

## تدوین دستورالعمل کشوری مدیریت کم خونی در بیماران نارسایی مزمن کلیوی

سوالات دارای اولویت در حیطه ی کم خونی در بیماران دارای نارسایی کلیوی:

۱. تعریف کم خونی در بیماران نارسایی کلیه بر اساس مرحله ی بیماری چیست؟
۲. غربالگری بیماران مبتلا به نارسایی کلیه از نظر آنمی به چه صورت است؟
۳. کدام اقدامات تشخیصی در هر مرحله از غربالگری توصیه میشود؟
۴. فاصله ی زمانی مناسب بین اولین آزمایش و آزمایش مجدد اندازه گیری هموگلوبین در بیماران بالغ دارای نارسایی کلیه بر اساس مرحله ی بیماری به چه صورت است؟
۵. رویکرد مناسب به تشخیص و ارزیابی کم خونی در بیماران دارای نارسایی مزمن کلیه به چه صورت است؟
۶. کدام اقدام درمانی در هر مرحله از نارسایی کلیه برای آنمی توصیه می شود؟
۷. در بیماران نارسایی مزمن کلیوی برای درمان کم خونی، چه زمان و در چه شرایطی بهتر است آهن تجویز شود؟
۸. نحوه ی درمان آنمی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه از نظر اصلاح آهن: نوع آهن تجویزی، روش تجویز، دوز مناسب و تعداد دفعات تجویز مناسب به چه صورت است؟
۹. در بیماران نارسایی مزمن کلیوی برای درمان کم خونی، چه زمان و در چه شرایطی بهتر است عوامل تحریک کننده ی اریتروپوئیس (اریتروپویتین) تجویز شود؟
۱۰. نحوه ی درمان آنمی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه با عوامل تحریک کننده ی اریتروپوئیس (اریتروپویتین): نوع دارو، روش تجویز، دوز مناسب و تعداد دفعات تجویز مناسب به چه صورت است؟
۱۱. نحوه ی تشخیص و ارزیابی بیماران با پاسخدهی پایین یا عدم پاسخ به درمان های فوق به چه صورت است؟
۱۲. مدیریت بیمارانی که به عوامل تحریک کننده ی اریتروپوئیس پاسخدهی پایین یا عدم پاسخ داشته اند به چه صورت است؟
۱۳. چه زمانی می توان از تزریق خون در بیماران نارسایی مزمن کلیوی دارای آنمی مزمن استفاده کرد؟
۱۴. درمان های ادجونت در بیماران نارسایی مزمن کلیوی به چه صورت است؟
۱۵. ارزیابی بیماران نارسایی مزمن کلیوی دارای آپلازی خالص گلبول قرمز به چه صورت است؟

(ز) سوالات بالینی دارای اولویت:

۱. تعریف کم خونی در بیماران نارسایی کلیه بر اساس مرحله ی بیماری چیست؟

مرور دستورالعمل های موجود در دنیا:

NICE 2015/2017	European Renal Best Practice position statement, 2013	KIDIGO 2012	ERBP: anemia group position,2008	KDOQI 2006/2007	EBPG 2004
-------------------	----------------------------------------------------------------------	-------------	----------------------------------------	--------------------	-----------

Hb <11 g/dl	Hb <13.5 g/dL in adult males	Hb < 12 g/dl in females	Hb < 12 in females	Hb <12 in females	Hb <11.5 in women
Hb < 10.5 if younger than 2 yrs	Hb <13.2 g/dL in men >70 years	Hb <13 g/dl in children >15 yrs and male	Hb < 13.5 in males	Hb < 13.5 in males	Hb <13.5 in men ≤ 70 years
Symptoms related to anemia	Hb <12.0 g/dL in adult females of all ages	Hb <11 g/dl in children 0.5-5 yrs			Hb <12 in men >70 years
		Hb < 11.5 g/dl in children 5-12 yrs			
		Hb <12 g/dl in children 12-15			

پیشنهاد گروه تدوین کننده ی طرح:

با توجه به جمعیت بیماران نا همگن CKD (سن و جنس) و شیوع متفاوت انواع مختلف آنمی (سیکل سل و تالاسمی)، تفاوت های جغرافیایی (ارتفاع از سطح دریا) در مناطق مختلف کشور و برای سهولت و یکپارچگی در تصمیم گیری های بالینی توصیه می شود: سطح Hb کمتر از 12 g/dl در خانمهای بزرگسال بالا تر از ۱۵ سال قبل از یائسگی و سطح Hb کمتر از 13.5 g/dl در آقایان و خانمهای یائسه به عنوان کم خونی تعریف شود.

۲. غربالگری بیماران مبتلا به نارسایی کلیه از نظر آنمی به چه صورت است؟

مرور دستورالعمل های موجود در دنیا:

- در  $eGFR < 60 \text{ cc/min/1.73m}^2$  ، CKD به عنوان علت احتمالی آنمی در نظر گرفته شود.
- در  $eGFR < 30 \text{ cc/min/1.73 m}^2$ ، این احتمال در غیاب سایر علل نظیر از دست دادن خون، کمبود ویتامین B12 یا اسید فولیک قوی تر است. ( در افراد دیابتی، آنمی در  $eGFR < 45 \text{ cc/min/1.73 m}^2$  می تواند ایجاد شود).
- در  $eGFR \geq 60 \text{ cc/min/1.73m}^2$  آنمی به احتمال بیشتر مرتبط با عللی غیر از CKD می باشد.
- در بیماران CKD با  $eGFR < 30 \text{ cc/min/1.73m}^2$  اندازه گیری سالیانه سطح هموگلوبین توصیه شده است.

(based on low to very low quality evidence from retrospective and cross sectional cohort studies). NICE 2015

پیشنهاد گروه تدوین کننده ی طرح:

- در بیماران CKD با eGFR بیشتر از  $60\text{cc}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  فقط بر اساس بیماری زمینه ای و شرایط بالینی غربالگری کم خونی انجام شود.
- غربالگری برای تشخیص کم خونی در eGFR کمتر از  $60\text{ cc}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  یا در بیماران علامتدار (مثل خستگی، تنگی نفس، سستی و طپش قلب) انجام شود.

۳. کدام اقدامات تشخیصی در هر مرحله از غربالگری توصیه میشود؟

مرور دستورالعمل های موجود در دنیا:

تمامی گایدلاینهای موجود اندازه گیری هموگلوبین را برای غربالگری آنمی توصیه می کنند.

پیشنهاد گروه تدوین کننده ی طرح:

اندازه گیری Hb & HCT و انجام CBC جهت غربالگری آنمی توصیه می شود.

۴. فاصله ی زمانی مناسب بین اولین آزمایش و آزمایش مجدد اندازه گیری هموگلوبین در بیماران بالغ دارای نارسایی کلیه بر اساس مرحله ی بیماری به چه صورت است؟

مرور دستورالعمل های موجود در دنیا:

- در بیماران CKD بدون آنمی اندازه گیری هموگلوبین زمانی انجام شود که از نظر بالینی دلیلی وجود داشته باشد (not graded)
  - (a) در CKD مرحله ۳ حداقل یک بار در سال
  - (b) در بیماران CKD مرحله ۴ و ۵ که دیالیز نمی شوند حداقل دو بار در سال
  - (c) در بیماران CKD مرحله ۵ که همودیالیز و یا دیالیز صفاقی می شوند حداقل هر سه ماه یکبار

KIDIGO 2012

- در بیماران CKD با آنمی هموگلوبین به صورت زیر بررسی شود:

- (a) هر 2-4 هفته در مرحله شروع درمان با ESA
- (b) هر 1-3 ماه در مرحله درمان نگهدارنده با ESA
- (c) در موارد خاص باید با بیمار صحبت شود و امکانات سیستم محلی در نظر گرفته شود

NICE 2006

- در بیماران CKD با آنمی که تحت درمان با ESA نیستند هموگلوبین در موارد خاص با دلایل بالینی انجام شود (not graded)

(a) در بیماران CKD 3-5 که دیالیز نمی شوند و بیماران مرحله 5 که دیالیز صفاقی می شوند حداقل هر سه ماه یکبار هموگلوبین اندازه گیری شود

(b) در بیماران CKD 5 که همودیالیز میشوند حداقل ماهانه هموگلوبین اندازه گیری شود

#### KIDIGO 2012

- در زمان شروع درمان با ESA حداقل ماهی یکبار هموگلوبین اندازه گیری شود.
  - بیماران CKD که دیالیز نمی شوند در فاز درمان نگهدارنده ESA اندازه گیری هموگلوبین حداقل هر سه ماه یکبار انجام شود. (not graded)
  - در بیماران CKD 5 دیالیزی در فاز درمان نگهدارنده ESA حداقل ماهی یکبار هموگلوبین اندازه گیری شود (not graded)
- KIDIGO 2012

پیشنهاد گروه تدوین کننده ی طرح:

- غربالگری برای تشخیص کم خونی با اندازه گیری Hb:
  - در بیماران مرحله 3، به صورت سالانه
  - در بیماران مرحله 4 و 5 که دیالیز نمی شوند حداقل دو بار در سال
  - در بیماران CKD مرحله 5 که همودیالیز و یا دیالیز صفاقی می شوند حداقل هر سه ماه یکبار
  - پس از هر بار بستری در بیمارستان، جراحی یا اپیزود خونریزی در تمام بیماران
- در بیماران CKD کم خون که درمان با ESA دریافت نمی کنند:
  - در CKD 3-5 ND, PD هر 3 ماه اندازه گیری Hb انجام شود.
  - در CKD 5D هر ماه Hb اندازه گیری شود.
- در بیماران CKD کم خون که درمان با ESA دریافت می کنند:
  - در شروع درمان و تا زمان پایدار شدن Hb به صورت ماهانه اندازه گیری شود.
  - در بیماران CKD 3-5ND در فاز نگهدارنده ESA با Hb پایدار هر سه ماه اندازه گیری شود.
  - در بیماران CKD 5D در فاز نگهدارنده ESA با Hb پایدار هر ماه اندازه گیری شود.

۵. رویکرد مناسب به تشخیص و ارزیابی کم خونی در بیماران دارای نارسایی مزمن کلیه به چه صورت است؟

مرور دستورالعمل های موجود در دنیا:

#### 2012 KDIGO

در بیماران با CKD و آنمی (بدون توجه به سن و مرحله CKD)، برای بررسی اولیه آنمی تست های زیر را انجام می دهند:

- CBC که شامل غلظت هموگلوبین و شاخص های گلبول قرمز، شمارش گلبول سفید و diff و تعداد پلاکت

- تعداد مطلق رتیکلوسیت

- سطح فریتین سرم

- TSAT میزان اشباع ترانسفرین سرم

- سطح فولات و B12 سرم

NICE 2015

در بررسی ها موارد زیر توصیه می شود:

Full blood count (FBC) including—in addition to the Hb concentration:

- red blood cell indices:
  - mean corpuscular hemoglobin [MCH]; mean corpuscular volume [MCV] ; mean corpuscular hemoglobin concentration [MCHC]); white blood cell count and differential count; platelet count
- Absolute reticulocyte count to assess bone marrow responsiveness (if indicated).
- Test to determine iron status:
  - percentage of hypochromic red blood cells (% HRC), but only if processing of blood sample is possible within 6 hours **or**
  - reticulocyte Hb count (CHr) or equivalent tests e.g. reticulocyte Hb equivalent **or**
  - combination of transferrin saturation (TSAT) and serum ferritin if the above tests are not available or the person has thalassemia or thalassemia trait
  - Serum ferritin to assess iron stores.
- Plasma/serum C-reactive protein (CRP) to assess inflammation.
- The following tests may be useful to diagnose the cause of anemia (1B):
  - Serum B12 and folate concentrations.
  - Tests for hemolysis (plasma/serum levels of haptoglobin, lactate dehydrogenase, bilirubin, Coombs' test).
  - Plasma/serum and/or urine protein electrophoresis.
  - Free light chains and bone marrow examination.
  - Hb electrophoresis.

- تست های تشخیصی برای تعیین وضعیت آهن و پیش بینی پاسخ به درمان با آهن:
  - تست های تشخیصی فقر آهن و تعیین پاسخ به درمان با آهن و نیاز به درمان طولانی مدت ، هر ۳ ماه انجام شود( و برای افرادی که همودپالیز می شوند هر ۳-۱ ماه
  - استفاده از درصد Hypochromic red blood cells (HRC) % بیشتر از ۶٪، اگر بررسی و پردازش نمونه خون طی ۶ ساعت امکان پذیر باشد.
  - اگر استفاده از درصد Hypochromic red blood cells امکان پذیر نباشد از reticulocyte Hb content یا تست های معادل reticulocyte Hb استفاده شود. ( CHr کمتر از 29 pg )

- اگر این تست ها در دسترس نبود یا افراد تالاسمی یا تالاسمی trait داشتند، از ترکیب اندازه گیری transferrin saturation ( کمتر از ۲۰٪ ) و ferritin سرم ( کمتر از 100 micrograms/liter ) استفاده کرد. [ new 2015 ]
- اندازه گیری transferrin saturation یا ferritin سرم به تنهایی برای ارزیابی فقر آهن در بیماران با آنمی CKD پیشنهاد نمی شود. [ new 2015 ]
- اندازه گیری سطح سرمی EPO توصیه نمی شود.

پیشنهاد گروه تدوین کننده ی طرح:

در بیماران با CKD و آنمی (بدون توجه به سن و مرحله CKD)، برای بررسی اولیه آنمی تست های زیر را انجام می دهند:

- CBC که شامل غلظت هموگلوبین و شاخص های گلبول قرمز، شمارش گلبول سفید و diff و تعداد پلاکت

- تعداد مطلق رتیکولوسیت

- سطح فریتین سرم ، آهن و TIBC

- TSAT میزان اشباع ترانسفرین سرم (Serum Iron/TIBC)

در صورت وجود آنمی غیرمتناسب با شدت نارسایی کلیه، علائم سیستمیک (درد استخوانی،...)، عدم پاسخ مناسب به درمانهای آنمی، شواهد بی کفایتی مغزاستخوان (پان سیتوپنی یا بای سیتوپنی، تعداد مطلق رتیکولوسیت پایین)، اختلال در شاخصهای گلبولهای قرمز یا شواهد همولیز بررسی های بیشتر براساس نوع اختلال درخواست خواهد شد:

CRP -

SPEP/UPEP -

Bone marrow aspiration and biopsy -

B12 and folate level -

Hb electrophoresis -

۶. کدام اقدام درمانی در هر مرحله از نارسایی کلیه برای آنمی توصیه می شود؟

مرور دستورالعمل های موجود در دنیا:

در سایر قسمتها این سوال پاسخ داده شده است.

پیشنهاد گروه تدوین کننده ی طرح:

• در تمام بیماران درمان با اسید فولیک با دوز 1000 microg روزانه توصیه می شود.

• در بیماران با MCV افزایش یافته و سطوح پایین B12 درمان با مکملهای B12 توصیه می شود.

۷. در بیماران نارسایی مزمن کلیوی برای درمان کم خونی، چه زمان و در چه شرایطی بهتر است آهن تجویز شود؟

NICE 2015	KDIGO 2012:	ERBP2013
<p><b>Anemic CKD-patients (on ESA)</b> Offer iron to achieve TSAT &gt;20% and ferritin &gt;100 ng/mL (unless ferritin is &gt;800 ng/mL percentage of hypochromic red blood cells &gt; 6% <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> reticulocyte Hb count &lt;29 pg</p>	<p><b>Anemic-CKD patients (Not on ESA):</b> trial of intravenous (IV) iron (or in CKD ND patients alternatively a 1–3 month trial of oral iron therapy) if (2C):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> </ul> <p><b>CKD patients on ESA therapy(not on iron supplementation):</b> a trial of IV iron (or in CKD ND patients alternatively a 1–3 month trial of oral iron therapy if (2C):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> </ul> <p>Does not recommend routine use of iron if ferritin &gt;500µg/L or TSAT &gt;30%</p>	<p><b>CKD patients with anemia not on iron or ESA</b> Suggest a trial of iron therapy if TSAT &lt;20% and ferritin &lt;100 ng/mL (absolute iron deficiency) Or, in CKD non-dialysis An increase of Hb is desired without ESA and TSAT is &lt;25% and ferritin &lt;200 ng/m  Or, in CKD on dialysis An increase of Hb is desired without ESA and TSAT is &lt;25% and ferritin &lt;300 ng/mL</p> <p><b>For all CKD patients not on ESA:</b> TSAT 30% and ferritin of 500ng/mL should not be intentionally Exceeded CKD patients on ESA not on iron Suggest a trial of iron therapy if an increase in Hb is desired without increasing ESA and TSAT is &lt;30% and ferritin &lt;300 ng/mL</p> <p><b>For all CKD patients(ND-CKD,HD)</b> should not be intentionally exceed TSAT 30% and ferritin of 500ng/mL</p>

		Therefore, a course of IV iron therapy despite ferritin values >300 ng/mL should be considered in those hemodialysis Patients in whom ESA therapy may be contraindicated or considered risky .
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

پیشنهاد گروه تدوین کننده ی طرح:

- هر سه ماه در بیماران غیر دیالیزی و هر ۱-۳ ماه در بیماران دیالیزی پروفایل آهن چک شود.
  - در صورت شروع درمان آهن یا ESA یا افزایش دوز ESA به فواصل یک تا سه ماه پروفایل آهن چک شود.
  - بهترین زمان چک پروفایل آهن به فاصله حداقل یک هفته از دریافت آخرین دوز آهن تزریقی می باشد.
  - در تمام بیماران آنمیک صرف نظر از این که ESA دریافت کرده اند ، در صورت  $ferritin < 500 \text{ ng/mL}$  ,  $TSAT < 30\%$  آهن یک دوره وریدی یا سه ماه خوراکی شروع شود .
  - در مواردیکه بیماران آنمیک است و دو شرط بالا را با هم ندارند در صورتی که بیمار ESA دریافت نماید و  $ferritin < 800 \text{ ng/mL}$  است ، یک دوره آزمایشی تجویز آهن توصیه میشود.
  - از تجویز آهن وریدی در حضور عفونت سیستمیک فعال خودداری شود.
۸. نحوه ی درمان آنمی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه از نظر اصلاح آهن: نوع آهن تجویزی، روش تجویز، دوز مناسب و تعداد دفعات تجویز مناسب به چه صورت است؟

مرور دستوراتعمل های موجود در دنیا:

نوع آهن تجویزی : عدم توصیه خاص در گاید لاین ها

روش تجویز:

<p>NCGC2015</p> <p><b>A) Not on ESA:</b></p> <p><b>CKD –ND , PD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oral</li> <li>- IV : If intolerant of oral iron or target Hb levels are not reached within 3 months with oral iron</li> </ul>	<p>KDIGO2012</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- based on the severity of iron deficiency, availability of venous access, response to prior oral iron therapy, side effects with prior oral or IV compliance, and cost. (Not Graded)</li> </ul>	<p>NICE2015:</p> <p><b>B) Not on ESA:</b></p> <p><b>CKD –ND , PD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oral</li> <li>- IV : If intolerant of oral iron or target Hb levels are not reached within 3 months with oral iron</li> </ul>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



<p><b>CKD-HD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IV Iron</li> <li>- Oral: if IV iron therapy is contraindicated or person chooses not to have intravenous iron therapy after discussing the relative efficacy and side effects of oral and intravenous iron therapy.</li> </ul> <p><b>B) On ESA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- For adults and young people: IV Iron</li> <li>- oral iron therapy to adults and young people only if IV iron therapy is contraindicated or person chooses not to have intravenous iron therapy</li> <li>- CKD-HD choose not to have IV iron therapy to treat their iron deficiency or where it is contraindicated (for example, previous reaction):Oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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. <i>(Not Graded)</i></li> </ul>	<p><b>CKD-HD: IV Iron</b></p> <p><b>B) Iron deficient and On ESA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- For adults and young people: IV Iron</li> <li>- oral iron therapy to adults and young people only if: IV iron therapy is contraindicated or person chooses not to have intravenous iron</li> </ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

دوز مناسب و تعداد دفعات تجویز مناسب:

NCGC2015	NICE	KDIGO:
<p>IV iron therapy to people not receiving hemodialysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- high-dose low-frequency</li> </ul> <p>IV iron in hemodialysis patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- low dose / high</li> </ul>	<p>IV iron therapy to people not receiving hemodialysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- high-dose low-frequency (maximum of 2 infusions. For adults, the GDG considered there would be a minimum of 500 mg</li> </ul>	<p>Avoid administering IV iron to patients with active systemic infections. (Not Graded)</p>

<p>frequency</p> <p>Most patients will need 500–1000 mg, in a single or divided dose depending on the preparation. Intravenous iron should be administered in a setting with facilities for resuscitation</p> <p>Review Iron dose when ferritin&gt;500</p>	<p>of iron in each infusion)</p> <p>IV iron :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- low dose / high frequency in hemodialysis patients(more than 2 infusions. For adults, the GDG considered there would typically be 100–200 mg of iron in each infusion)</li> </ul>	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

پیشنهاد گروه تدوین کننده ی طرح:

➤ نوع آهن تجویزی:

- Iron Sucrose (با اسامی تجاری Ferrinemia, Fermed, Venofer)
- 510mg, (Faraheme) Ferumoxytol
- (Ferrinject 100mg/2cc), 500mg/10cc Ferric carboxymaltose

به علت عوارض بیشتر در آهن دکستران (از جمله آنافیلاکسی) این فرم کمتر از سایر انواع توصیه می شود. البته در تمام انواع آهن وریدی ریسک واکنش های حاد شامل تنگی نفس، کاهش فشار، واکنش های پوستی، تهوع و استفراغ و واکنش آنافیلاکسی وجود دارد. با توجه به عدم وجود توصیه ایی در مورد نوع آهن تجویزی، در انواع تزریقی Iron sucrose(CKD 3-5D) و Ferric carboxymaltose (CKD 3-5ND) پیشنهاد می شود.

➤ روش تجویز:

در تمام بیماران همودیالیزی درمان با آهن وریدی توصیه می شود.

در بیماران غیر دیالیزی و دیالیز صفاقی که روی ESA نیستند درمان خوراکی توصیه می شود.

در بیماران غیر دیالیزی که روی درمان با ESA هستند، درمان وریدی با ترکیبات آهن با دوز بالا و دفعات تجویز با فاصله طولانی (نظیر Ferric carboxymaltose) توصیه می شود.

➤ دوز مناسب و تعداد دفعات تجویز مناسب:

در تمام بیماران همودیالیزی نیازمند درمان وریدی، ۱۰۰ میلی گرم آهن سوکروز بعد هر جلسه دیالیز تا ده جلسه تزریق شود. بیماران غیرهمو دیالیزی روی درمان وریدی یک یا چند دوز ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی گرم آهن وریدی بسته به نوع فراورده دریافت کنند.

- آهن سوکروز: 300-400mg هفتگی برای ۵-۲ دوز
- فریک گلوکونات: 250mg هفتگی تا ۴ دوز
- فریک کربوکسی مالتوز: طبق جدول زیر:

Dose \ وزن	<40kg	40-44kg	45-44kg	50-70kg	>70kg
دوز اول	500mg	800mg	900mg	1000mg	1000mg
دوز دوم	Not required	700mg	600mg	500mg	1000mg

- بیشتر از 1gr در هفته توصیه نمی شود.
- پس از ۴ هفته از دوز اول پروفایل آهن چک می شود و در صورتی که Ferritin < 200 یا TSAT < 20% و Ferritin > 200 باشد دوز دوم توصیه می شود.
- در موارد نیاز به درمان خوراکی ۲۰۰ میلی گرم روزانه آهن المنتال سه ماه دریافت کند. در صورتی که هموگلوبین افزایش نیابد و TAST > 30% و ferritin < 500 ng/mL بماند درمان وریدی شروع شود.
- با توجه به عدم ارجح بودن درمان نگهدارنده، در همه بیماران replacement therapy انجام شود.

۹. در بیماران نارسای مزمن کلیوی برای درمان کم خونی، چه زمان و در چه شرایطی بهتر است عوامل تحریک کننده ی اریتروپوئیتیس (اریتروپویتین) تجویز شود؟

مرور دستورالعمل های موجود در دنیا:

- عدم شروع ESA، قبل از اصلاح علل قابل اصلاح دیگر آنمی مثل فقر آهن و شرایط التهابی (KDIGO 2012, NICE 2015)
- عدم شروع ESA در افراد دچار بدخیمی فعال، سابقه بدخیمی و سابقه استروک (KDIGO 2012)
- شروع در بیماران CKD غیر دیالیزی با HB < 10 (برای هر بیمار باید به صورت فردی تصمیم گیری شود). (KDIGO 2012)
- برای بیماران بالغ CKD ND با (Hb < 10 gr/dl ( < 100 g/l) ما پیشنهاد می کنیم که تصمیم برای شروع درمان با ESA برای هر بیمار گرفته شود بر اساس سرعت افت غلظت Hb، پاسخ قبلی به درمان با آهن، خطر نیاز به تزریق خون، خطرات مرتبط با درمان با ESA و علائم مرتبط با آنمی. (KDIGO 2012)
- شروع در بیماران دیالیزی با HB: 9-10 (در صورتی که در بهبود کیفیت زندگی بیمار موثر باشد با HB > 10 هم می توان ESA را آغاز کرد). (KDIGO 2012)
- هدف در تجویز ESA حفظ HB در محدوده ی 10-11.5 gr/dl می باشد. (KDIGO 2012)

- گایدلاین NICE محدوده 10-12 را مناسب می داند.

- شروع ESA برای حفظ  $Hb > 11.5$  منطقی نیست. (KDIGO 2012)

پیشنهاد گروه تدوین کننده ی طرح:

- قبل از شروع ESA، ذخایر آهن بررسی شوند و در صورت کمبود جایگزین شوند.
- در صورت  $Hb < 10g/dl$ ، در صورت نداشتن منع مصرف، ESA شروع شود.
- در بیماران با مشکلات قلبی با افت سریع Hb، قبل از افت غلظت Hb به کمتر از  $10g/dl$ ، ESA شروع شود.
- در بیماران مبتلا به بدخیمی فعال (بویژه اگر شانس بهبود دارند)، ESA شروع نشود.
- در بیماران با سابقه بدخیمی یا CVA در مورد شروع ESA براساس شرایط فردی بیمار تصمیم گیری شود.

۱۰. نحوه ی درمان آنمی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه با عوامل تحریک کننده ی اریتروپوئیس (اریتروپویتین): نوع دارو، روش تجویز، دوز مناسب و تعداد دفعات تجویز مناسب به چه صورت است؟  
- مرور دستورالعمل های موجود در دنیا:

- دوز اولیه با توجه به وزن، HB و شرایط بالینی بیمار تعیین می گردد. (KDIGO 2012)
- اصلاح دوز اولیه با توجه HB، سرعت تغییر HB (سرعت مناسب  $1-2 \text{ gr/dl/month}$  در نظر گرفته می شود)، دوز فعلی ESA و شرایط بالینی بیمار تعیین می گردد. (KDIGO 2012, NICE 2015)
- برای کاهش یا افزایش دوز ESA نباید منتظر خارج شدن HB از محدوده ی هدف شد، بلکه باید وقتی HB به فاصله  $0.5 \text{ gr/dl}$  از حد بالا و پایین هدف رسید، اقدام نمود. (NICE2015)
- اگر برای نگه داشتن HB در محدوده مورد نظر نیاز به دوزهای بسیار بالای ESA باشد و یا با اصلاح دوز مکرر هدف مورد نظر به دست نیاید، می توان مقادیر HB پایین تر از محدوده را هم پذیرفت. (NICE2015)
- در صورتی که نیاز به کاهش سطح HB باشد، ترجیحا باید کاهش دوز ESA داده شود تا این که قطع گردد. (KDIGO 2012)
- در  $Hb > 13$  استفاده از ESA مناسب نیست. (KDIGO 2012)
- نحوه ی تجویز ESA در بیماران غیر دیالیزی و دیالیز صفاقی باید به صورت زیرجلدی باشد، اما در افراد همودیالیزی می توان از هر دو روش زیرجلدی و وریدی استفاده کرد. (KDIGO 2012)
- تعداد دفعات تجویز ESA به مرحله CKD، setting درمان، تحمل و ترجیح بیمار و نیز نوع ESA دارد. (KDIGO 2012)
- نوع ESA انتخابی بستگی به در دسترس بودن، هزینه و اطلاعات مربوط به ایمنی انواع ESA دارد. (KDIGO 2012)

پیشنهاد گروه تدوین کننده ی طرح:

- نوع دارو:
  - با توجه به شرایط کشور و بر اساس نوع در دسترس ESA انتخاب می شود.

- در حال حاضر ESA موجود در کشور (erythropoietin alfa or beta) می باشد.
- روش تجویز:
  - در بیماران CKD 3-5ND and PD تجویز زیرجلدی توصیه می شود.
  - در بیماران CKD 5D هر دو روش زیرجلدی و وریدی قابل انجام است. تزریق وریدی در افرادی که تحمل درد تزریق را ندارند صورت می گیرد.
  - توجه شود که در صورت تزریق وریدی، نیاز به دوزهای بالاتر ESA است.
- دوز مناسب:
  - بر حسب شرایط بیمار و شدت آنمی و نوع دارو، ESA 50-100 IU/Kg/W تجویز می شود.
- تعداد دفعات تجویز مناسب:
  - در صورت استفاده از داروهای با طول اثر کوتاه نظیر erythropoietin alfa or beta ، دوزهای منقسم هفتگی بهتر از تک دوز است.
  - تیتراژ کردن دوز دارو براساس غلظت هموگلوبین انجام می شود.
  - در صورت لزوم به کاهش دوز، به جای افزایش فاصله تزریق از دوزهای کمتر در هر جلسه استفاده شود.
  - بهترین پاسخ با تجویز سه بار در هفته می باشد.
- پایش درمان ESA:
  - بررسی هموگلوبین به صورت هر ۲ تا ۴ هفته در فاز شروع ESA صورت می گیرد.
  - بررسی هموگلوبین به صورت هر سه ماه در فاز شروع ESA صورت می گیرد
  - در صورت هموگلوبین بین 12-13 g/dl کاهش دوز ESA به میزان 25% توصیه می شود.
  - در صورت سرعت افزایش هموگلوبین بیشتر از 2 g/dl در طی یک ماه ، کاهش دوز ESA به میزان 25% توصیه می شود.
  - در صورت هموگلوبین بالاتر از 13g/dl قطع موقت ESA توصیه می شود و پس از کاهش هموگلوبین ، شروع مجدد با 25% دوز قبلی مناسب خواهد بود. در صورت شروع مجدد، بررسی هموگلوبین ۲ هفته پس از شروع ESA توصیه می شود.

۱۱. نحوه ی تشخیص و ارزیابی بیماران با پاسخدهی پایین یا عدم پاسخ به درمان های فوق به چه صورت است؟

مرور دستورالعمل های موجود در دنیا:

تعاریف بیشتر مورد توافق در منابع به این شرحند:

۱. نیاز به افزایش دوز اریتروپوئیتین بیشتر از ۲۵٪ و یا کمتر از 1 g/dl افزایش هموگلوبین با وجود درمان با اریتروپوئیتین برای ۲ تا ۴ هفته ، ضرورت بررسی از نظر پاسخ ناکافی به اریتروپوئیتین را دارد.
۲. عدم دستیابی به هموگلوبین هدف بالاتر از 11 g/dl یا عدم امکان حفظ هموگلوبین با وجود درمان با اریتروپوئیتین (EPO) با دوز > 450 IU/Kg/Week به صورت وریدی یا 300 IU/Kg/Week > به صورت زیرجلدی یا Darbepoietin 1.5 mcg/kg > برای مدت ۴ تا ۶ ماه.
۳. نیاز به دوز بالای اریتروپوئیتین (EPO > 300000 IU/week) برای حفظ هموگلوبین بالای 11 g/dl .
۴. برخی منابع از شاخص Erythropoietin Resistance Index (ERI) بالاتر از 1 IU/Kg/Week per gram/dl of hemoglobin برای تعریف مقاومت به اریتروپوئیتین استفاده نموده اند.

پیشنهاد گروه تدوین کننده ی طرح:

- نیاز به افزایش دوز اریتروپوئیتین بیشتر از ۲۵٪ و یا کمتر از 1 g/dl افزایش هموگلوبین با وجود درمان با اریتروپوئیتین برای ۲ تا ۴ هفته ، ضرورت بررسی از نظر پاسخ ناکافی به اریتروپوئیتین را دارد.
- عدم دستیابی به هموگلوبین هدف بالاتر از 11 g/dl یا عدم امکان حفظ هموگلوبین با وجود درمان با اریتروپوئیتین (EPO) با دوز  $450 \text{ IU/Kg/Week}$  > به صورت وریدی یا  $300 \text{ IU/Kg/Week}$  > به صورت زیرجلدی یا  $1.5 \text{ Darbepoietin mcg/kg}$  برای مدت ۴ تا ۶ ماه.

۱۲. مدیریت بیماریانی که به عوامل تحریک کننده ی اریتروپوئیزیس پاسخدهی پایین یا عدم پاسخ داشته اند به چه صورت است؟

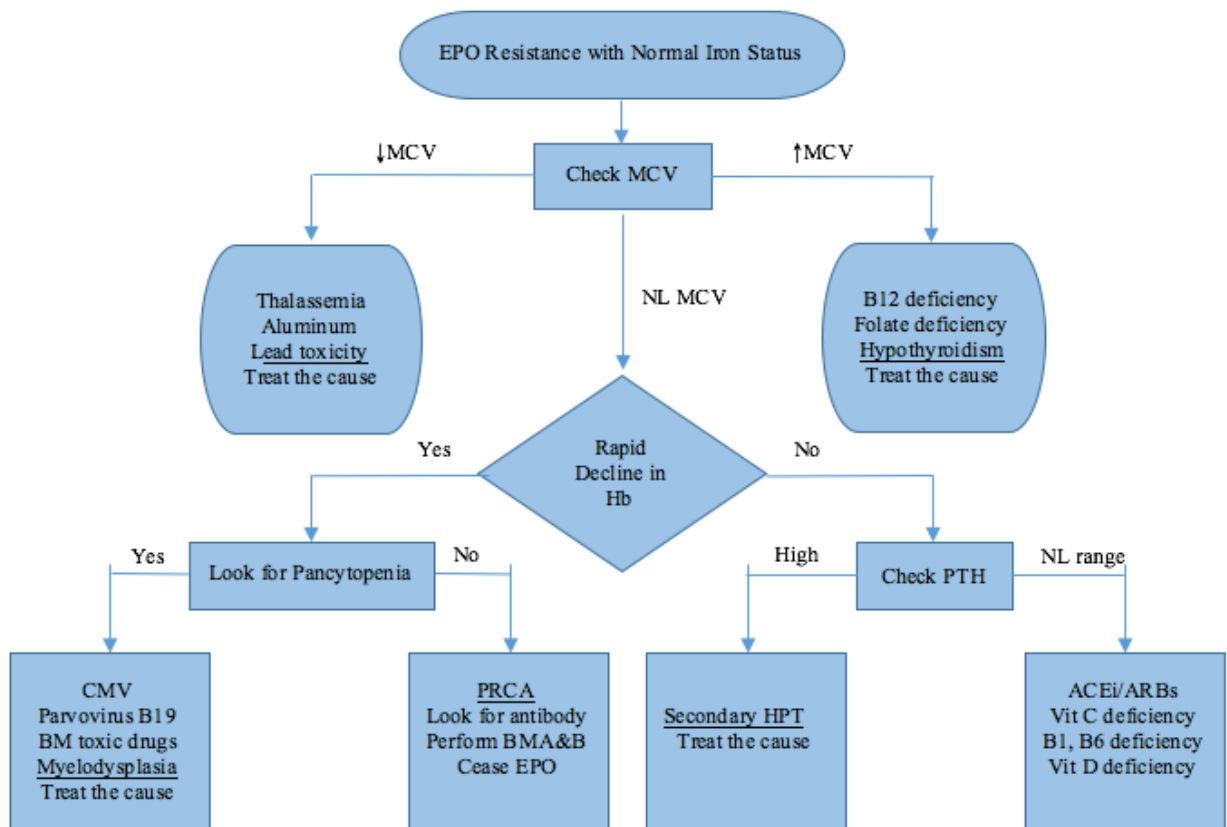
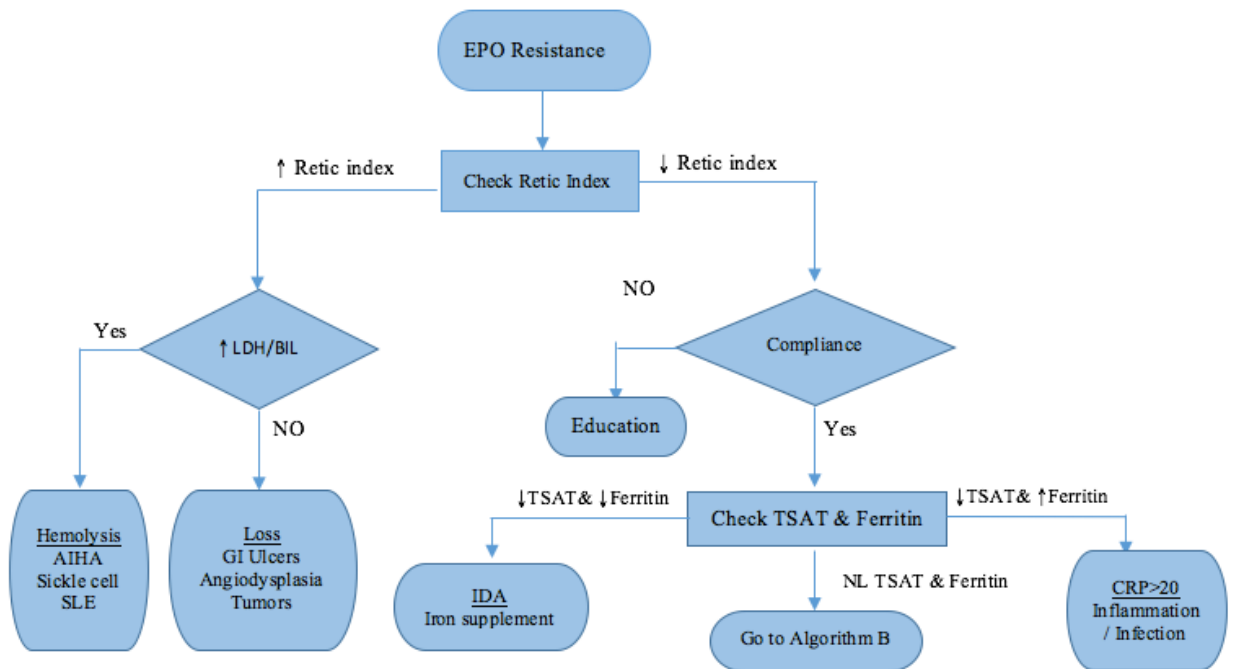
مرور دستورالعمل های موجود در دنیا:

- اگر بیماران بدنبال شروع درمان، طی یک ماه افزایشی در هموگلوبین دیده نشود (کمتر از 2% افزایش در هموگلوبین) برای بیمار کاهش پاسخ اولیه (Initial ESA hyporesponsiveness) مطرح می گردد. در این موارد افزایش دوز به بیش از ۲ برابر دوز اولیه براساس وزن توصیه نمی شود.
- در بیماران تحت درمان با دوز ثابت ESA، در صورت افزایش دوز مورد نیاز ESA برای دو ماه متوالی و به میزان بیش از 50% دوز اولیه، ارزیابی از نظر کاهش پاسخ ثانویه (Subsequent ESA hyporesponsiveness) توصیه می شود.
- افزایش دوز ESA به بیش از ۴ برابر دوز اولیه براساس وزن می تواند باعث ایجاد عوارض در بیمار شود.
- علل کاهش پاسخ شامل موارد زیر است: عدم استفاده از ACEi/ARB، بیماریهای درگیرکننده مغزاستخوان و Pure red cell aplasia، هیپرپاراتیروئیدی، التهاب مزمن، عفونتها، مصرف داروهای ACEi/ARB، بیماریهای درگیرکننده مغزاستخوان و Pure red cell aplasia.
- علاوه بر کمبود آهن قطعی (Absolute Iron Deficiency: Ferritin < 500 ng/ml & TSAT < 30%)، یکی از موارد شایع کمبود آهن عملکردی (Functional Iron Deficiency: Ferritin > 500 ng/ml & TSAT < 30%) می باشد. کمبود آهن عملکردی بیشتر ثانویه به التهاب ایجاد می شود.
- دیالیز ناکافی ( $spKt/v < 1.4$ ) از علل مهم در ایجاد مقاومت به ESA می باشد که لازم است بررسی و اصلاح شود.

پیشنهاد گروه تدوین کننده ی طرح: گروه بررسی علل زیر و برخورد براساس الگوریتم زیر را پیشنهاد می کند:

عدم مصرف اریتروپوئیتین (noncompliance)	التهاب مزمن
کمبود آهن	نئوپلازی و میلودیسپلازی (CLL, MM)
کمبود ویتامین B12	هیپرپاراتیروئیدی ثانویه شدید
کمبود فولیک اسید	سوء تغذیه
خونریزی	مسمومیت با آلومینیوم

PRCA	درمان با ACEi/ARBs
هموگلوبینوپاتی ها	هیپوتیروئیدی
مصرف داروهای سرکوب کننده مغزاستخوان	دیالیز ناکافی

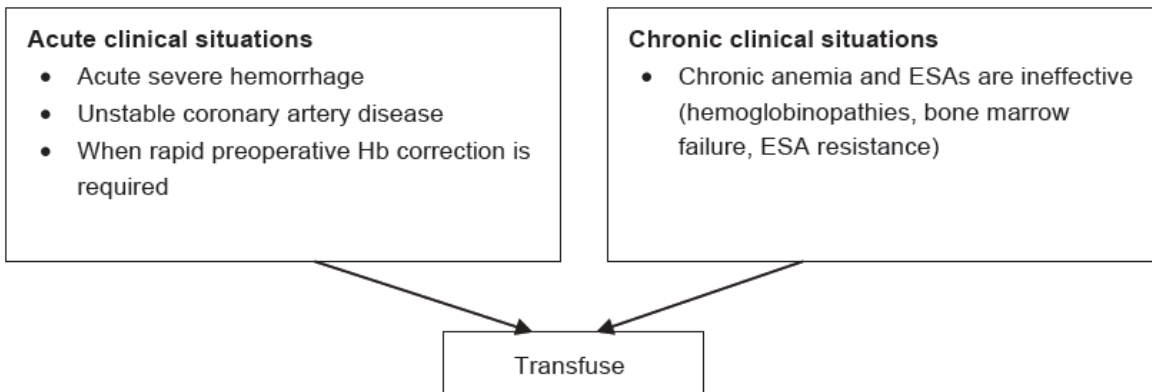




۱۳. چه زمانی می توان از تزریق خون در بیماران نارسایی مزمن کلیوی دارای آنمی مزمن استفاده کرد؟

مرور دستورالعمل های موجود در دنیا:

- **KDIGO:**
- در آنمی مزمن تا جایی که امکان دارد از تزریق خون پرهیز شود. بویژه در بیماران کاندیدای دریافت پیوند.
- در موارد زیر مزایای تزریق خون باید به معایب آن سنجیده شود: عدم تاثیر **ESA** (مثل هموگلوبینوپاتیها، نارسایی مغز استخوان) و مواردی که تجویز **ESA** خطرناک است مثل بدخیمی فعال یا **Stroke**.
- در صورت وجود آنمی مزمن شدید **Hb < 7 g/dl** یا آنمی علامتدار برحسب بیمار ترانسفوزیون انجام شود.
- در موارد حاد آنمی تزریق خون برای پایدار کردن شرایط بیمار و یا اصلاح سریع قبل از عمل انجام شود.



- **ERBP:**
- تزریق خون با محدودیت و دقت در بیماران نارسایی کلیه انجام شود.
- در بیماران پایدار از نظر همودینامیک در صورت **Hb < 7 g/dl** یا **Hb < 8 g/dl** در فرد بعد از جراحی یا دارای علائم مربوط به آنمی یا مقاوم به **ESA** یا بیماری کاردیووسکولار یا خطر تزریق **ESA** تزریق خون توصیه می شود.

پیشنهاد گروه تدوین کننده ی طرح:

- تزریق خون در آنمی مزمن در بیماران **CKD** بویژه بیماران کاندید پیوند در شرایط زیر انجام شود:
- بیماران با **Hb < 7 g/dl**
- بیماران با **Hb < 8 g/dl** دارای علامت یا نیازمند اصلاح سریع آنمی قبل از جراحی
- در بیماران **CKD** با بدخیمی فعال یا **Stroke** که پیش آگهی مناسب ندارند
- در بیمارانی که آنمی آنها به **ESA** جواب نمی دهد
- در آنمی حاد ، شرایط ناپایدار همودینامیک، بیماری کرونر فعال

#### ۱۴. درمان های ادجونت در بیماران نارسایی مزمن کلیوی به چه صورت است؟

مرور دستورالعمل های موجود در دنیا:

- ال – کارنیتین: در سالهای ۲۰۰۰ و ۲۰۰۳، Practice Guidelines NKF-K/DOQI Clinical، پیشنهاد داد که در بیماران با ذخایر آهن مناسب و نرسیدن به هموگلوبین هدف با وجود دوز مناسب اریتروپوئیتین یک دوره درمانی ال-کارنیتین وریدی با دوز 10-20 mg/kg بعد از هر جلسه دیالیز برای ۴ تا ۶ ماه استفاده شود. هر چند در سال ۲۰۰۷ NKF-K/DOQI و سپس در سال ۲۰۱۲ KDIGO guideline به علت نداشتن شواهد کافی این درمان را توصیه نکردند.
  - اسید اسکوربیک: برخی منابع مصرف اسکوربیک اسید را برای بیماران همودیالیزی مقاوم به اریتروپوئیتین با ferritin بالا و TSAT پایین برای مدت محدود ۴ تا ۶ ماه توصیه می کنند. با اینحال با توجه به نبودن شواهد کافی، NKF/KDOQI و KDIGO این درمان را توصیه نکردند.
  - پنتوکسی فیلین: در مطالعه (2015) HERO، پنتوکسی فیلین با دوز 400 mg روزانه تنها توانست میزان هموگلوبین را افزایش دهد ولی اثری بر ERI، ferritin و کیفیت زندگی بیماران نداشت.
  - آندروژنها: در Cochrane database systematic review و متآنالیز انجام شده بر روی مطالعات تفاوت معنی داری مشاهده نشد.
- NKF/KDOQI (2007) قویا توصیه می کند که آندروژنها نباید به منظور درمان آنمی مصرف شوند.  
(Strong Recommendation NOT use)
- استاتین ها: هیچ کارآزمایی بالینی تاکنون برای بررسی اثرات آنها در بیماران نارسایی مزمن کلیه انجام نشده است. با اینحال با توجه به توصیه KDIGO بر مصرف استاتینها در بیماران نارسایی مزمن کلیه، این دارو در بیشتر بیماران اندیکاسیون مصرف برای پروفیلاکسی ثانویه دارد.
  - KIGO توصیه به عدم مصرف داروهای ادجوانت نظیر vitamin C, Vitamin D, vitamin E, Folic acid, L-carnitine و pentoxifylline می کند.

پیشنهاد گروه تدوین کننده ی طرح:

- پس از رد علل قابل اصلاح آنمی مقاوم به ESA، یک دوره ۴ ماهه ال-کارنیتین وریدی به میزان 20mg/kg پس از هر جلسه دیالیز می تواند کمک کننده باشد.
- در بیمارانی که سطوح بالای فریتین  $>800$  ng/ml و مقادیر پایین TSAT دارند، پس از رد علل قابل درمان التهاب می توان درمان با ویتامین C به میزان 300 mg روزانه برای ۴-۶ ماه را استفاده کرد.
- عدم استفاده از آندروژنها به علت عوارض جانبی قویا توصیه می شود.

#### ۱۵. ارزیابی بیماران نارسایی مزمن کلیوی دارای آپلازی خالص گلبول قرمز به چه صورت است؟

مرور دستورالعمل های موجود در دنیا:

در تمامی گایدلاینها تعریف یکسانی برای آپلازی خالص گلبول قرمز در نظر گرفته شده است:

۱. کاهش هموگلوبین بیش از 0.5 g/dl در هفته
  ۲. نیاز به تزریق حداقل یک واحد خون (packed cell) در هفته برای حفظ هموگلوبین
  ۳. شمارش پلاکت و گلبول سفید طبیعی باشد.
  ۴. تعداد مطلق رتیکولوسیت کمتر از 10000/ microL
- تشخیص PRCA براساس وجود آنتی بادی علیه اریتروپوئیتین در خون بیماران و عدم وجود پیش سازهای اریتروئیدی در نمونه بیوپسی مغزاستخوان می باشد.

پیشنهاد گروه تدوین کننده ی طرح:

در بیماران پس از حداقل ۴ تا ۸ هفته درمان با اریتروپوئیتین به علت ایجاد اتوآنتی بادی علیه اریتروپوئیتین رخ می دهد. در شرایط زیر بیمار باید از نظر وقوع PRCA بررسی گردد:

۱. کاهش هموگلوبین بیش از 0.5 g/dl در هفته
  ۲. نیاز به تزریق حداقل یک واحد خون (packed cell) در هفته برای حفظ هموگلوبین
  ۳. شمارش پلاکت و گلبول سفید طبیعی باشد.
  ۴. تعداد مطلق رتیکولوسیت کمتر از 10000/ microL
- تشخیص PRCA براساس وجود آنتی بادی علیه اریتروپوئیتین در خون بیماران و عدم وجود پیش سازهای اریتروئیدی در نمونه بیوپسی مغزاستخوان می باشد.

برای درمان PRCA اقدامات زیر توصیه می شود:

- (۱) قطع اریتروپوئیتین ؛ (۲) در صورت ضرورت تزریق خون ؛ (۳) درمان با erythropoietin mimetic peptides نظیر Hemataide or Pegineside ؛ (۴) در برخی موارد استفاده از داروهای سرکوب کننده ایمنی نظیر استروئید ، سیکلوسپورین

منبع:

1. National Collaborating Centre for Chronic Conditions, Royal College of Physicians. Guideline on anaemia management in chronic kidney disease. 2015. National Institute for Clinical Excellence. Available on <http://www.nice.org.uk/guidance/NG8/evidence> (accessed 15/06/2017).
2. Locatelli F, Aljama P, Barany P et al. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol.Dial.Transplant. 2004; 19 Suppl 2: ii1-47
3. Locatelli F, Bárány P, Covic A, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. Nephrol Dial Transplant. 2013 Jun;28(6):1346-59.
4. KDOQI; National Kidney Foundation Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anaemia in chronic kidney disease in adults. Am J Kidney Dis. 2006 May; 47(5 Suppl 3):S16-85.
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anaemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int

Suppl 2012;2:279-335.

6. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anaemic patient. In: Nathan and Oski's Haematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2003:409–418
7. World Health Organisation. Iron deficiency anaemia, assessment, prevention and control: a guide for programme managers. 2001.
8. Beall CM, Goldstein MC. Haemoglobin concentration of pastoral nomads permanently resident at 4,850-5,450 meters in Tibet. *Am J Phys Anthropol* 1987; 73:433-438.
9. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(5):849-859
10. Alves MT, Vilaca SS, Carvalho MG, et al. Resistance of dialyzed patients to erythropoietin. *Rev bras hematol hemoter.* 2015;37(3):190–197
11. Johnson DW, Pollock CA, Macdougall IC. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *NEPHROLOGY* 2007; 12: 321–330
12. Bamgbola O. Resistance to erythropoietin-stimulating agents: etiology, evaluation, and therapeutic considerations. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27:195–205
13. Priyadarshi A, Shapiro JI. Erythropoietin Resistance in the Treatment of the Anemia of Chronic Renal Failure. *Seminars in Dialysis.* 2006; 19 (4): 273–278
14. Bamgbola O. Pattern of resistance to erythropoietin-stimulating agents in chronic kidney disease. *Kidney International.* 201; 80: 464–474
15. Klarenbach SW, Moist LM, Foley RN, et al. Clinical Practice Guidelines for supplemental therapies and issues. *Kidney International.* 2008; 74 (Suppl 110): S19–S24
16. Gillespie IA, Macdougall IC, Richards S, et al. Factors precipitating erythropoiesis-stimulating agent responsiveness in a European haemodialysis cohort: case-crossover study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety,* 2015; 24: 414–425
17. Kudoh Y, Aoyama S, Torii T, et al. Long-Term Effects of Oral L-Carnitine Supplementation on Anemia in Chronic Hemodialysis. *Cardiorenal Med* 2014;4:53–59
18. Eknoyean G, Latos DL, Lindberg J. Practice Recommendations for the Use of L-Carnitine in Dialysis-Related Carnitine Disorder National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference. *American Journal of Kidney Diseases,*2003; 41 (4): 868-876
19. Golper TA, Goral S, Becker BN, Langman CB. L-Carnitine Treatment of Anemia. *American Journal of Kidney Diseases,*2003; 41 (4) ,Suppl 4: S27-S34
20. Badve SV, Beller EM, Cass A, Francis DP, Hawley C, Macdougall IC, Perkovic V, Johnson DW. Interventions for erythropoietin-resistant anaemia in dialysis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD006861. DOI: 10.1002/14651858.CD006861.pub3.
21. Bolignano D, D'Arrigo G, Pisano A, Coppolino G. Pentoxifylline for Anemia in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta- Analysis. *PLoS ONE,* 2015; 10(8): e0134104.
22. Mohammadpour AH, Nazemian F, Hassanzade Khaiat M, et al. Evaluation of the effect of pentoxifylline on erythropoietin-resistant anemia in hemodialysis patients. *Saudi J kidney Dis Transpolar,* 2014; 25(1): 73-78
23. Johnson DW, Pascoe EM, Badve SV, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pentoxifylline on Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Anemic Patients With CKD: The Handling Erythropoietin Resistance With Oxpentifylline (HERO) Trial. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(1):49-57 49
24. Yang Q, Abudou M, Xie XS, Wu T. Androgens for the anaemia of chronic kidney disease in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD006881. DOI: 10.1002/14651858.CD006881.pub2.
25. Adamu B, Ma'aji Sm, Erwin PJ, Tleyjeh IM. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Androgens versus Erythropoietin for Anaemia of Chronic Kidney Disease: Implications for

Developing Countries. *International Journal of Nephrology* Volume 2012, Article ID 580437, 6 pages. doi:10.1155/2012/580437

26. Chiang CK, Yang SY, Peng YS, et al. Atorvastatin Increases Erythropoietin-Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Maintenance Hemodialysis Patients: Role of Anti-Inflammation Effects. *Am J Nephrol* 2009;29:392–397