

## Већа доза еритропоетина за корекцију анемије код болесника с ендемском нефропатијом

Љиљана Лукић<sup>1</sup>, Ђорђе Митровић<sup>1</sup>, Санда Ковачевић<sup>1</sup>, Момир Станишић<sup>1</sup>, Снежана Пелемиш<sup>1</sup>, Јелица Тешић<sup>1</sup>, Славен Вакичић<sup>1</sup>, Љубица Ђукановић<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Интернационални дијализа центар, Бијељина, Република Српска, Босна и Херцеговина;

<sup>2</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

<sup>3</sup>Медицински факултет Фоча Универзитет у Источном Сарајеву, Република Српска, Босна и Херцеговина

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Код болесника с ендемском нефропатијом (ЕН) који се лече хемодијализама анемија је тежа него код болесника са другим обољењима бубрега.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се упореди опоравак анемије болесника са ЕН и другим болестима бубрега током лечења хуманим рекомбинованим еритропоетином (*rHuEpo*).

**Методе рада** Испитивање је обухватило 240 болесника који су се дуже од годину дана лечили хемодијализама, од којих је 148 са ЕН, а 92 са другим обољењима бубрега (21 са гломерулонефритисом, 20 с хипертензијом, 18 са дијабетесом, 10 с полицистичном болешћу бубрега, пет с опструктивном нефропатијом и 18 са осталим болестима). Примена *rHuEpo* је извршена према препорукама Европског водича за лечење анемије.

**Резултати** Болесници са ЕН били су значајно старији и ређе су користили *ACEi* од болесника са другим обољењима бубрега. На почетку студије средња вредност концентрације хемоглобина ( $109,6 \pm 22,3$  g/l према  $112,7 \pm 1,3$  g/l) била је статистички значајно нижа, а концентрација феритина у серуму и примењена доза *rHuEpo* ( $65,4 \pm 22,3$  U/kg недељно према  $57,5 \pm 22,5$  U/kg недељно) значајно виша код болесника са ЕН у односу на оне са другим болестима бубрега. Током проспективне четворомесечне студије оваква разлика у концентрацији хемоглобина и дози *rHuEpo* се одржавала. Испитивањем брзине опоравка анемије код 15 болесника са ЕН и 10 са другим болестима бубрега, који су тек започели лечење са *rHuEpo*, утврђено је да нема разлике између група у погледу овог параметра, али је доза *rHuEpo* била већа код болесника са ЕН.

**Закључак** Болесници са ЕН лечени хемодијализама имају тежи облик анемије од болесника са другим обољењима бубрега и потребна је већа доза *rHuEpo* за одржавање циљне концентрације хемоглобина.

**Кључне речи:** анемија; рекомбиновани хумани еритропоетин (*rHuEpo*); ендемска нефропатија; хемодијализа

### УВОД

Ендемска нефропатија (ЕН) је породично, хронично, тубулоинтерстицијско обољење које се јавља у ограниченим подручјима Балканског полуострва. Иако је описана пре више од педесет година, етиологија болести је, упркос бројним истраживањима, и даље непозната [1]. Болест најчешће протиче без симптома, спорог је тока и данас се углавном открива у шестој деценији живота [2]. Тада се код болесника често дијагностикује већ одмакла инсуфицијенција бубрега, па они, поред тубулских поремећаја, имају и метаболичке поремећаје типичне за хроничну слабост бубрега, умерену хипертензију и анемију.

Анемија је једна од најчешћих последица хроничне инсуфицијенције бубрега која се погоршава истовремено са слабљењем функције бубрега. Данас се она успешно лечи применом хуманог рекомбинованог еритропоетина (*rHuEpo*) и других агенса за стимулацију еритропоезе. Код болесника са ЕН који се лече хроничним хемодијализама анемија је тежа него код болесника са другим обољењима бубрега [3, 4]. Досад је објавље-

но мало радова о опоравку анемије током лечења са *rHuEpo* код болесника са ЕН на хемодијализи [4, 5].

### ЦИЉ РАДА

У Интернационалном дијализа центру у Бијељини лечи се 280 болесника, а 61% су болесници са ЕН. Анализа ефикасности *rHuEpo* код болесника лечених хемодијализама у овом центру урађена је да би се: 1) упоредио опоравак анемије код болесника са ЕН и другим обољењима бубрега током примене *rHuEpo*; 2) упоредила доза *rHuEpo* потребна за корекцију анемије код болесника са ЕН и другим обољењима бубрега; 3) испитала брзина опоравка анемије на почетку примене *rHuEpo* у две одабране групе болесника.

### МЕТОДЕ РАДА

#### Болесници

Испитивање је обухватило 240 болесника који се дуже од годину дана лече редовним хе-

#### Correspondence to:

Ljiljana LUKIĆ  
Internacionalni dijaliza centar  
Bogdana Žerajića b.b., Bijeljina  
Bosna i Hercegovina  
ljiljana.lukic@euromedic.ba

модијализама. Међу њима је било 148 болесника са ЕН и 92 болесника са другим обољењима бубрега (21 болесник са гломерулонефритисом, 20 болесника са хипертензијом, 18 са дијабетесом, 10 с полицистичном болешћу бубрега, пет с опструктивном нефропатијом и 18 с осталим болестима или непознатом основном болешћу). Сви су лечени бикарбонатним хемодијализама три пута недељно по четири сата. За дијализу су коришћени дијализатори с полисулфонском мембраном површине од 1,3 до 1,8  $m^2$  уз проток крви од најмање 290  $ml/min$  и проток дијализне течности од 500  $ml/min$ .

Да би се испитала брзина опоравка анемије на почетку примене *rHuEpo*, у студију је укључена и група од 25 болесника (15 са ЕН и 10 са другим болестима бубрега) који су лечење хемодијализама и применом *rHuEpo* започели током године која је претходила студији.

Примена *rHuEpo* (*Neorecormon, Roche*) вршена је према препорукама Европског водича за лечење анемије [6]. *RhuEpo* је даван поткожно, на крају хемодијализе, а доза је подешавана тако да се концентрација хемоглобина одржава изнад 110  $g/l$ .

### Лабораторијске анализе

Свим болесницима су једанпут месечно вршене следеће лабораторијске анализе: крвна слика методом проточне цитометрије и хемоглобин спектрофотометријском методом на анализатору *Sismex XT-2000*; концентрација уреје, албумина, глукозе у серуму спектрофотометријском методом на анализатору *Cobas C501*; концентрација креатинина у серуму Џефовом (*Jaffe*) реакцијом; концентрација гвожђа у серуму и *TIBC* колориметријском методом. Концентрација феритина и паратхормона у серуму одређивана је имунохемилуминисцентном методом на анализатору *Cobas 6000-Modular* једанпут у три месеца, као и zasiћеност трансферина. Узорци серума за све анализе узимани су непоследно пре хемодијализе средином недеље.

Индекс адекватности дијализе ( $Kt/V$ ) израчунат је по Даугирдасовој (*Daugirdas*) [7] формули:

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

где су  $R$  – концентрација уреје после хемодијализе/пре хемодијализе,  $t$  – време трајања хемодијализе,  $UF$  – ултрафилтрација, а  $W$  – телесна тежина на крају хемодијализе.

### Статистичка анализа

Вредности анализираних параметара приказане су као аритметичка средина и стандардна девијација, односно као фреквенција у зависности од врсте променљиве. За поређење разлика међу групама у аритметичким срединама коришћен је Студентов  $t$ -тест, а за поређење фреквенција  $\chi^2$ -тест.

### РЕЗУЛТАТИ

Основни подаци о болесницима наведени су у табели 1. Болесници са ЕН били су значајно старији, имали су статистички значајно мању телесну тежину и значајно мањи проценат ових болесника је лечен инхибитори-ма конвертазе ангиотензина (*ACEi*) у поређењу са испитаницима са другим обољењима бубрега. У погледу осталих одлика нису постојале статистички значајне разлике између група. Такође, код истог процента болесника обе групе откривени су маркери хепатитиса Б (5%) и Ц (11%), а сличан проценат болесника са ЕН (10%) и испитаника с осталим болестима бубрега (11%) били су пушачи.

Резултати лабораторијских анализа приказани су у табели 2. Средња вредност концентрације хемоглобина била је статистички значајно нижа, а феритина значајно виша код болесника са ЕН у поређењу са испитаницима који су боловали од других обољења бубрега. Између две посматране групе болесника није било статистички значајне разлике у погледу осталих лабораторијских параметара, као ни индекса  $Kt/V$ . Такође, нису откривене разлике у концентрацији електролита, алкалне фосфатазе и трансминаза.

Када је анализирана расподела болесника према концентрацији хемоглобина, утврђено је да је међу болесницима са ЕН било статистички значајно више оних с концентрацијом хемоглобина мањом од 100  $g/l$ , а мање оних с концентрацијом већом од 120  $g/l$  у поређењу са болесницима друге групе (Графикон 1).

**Табела 1.** Основни подаци о болесницима  
**Table 1.** Data of patients

| Параметар<br>Parameter  | Болесници с ендемском нефропатијом<br>Patients with Balkan nephropathy | Болесници са другим обољењима бубрега<br>Patients with other kidney diseases |
|---|--|--|
| Број испитаника<br>Number of patients                                   | 148  | 92   |
| Број мушкараца<br>Number of males                                       | 86 (58%)   | 44 (48%)   |
| Старост (године)<br>Age (years)   | 70.3±7.4   | 57.3±13.8*   |
| Телесна тежина (kg)<br>Body weight (kg)                                 | 67.5±12.3  | 71.0±13.5*   |
| Лечење ХД (године)<br>HD treatment (years)                              | 5.9±3.8  | 5.9±5.0  |
| Лечење са <i>rHuEpo</i> (месеци)<br><i>rHuEpo</i> treatment (months)    | 60.0±30.5  | 55.3±29.8  |
| Број болесника са КВ болестима<br>Number of patients with CV diseases   | 63 (43%)   | 38 (41%)   |
| Број болесника на терапији са <i>ACEi</i><br>Patients on ACEi treatment | 23 (16%)   | 25 (27%)*  |
| Број пушача<br>Number of smokers  | 15 (10%)   | 10 (11%)   |

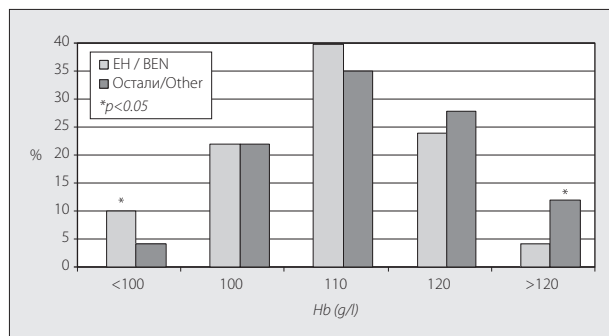
ХД – хемодијализа; *rHuEpo* – хумани рекомбинирани еритропоетин; КВ – кардиоваскуларне; *ACEi* – инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима  
HD – hemodialysis; *rHuEpo* – human recombinant erythropoietin; CV – cardiovascular; *ACEi* – inhibitors of angiotensin converting enzyme  
\*  $p < 0.05$  (Student  $t$ -test)  
#  $p < 0.05$  ( $\chi^2$ -test)

**Табела 2.** Поређење резултата лабораторијских анализа и индекса адекватности дијализе ( $Kt/V$ ) код болесника с ендемском нефропатијом и другим обољењима бубрега

**Table 2.** Comparison of laboratory analysis results and index of dialysis adequacy ( $Kt/V$ ) in patients with Balkan nephropathy and other kidney diseases

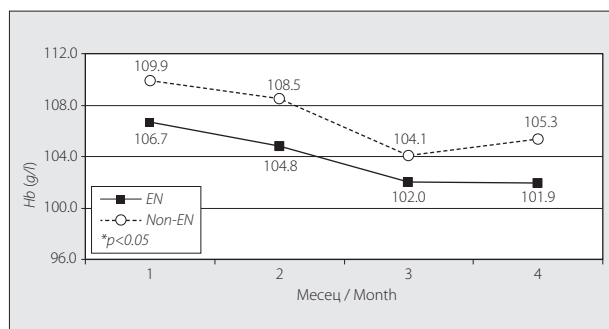
| Параметар<br>Parameter  | Болесници с ендемском нефропатијом<br>Patients with Balkan nephropathy | Болесници са другим обољењима бубрега<br>Patients with other kidney diseases | $p$    |
|---|--|--|--------|
| Хемоглобин (g/l)<br>Hemoglobin (g/l)                                | 109.6±22.3   | 112.7±11.3   | 0.0001 |
| Гвожђе ( $\mu\text{mol/l}$ )<br>Iron ( $\mu\text{mol/l}$ )          | 12.0±4.1   | 12.7±4.4   | NS     |
| TIBC ( $\mu\text{mol/l}$ )  | 36.1±5.1   | 38.2±6.0   | NS     |
| TSAT (%)  | 32.8±10.7  | 33.4±10.8  | NS     |
| Феритин (ng/ml)<br>Ferritin (ng/ml)                                 | 1010±466   | 891±366  | 0.0384 |
| Уреа (mmol/l)<br>Urea (mmol/l)                                      | 22.4±4.5   | 22.7±3.8   | NS     |
| Креатинин ( $\mu\text{mol/l}$ )<br>Creatinine ( $\mu\text{mol/l}$ ) | 813±191  | 850±167  | NS     |
| Албумин (g/l)<br>Albumin (g/l)                                      | 41.3±3.7   | 41.8±3.0   | NS     |
| Паратхормон (pg/ml)<br>Parathormone (pg/ml)                         | 239±256  | 233±259  | NS     |
| $Kt/V$  | 1.37±0.23  | 1.40±0.31  | NS     |

TIBC – укупни капацитет за везивање гвожђа; TSAT – zasiћеност трансферина; NS – није статистички значајно  
TIBC – total iron-binding capacity; TSAT – transferrin saturation; NS – not statistically significant



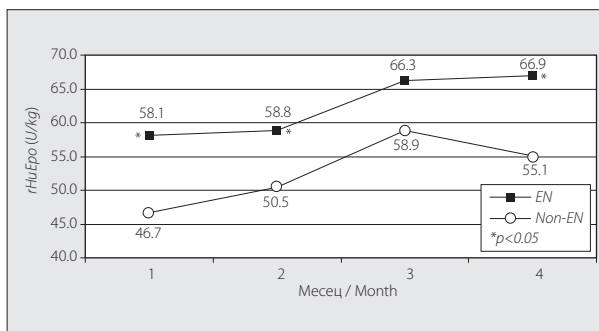
**Графикон 1.** Расподела болесника две испитиване групе лечених хуманим рекомбинованим еритропоетином ( $rHuEpo$ ) према концентрацији хемоглобина ( $Hb$ )

**Graph 1.** Distribution of patients treated with human recombinant erythropoietin ( $rHuEpo$ ) according to hemoglobin ( $Hb$ ) level



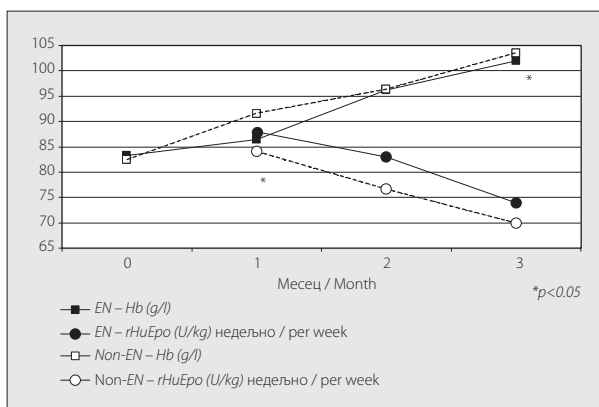
**Графикон 2.** Аритметичке средине концентрације хемоглобина код болесника с ендемском нефропатијом ( $EN$ ) и другим обољењима бубрега ( $Non-EN$ ) током четири месеца лечења применом  $rHuEpo$

**Graph 2.** Mean hemoglobin level in patients with Balkan endemic nephropathy ( $EN$ ) and other kidney diseases ( $Non-EN$ ) during four months of  $rHuEpo$  treatment



**Графикон 3.** Просечна недељна доза  $rHuEpo$  примењивана код болесника с ендемском нефропатијом ( $EN$ ) и другим обољењима бубрега ( $Non-EN$ ) током четири месеца испитивања

**Graph 3.** Average weekly  $rHuEpo$  doses used in patients with Balkan endemic nephropathy ( $EN$ ) and other kidney diseases ( $Non-EN$ ) during four months of follow-up



**Графикон 4.** Повећање средње вредности хемоглобина ( $Hb$ ) код 15 болесника с ендемском нефропатијом ( $EN$ ) и 10 болесника са другим обољењима бубрега ( $Non-EN$ ) у прва три месеца лечења применом  $rHuEpo$  у наведеним просечним дозама

**Graph 4.** Increase of mean hemoglobin level ( $Hb$ ) in 15 patients with Balkan endemic nephropathy ( $EN$ ) and 10 patients with other kidney diseases ( $Non-EN$ ) during the first three months of treatment with  $rHuEpo$  in presented average doses

Просечна доза  $rHuEpo$  у тренутку испитивања била је  $65,4 \pm 22,3$  U/kg недељно у групи болесника са  $EN$ , а  $57,5 \pm 22,5$  U/kg недељно код болесника са другим обољењима бубрега, и та разлика била је статистички значајна ( $p=0,0066$ ). На графиконима 2 и 3 приказано је мењање аритметичке средине концентрације хемоглобина и недељне дозе  $rHuEpo$  у две групе болесника током четири месеца истраживања. Уочава се да се у том периоду одржавала статистички значајно нижа концентрација хемоглобина (Графикон 2) код болесника са  $EN$ , који су при том добијали већу дозу  $rHuEpo$  (Графикон 3), у односу на испитанике са другим обољењима бубрега. Разлике у дози  $rHuEpo$  биле су значајне у три од четири посматрана месеца.

Поред студије пресека, у којој су упоређени сви наведени параметри код болесника са  $EN$  и оних са другим обољењима бубрега, урађена је и кратка проспективна студија у којој су концентрације хемоглобина и примењене дозе  $rHuEpo$  посматране током прва три месеца лечења са  $rHuEpo$ . На графикону 4 приказано је повећање концентрације хемоглобина првих месеци лечења наведеним дозама  $rHuEpo$  код 15 болесника

са ЕН и 10 болесника са другим обољењима бубрега. Уочава се да је брзина опоравка анемије била подједнака у обе групе испитаника, али је доза *rHuEpo* била већа код болесника са ЕН, иако разлике између аритметичких средина ових доза нису биле статистички значајне.

## ДИСКУСИЈА

У раду су упоређени резултати лечења анемије код 148 болесника са ЕН и 92 са другим обољењима бубрега применом *rHuEpo*. Код свих испитаника дијагностикована је терминална инсуфицијенција бубрега и лечени су редовним хемодијализама. Студија пресека је показала да је код болесника са ЕН концентрација хемоглобина значајно нижа, а да су при том лечени статистички значајно већом дозом *rHuEpo*. Ово је потврђено и у проспективној студији која је обухватила све болеснике и трајала четири месеца. Поред тога, клиничко праћење мале групе од 15 болесника са ЕН и 10 са другим обољењима бубрега који су тек започели лечење дијализама и са *rHuEpo* показало је да је брзина опоравка анемије у почетку примене *rHuEpo* подједнака у обе групе, али је у групи болесника са ЕН била потребна већа доза *rHuEpo*.

Анемија је редован пратилац хроничне инсуфицијенције бубрега и значајно утиче на квалитет живота, оболевање и смртност болесника. Иако је анемија у хроничној инсуфицијенцији бубрега вишефакторски поремећај, увођење *rHuEpo* у терапију омогућило је успешно лечење болесника [8]. Према препоруци познатих светских водича о лечењу од анемије особа с хроничном инсуфицијенцијом бубрега, циљна вредност концентрације хемоглобина коју треба постићи је 110–130 g/l [6, 9]. Просечне концентрације хемоглобина у две посматране групе биле су између 101,9 g/l и 112,7 g/l, а анализа појединачних података показала је да је код 32% болесника са ЕН и 23% са другим обољењима бубрега концентрација хемоглобина била испод циљне вредности од 110 g/l. Слични подаци добијени су и у неколико мултицентричних студија које су обухватиле велики број испитаника [10, 11]. С друге стране, недавно је предложено да се циљна вредност хемоглобина смањи на 100 или 105 g/l, односно циљни опсег прошири на 100–120 g/l [12].

Више аутора је указало на велике разлике у одговору болесника на лечење са *rHuEpo*, а због тога и на велике разлике у дози *rHuEpo* потребној да се постигне одговарајући опоравак анемије. Посебна пажња посвећена је истраживањима чинилаца који су повезани са смањеним одговором на *rHuEpo* и непостизањем циљне концентрације хемоглобина. Као значајни фактори смањеног одговора на *rHuEpo* наводе се низак садржај гвожђа у организму, старија животна доб, женски пол, коморбидитети, а посебно инфламаторне и кардиоваскуларне болести, примена *ACEi*, хиперпаратиреоидизам и хипоалбуминемија [13–16]. Поређење две групе болесника обухваћене овим истражива-

њем показало је да су испитаници са ЕН, код којих је постигнута нижа концентрација хемоглобина, једино били старији од болесника са другим обољењима бубрега, а ниједан други фактор ризика није код њих постојао у већем обиму него код друге испитиване групе. Напротив, мањи проценат болесника са ЕН је користио *ACEi*, они су имали значајно већу концентрацију феритина у серуму, а у свим другим параметрима који представљају факторе ризика за недовољан одговор на *rHuEpo* нису утврђене значајне разлике између група. Већа концентрација феритина код болесника са ЕН највероватније је последица већег броја трансфузија коју су болесници са ЕН примили пре почетка лечења хемодијализама, због већ поменути тешке анемије, која одликује ову популацију [3]. Тешко би се могло претпоставити да је висока концентрација феритина код болесника са ЕН знак запаљења, јер ЕН није инфламаторно обољење, али ово захтева додатна испитивања, нарочито ако се имају у виду недавно објављена запажања бугарских аутора [17].

Приказани резултати су показали да је, осим разлике у животној доби болесника две испитиване групе, још једина разлика била у основном обољењу. У радовима других аутора наводи се да се слабији одговор на *rHuEpo* јавља код болесника са дијабетесом [15, 16], али нема података о томе да тај одговор зависи од других обољења бубрега. Анемија је запажена код болесника са ЕН и описана у првим радовима [18, 19], па ју је Даниловић [20] уврстио у критеријуме за дијагнозу ове болести. Ипак, већ у првим годинама истраживања ЕН неки аутори наводе да се анемија болесника са ЕН не разликује по својим особинама од анемије у хроничној инсуфицијенцији бубрега узроковане другим обољењима ових органа [21, 22], што су потврдили и каснији радови [23, 24]. Међутим, болеснике са ЕН који се лече хемодијализама одликује тежа анемија у поређењу са болесницима са другим обољењима бубрега [4, 25]. Лечење анемије са *rHuEpo* је најефикаснија метода, али је веома мало података о примени *rHuEpo* код болесника са ЕН. Најчешће су болесници са ЕН били само један мањи део групе болесника лечених са *rHuEpo* [26, 27]. Ипак, у студији из 1994. године Ђукановићева и сарадници [5] наводе да болеснике са ЕН одликује веома брз опоравак анемије на почетку примене *rHuEpo*. У нашем раду је показано да се анемија опоравља подједнако брзо код болесника са ЕН, као и код оних са другим болестима бубрега, али су при том морале да се примене веће дозе *rHuEpo*. Према томе, за лечење од анемије болесника са ЕН потребне су веће дозе *rHuEpo* и у почетку примене *rHuEpo* и касније, током терапије одржавања, као што је то и показано овим нашим проспективним истраживањем. Како код болесника са ЕН није било више познатих фактора ризика за слабији опоравак анемије током лечења применом *rHuEpo*, то је овај слабији одговор болесника са ЕН посебност ове групе и захтева даља истраживања еритропоезе у ЕН.

## ЗАКЉУЧАК

Код болесника са ЕН који се лече редовним хемодијализама бележи се тежи облик анемије него код болесника са другим обољењима бубрега и потребна је већа доза *rHuEpo* за одржавање циљне концентрације хемоглобина.

## НАПОМЕНА

Испитивања изведена у овом раду делом су финансирана средствима научноистраживачког пројекта број 19/6-020/961-216/10 Министарства науке и технологије Републике Српске.

## ЛИТЕРАТУРА

- Radovanović Z, Sindjić M, Polnaković M, Djukanović Lj, Petronić V, urednici. Endemska nefropatija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000.
- Bukvić D, Janković S, Maric I, Stosović M, Arsenović A, Djukanović L. Today Balkan endemic nephropathy is a disease of the elderly with a good prognosis. *Clin Nephrol.* 2009; 72(2):105-13.
- Pavlović-Kentera V, Clemons GK, Trbojević S, Dimković N, Djukanović Lj. Erythropoietin and anemia in the progression of Balkan endemic nephropathy and other renal diseases. *Nephron.* 1990; 54:139-43.
- Bukvić D. Lečenje endemske nefropatije. In: Bukvić D. Endemska nefropatija. Beograd – Lazarevac: Professional Pen Belgrade; 2004. p.95-101.
- Djukanović Lj, Clemons GK, Ležaić V, Radmilović A, Milosavljević M, Gajić M, et al. Individual differences in the response to recombinant human erythropoietin therapy. *Nefrologia.* 1994; 14:316-21.
- Locatelli F, Aljama P, Bárányi P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al; European 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):ii1-47.
- Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 4:1205-13.
- Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med.* 1989; 111:992-1000.
- KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease, 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50(3):471-530.
- Rath T, Mactier RA, Weinreich T, Scherhag AW; on behalf of the GAIN investigators. Effectiveness and safety of recombinant human erythropoietin beta in maintaining common haemoglobin targets in routine clinical practice in Europe: the GAIN study. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25:961-70.
- Jacobs C, Frei D, Perkins AC. Results of the European Survey on Anaemia Management 2003 (ESAM 2003): current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:3-24.
- Goldsmith D, Covic A. Time to Reconsider Evidence for Anaemia Treatment (TREAT) = Essential Safety Arguments (ESA). *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25:1734-7.
- Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, Streja E, Jing J, Robertson JA, et al. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(5):823-34.
- Bradbury BD, Critchlow CW, Weir MR, Stewart R, Krishnan M, Hakim RH. Impact of elevated C-reactive protein levels on erythropoiesis stimulating agent (ESA) dose and responsiveness in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24:919-25.
- Rosser J, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan W. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:794-800.
- 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.
- Karmaus W, Dimitrov P, Simeonov V, Tsolova S, Batuman V. Offspring of parents with Balkan Endemic Nephropathy have higher C-reactive protein levels suggestive of inflammatory processes: a longitudinal study. *BMC Nephrol.* 2009; 10:10.
- Danilović V, Djurišić M, Mokranjac M, Stojimirović B, Živojinović J, Stojaković P. Néphrites chroniques provoquées par l'intoxication au plomb par voie digestive (farine). *Presse Méd.* 1957; 65(90):2039-40.
- 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.
- Danilović V. Endemic nephropathy in Yugoslavia. In: Strahinjčić S, Stefanović V, editors. *Endemic (Balkan) Nephropathy. Proceedings of the 4th Symposium, Niš, 1979.* Niš: Institute of Nephrology and Haemodialysis; 1981. p.1-5.
- 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.
- 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.113-8.
- Trnačević S, Halilbašić A, Ferluga D, Plavljančić D, Vizjak A, Duraković H, et al. Renal function, protein excretion and pathology of Balkan endemic nephropathy. I. Renal function. *Kidney Int.* 1991; 40(Suppl 34):S49-S51.
- 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.
- Velimirović DM. Prilog poznavanju kliničkog toka endemske nefropatije [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1984.
- Djukanović Lj, Ležaić V. Lečnje anemije kod bolesnika s hroničnom insuficijencijom bubrega rekombinovanim ljudskim eritropoetinom. *Srp Arh Celok Lek.* 1996; 124:93-7.
- Ostrvica E, Mešić E, Ostrvica D, Delić-Custendić J, Hukić F. Effectiveness of treating the renal anemia in chronic hemodialyzed patients by epoetin alpha and beta. *Med Arh.* 2010; 64(1):4-6.

## Higher Dose of Erythropoietin for Anemia Correction in Balkan Endemic Nephropathy Patients

Ljiljana Lukić<sup>1</sup>, Djordje Mitrović<sup>1</sup>, Sanda Kovačević<sup>1</sup>, Momir Stanišić<sup>1</sup>, Snežana Pelemiš<sup>1</sup>, Jelica Tešić<sup>1</sup>, Slaven Vakičić<sup>1</sup>, Ljubica Djukanović<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>International Dialysis Center, Bijeljina, Republic Srpska, Bosnia and Herzegovina;

<sup>2</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>School of Medicine, University of East Sarajevo, Foča, Republic Srpska, Bosnia and Herzegovina

### SUMMARY

**Introduction** Balkan endemic nephropathy (BEN) patients maintained with hemodialysis have more severe anemia than patients with other kidney diseases.

**Objective** The aim of the study was to compare the improvement of anemia in BEN patients and those with other kidney diseases during treatment with human recombinant erythropoietin (rHuEpo).

**Methods** The study involved 240 patients on regular hemodialysis for more than one year. Out of them 146 had BEN and 94 other kidney diseases (21 glomerulonephritis, 20 hypertension, 18 diabetes, 10 polycystic kidney disease, 5 obstructive nephropathy, 18 other diseases). Treatment with rHuEpo was carried out according to European guidelines for the management of anemia.

**Results** Patients with BEN were older and were less frequently

treated with ACEi than patients with other kidney diseases. At the onset of the study mean hemoglobin level ( $109.6 \pm 22.3$  vs.  $112.7 \pm 11.3$  g/l) was significantly lower, but serum ferritin level and rHuEpo dose ( $65.4 \pm 22.3$  vs.  $57.5 \pm 22.5$  U/kg/week) were significantly higher in BEN patients than in others. In prospective four months study these differences in hemoglobin levels and rHuEpo doses maintained. The rate of anemia improvement was examined in 15 BEN patients and 10 patients with other kidney diseases at the beginning of rHuEpo treatment. No difference in the rate of anemia improvement was found between the two groups but higher rHuEpo doses were used in BEN patients.

**Conclusion** Patients with BEN on regular hemodialysis had more severe anemia and required higher rHuEpo doses for maintaining target hemoglobin level.

**Keywords:** anemia; human recombinant erythropoietin; Balkan endemic nephropathy; hemodialysis

Примљен • Received: 23/02/2011

Прихваћен • Accepted: 29/06/2011