

Originalni rad

Rezultati liječenja anemije bolesnika sa endemskom nefropatijom primjenom humanog rekombinovanog eritropoetina

Nenad Petković¹, Maja Račić², Ljubica Đukanović³

¹Fresenius Medical Care Centar za dijalizu Šamac, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

Kratak sadržaj

Uvod. Anemija je česta komplikacija hronične insuficijencije bubrega koji značajno utiče na kvalitet života, oboljevanje i smrtnost bolesnika. Iako je anemija u hroničnim bolestima bubrega multifaktorijalan poremećaj, primjena humanog rekombinovanog eritropoetina (rHuEpo) omogućila je njeno uspješno liječenje. Međutim, primijećene su velike razlike u dozi rHuEpo koja je potrebna da se postigne željeni oporavak anemije kod pojedinih bolesnika. Cilj rada je bio da se uporede doze rHuEpo potrebne za oporavak anemije kod bolesnika sa endemskom nefropatijom (EN) u odnosu na bolesnike sa drugim bolestima bubrega.

Metode. Ispitivanjem je obuhvaćeno 48 bolesnika, 29 sa EN i 19 sa drugim bolestima bubrega, prosječne starosti 73,4 i 61,1 godina, koji su liječeni redovnim hemodijalizama u Šamcu. Svi su liječeni sa rHuEpo od početka primjene hemodijalize prema preporukama Evropskog vodiča za liječenje anemije. Tokom godine dana praćeno je kliničko stanje bolesnika, laboratorijski parametri, a posebno krvna slika, status gvožđa u organizmu, doza rHuEpo i indeks rezistencije na eritropoetin (ERI).

Rezultati. Bolesnici sa EN su bili značajno stariji nego bolesnici sa drugim bolestima bubrega. Primjena rHuEpo omogućila je oporavak anemije i postizanje ciljne vrijednosti hemoglobina kod svih bolesnika, ali je postizanje i održavanje ove vrijednosti zahtijevalo primjenu različitih doza rHuEpo. Prosječna nedjeljna doza rHuEpo koju su bolesnici sa EN dobijali za održavanje ciljne vrijednosti hemoglobina bila je $85,3 \pm 11,3$ U/kg/nedelja, što je značajno više od doze koju su dobijali bolesnici sa drugim bolestima bubrega ($75,3 \pm 7,7$ U/kg/nedelja). Od faktora rizika za slabiji odgovor na rHuEpo jedino je starija životna dob bila karakteristika bolesnika sa EN, dok su svi ostali faktori rizika (sideropenija, primjena ACEL, povišen CRP i PTH) bili rjeđe prisutni kod bolesnika sa EN.

Zaključak. Bolesnici sa EN koji se liječe hroničnim hemodijalizama zahtijevali su značajno veće doze rHuEpo za održavanje ciljne koncentracije hemoglobina u odnosu na bolesnike sa drugim bolestima bubrega.

Ključne riječi: anemija, rekombinovani humani eritropoetin, endemska nefropatija, hemodijaliza

Adresa autora:
Dr Nenad Petković
Fresenius Medical Care
Centar za dijalizu Šamac
Cara Dušana 70, 76230 Šamac
nenad.petkovic@fmc-ag.com

Uvod

Endemska nefropatija (EN) je porodično, hronično, tubulointersticijsko oboljenje koje se javlja u ograničenim područjima Balkanskog poluostrva. Iako je opisana prije više od pedeset godina, etiologija bolesti je, uprkos brojnim istraživanjima i dalje nepoznata [1]. Bolest najčešće protiče bez simptoma, sporog je toka i danas se uglavnom otkriva u šestoj deceniji života [2]. Tada se kod bolesnika često dijagnosticuje već odmakla insuficijencija bubrega, pa oni, pored tubulskih poremećaja, imaju i metaboličke poremećaje tipične za hroničnu slabost bubrega, umjerenu hipertenziju i anemiju.

Anemija je jedna od najčešćih komplikacija hronične insuficijencije bubrega koja se pogoršava paralelno sa smanjenjem funkcije bubrega. Danas se ova anemija uspješno liječi primjenom humanog rekombinovanog eritropoetina (rHuEpo) i drugih agenasa za stimulaciju eritropoeze. Kod bolesnika sa EN koji se liječe hroničnim hemodijalizama anemija je teža nego kod bolesnika sa drugim oboljenjima [3,4]. Do sada je objavljeno malo radova o oporavku anemije tokom liječenja rHuEpo kod bolesnika sa EN na hemodijalizi [4,5]. Cilj rada je bio da se uporede doze rHuEpo potrebne za oporavak anemije kod bolesnika sa EN u odnosu na bolesnike sa drugim bolestima bubrega.

Metode rada

Ispitivanjem je obuhvaćeno 48 od 74 bolesnika koji su se liječili ponavljanim hemodijalizama u Centru za dijalizu Šamac. U studiju nije uključeno 20 bolesnika koji su dobijali C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator), kao ni 6 bolesnika koji su imali veći hiruški zahvat, krvarenje ili akutnu infekciju. Svi bolesnici su dijalizirani 3 puta u nedjelji, prosječno po 4 časa, kod svih su primjenjivani bikarbonatni puferi kao i biokompatibilne membrane (polisulfon visokog protoka). U ispitivanoj grupi bolesnika 25 je bilo muškog pola a bolesnici su bili starosti od 20-88 godina. Osnovna bubrežna bolest kod 29 bolesnika je bila EN, kod po četiri hronični glomerulonefritis i dijabetesna nefropatija, kod tri hronični pijelonefritis, kod dva nefroangioskleroza, dok je kod po

jednog bolesnika osnovna bubrežna bolest bila hipoplazija bubrega, uratna nefropatija, policistična bolest bubrega i kalkuloza bubrega. Kod dva bolesnika osnovna bubrežna bolest bila je nepoznata.

Svi bolesnici su liječeni sa rHuEpo (Recormon MD, Roche) od momenta početka primene hroničnih hemodijaliza. Doza rHuEpo je podešavana da bi se održavala ciljna koncentracije hemoglobina od 110-125 g/l, a bolesnici su rHuEpo dobijali 2 puta nedjeljno subkutano na kraju hemodijalize. Bolesnici su praćeni godinu dana od 1. januara 2010. godine do 31. decembra 2010. i u tom periodu je na svakoj dijalizi praćeno njihovo kliničko stanje, a doza rHuEpo je registrovana svake nedjelje.

Neposredno prije početka druge dijalize u nedjelji bolesnicima su uzimani uzorci krvi za laboratorijske analize. Kompletna krvna slika određivana je metodom protočne citometrije, a hemoglobin spektrofotometrijskom metodom (jedanput mjesečno). Urea, kalcijum, neorganski fosfat su određivani spektrofotometrijskom metodom takođe jedanput mjesečno, kao i kreatinin koji je određivan kinetičkom Jaffe reakcijom bez proteinizacije. Transferin i feritin određivani su imuno-hemiluminiscentnom metodom tromjesečno kao i holesterol i gvožđe koje je određivano kolorimetrijskom metodom. Albumini i parathormon su određivani šestomjesečno kao i CRP koji je određivan imunoturbidimetrijskom metodom (referentna vrijednosti 0-5 mg/l).

Indeks adekvatnosi dijalize Kt/V je izračunat po formuli Daugirdas-a [6] :

$$Kt/V = -\ln(R - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times R) \times UF/W$$

gdje je: R= koncentracija ureje poslije hemodijalize/koncentracija ureje prije hemodijalize, t= vrijeme trajanja hemodijalize, UF= ultrafiltracija, W= tjelesna težina na kraju hemodijalize.

Indeks rezistencije na eritropoetin - ERI predstavlja količnik nedjeljne doze rHuEpo preračunate na kilogram tjelesne težine bolesnika i koncentracije hemoglobina:

$$ERI = \frac{\text{rHuEpo doza U/kg/nedjelja}}{\text{Hb g/l}}$$

Vrijednosti u tekstu i tabelama prikazane su kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija ili kao frekvencije u zavisnosti od vrste

obilježja. Statistička značajnost razlika u aritmetičkim sredinama procijenjena je primjenom dvosmjernog Studentovog t-testa, a razlika između frekvencija primjenom χ^2 testa. Statistička značajnost procjenjivana je na osnovu nivoa značajnosti $p < 0,05$. Cjelokupna statistička obrada podataka je izvedena primjenom programskog paketa SPSS.

Rezultati

U tabeli 1 su prikazane i upoređene osnovne karakteristike dvije ispitivane grupe bolesnika. Bolesnici sa EN su bili starije životne dobi u odnosu na ostale. Iako su koncentracije ureje u serumu bile statistički značajno niže kod bolesnika sa EN u odnosu na ostale, vrijednosti indeksa adekvatnosti dijalize, Kt/V, kod bolesnika obje grupe su bile iznad preporučenih

1,2 i nije bilo značajne razlike između grupa. Vidljivo je da su vrijednosti CRP bile značajno niže kod bolesnika sa EN u odnosu na ostale.

U tabeli 2 su prikazane prosječne vrijednosti hematoloških parametara kao i koncentracije gvožđa te prosječne doze rHuEpo i ERI za ispitivane bolesnike. Vidljivo je da nije postojala statistički značajna razlika u koncentracijama hemoglobina, hematokrita i transferina u grupi bolesnika čija je osnovna bolest bila EN u odnosu na grupu bolesnika sa drugim bolestima bubrega. Koncentracija gvožđa je bila statistički značajno veća u grupi bolesnika sa EN. Prosječna nedjeljna doza rHuEpo su bile veće u grupi sa EN u odnosu na bolesnike s drugim bolestima bubrega. ERI je varirao od od 0,13 U/kg/nedjelja/g/l do 2,46 U/kg/nedjelja/g/l ali između aritmetičkih sredina ERI za dvije ispitivane grupe bolesnika nije bilo statistički značajne razlike.

Tabela 1. Osnovne karakteristike bolesnika sa endemskom nefropatijom i drugim bolestima bubrega

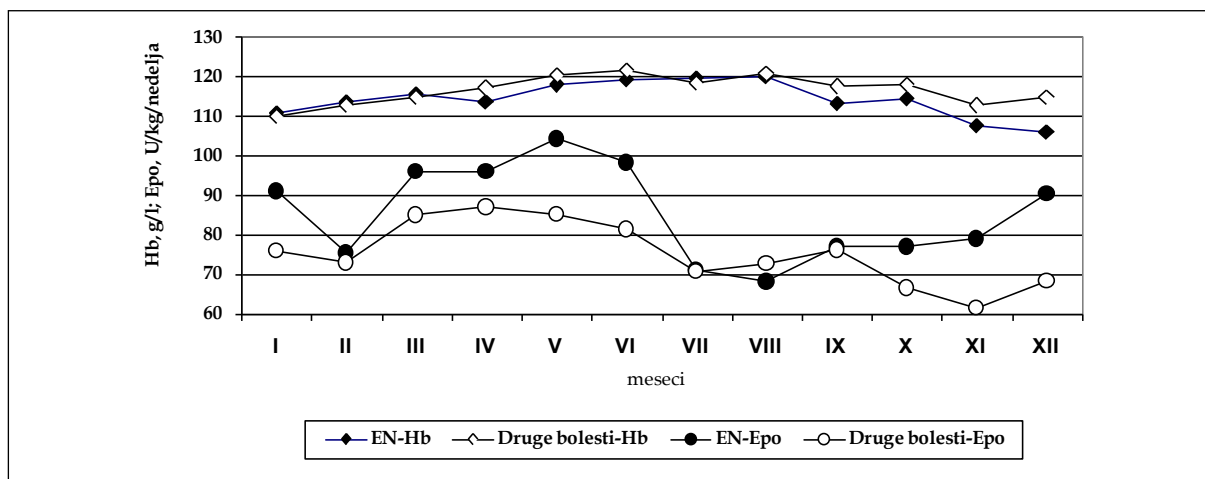
	Bolesnici sa EN	Bolesnici sa drugim bolestima	p
Broj bolesnika	29	19	
Pol, m/	12/17	13/6	0,067
Starost, godine	73,4 ± 4,2	61,1 ± 18,2	0,001
Trajanje liječenja HD, mjeseci	45,7 ± 35,4	42,2 ± 28,0	0,712
BMI, kg/m ²	25,4 ± 5,1	25,2 ± 5,3	0,923
Koristi ACEI, da/ne	9/20	7/12	0,676
Kt/V	1,44 ± 0,2	1,32 ± 0,2	0,063
Albumin, g/l	40,0 ± 1,8	39,6 ± 3,4	0,676
Urea, mmol/l	19,2 ± 3,3	20,9 ± 3,4	0,0147
Kreatinin, μmol/l	651,3 ± 87,9	737,0 ± 143,0	0,013
CRP, mg/l	5,9 ± 3,9	16,9 ± 25,3	0,026
PTH, pg/ml	103,5 ± 88,6	380,8 ± 812,6	0,074

EN- endemska nefropatija, HD-hemodijaliza, BMI- indeks tjelesne mase, ACEI - inhibitori angenzin-konvertujućeg enzima, Kt/V - indeks adekvatnosti dijalize, CRP - reaktivni protein C, PTH - parathormon

Tabela 2. Poređenje laboratorijskih rezultata, prosječne doze eritropoetina i indeksa rezistencije na eritropoetin između dvije ispitivane grupe bolesnike

	Bolesnici sa EN	Bolesnici sa drugim bolestima bubrega	p
Hemoglobin, g/l	114,4 ± 4,4	116,7 ± 3,4	0,487
Hematokrit, %	35,1 ± 2,8	35,4 ± 2,1	0,532
Transferin, g/l	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	0,527
Fe, μmol/l	19,8 ± 4,7	13,2 ± 4,3	0,001
Prosječne doze rHuEpo, U/kg/nedjelja	85,3 ± 11,5	75,3 ± 7,7	0,0018
ERI, U/kg/nedjelja/g/l	0,745 ± 0,328	0,645 ± 0,219	0,2511

EN-endemska nefropatija, rHuEpo-rekombinovani humani eritropoetin, ERI-indeks rezistencije na eritropoetin



EN-endemska nefropatija, rHuEpo-rekombinovani humani eritropoetin

Grafikon 1. Vrijednosti hemoglobina i nedjeljne doze eritroproteina (Epo) kod bolesnika sa endemskom nefropatijom (EN) i drugim bolestima bubrega

Na grafikonu 1 je prikazano kretanje koncentracije hemoglobina i doze rHuEpo kod bolesnika sa EN i bolesnika sa drugim oboljenjem bubrega tokom 2010. godine. Uočava se da su vrijednosti hemoglobina obje grupe bolesnika bile u preporučenom ciljnom intervalu, dok je primijenjena doza rHuEpo bila veća kod bolesnika sa EN u odnosu na ostale. Razlike u primijenjenoj dozi rHuEpo bile su značajne za većinu posmatranih mjeseci osim za februar, juli, avgust i septembar.

Diskusija

Istraživanja u ovom radu obuhvatila su 48 bolesnika koji su liječeni hroničnim hemodijalizama u Fresenius Medical Care Centru za dijalizu u Šamcu, od toga 29 bolesnika sa EN i 19 bolesnika sa drugim bolestima bubrega. Svi bolesnici su liječeni sa rHuEpo, praćeni su godinu dana i tokom tog perioda analiziran je njihov odgovor na liječenje sa rHuEpo. Kod svih bolesnika je postignuta ciljna koncentracija hemoglobina od 100-120 g/l ali je prosječna nedjeljna doza rHuEpo kod bolesnika sa EN bila 85,3 U/kg/nedjelja, što je značajno više u odnosu na bolesnike sa drugim bolestima bubrega (75,3 U/kg/nedjelja).

Anemija je jedna od karakteristika i redovan pratilac hronične insuficijencije bubrega koji značajno utiče na kvalitet života, oboljevanje i smrtnost bolesnika [7]. Uvođenje rHuEpo omogućilo je uspješno liječenje ane-

mije bolesnika koji se liječe hemodijalizama, ali i bolesnika u predijaliznom stadijumu. Međutim, klinička iskustva su pokazala da nije jednostavno postizanje i održavanje ciljnog opsega hemoglobina od 11-12,5 g/dl koji preporučuju vodiči o liječenju anemije [8,9]. Postoje velike varijacije u dozi rHuEpo potrebnoj da se postigne odgovarajući oporavak anemije [10-12]. Rezultati prikazani u ovom radu pokazali su da su prosječne koncentracije hemoglobina i hematokrita bile u granicama normalnih vrijednosti. Tokom cijele godine prosječna koncentracija hemoglobina za bolesnike sa drugim bolestima bubrega, a ne EN, bila je iznad 110 g/l, a za bolesnike sa EN samo je u dva mjeseca bila između 100 i 110 g/l. To pokazuje da se koncentracija hemoglobina u obje grupe uglavnom održavala u opsegu preporučenom u vodičima za liječenje anemije [8,9], a to je postignuto neprekidnim podešavanjem doze rHuEpo. Upravo zbog tog je nedjeljna doza rHuEpo pojedinih bolesnika široko varirala i kretala se od 33,9 do 131,5 U/kg/nedjelja. Ipak, bolesnici sa EN zahtjevali su značajno veće nedjeljne doze rHuEpo za održavanje ciljnih vrijednosti hemoglobina od bolesnika sa drugim bolestima bubrega. Praćenje prosječne nedjeljne doze rHuEpo tokom godine dana pokazalo je da je svakom smanjenju doze rHuEpo kod bolesnika sa EN do doze slične onoj kod bolesnika sa drugim bolestima bubrega slijedilo povećanje doze. Zbog toga je razlika u prosječnim nedjeljnim dozama rHuEpo između ove dvije grupe bila

značajna u osam mjeseci.

Anemija kod bolesnika sa EN je zapažena i opisana u prvim radovima o EN [13,14], pa ju je Danilović [15] uvrstio u kriterijume za dijagnozu ove bolesti. Ipak, već u prvim godinama istraživanja EN neki autori navode da se anemija bolesnika sa EN ne razlikuje po svojim osobinama od anemije u hroničnoj insuficijenciji bubrega uzrokovane drugim oboljenjima bubrega [16,17], što su potvrdili i kasniji radovi [18,19]. Međutim, bolesnike sa EN koji se liječe hemodijalizom odlikuje teža anemija u poređenju sa bolesnicima sa ostalim bolestima [4, 20]. Liječenje anemije sa rHuEpo je najefikasnija metoda, ali je veoma malo podataka o primjeni rHuEpo kod bolesnika sa EN. Najčešće su bolesnici sa EN bili samo jedan manji dio grupe bolesnika liječenih sa rHuEpo [21, 22]. Ipak, u studiji iz 1994. godine, Djukanović i saradnici [5] navode da bolesnike sa EN odlikuje veoma brz oporavak anemije na početku primjene rHuEpo, a nedavno Lukić i saradnici [23] pokazuju da bolesnici sa EN zahtevaju veće doze rHuEpo za postizanje i održavanje ciljne koncentracije hemoglobina [23]. U našem radu je potvrđeno da se anemija zadovoljavajuće oporavlja kod bolesnika sa EN kao i kod bolesnika sa drugim bolestima bubrega, ali su pri tome morale da se primijene veće doze.

Slabijem odgovoru na rHuEpo posvećena je velika pažnja tokom posljednje decenije i kao faktori koji doprinose slabijem odgovoru na eritropoetin navode se: nizak sadržaj gvožđa u organizmu, starija životna dob, ženski pol, komorbiditeti, a posebno inflamatorne i kardiovaskularne bolesti, primjena ACEI, hiperparatireoidizam i hipoalbuminemija [24-27]. Poređenje grupe bolesnika sa EN i bolesnika sa drugim bolestima bubrega praćenih u ovom radu je pokazalo statistički značajnu razliku u godinama života bolesnika, jer su bolesnici sa

EN bili značajno stariji od ostalih bolesnika. To je upravo karakteristika EN, sporo-progresivne hronične bolesti bubrega, da se terminalna insuficijencija bubrega javlja tek u sedmoj deceniji bolesnika. Starija životna dob bolesnika sa EN je jedini faktor koji je mogao da utiče na odgovor bolesnika na rHuEpo. Ostali faktori rizika nisu bili češći kod bolesnika sa EN u odnosu na one sa drugim bolestima bubrega. Bolesnici sa EN su imali čak statistički značajno višu koncentraciju serumskog gvožđa, što se može objasniti češćim transfuzijama koje su ovi bolesnici primali u predijaliznom periodu. Pored toga, bolesnici sa EN su imali statistički značajno niže koncentracije ureje od ostalih bolesnika, što se najvjerovatnije može objasniti dužim održavanjem rezidualne funkcije bubrega kod ovih bolesnika [1]. Takođe, manji procenat bolesnika sa EN je koristio ACEI, oni su imali značajno manju koncentraciju CRP kao i manju, mada neznčajno, koncentraciju PTH. To sve pokazuje da, pored razlike u životnoj dobi između bolesnika sa EN i drugim bolestima bubrega, jedina razlika je bila u osnovnom oboljenju. Zato se slabiji odgovor bolesnika sa EN na rHuEpo može smatrati posebnosću ove grupe i zahtijeva dalja istraživanja eritropoeze u EN.

Zaključak

Primjena rHuEpo omogućila je oporavak anemije i održavanje ciljnih vrijednosti hemoglobina kod svih ispitivanih 48 bolesnika na hroničnim hemodijalizama koji su praćeni godinu dana. Bolesnici sa EN zahtijevali su statistički značajno veće doze rHuEpo za održavanje ciljne koncentracije hemoglobina u odnosu na bolesnike sa drugim bolestima bubrega.

Literatura

1. Radovanović Z, Sindjić M, Polenaković M, Djukanović Lj, Petronić V, urednici. Endemska nefropatija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000.
2. Bukvic D, Jankovic S, Maric I, Stosovic M, Arsenovic A, Djukanovic L. Today Balkan endemic nephropathy is disease of the elderly with a good prognosis. Clin Nephrol 2009;72(2):105-113.
3. Pavlivic-Kentera V, Clemons GK, Trbojevic S, Dimkovic N, Djukanovic Lj. Erythropoietin and anemia in the progression of Balkan endemic nephropathy and other renal diseases. Nephron 1990;54:139-143.

4. Bukvić D. Lečenje endemske nefropatije. U: Bukvić D. Endemska nefropatija. Beograd – Lazarevac: Professional Pen; 2004. p. 95-101.
5. Djukanović Lj, Clemons GK, Ležaić V, Radmi-
lović A, Milosavljević M, Gajić M, Pavlovic-Ken-
tera V. Individual differences in the response
to recombinant human erythropoietin therapy.
Nefrologia 1994;14:316-321.
6. Daugirdas JT. Second generation logarith-
mic estimates of single-pool variable volume
Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol*
1993;4:1205-1213.
7. Cavill I, Williams JD. Benefits of recombinant
human erythropoietin. *Lancet* 2002;360:1606-
1607.
8. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, et al. Euro-
pean best practice guidelines working group:
revised European best practice guidelines for
the management of anaemia in patients with
chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*
2004;19 (Suppl 2):ii1-ii47
9. National Kidney Foundation I, Kidney-Dialysis
Outcomes Quality Initiative: K/DOQI Clinical
practice guidelines: anemia of chronic kidney
disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47 (Suppl 3):S1-
S146
10. Li S, Foley RN, Gilbertson DT, Liu J, Collins
AJ. Clinical factors associated with achieving
K/DOQI hemoglobin targets in hemodialysis
patients. *Int Urol Nephrol* 2003;35:399-405.
11. Cotter D, Zhang Y, Thamer M, Kaufman J,
Hernan MA. The effect of epoetin dose on he-
matocrit. *Kidney Int* 2008;73:347-353.
12. Lacson E Jr, Ofsthun N, Lazarus JM. Effect of
variability in anemia management on hemo-
globin outcomes in ESRD. *Am J Kidney Dis*
2003;41:111-124.
13. Danilović V, Djurišić M, Mokranjac M, Stoji-
mirović B, Živojinović J, Stojaković P. Nephritis
shroniques provoques par Γ intoxication au
plomb par voie digestive (farine). *Presse Med*
1957; 65(90):2039-2040.
14. Gaon J. Endemic nephropathy in Bosnia.
In:Wolstenholme GEW, Knight J, editors. The
Balkan Nephropathy. Ciba Foundation Study
Group No. 30. London: Churchill; 1967. p.51-71.
15. Danilović V. Endemic nephropathy in Yugo-
slavia. In:Strahinjić S, Stefanović V, editors.
Endemic (Balkan) Nephropathy. Proceedings
of the 4th Symposium, Niš, 1979.Niš: Institute
of Nephrology and Haemodialysis; 1981. p.1-5.
16. Bruckner I, Zosin C, Lazarescu R, Stroescu F.
A clinical study of nephropathy of an endemic
character in the people`s republic of Romania.
In:International symposium on Endemic
Nephropathy, Sofia, 1963. Sofia: Bulgarian
Academy of Science Press; 1965. p.25-35.
17. Radošević Z, Horvat Z. Hematološke promene
kod "endemske nefropatije" jugoistočne Evrope.
In:Endemska nefropatija. Zbornik radova II
Simpozijuma o endemskoj nefropatiji, Niš, 1968.
Niš: Univerzitet u Nišu; 1971. p.113-118.
18. Trnačević S, Halilbašić A, Ferluga D, et al. Renal
function, protein excretion and pathology of
Balkan endemic nephropathy. I. Renal function.
Kidney Int 1991;40(Suppl 34):549-551.
19. Pavlović-Kentera V, Djukanović Lj, Clemons
GK, Trbojević S, Dimković N, Slavković A.
Anaemia in Balkan endemic nephropathy.
Kidney Int 1991;40(Suppl 34):S46-S48.
20. Velimirović DM. Prilog poznavanju kliničkog
toka endemske nefropatije. Doktorska disert-
acija. Univerzitet u Beogradu, 1984.
21. Djukanović Lj, Ležaić V. Lečenje anemije kod
bolesnika s hroničnom insuficijencijom bubrega
rekombinovanim ljudskim eritropoetinom. *Srp
Arh Celok Lek* 1996;124:93-97.
22. Ostrvica E, Mešić E, Ostrvica D, Delić-Custendil
J, Hukić F. Effectiveness of treating the renal
anemia in chronic haemodialyzed patients by
epoetin alpha and beta. *Med Arh* 2010;64(1):4-6
23. Lukić Lj, Mitrović Dj, Kovačević S, i sar. Veća
doza eritropoetina za korekciju anemije bole-
snika sa endemskom nefropatijom. *Srp arh cel
lek* 2012;140:456-461.
24. Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, Streja
E, Jing J, Robertson JA, MD, Kovesdy CP.
Predictors of Hyporesponsiveness to Erythro-
poiesis-Stimulating Agents in Hemodialysis
Patients. *Am J Kidney Dis* 2009;53(5):823-834.
25. Bradbury BD, Critchlow CW, Weir MR, Stewart
R, Krishnan M, Hakim RH. Impact of elevated
C-reactive protein levels on erythropoiesis stim-
ulating agent (ESA) dose and responsiveness in
hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*
2009;24:919-925.
26. Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan
W. Prevalence and predictors of epoetin hypore-
sponsiveness in chronic kidney disease patients.
Nephrol Dial Transplant 2007;22:794-800.
27. de Francisco ALM, Stenvinkel P, Vaulont S.
Inflammation and its impact on anaemia in
chronic kidney disease: from haemoglobin
variability to hyporesponsiveness. *NDT Plus*
2009;2 [Suppl 1]:i18-i26.

Correction of anemia in patients with Balkan endemic nephropathy treated with recombinant human erythropoietin

Nenad Petkovic¹, Maja Račić², Ljubica Djukanović³

¹Fresenius Medical Care Dialysis Center Samac, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

Introduction. Anemia is a common complication of chronic renal failure that significantly influences quality of life, morbidity and mortality of patients. Although anemia in chronic kidney disease is a multifactor disorder, treatment with human recombinant erythropoietin (rHuEpo) enables its successful correction. However, large individual differences in the rHuEpo dose required for achieving the target hemoglobin level were observed. The aim of the study was to compare rHuEpo doses needed for anemia correction in patients with Balkan endemic nephropathy (BEN) and those with other kidney diseases.

Methods. The study involved 48 patients on regular hemodialysis in Šamac, 29 with BEN and 19 with other kidney diseases (4 glomerulonephritis, 4 diabetes, 3 pyelonephritis, 2 hypertension and 6 other diseases). Treatment with rHuEpo was carried out according to European guidelines for anemia management. Within a year study period clinical status and laboratory analyzes specially complete blood count and iron status, rHuEpo dose and erythropoietin resistance index were followed.

Results. Patients with BEN were significantly older than those with other kidney diseases. The use of rHuEpo enabled the recovery of anemia in all patients but rHuEpo dose for achievement and maintenance of the target hemoglobin level differed between two groups. The mean weekly dose of rHuEpo in patients with BEN was 85.3 ± 11.3 U/kg/week that was significantly higher than in patients with other kidney diseases (75.3 ± 7.7 U/kg/week). Older age was the only risk factor for erythropoietin hyporesponsiveness present in BEN group, while the other risk factors (sideropenia, use of angiotensin converting enzyme inhibitors, increased serum CRP and PTH level) were less frequent in BEN than in patients with other kidney diseases.

Conclusion. Hemodialysis patients with BEN required significantly higher doses of rHuEpo for maintenance of the target hemoglobin level in comparison with patients with other kidney diseases.

Keywords: anemia, human recombinant erythropoietin, Balkan endemic nephropathy, hemodialysis