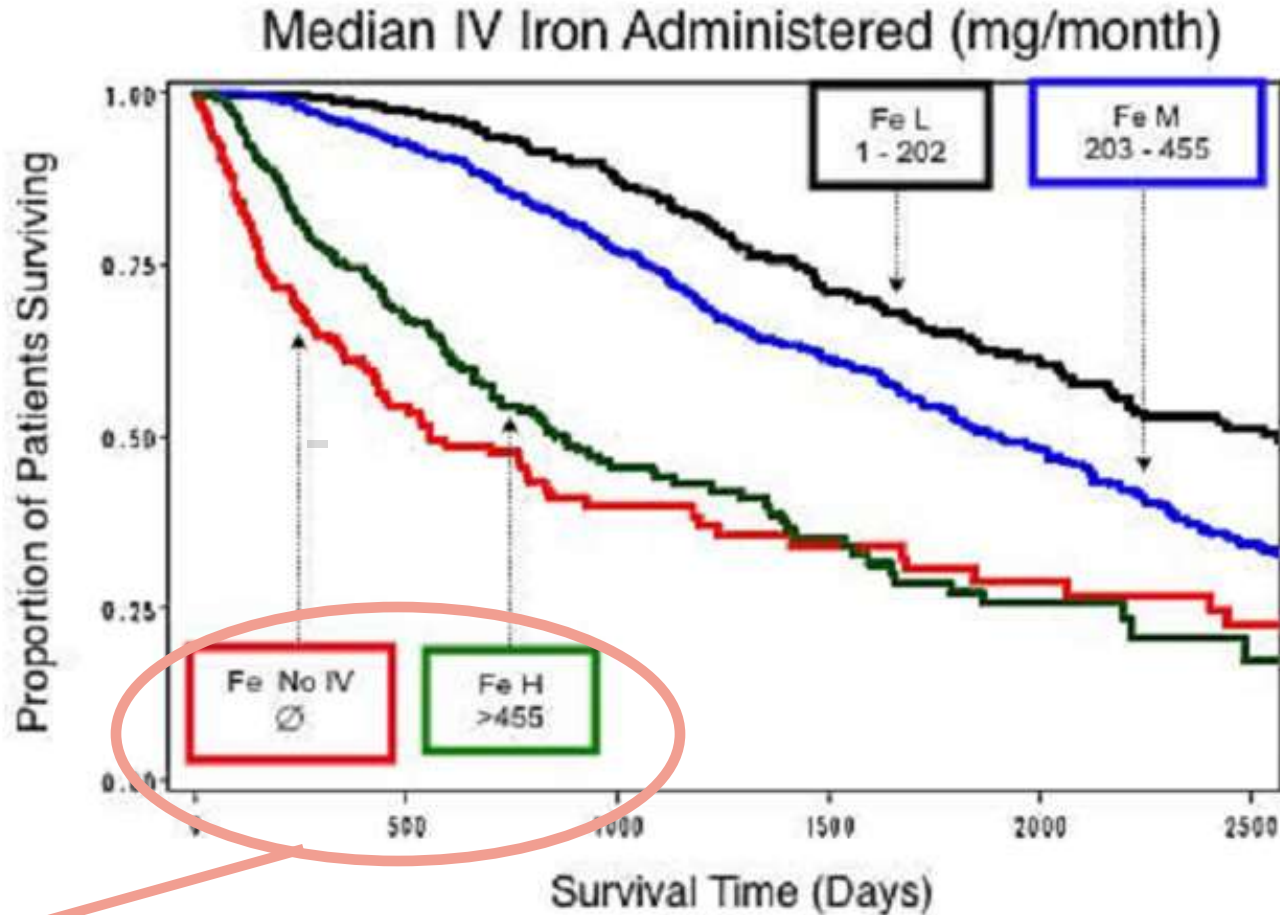
This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/10/6>

© 2009 Pollak et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

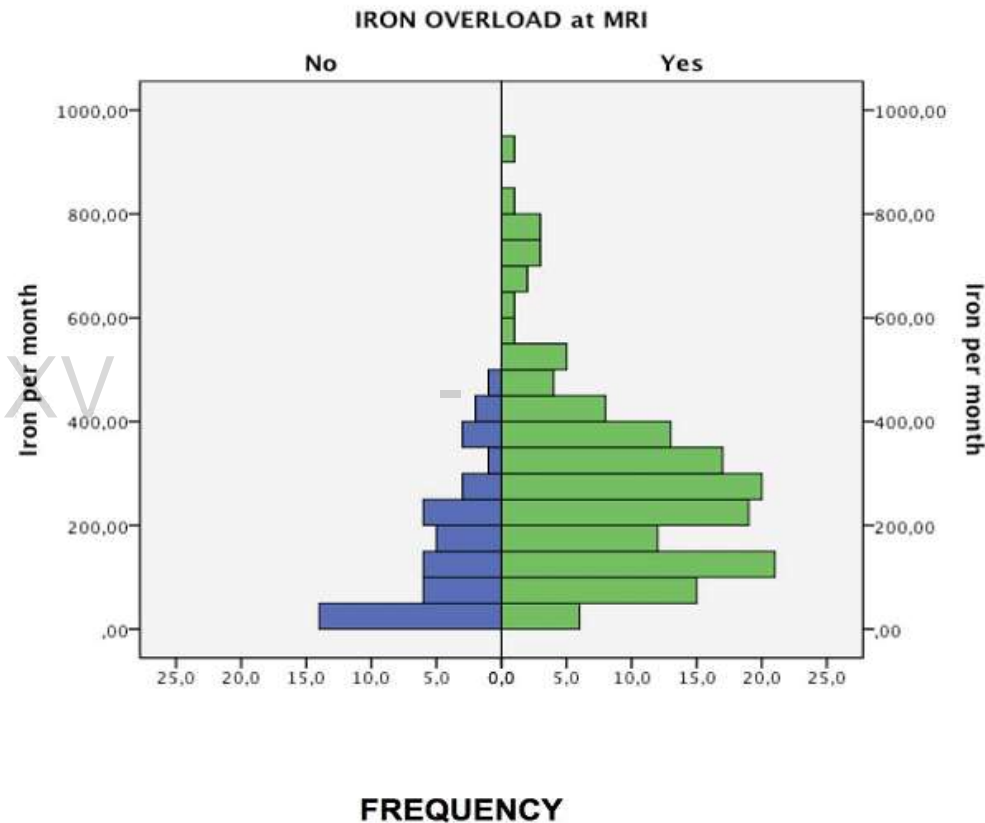


ВЫЖИВАЕМОСТЬ И ДОЗЫ ЖЕЛЕЗА



Отсутствие назначений препаратов железа и их максимальные дозы ассоциировались с наихудшей выживаемостью

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ ПО ДАННЫМ МРТ ПЕЧЕНИ



Превышение месячной нормы в 250 мг парэнтерального железа сопровождается статистически значимыми признаками перегрузки железом печени (по данным МРТ)

РИСК СМЕРТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА (N=131123)

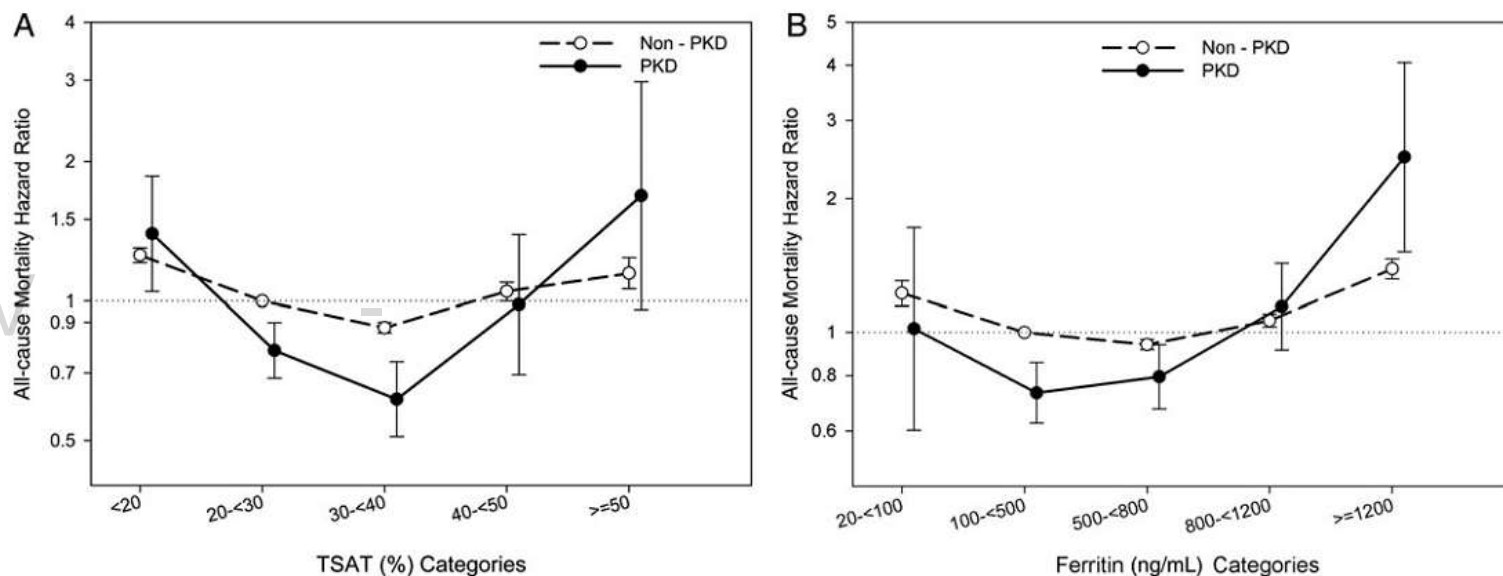


FIGURE 4: Comparing the hazard ratio of mortality between MHD patients with and without polycystic kidney disease across the TSAT categories (A) and ferritin categories (B) using time-averaged cox regression analyses in a fully adjusted model.

XV

XV

XV

МОЖНО ЛИ ПРЕОДОЛЕТЬ БЛОКАДУ
РЭС НА ФОНЕ ВОСПАЛЕНИЯ?

ДА ПОЖАЛУЙСТА - DIALYSIS PATIENTS' RESPONSE TO IV IRON WITH ELEVATED FERRITIN (DRIVE) STUDY

Table 3. Hematologic, chemical, and iron indices and rate of responders in treatment groups^a

Parameter	Control ^b (n = 65)			Intravenous Iron ^b (n = 64)			p ^c
	Baseline	Final	CFB	Baseline	Final	CFB	
Hemoglobin (g/dl)	10.2 ± 0.7	11.3 ± 1.4	1.1 ± 1.4 ^f	10.4 ± 0.8	11.9 ± 1.3	1.6 ± 1.3 ^f	0.028
Responders ^d (%)		29.2			46.9		0.041
CHr ^e (pg)	31.0 ± 2.8	30.2 ± 2.8	-0.9 ± 1.6 ^f	31.4 ± 2.7	31.4 ± 2.5	0.0 ± 2.2	0.011
Serum ferritin (ng/ml)	765 ± 193	591 ± 274	-174 ± 225 ^f	759 ± 190	929 ± 297	173 ± 272 ^f	<0.001
TSAT (%)	19.0 ± 4.1	21.1 ± 5.8	1.8 ± 5.2 ^f	18.2 ± 4.2	25.6 ± 7.6	7.5 ± 7.4 ^f	<0.001

Table 4. Baseline and final iron studies by ferritin stratum

Ferritin Stratum	Control ^a		Intravenous Iron ^a	
	Baseline	Final	Baseline	Final
≤800 ng/ml				
n	37		37	
ferritin (ng/ml)	627 ± 86	455 ± 172 ^b	622 ± 84	817 ± 231 ^b
TSAT (%)	18.9 ± 3.8	20.0 ± 6.4	18.8 ± 3.7	25.4 ± 7.0 ^b
>800 ng/ml				
n	28		27	
ferritin (ng/ml)	947 ± 135	770 ± 284 ^b	946 ± 121	1098 ± 310 ^b
TSAT (%)	19.1 ± 4.6	22.5 ± 4.6 ^b	17.3 ± 4.8	25.9 ± 8.5 ^b

XV Но стоит ли это делать?

XV СРЕДНИЕ ДОЗЫ ДЕКСТРАНА ЖЕЛЕЗА (МГ/НЕД)

группа	Живые	Умершие	p
Нормальный гематокрит	152±150	214±190	<0.001
Низкий гематокрит	119±133	145±179	0.36

XV - В группе с нормальным гематокритом в/в назначение препаратов железа последние 6 мес. повышало риск смерти в 2,6 раза

Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: Systematic Review and Meta-analysis

Benava Rozen-Zvi, MD, Anat Gafter-Gvili, MD, Mical Paul, MD, Leonard Leibovici, MD, Ofer Shpilberg, MD, Uzi Gafter, MD, PhD

Received 31 January 2008; accepted 21 May 2008; published online 09 October 2008.

Abstract[Full Text](#)[PDF](#)[Images](#)[References](#)[Supplemental Materials](#)

Background

Iron supplementation is essential for the treatment of patients with anemia of chronic kidney disease (CKD). It is not clear which is the best method of iron administration.

Study Design

Systematic review and meta-analysis. A search was performed until January 2008 of MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, conference proceedings in nephrology, and reference lists of included trials.

Setting & Population

Patients with CKD (stages III to V). We included dialysis patients and patients with CKD not on dialysis therapy (referred to as patients with CKD).

Selection Criteria for Studies

We included all randomized controlled trials regardless of publication status or language.

Intervention

Intravenous (IV) versus oral iron supplementation.

Outcomes Measures

Primary outcomes assessed: absolute hemoglobin (Hb) level or change in Hb level from baseline. We also assessed all-cause mortality, erythropoiesis-stimulating agent requirement, adverse events, ferritin level, and need for renal replacement therapy in patients with CKD.

Results

13 trials were identified, 6 including patients with CKD and 7 including dialysis patients. Compared with oral iron, there was a significantly greater Hb level in dialysis patients treated with IV iron (weighted mean difference, 0.83 g/dL; 95% confidence interval, 0.09 to 1.57). Meta-regression showed a positive association between Hb level increase and IV iron dose administered and a negative association with baseline Hb level. For patients with CKD, there was a small but significant difference in Hb level favoring the IV iron group (weighted mean difference, 0.31 g/dL; 95% confidence interval, 0.09 to 0.53). Data for all-cause mortality were sparse, and there was no difference in adverse events between the IV- and oral-treated patients.

Limitations

There was significant heterogeneity between trials. Follow-up was limited to 2 to 3 months.

Conclusions

Our review shows that patients on hemodialysis therapy have better Hb level response when treated with IV iron. For patients with CKD, this effect is small.

В/в препараты железа по сравнению с пероральными:

- на диализе приводят к высокому (в среднем 8,3 г/л) и значимому приросту гемоглобина ,
- на додиализных стадиях эффект прироста гемоглобина небольшой (в среднем 3,1 г/л), но значимый
- данные по выживаемости скудные
- частота неблагоприятных событий не отличалась

[Display Settings:](#) Abstract

See 1 citation found by title matching your search:

[Cochrane Database Syst Rev.](#) 2012 Jan 18;1:CD007857. doi: 10.1002/14651858.CD007857.pub2.**Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease**[Albaramki J](#), [Hodson EM](#), [Craig JC](#), [Webster AC](#).

Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, Australia

Abstract

BACKGROUND: The anaemia seen in chronic kidney disease can be treated with either intravenous (IV) or oral iron. Both routes have advantages and drawbacks of each route. It remains unclear if IV iron is justified.

OBJECTIVES: To determine the benefits and harms of IV iron supplementation compared with oral iron for the treatment of anaemia in adults and children with chronic kidney disease.

SEARCH METHODS: In March 2010 we searched the Cochrane Renal Group's specialised register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library, MEDLINE and EMBASE without language restriction.

SELECTION CRITERIA: We included randomised controlled trials (RCTs) and quasi-RCTs in which oral and IV iron were compared in adults and children with CKD.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: Two authors independently assessed study eligibility, risk of bias, and effect sizes. Risk ratios (RR) or risk differences (RD) with 95% confidence intervals (CI) for dichotomous outcomes and for continuous outcomes were used or standardised mean difference (SMD) if different scales had been used. Statistical analyses were performed using RevMan 5.3. Subgroup analysis and univariate meta-regression were performed to investigate between study differences.

MAIN RESULTS: Twenty eight studies (2098 participants) were included. Risk of bias attributes were poorly reported in 12 (43%) studies for sequence generation, incomplete outcome reporting and selective outcome reporting. No study was blinded for participants, investigators and outcome assessors but all were considered to be at low risk of bias. The primary outcome of haemoglobin was a laboratory outcome and unlikely to be influenced by lack of blinding. Haemoglobin (24 studies, 1751 patients: MD 0.44 g/dL, 95% CI 0.44 to 1.37); ferritin (24 studies, 1751 patients: MD 243.25 µg/L, 95% CI 188.74 to 297.75); and transferrin saturation (24 studies, 1751 patients: MD 10.20%, 95% CI 5.56 to 14.83) were significantly increased by IV iron compared with oral iron. There was a significant reduction in ESA dose in patients receiving dialysis who were treated with IV iron (9 studies, 487 patients: SMD -0.76, 95% CI -1.22 to -0.30). There was a high level of heterogeneity in all analyses. Mortality and cardiovascular morbidity did not differ significantly, but were reported in few studies. Gastrointestinal side effects were more common with oral iron, but hypotensive and allergic reactions were more common with IV iron.

AUTHORS' CONCLUSIONS: The included studies provide strong evidence for increased ferritin and transferrin saturation levels, together with a small increase in haemoglobin, in patients with CKD who were treated with IV iron compared with oral iron. From a limited body of evidence, we identified a significant reduction in ESA requirements in patients treated with IV iron, and found no significant difference in mortality. Adverse effects were reported in only 50% of included studies. We therefore suggest that further studies that focus on patient-centred outcomes are needed to determine if the use of IV iron is justified on the basis of reductions in ESA dose and cost, improvements in patient quality of life, and with few serious adverse effects.

В/в препараты железа по сравнению с пероральными:

- Ни одного слепого исследования
- Повышается гемоглобин, ферритин, насыщение трансферрина
- Снижаются дозы ЭСП (на диализе)
- Летальность и сердечно-сосудистые события не отличались
- Побочные эффекты со стороны ЖКТ выше при приеме per os
- Гипотензивные и аллергические реакции чаще при в/в введении

XV - ОСНОВНЫЕ ИТОГИ

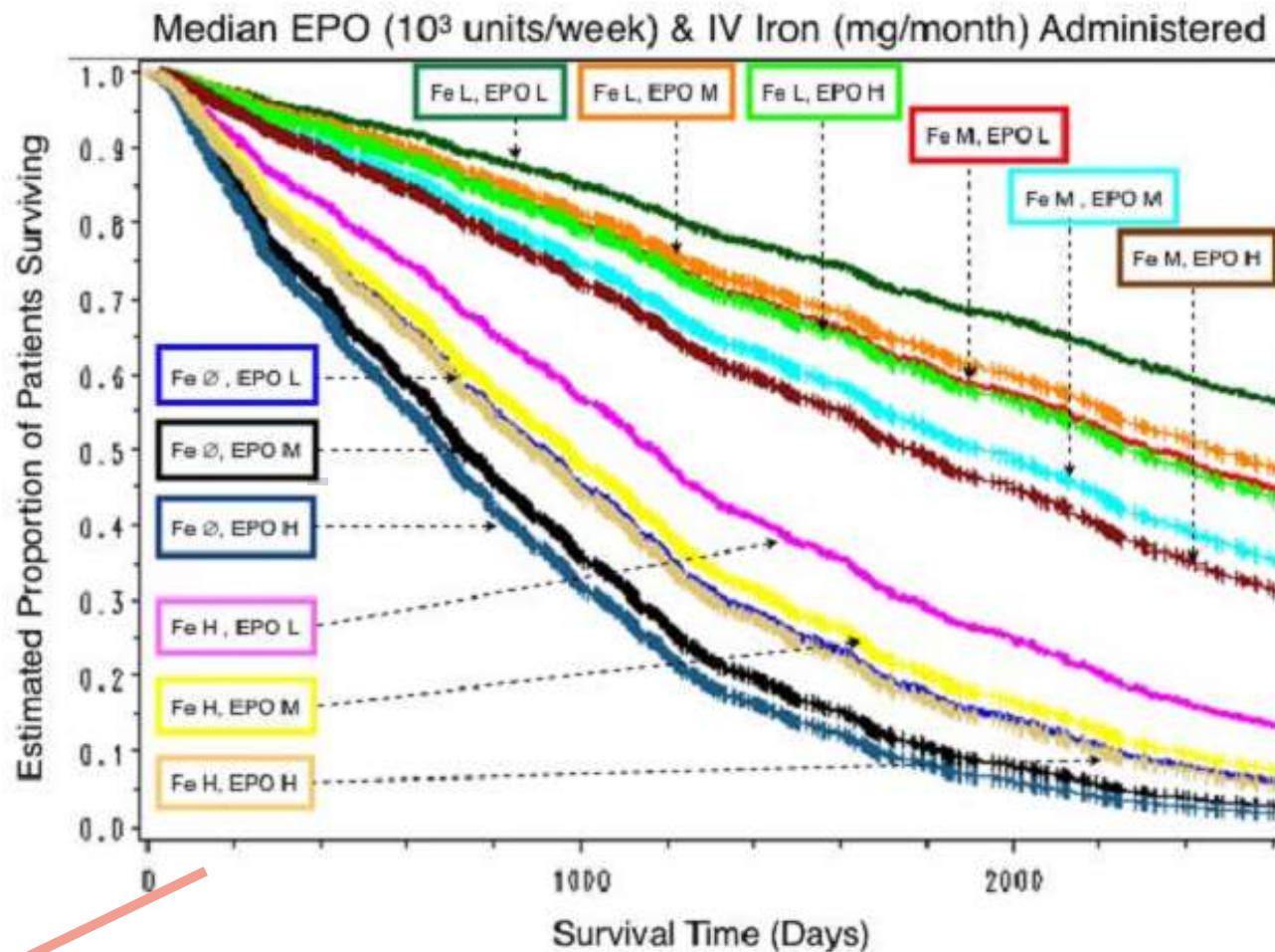
- Без парэнтеральных препаратов железа не обойтись
- Крупных и длительных рандомизированных исследований исследующих безопасность препаратов железа нет
- Используемые методы контроля – ферритин и TSAT – имеют предиктивную значимость только в отношении сниженных запасов или доступности железа ферритин < 100-200 нг/мл и TSAT <20%

XV ○ Возможны две стратегии назначения

1. Не доведения до минимального уровня ферритин < 100-200 нг/мл и TSAT <20%
 2. Не превышения максимального уровня ферритин > 500 нг/мл и TSAT >30%
- Проблемы с выживаемостью у пациентов с пониженным TSAT и повышенным ферритином. Функциональный дефицит – формальные показания к назначению препаратов железа есть TSAT <20%, однако надо ответить на вопрос что нам даст дополнительное введение железа



XV ВЫЖИВАЕМОСТЬ: ДОЗЫ ЖЕЛЕЗА И ЭСП



XV

Отсутствие назначений препаратов железа и максимальные дозы ассоциировались с наихудшей выживаемостью

УСЛОВИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ.

1. Адекватный режим заместительной почечной терапии (для пациентов, получающих диализ)
2. Оптимальные запасы железа и его назначение
3. Минимизация воспалительной активности
4. Назначение стимуляторов эритропоэза (эпоэтины)



ПРАВИЛА ПРИМЕНЕНИЯ ЭСП

1. Обеспечить оптимальные условия их применения
2. Не превышать целевой уровень на фоне приема ЭСП
3. Не стремиться к быстрой коррекции анемии
4. ~~XV~~ Использовать минимальные дозы ЭСП
5. Своевременно корректировать дозу - не доводить до ситуации полной отмены препарата
6. Не допускать превышения средних доз ЭСП



XV

XV

ЭПОЭТИН КАК БИОПРЕПАРАТ¹, РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР

1. «Биопрепарат - препарат, произведенный в соответствии с одним или несколькими перечисленными биотехнологическими методами: генной инженерии, методом антител»

XV

ЭТАПЫ ПОЯВЛЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭПОЭТИНА АЛЬФА

- Получение чистого ЭПО из мочи пациентов с АА
- Выделение генетического кода с последующим клонированием и экспрессией
- Идентификация и выделение человеческого гена и введение его в клеточные культуры для транскрипции и трансляции гена
- Отбор клеточной культуры вырабатывающей биологически активную форму гормона – культура из клеток яичника китайского хомячка и создание уникального банка клеток
- Сравнение химического состава и биологической активности нативного и рекомбинантного ЭПО
- Начало промышленного производства



XV ПРИНЦИП НАЗВАНИЯ

- Эпоэтин - это международное непатентованное название (INN) рчЭПО, произведенного эукариотами, чья аминокислотная последовательность идентична эндогенному человеческому эритропоэтину.
- Греческая буква – обозначение варианта оригинальной смеси изоформ (которые отличаются степенью гликозилирования и сродством к рецепторам и периодом полувыведения), число которых может достигать до 14
- Приставка – обозначение того, что есть изменения в аминокислотной последовательности основной молекулы



ТИПЫ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЭПОЭТИНОВ



СРАВНЕНИЕ ЭПОЭТИНА АЛЬФА И ЕГО КОПИЙ ПО СОСТАВУ ИЗОФОРМ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

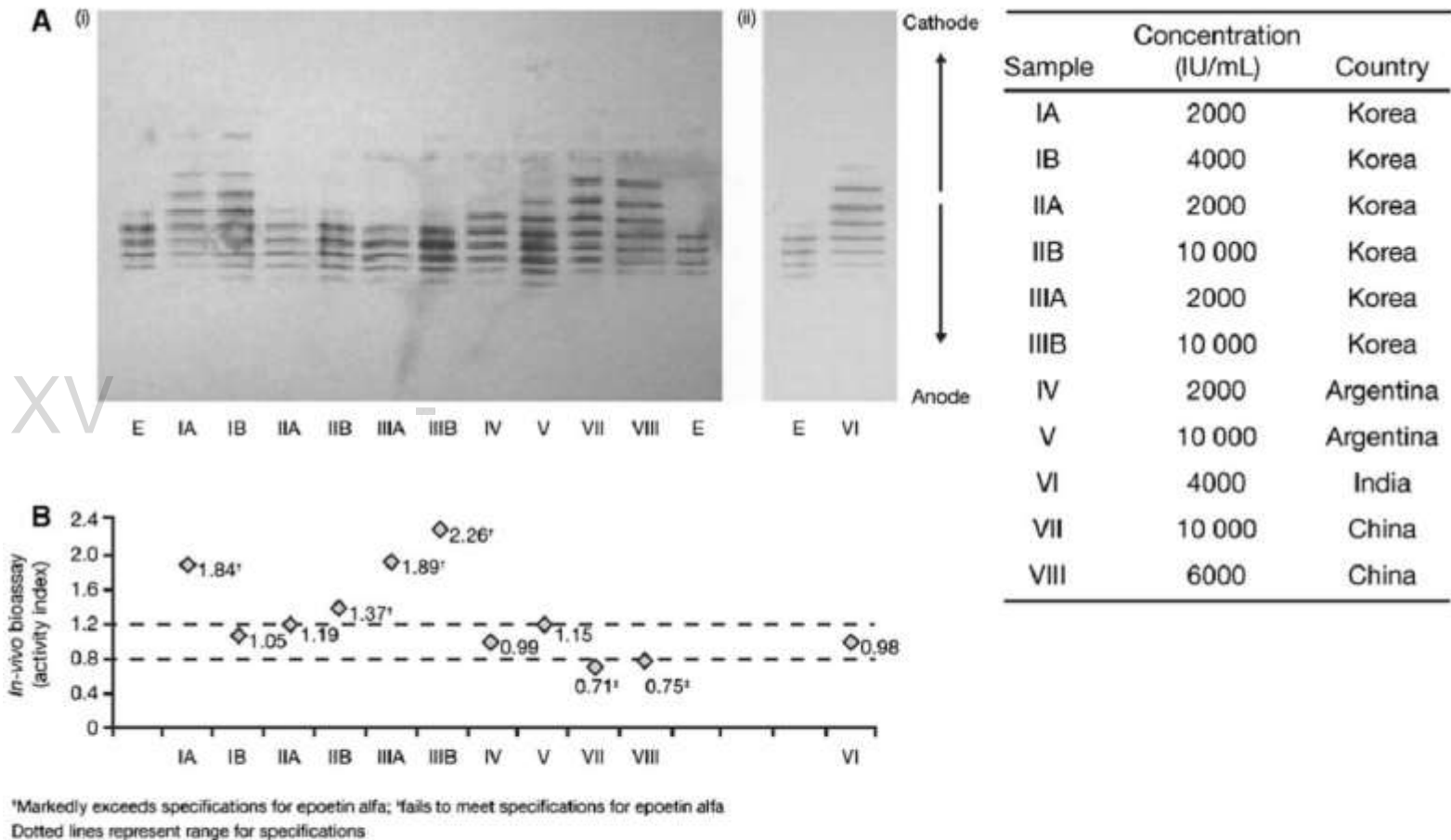


Fig. 1. Physicochemical and biological characteristics of non-innovator epoetin products available outside of the United States and Europe. (A) Isoelectric focusing (i)/ western blot (ii) isoform distribution of 11 non-innovator epoetins compared to Eprex[®] (E). The table shows the location where each sample was obtained. (B) Bioactivity, determined by an *in vivo* bioassay in mice, was higher than specifications in four samples (137–226%) and below specifications in two samples (71–75%) [35].

КАЧЕСТВО БИОАНАЛОГОВ МОЖЕТ БЫТЬ ВЫШЕ, ЧЕМ КАЧЕСТВО ОРИГИНАЛЬНЫХ ЭПОЭТИНОВ

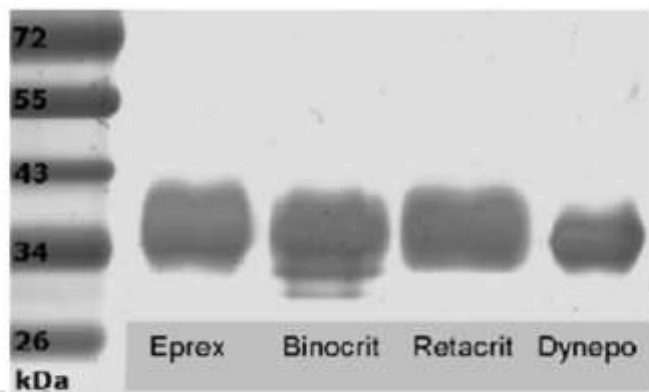


Fig. 2 SDS-PAGE gel of the four EPO products under non-reducing conditions.

Результаты: Протестированные ЭПО продукты имели различия в составе, сочетании изоформ и активности

Выводы: Качество биоаналогов было таким же и даже выше, особенно в отношении активности, которая у оригинальных препаратов значительно отличалась от той, что была указана на упаковке.

Table II Comparison of Content and Potency of the Four EPO Products Tested

	Declared potency (IU/ml)	Content HP-SEC, UV280nm (IU/ml)	Content ELISA (IU/ml)	<i>In Vivo</i> potency (IU/ml)	Ratio total AUC fluorescence/total AUC UV280 nm from HP-SEC
Eprex	10,000	11,699 ± 453	13,694 ± 273	12,884 (10,860–15,285)	6.57 ± 0.37
Binocrit	10,000	10,961 ± 162	12,942 ± 216	11,404 (9,458–13,752)	6.62 ± 0.27
Retacrit	10,000	9,586 ± 103	11,122 ± 20	11,016 (8,942–13,571)	6.74 ± 0.07
Dynepo	20,000	20,564 ± 269	23,208 ± 906	15,694 (13,421–18,352)	6.60 ± 0.11

A budget impact analysis of the introduction of erythropoiesis stimulating agent subsequent entry biologics for the treatment of anemia of chronic kidney disease in Canada

Nicole W Tsao^{1*}, Clifford Lo², Marianna Leung³, Judith G Marin³ and Dan Martinusen²

Table 9 Net budget impact due to adoption of epoetin SEBs for years 1 to 5, and cumulative impact over 5 years

Year	Total drug cost in without SEB scenario (\$)	Total drug cost in SEB scenario (\$)	Net budget impact (\$)
Year 1	262,665,144	228,045,878	-34,619,266
Year 2	293,803,997	253,494,088	-40,309,908
Year 3	317,499,168	272,223,786	-45,275,381
Year 4	330,514,535	281,003,457	-49,511,077
Year 5	329,951,320	278,742,875	-51,208,445
Cumulative total	1,534,434,163	1,313,510,085	-220,924,078

SEB = subsequent entry biologic.

Table 2 Projected uptake rates of epoetin SEB in Canada, years 1 to 5

Epoetin SEB uptake rates				
Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
1%	4%	7%	11%	14%

Table 3 Expected number of epoetin SEB users in Canada, years 1 to 5

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Number of SEB users	982	4,393	8,344	13,785	17,826

SEB = subsequent entry biologic.

Возможности бюджетной экономии и принципы планового ввода биоаналогов на примере Канады



XV - ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Основные уроки лечения анемии стимуляторами эритропоэза и препаратами железа свидетельствуют о том, что гемоглобин, с формальной точки зрения не всегда соответствует критериям качества медицинской помощи больных с ХБП
- Помимо учета противопоказаний, доза используемых препаратов должна выступать как критерий безопасности лечения
- Любой препарат, относящийся к группе эпоэтинов следует рассматривать как самостоятельное лекарственное средство с индивидуальным физическим, химическим, биологическим профилем и профилем безопасности
- Выбор биоаналогов может сопровождаться существенной экономической выгодой, однако требуется четкое представление о том пути, который он прошел до его появления на рынке.

