

# **Richtlijn Anemie bij Chronische Nierziekte**

Nederlandse federatie voor Nefrologie

2015

gebaseerd op

KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia  
in Chronic Kidney Disease 2012

en

European Renal Best Practice position statement 2013 on  
KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia  
in Chronic Kidney Disease 2012

verantwoordelijk lid kwaliteitscommissie:

Dr Y.F.C. Smets, internist – nefroloog  
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis  
Amsterdam

In samenwerking met:

Prof. dr C.A.J.M. Gaillard, internist – nefroloog  
Universitair Medisch Centrum Groningen  
Groningen

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken.

## Inhoud

Inleiding	3
Praktische handreikingen voor de behandeling van anemie	4
Samenvatting van de KDIGO en ERBP aanbevelingen	6
Ch 1. Diagnosis and evaluation of anemia	6
Ch 2. Use of iron to treat anemia	7
Ch 3. Use of ESAs and other agents	10
Ch 4. Red cell transfusion	17
Parameters voor de richtlijn	18
Aanvulling op de richtlijn, praktische leidraad	19
Stroomschema anemie bij CKD 5D	22
Stroomschema anemie bij CKD ND	23

## Inleiding

In augustus 2012 is de Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease verschenen (Kidney Int Suppl 2012; volume 2; p. 279-336). De KDIGO is in 2003 opgericht als een onafhankelijke internationale non-profit stichting met als doel de zorg en prognose van patiënten met nierziekten wereldwijd te verbeteren door middel van ontwikkeling en implementatie van richtlijnen. De richtlijnen worden ontwikkeld op basis van evidence based medicine en hebben een duidelijk globale visie. In tegenstelling tot eerdere KDOQI en EBPG richtlijnen ligt de nadruk bij KDIGO meer op het aanreiken van mogelijkheden dan op eenduidige behandeldoelen. Het gebruik van de KDIGO richtlijn laat dan ook ruimte voor individualisering van behandeling naar het oordeel van de behandelend arts.

De KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease 2012 is als basis gebruikt voor deze Nederlandse Richtlijn Anemie bij Chronische Nierziekte. De vorige NfN Richtlijn Anemie stamt uit 2009 met een update in 2010. Waar nodig is de KDIGO richtlijn voorzien van commentaar door de kwaliteitscommissie van de NfN ten einde aan te sluiten bij de Nederlandse situatie. De nieuwe richtlijn is met name een heroverweging van het reeds eerder beschikbare bewijs, met behulp van de GRADE systematiek. Geadviseerd wordt dan ook bij toepassing van de richtlijn de verschillen in “evidence levels” van de adviezen goed in ogenschouw te nemen. De nomenclatuur van het GRADE systeem is bijgevoegd als bijlage. De uitgebreide verantwoording van de bron-guidelines is niet opgenomen in deze richtlijn. Deze kan gevonden worden op [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/anemia.php](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/anemia.php).

De European Renal Best Practice Advisory Board heeft in april 2013 een “Position statement” volgend op de KDIGO guideline uitgebracht (Nephrol. Dial. Transplant. 2013; 28 (6); p. 1346-1359). Hierin wordt het grootste deel van de KDIGO richtlijn Anemie ondersteund. Op een aantal punten wordt echter een aanpassing gesuggereerd dan wel nuance aangebracht gericht op de Europese situatie. Deze punten vindt u ook terug in deze Nederlandse versie van de richtlijn.

Inhoudelijk zullen een aantal zaken opvallen. Doordat zij strikter gebaseerd zijn op “best-available evidence” zijn de adviezen ten aanzien van het gebruik van ESA's aangescherpt. Opvallend is ook de verschuiving naar meer liberale toediening van ijzerpreparaten, ondanks het nog ontbreken van voldoende langetermijnstudies. Ten einde de behandelend arts een leidraad te geven voor de behandeling van anemie bij chronische nierziekte werden praktische handreikingen bijgevoegd. Deze zijn zoveel mogelijk ingedeeld naar “evidence levels”.

Wij hopen u met deze nieuwe richtlijn enig houvast te geven voor de individualisering van de behandeling van anemie bij patiënten met een chronische nierziekte.

Kwaliteitscommissie NfN, 2014

## Praktische handreikingen ten aanzien van de behandeling van Anemie bij Chronische Nierziekte

### Evidence level 1 (“we recommend”).

1. Vermijd, zoveel mogelijk, bloedtransfusies in de behandeling van anemie bij chronische nierziekte. Bij potentiële kandidaten voor niertransplantatie geldt dit in het bijzonder. Aanbevelingen 4.1.1 (1B) en 4.1.2 (1C)
2. Weeg bij start ESA therapie de voordelen (minder bloedtransfusies en betere kwaliteit van leven) tegen de nadelen (risico op CVA; toegangsproblemen; hypertensie). Aanbeveling 3.2 (1B)
3. Wees terughoudend met ESA therapie bij patiënten met een actieve maligniteit en/of een CVA in de voorgeschiedenis. Aanbeveling 3.3 (1B)
4. Streef bij behandeling met ESA niet naar een Hb > 8.0 mmol/l. Aanbeveling 3.6 (1A)
5. Individualiseer start- en onderhoudsdosering van ESA's. Aanbevelingen 3.8.1 (1D) en 3.8.2 (1B)

### Evidence level 2 (“we suggest”).

Targets voor Hb of ijzerwaarden zijn in de nieuwe richtlijn “Anemie bij chronische nierziekte” niet meer te geven. Voor elke patiënt afzonderlijk dient de reden van behandeling te worden bepaald. Het Hb dient dus niet meer een bepaalde waarde te hebben maar de behandeling kan worden afgestemd op bv. de inspanningstolerantie van de patiënt of bv. Hb-afhankelijke angina pectoris. Criteria voor de individualisering van de behandeling worden hieronder gegeven.

Wel wordt geadviseerd het Hb niet routinematig onder 6.2 mmol/l te laten zakken, en bij CKD 5D patiënten boven 5.6 mmol/l te houden. (2C, 2B)

Aangezien bloedtransfusies, voor zover mogelijk, dienen te worden vermeden blijven de twee belangrijkste behandelmogelijkheden ijzer- en ESA therapie. Voor ijzertherapie geldt dat er geen langetermijnstudies zijn op harde eindpunten.

### IJzertherapie

6. Overweeg oraal of IV ijzer als behandeling voor renale anemie, zowel met als zonder ESA therapie. (2C)

De volgende aandachtspunten dienen te worden overwogen:

- Bij CKD ND(niet-in-dialyse) patiënten kan gestart worden met orale ijzersuppletie als behandeling voor renale anemie
- Bij het merendeel van de dialysepatiënten met renale anemie zal het Hb stijgen op ijzertherapie
- Evidence based behandeldoelen zijn niet te geven
- Routinematig toedienen van ijzer bij ferritine > 500 mcg/l wordt afgeraden
- Tijdens een actieve infectie moet geen ijzertherapie worden gestart (dit geldt ook voor ESA's)
- Langetermijneffecten zijn niet goed bekend

## ESA therapie

7. De beslissing om te behandelen met ESA bij CKD ND en CKD 5D patiënten dient geïndividualiseerd te worden op basis van de volgende criteria: (2B,2C)
  - De voorgeschiedenis van patiënt (met name DM, CVA, maligniteit)
  - Aanwezigheid van ischemische hartziekte
  - De hoogte van het Hb en de snelheid van verandering van het Hb
  - De respons op ijzertherapie
  - Het risico van noodzakelijke bloedtransfusie
  - De kwaliteit van leven
  - ESA-gerelateerde risico's
  - De wens van de patient

Bij behandeling met ESA's dient in geval van ESA "hyporesponsiveness" de dosis niet méér te worden verhoogd dan het dubbele van de onderhoudsdosis waar patiënt voorheen stabiel op was ingesteld. In de studies traden adverse events met name op bij hyporesponsieve patiënten die wel met hoge doses ESA's werden behandeld. (2D)

Bij individuele patiënten kan overwogen worden om bij hogere Hb's te starten met een ESA, maar niet bij een Hb van 7.4 mmol/l of hoger. (Not Graded)

## Samenvatting van de KDIGO en ERBP aanbevelingen

### Chapter 1: Diagnosis and evaluation of anemia in CKD

#### TESTING FOR ANEMIA

##### Frequency of testing for anemia

1.1.1: For CKD patients without anemia (as defined below in Recommendation 1.2.1 for adults and Recommendation 1.2.2 for children), measure Hb concentration when clinically indicated and (Not Graded):

- at least annually in patients with CKD 3
- at least twice per year in patients with CKD 4–5ND
- at least every 3 months in patients with CKD 5HD and CKD 5PD

1.1.2: For CKD patients with anemia not being treated with an ESA, measure Hb concentration when clinically indicated and (Not Graded):

- at least every 3 months in patients with CKD 3–5ND and CKD 5PD
- at least monthly in patients with CKD 5HD

[See Recommendations 3.12.1–3.12.3 for measurement of Hb concentration in patients being treated with ESA.]

##### Diagnosis of anemia

1.2.1: Diagnose anemia in adults and children >15 years with CKD when the Hb concentration is <13.0 g/dl (8.0 mmol/l) in males and <12.0 g/dl (7.4 mmol/l) in females. (Not Graded)

*ERBP: The diagnosis of anaemia should be made and further evaluation should be undertaken when Hb concentrations are <13.5 g/dL (8.4 mmol/l) in adult males (13.2 g/dL (8.1 mmol/l) in men >70 years) and <12.0 g/dL (7.4 mmol/l) in adult females of all ages.*

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

**De waarden voor het Hb in g/dl komen in mmol/l overeen met: (g/dl x 0,6206 = mmol/l)  
9 g/dl = 5,6 mmol/l; 10,0 g/dl = 6,2 mmol/l; 11,0 g/dl = 6,8 mmol/l; 11,5 g/dl = 7,1 mmol/l;  
12,0 g/dl = 7,4 mmol/l; 13,0 g/dl = 8,0 mmol/l; 13,5 g/dl = 8,4 mmol/l**

## Investigation of anemia

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

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

Commentaar Kwaliteitscommissie:

Verdere analyse van een 'inappropriate' of onbegrepen anemie dient op de gebruikelijke wijze plaats te vinden.

## Chapter 2: Use of iron to treat anemia in CKD

### TREATMENT WITH IRON AGENTS

2.1.1: When prescribing iron therapy, balance the potential benefits of avoiding or minimizing blood transfusions, ESA therapy, and anemia-related symptoms against the risks of harm in individual patients (e.g., anaphylactoid and other acute reactions, unknown long-term risks). (Not Graded)

2.1.2: For adult CKD patients with anemia not on iron or ESA therapy we suggest a trial of IV iron (or in CKD ND patients alternatively a 1–3 month trial of oral iron therapy) if (2C):

- an increase in Hb concentration without starting ESA treatment is desired\* and
- TSAT is  $\leq 30\%$  and ferritin is  $\leq 500$  ng/ml ( $\leq 500$  mcg/l)

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

*ERBP: For adult CKD patients with anaemia not on iron or ESA therapy we suggest a trial with iron therapy (either IV or, when tolerated, orally as a first step in ND-CKD patients, especially in CKD II to III, or in PD patients) if:*

- *there is an absolute iron deficiency (TSAT  $< 20\%$  and serum ferritin  $< 100$  ng/mL)*  
*OR*
- *an increase in Hb concentration without starting ESA treatment is desired*

*and TSAT is  $< 25\%$  and ferritin is  $< 200$  ng/mL in ND-CKD patients and  $< 25\%$  and ferritin is  $< 300$  ng/mL in dialysis patients. Following iron treatment, the limit of TSAT of 30% and serum ferritin of 500 ng/mL should not be intentionally exceeded in both ND-CKD and dialysis patients.*

2.1.3: For adult CKD patients on ESA therapy who are not receiving iron supplementation, we suggest a trial of IV iron (or in CKD ND patients alternatively a 1–3 month trial of oral iron therapy) if (2C):

- an increase in Hb concentration\*\* or a decrease in ESA dose is desired\*\*\* and
- TSAT is <30% and ferritin is  $\leq 500$  ng/ml ( $\leq 500$  mcg/l)

\*\*Consistent with Recommendations #3.4.2 and 3.4.3.

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

*ERBP: For adult CKD patients on ESA therapy who are not receiving iron supplementation, we suggest a trial of IV iron (in ND-CKD patients oral iron therapy should be started as a first step if tolerated) if an increase in Hb concentration or a decrease in ESA dose is desired and TSAT is <30% and ferritin is <300 ng/mL.*

*In haemodialysis patients, a course of IV iron therapy can be considered in those having higher serum ferritin levels in the presence of hyporesponsiveness to ESA or a risk/benefit ratio going against ESA use.*

*Caution is suggested in exceeding a ferritin value of 500 ng/mL during combined iron and ESA treatment in dialysis patients, especially in those patients with adequate TSAT percentage (>30%).*

- 2.1.4: For CKD ND patients who require iron supplementation, select the route of iron administration based on the severity of iron deficiency, availability of venous access, response to prior oral iron therapy, side effects with prior oral or IV iron therapy, patient compliance, and cost. (Not Graded)
- 2.1.5: Guide subsequent iron administration in CKD patients based on Hb responses to recent iron therapy, as well as ongoing blood losses, iron status tests (TSAT and ferritin), Hb concentration, ESA responsiveness and ESA dose in ESA treated patients, trends in each parameter, and the patient's clinical status. (Not Graded)
- 2.1.6: For all pediatric CKD patients with anemia not on iron or ESA therapy, we recommend oral iron (or IV iron in CKD HD patients) administration when TSAT is  $\leq 20\%$  and ferritin is  $\leq 100$  ng/ml ( $\leq 100$  mcg/l). (1D)
- 2.1.7: For all pediatric CKD patients on ESA therapy who are not receiving iron supplementation, we recommend oral iron (or IV iron in CKD HD patients) administration to maintain TSAT >20% and ferritin >100 ng/ml (>100 mcg/l). (1D)

## IRON STATUS EVALUATION

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



## CAUTIONS REGARDING IRON THERAPY

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

### Iron during infection

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

### Commentaar Kwaliteitscommissie:

De kwaliteitscommissie sluit zich aan bij het meer terughoudende beleid van de ERBP ten aanzien van ijzertoediening, wegens het ontbreken van data over de langetermijneffecten van de meer liberale ijzertoediening.

Oraal of IV ijzer kan overwogen worden als behandeling voor renale anemie zowel met als zonder ESA therapie, met de volgende aandachtspunten:

- Bij CKD ND patiënten kan gestart worden met orale ijzersuppletie als eerste behandeling voor renale anemie.
- Bij het merendeel van de dialysepatiënten met renale anemie zal het Hb stijgen op ijzertherapie
- Evidence based behandeldoelen zijn niet te geven
- Routinematig toedienen van ijzer bij ferritine > 500 mcg/l e/o een ijzersaturatie van >30% wordt afgeraden
- Tijdens een actieve infectie moet geen ijzertherapie worden gestart (dit geldt ook voor ESA's)
- Langetermijneffecten zijn niet goed bekend
- De hoogte van ijzerparameters is afhankelijk van het tijdstip van bloedafname ten opzichte van intraveneuze toediening van IV ijzer

Daarnaast zijn er de volgende actuele aandachtspunten:

Op 7 november 2013 is door de registratiehouders van ijzerpreparaten belangrijke risico-informatie rondgestuurd over potentiële ernstige overgevoeligheidsreacties bij het gebruik van intraveneuze ijzerproducten. In dit schrijven wordt aandacht gevraagd voor het feit dat alle ijzerpreparaten ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen veroorzaken ook na eerder ongecompliceerd gebruik. Naast alertheid worden extra veiligheidsmaatregelen geadviseerd.

Deze veiligheidsmaatregelen houden o.a. in dat IV ijzerproducten uitsluitend dienen te worden toegediend door personeel ervaren in behandeling van overgevoeligheidsreacties en met reanimatiefaciliteiten direct beschikbaar. Deze aanvullende maatregelen zijn in ziekenhuizen eenvoudig uit te voeren. Dit geldt echter niet voor patiënten die gebruikmaken van thuisdialyse. Implementatie van de voorgestelde maatregelen leidt bij deze patiëntengroep tot logistieke problemen en frequente ziekenhuisbezoeken.

Link naar persbericht:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/06/news\\_detail\\_001833.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001833.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

De kwaliteitscommissie heeft in samenspraak met de Sectie kwaliteit van de NfN een veldnorm iv ijzerbehandeling opgesteld voor thuishemodialysepatiënten en patiënten in behandeling in satellietcentra. De NfN is in afwachting van het oordeel van de Inspectie over dit voorstel (april 2015).

In maart 2014 is een “KDIGO Controversies Conference on Management of Iron Therapy in CKD” gehouden. Mogelijk volgen hierna nieuwe aanbevelingen ten aanzien van ijzertherapie. Het Conference report is nog niet gepubliceerd. Ook lopen er op dit moment gerandomiseerde langetermijnstudies naar verschillende vormen van ijzertherapie.

## Chapter 3: Use of ESAs and other agents to treat anemia in CKD

### ESA INITIATION

- 3.1: Address all correctable causes of anemia (including iron deficiency and inflammatory states) prior to initiation of ESA therapy. (Not Graded)
- 3.2: In initiating and maintaining ESA therapy, we recommend balancing the potential benefits of reducing blood transfusions and anemia-related symptoms against the risks of harm in individual patients (e.g., stroke, vascular access loss, hypertension). (1B)
- 3.3: We recommend using ESA therapy with great caution, if at all, in CKD patients with active malignancy—in particular when cure is the anticipated outcome—(1B), a history of stroke (1B), or a history of malignancy (2C).

*ERBP: Risk factors for stroke (including a past history of stroke) and the presence of active malignancy or a past history of malignancy should be taken into account when weighing the risk/benefit ratio of prescribing ESA therapy. However, these are not absolute contraindications to ESA treatment and the nephrologist should discuss them together with the single patient, balancing with him/her the risk benefit ratio.*

### CKD ND

- 3.4.1: For adult CKD ND patients with Hb concentration  $\geq 10.0$  g/dl ( $\geq 6.2$  mmol/l), we suggest that ESA therapy not be initiated. (2D)
- 3.4.2: For adult CKD ND patients with Hb concentration  $< 10.0$  g/dl ( $< 6.2$  mmol/l) we suggest that the decision whether to initiate ESA therapy be individualized based on the rate of fall of Hb concentration, prior response to iron therapy, the risk of needing a transfusion, the risks related to ESA therapy and the presence of symptoms attributable to anemia. (2C)

*ERBP: The decision on whether and when to start ESA therapy in CKD-ND patients should be individualized taking into account the rate of fall of Hb concentration, prior response to iron therapy, the risk of needing a transfusion, the risks related to ESA therapy and the presence of symptoms attributable to anaemia.*

*Hb values should not routinely be allowed to fall below 10 g/dL (6.2 mmol/l) in ND-CKD patients*

*ESA therapy should not be started if there is a temporary and obvious cause of anaemia potentially reversible (inflammation, infections, bleeding, iron deficiency, surgical procedures etc).*

*In low-risk patients (i.e. in younger patients with very few comorbidities) or in those in whom a clear benefit on quality of life can be foreseen, the start of ESA therapy could be considered at higher Hb values (no >12 g/dL).*

*In high risk patients, including those with asymptomatic ischaemic heart disease, treatment initiation with ESA should be started at Hb values between 9 and 10 g/dL (5.6 en 6.2 mmol/l) in order to maintain a Hb value >10 g/dL during maintenance therapy*

*In the patients with ischaemic heart disease with worsening ischaemic symptoms associated with anaemia, ESA treatment initiation could be considered at higher Hb levels (>10 g/dL (6.2 mmol/l)).*

**De waarden voor het Hb in g/dl komen in mmol/l overeen met: (g/dl x 0,6206 = mmol/l)  
9 g/dl = 5,6 mmol/l; 10,0 g/dl = 6,2 mmol/l; 11,0 g/dl = 6,8 mmol/l; 11,5 g/dl = 7,1 mmol/l; 12,0 g/dl = 7,4 mmol/l; 13,0 g/dl = 8,0 mmol/l; 13,5 g/dl = 8,4 mmol/l**

## CKD 5D

3.4.3: For adult CKD 5D patients, we suggest that ESA therapy be used to avoid having the Hb concentration fall below 9.0 g/dl (5.6 mmol/l) by starting ESA therapy when the hemoglobin is between 9.0–10.0 g/dl (5.6 – 6.2 mmol/l). (2B)

3.4.4: Individualization of therapy is reasonable as some patients may have improvements in quality of life at higher Hb concentration and ESA therapy may be started above 10.0 g/dl (6.2 mmol/l). (Not Graded)

*ERBP: The decision of whether and when to start ESA therapy in CKD-5D patients should be individualized taking into account the risks related to ESA therapy, the presence of symptoms attributable to anaemia and the risk of needing a transfusion.*

*Hb values should not be allowed to routinely fall below 10 g/dL (6.2 mmol/l) in CKD 5D patients. In low-risk patients (i.e. in younger patients with very few comorbidities), in those with ischaemic heart disease with worsening ischaemic symptoms associated with anaemia, or in those in whom a clear benefit on quality of life can be foreseen, the start of ESA therapy could be considered at higher Hb values but not exceeding 12 g/dL.*

*In high-risk patients, including those with asymptomatic ischaemic heart disease, treatment initiation with ESA should be started at Hb values between 9 and 10 g/dL (5.6 – 6.2 mmol/l) in order to maintain a Hb value >10 g/dL (6.2 mmol/l) during maintenance therapy.*

## Pediatric CKD

3.4.5: For all pediatric CKD patients, we suggest that the selection of Hb concentration at which ESA therapy is initiated in the individual patient includes consideration of potential benefits (e.g., improvement in quality of life, school attendance/performance, and avoidance of transfusion) and potential harms. (2D)

### Commentaar Kwaliteitscommissie:

Targets voor Hb of ijzerwaarden zijn in de nieuwe richtlijn niet meer te geven. Voor elke patiënt afzonderlijk dient de reden van behandeling te worden bepaald. Het Hb dient dus niet meer een bepaalde waarde te hebben maar de behandeling kan worden afgestemd op bv. de inspanningstolerantie van de patiënt of bv. Hb-afhankelijke angina pectoris. Criteria voor de individualisering van de behandeling worden hieronder gegeven.

Er wordt geadviseerd het Hb niet routinematig onder 6.2 mmol/l te laten zakken, en bij CKD 5D patiënten boven 5.6 mmol/l te houden.

De beslissing tot ESA therapie bij CKD ND en CKD 5D patiënten dient geïndividualiseerd te worden op basis van de volgende criteria:

- de voorgeschiedenis van patiënt (met name DM, CVA, maligniteit)
- aanwezigheid van ischemische hartziekte
- de hoogte van het Hb en de snelheid van verandering van het Hb,
- de respons op ijzertherapie,
- het risico van noodzakelijke bloedtransfusie,
- de kwaliteit van leven
- ESA gerelateerde risico's
- de wens van de patient

## ESA MAINTENANCE THERAPY

3.5.1: In general, we suggest that ESAs not be used to maintain Hb concentration above 11.5 g/dl (7.1 mmol/l) in adult patients with CKD. (2C)

3.5.2: Individualization of therapy will be necessary as some patients may have improvements in quality of life at Hb concentration above 11.5 g/dl (7.1 mmol/l) and will be prepared to accept the risks. (Not Graded)

3.6: In all adult patients, we recommend that ESAs not be used to intentionally increase the Hb concentration above 13 g/dl (8.0 mmol/l). (1A)

*ERBP: Hb values >13 g/dL (8.0 mmol/l) should not be intentionally aimed for during ESA therapy.*

*It is reasonable to use ESA therapy to generally maintain CKD patients with Hb values ranging between 10 and 12 g/dL (6.2 – 7.4 mmol/l) individualizing the value in this target range according to the possible comorbidities of the patients.*

*Caution should be used in patients with specific risk factors especially among diabetics (symptomatic limb arteriopathy, stroke or non-symptomatic ischaemic heart disease, cancer) or in those who are hyporesponsive to ESA treatment). In these patients, if ESA therapy is used, it seems wise to aim towards the lower Hb levels of the suggested target range (10–12 g/dL (6.2 – 7.4 mmol/l)).*

- 3.7: In all pediatric CKD patients receiving ESA therapy, we suggest that the selected Hb concentration be in the range of 11.0 to 12.0 g/dl (6.8 – 7.4 mmol/l). (2D)

<p>De waarden voor het Hb in g/dl komen in mmol/l overeen met: (g/dl x 0,6206 = mmol/l) 9 g/dl = 5,6 mmol/l; 10,0 g/dl = 6,2 mmol/l; 11,0 g/dl = 6,8 mmol/l; 11,5 g/dl = 7,1 mmol/l; 12,0 g/dl = 7,4 mmol/l; 13,0 g/dl = 8,0 mmol/l; 13,5 g/dl = 8,4 mmol/l</p>
---

## ESA DOSING

- 3.8.1: We recommend determining the initial ESA dose using the patient's Hb concentration, body weight, and clinical circumstances. (1D)
- 3.8.2: We recommend that ESA dose adjustments be made based on the patient's Hb concentration, rate of change in Hb concentration, current ESA dose and clinical circumstances. (1B)
- 3.8.3: We suggest decreasing ESA dose in preference to withholding ESA when a downward adjustment of Hb concentration is needed. (2C)
- 3.8.4: Re-evaluate ESA dose if (Not Graded):
- The patient suffers an ESA-related adverse event
  - The patient has an acute or progressive illness that may cause ESA hyporesponsiveness (See Recommendations 3.13.1–3.13.2)

## ESA ADMINISTRATION

- 3.9.1: For CKD 5HD patients and those on hemofiltration or hemodiafiltration therapy, we suggest either intravenous or subcutaneous administration of ESA. (2C)
- 3.9.2: For CKD ND and CKD 5PD patients, we suggest subcutaneous administration of ESA. (2C)

## Frequency of administration

- 3.10: We suggest determining the frequency of ESA administration based on CKD stage, treatment setting, efficacy considerations, patient tolerance and preference, and type of ESA. (2C)

## TYPE OF ESA

3.11.1: We recommend choosing an ESA based on the balance of pharmacodynamics, safety information, clinical outcome data, costs, and availability. (1D)

3.11.2: We suggest using only ESAs that have been approved by an independent regulatory agency. Specifically for 'copy' versions of ESAs, true biosimilar products should be used. (2D)

## Commentaar:

De Kwaliteitscommissie adviseert gebruik van ESA's conform de KDIGO guideline. Bijgevoegd is een tabel met de geadviseerde startdosis van de verschillende ESA's. De Kwaliteitscommissie heeft geen voorkeur voor een preparaat.

Bron: Farmacotherapeutisch Kompas.

Stofnaam	Merknaam	Startdosis (s.c.)	Bij 70 kg
darbepoetine	Aranesp	0.75 µg/kg per 2 weken	50 µg per 2 weken
Epoetine alfa	Epex; abseamed; binocrit	150 IE/kg per week in 3 doses	10000 IE per week
Epoetine beta	Neorecormon	60 IE/kg per week (s.c.)	4000 IE per week
Epoetine theta	Eporatio	60 IE/kg per week	4000 IE per week
Epoetine zeta	Retacrit	150 IE/kg per week in 3 doses	10000 IE per week
Methoxypolyethyleenglycol epoëetine beta	Mircera	0.6 µg/kg per 2 weken	50 µg per 2 weken

## EVALUATING AND CORRECTING PERSISTENT FAILURE TO REACH OR MAINTAIN INTENDED HEMOGLOBIN CONCENTRATION

## Frequency of monitoring

3.12.1: During the initiation phase of ESA therapy, measure Hb concentration at least monthly. (Not Graded)

3.12.2: For CKD ND patients, during the maintenance phase of ESA therapy measure Hb concentration at least every 3 months. (Not Graded)

3.12.3: For CKD 5D patients, during the maintenance phase of ESA therapy measure Hb concentration at least monthly. (Not Graded)

#### Initial ESA hyporesponsiveness

3.13.1: Classify patients as having ESA hyporesponsiveness if they have no increase in Hb concentration from baseline after the first month of ESA treatment on appropriate weight-based dosing. (Not Graded)

3.13.2: In patients with ESA hyporesponsiveness, we suggest avoiding repeated escalations in ESA dose beyond double the initial weight-based dose. (2D)

#### Subsequent ESA hyporesponsiveness

3.14.1: Classify patients as having acquired ESA hyporesponsiveness if after treatment with stable doses of ESA, they require 2 increases in ESA doses up to 50% beyond the dose at which they had been stable in an effort to maintain a stable Hb concentration. (Not Graded)

3.14.2: In patients with acquired ESA hyporesponsiveness, we suggest avoiding repeated escalations in ESA dose beyond double the dose at which they had been stable. (2D)

#### Management of poor ESA responsiveness

3.15.1: Evaluate patients with either initial or acquired ESA hyporesponsiveness and treat for specific causes of poor ESA response. (Not Graded)

3.15.2: For patients who remain hyporesponsive despite correcting treatable causes, we suggest individualization of therapy, accounting for relative risks and benefits of (2D):

- decline in Hb concentration

- continuing ESA, if needed to maintain Hb concentration, with due consideration of the doses required, and blood transfusions

#### Commentaar :

De Kwaliteitscommissie sluit zich aan bij het meer restrictieve beleid ten aanzien van aanpassing van de dosering van ESA's in het geval van "hyporesponsiveness" (ook wel ESA-resistentie genoemd). Dat wil zeggen dat verhoging van de ESA dosis boven het dubbele van een adequate startdosis of een voorafgaand stabiele onderhoudsdosis, niet wordt geadviseerd.

Potentiële oorzaken van ESA "hyporesponsiveness" zijn gegeven in Table 3.

**Table 3 | Potentially correctable versus non correctable factors involved in the anemia of CKD, in addition to ESA deficiency**

Easily correctable	Potentially correctable	Impossible to correct
Absolute iron deficiency	Infection/ inflammation	Hemoglobinopathies
Vitamin B <sub>12</sub> /folate deficiency	Underdialysis	Bone marrow disorders
Hypothyroidism	Hemolysis	
ACEi/ARB	Bleeding	
Non-adherence	Hyperparathyroidism	
	PRCA	
	Malignancy	
	Malnutrition	

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker; PRCA, pure red cell aplasia.

#### ADJUVANT THERAPIES

3.16.1: We recommend not using androgens as an adjuvant to ESA treatment. (1B)

3.16.2: We suggest not using adjuvants to ESA treatment including vitamin C, vitamin D, vitamin E, folic acid, L-carnitine, and pentoxifylline. (2D)

#### EVALUATION FOR PURE RED CELL APLASIA (PRCA)

3.17.1: Investigate for possible antibody-mediated PRCA when a patient receiving ESA therapy for more than 8 weeks develops the following (Not Graded):

- Sudden rapid decrease in Hb concentration at the rate of 0.5 to 1.0 g/dl (5 to 10 g/l) per week,

OR

- requirement of transfusions at the rate of approximately 1 to 2 per week,

AND

- Normal platelet and white cell counts,

AND

- Absolute reticulocyte count less than 10,000/ml

3.17.2: We recommend that ESA therapy be stopped in patients who develop antibody mediated PRCA. (1A)

3.17.3: [We recommend peginesatide\* be used to treat patients with antibody-mediated PRCA. (1B) ] \* *Aanbeveling 3.17.3 is niet meer geldig. Peginesatide is van de markt teruggetrokken door de fabrikant wegens fatale bijwerkingen (februari 2013).*



Commentaar:

De incidentie van antilichaam gemedieerde PRCA ten gevolge van ESA's is na 2003 zeer laag (ongeveer 0.5 per 10000 patiëntjaren, KDIGO 2012).

## Chapter 4: Red cell transfusion to treat anemia in CKD

### USE OF RED CELL TRANSFUSION IN CHRONIC ANEMIA

4.1.1: When managing chronic anemia, we recommend avoiding, when possible, red cell transfusions to minimize the general risks related to their use. (1B)

4.1.2: In patients eligible for organ transplantation, we specifically recommend avoiding, when possible, red cell transfusions to minimize the risk of allosensitization. (1C)

4.1.3: When managing chronic anemia, we suggest that the benefits of red cell transfusions may outweigh the risks in patients in whom (2C):

- ESA therapy is ineffective (e.g., hemoglobinopathies, bone marrow failure, ESA resistance)

- The risks of ESA therapy may outweigh its benefits (e.g., previous or current malignancy, previous stroke)

4.1.4: We suggest that the decision to transfuse a CKD patient with non-acute anemia should not be based on any arbitrary Hb threshold, but should be determined by the occurrence of symptoms caused by anemia. (2C)

*ERBP: A restrictive blood transfusion strategy is recommended in the CKD population.*

*In the individual haemodynamically stable patient, a blood transfusion should be considered in the presence of stringent indications (i.e. very low Hb levels (Hb values  $\leq 7$  g/dL (4.3 mmol/l) or at Hb values  $\leq 8$  g/dL (5.0 mmol/l) in postoperative surgical patients and in patients with pre-existing cardiovascular disease), clear symptoms related to anaemia, ESA resistance, considerable risk using ESA therapy).*

Commentaar:

De Kwaliteitscommissie onderschrijft het restrictieve beleid van zowel KDIGO als ERBP ten aanzien van bloedtransfusies bij patiënten met chronische nierziekte. Terughoudendheid in het voorschrijven van ESA's dient naar ons inzien niet te leiden tot een majeure toename van het aantal bloedtransfusies.

### URGENT TREATMENT OF ANEMIA

4.2: In certain acute clinical situations, we suggest patients are transfused when the benefits of red cell transfusions outweigh the risks; these include (2C):

- When rapid correction of anemia is required to stabilize the patient's condition (e.g., acute hemorrhage, unstable coronary artery disease)
- When rapid pre-operative Hb correction is required

## Parameters voor de richtlijn

De kwaliteitscommissie heeft de volgende parameters voorgesteld:

- Het percentage patiënten dat met ESA wordt behandeld en een HB > 8,0 mmol/l heeft
- Voor HD patiënten: Het percentage patiënten dat ESA gebruikt, geen ijzertherapie heeft en een TSAT < 25% en ferritine < 200 ng/ml (mcg/l) heeft

## Aanvulling op richtlijn Anemie, praktische leidraad

### CKD-ND:

#### Renale anemie met **bijpassende symptomatologie**

1. Hb dient niet routinematig onder 6.2 mmol/l te zakken
2. Is er een wens tot behandeling (verhoging Hb) op basis van symptomen zoals inspanningstolerantie / angina pectoris / kwaliteit van leven?
3. NB bij jonge laagrisicopatiënten zonder comorbiditeit kan op basis van klachten al eerder worden gestart met behandeling echter niet bij een Hb > 7.4 mmol/l

Indien wens tot behandeling:

Excludeer actieve infectie / inflammatie of andere tijdelijke oorzaak van anemie (bloeding etc)

Bij infectie / inflammatie etc. behandel onderliggende oorzaak, start geen ijzer of ESA.

Indien infectie etc. geëxcludeerd:

Is Ferritine < 200 mcg/l en TSAT < 25%?

Zo ja:

Start orale ijzersuppletie op proef 3 maanden

Daarna 4 opties:

1. goed klinisch resultaat en ferritine < 500 en TSAT < 30%: continueer oraal ijzer
2. goed klinisch resultaat en ferritine > 500 of TSAT > 30%: stop of verlaag dosis, overweeg ESA therapie op basis van klachten
3. indien bijwerkingen oraal ijzer, overweeg intraveneus ijzertherapie
4. indien onvoldoende effect, overweeg intraveneus ijzertherapie en/of toevoegen ESA therapie

Indien infectie etc. geëxcludeerd maar ferritine > 200 e/o TSAT > 25: overweeg ESA therapie.

Voorafgaand aan start ESA therapie:

1. check: actieve maligniteit of CVA in voorgeschiedenis: wees zeer terughoudend met ESA therapie
2. overweeg potentiële voordelen van minder bloedtransfusies / kwaliteit van leven versus potentiële risico's (CVA; toegangsproblemen; hypertensie) en "lag time" voordat effect van behandeling kan worden verwacht.

Start ESA therapie in adequate dosering (zie Farmacotherapeutisch Kompas)

Doseer op symptomatologie, niet op Hb

Verdubbel zo nodig adequate start- of stabiele onderhoudsdosis slechts eenmalig

Veelal is combinatie van ijzer- en ESA therapie noodzakelijk

Effectieve Hb range zal schommelen tussen 6.2 en 7.4 mmol/l

Wanneer Hb > 8.0 stijgt onder ESA therapie dient ESA te worden verminderd of gestaakt.

## CKD-5D

Renale anemie met bijpassende symptomatologie

1. Hb dient niet routinematig onder 6.2 mmol/l te zakken, maar in ieder geval > 5.6 mmol/L te worden gehouden
2. Is er een wens tot behandeling (verhoging Hb) op basis van symptomen zoals inspanningstolerantie / angina pectoris / kwaliteit van leven?
3. NB bij jonge laagrisicopatiënten zonder comorbiditeit kan op basis van klachten al eerder worden gestart met behandeling echter niet bij een Hb > 7.4 mmol/l

Behandeling:

Excludeer actieve infectie / inflammatie of andere tijdelijke oorzaak van anemie (bloeding etc)

Bij infectie / inflammatie etc. behandel onderliggende oorzaak, start geen ijzer of ESA.

Indien infectie etc. geëxcludeerd:

Is Ferritine < 300 mcg/l en TSAT < 25%?

Zo ja:

1. start intraveneus ijzer, controleer minstens elke 3 maanden
2. onderhoudsbehandeling intraveneus ijzer: ferritine en TSAT moeten niet routinematig boven 500 mcg/l en 30% uitkomen,
  - a. ferritine > 500 en TSAT > 30%: stop of verminder ijzerdosering
  - b. ferritine > 500 maar TSAT < 30%:
    - i. excludeer nogmaals infectie/inflammatie
    - ii. maak afweging ijzer versus ESA therapie
3. indien onvoldoende effect: overweeg ESA therapie

Indien infectie etc. geëxcludeerd:

Is Ferritine > 300 mcg/l en/of TSAT > 25%: overweeg ESA therapie

Voorafgaand aan start ESA therapie:

1. check: actieve maligniteit of CVA in voorgeschiedenis: wees zeer terughoudend met ESA therapie
2. overweeg potentiële voordelen van minder bloedtransfusies / kwaliteit van

leven versus potentiële risico's (CVA; toegangsproblemen; hypertensie) en "lag time" voordat effect van behandeling kan worden verwacht.

Start ESA therapie in adequate dosering (zie Farmacotherapeutisch Kompas)

Doseer op symptomatologie, niet op Hb

Verdubbel zo nodig adequate start- of stabiele onderhoudsdosis slechts eenmalig

Veelal is combinatie van ijzer- en ESA therapie noodzakelijk

Effectieve Hb range zal schommelen tussen 6.2 en 7.4 mmol/l

Wanneer Hb > 8.0 stijgt onder ESA therapie dient ESA te worden verminderd of gestaakt.

Bij patiënten met hoog risico op nadelige effecten van ESA (maligniteit, CVA en asymptomatische ischemische hartziekte) dient ESA therapie pas te worden gestart bij Hb tussen 5.6 en 6.2 mmol/l, waarbij doel Hb rondom 6.2 mmol/l is.

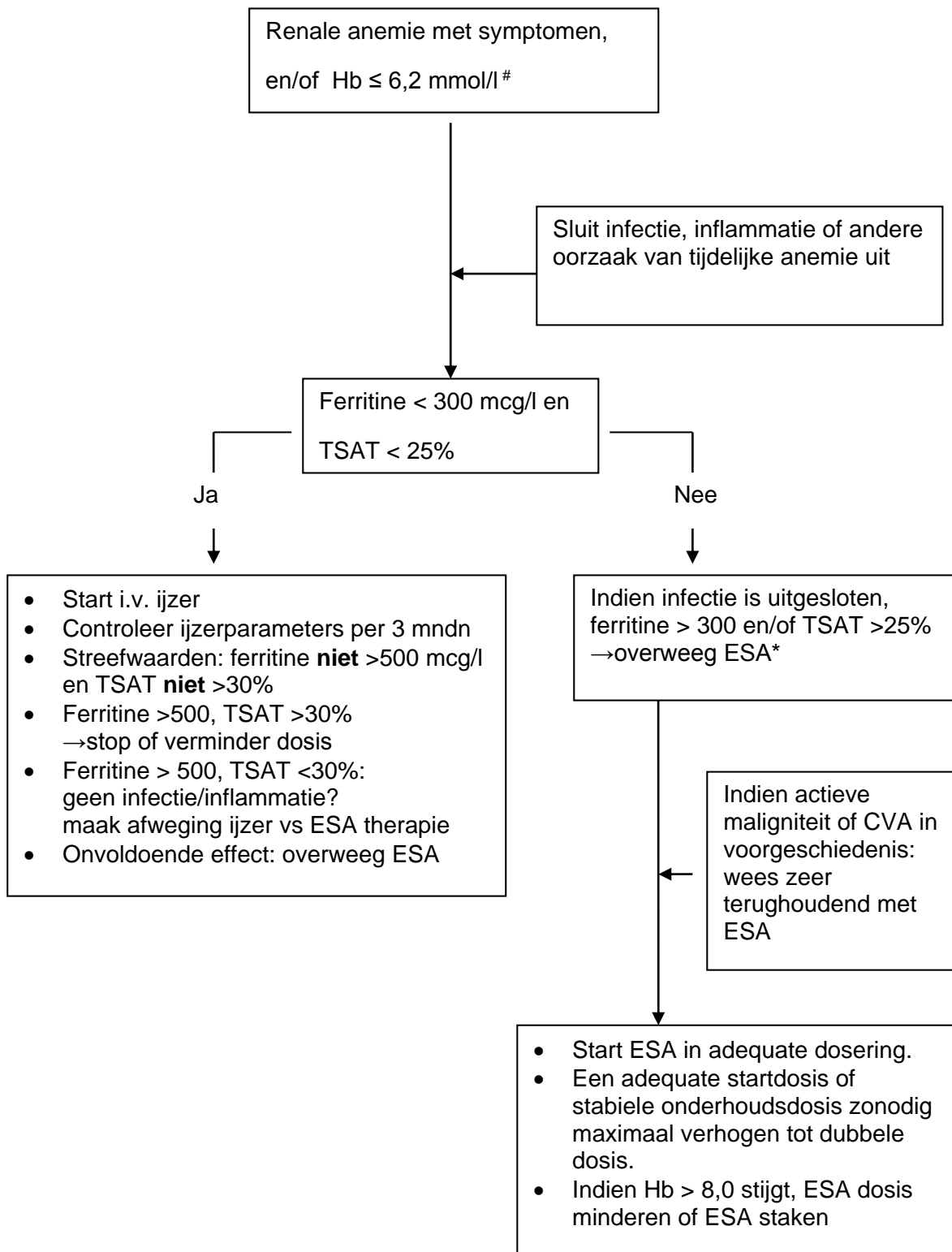
#### **CKD-ND en CKD-5D: bloedtransfusies**

Een restrictief beleid wordt geadviseerd, zeker bij niertransplantatiekandidaten.

Bij hemodynamisch stabiele patiënten dient een bloedtransfusie voor renale anemie overwogen te worden bij

1. zeer lage Hb waarden (< 4.3 mmol/l)
2. Hb ≤ 5.0 mmol/l in een postoperatieve periode of bij cardiovasculaire voorgeschiedenis
3. bij Hb tussen 5.0 en 6.0 mmol/l uitsluitend bij evidente anemiegerelateerde klachten en hoge risico's voor ESA en ijzertherapie

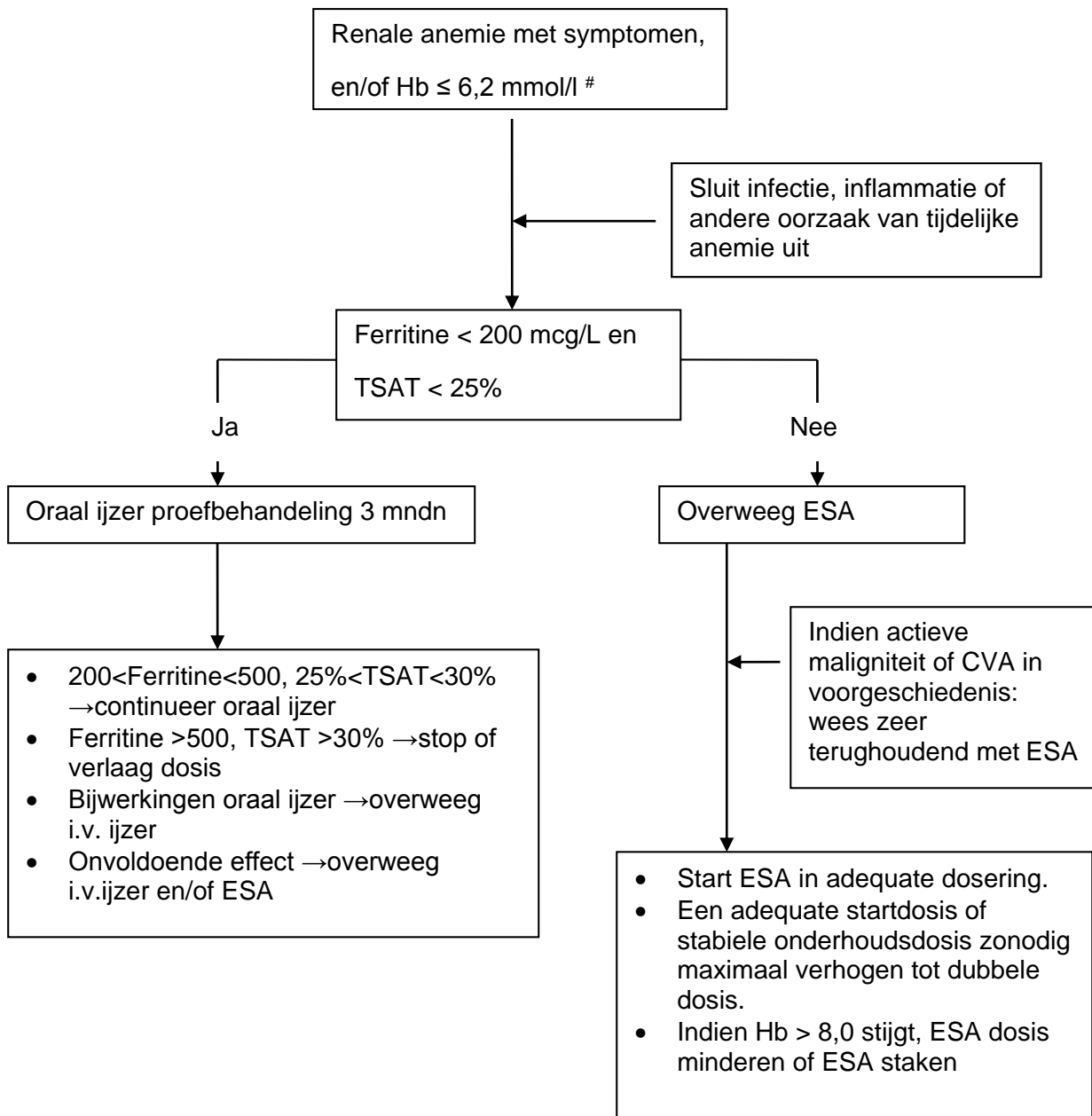
Stroomschema Anemie bij CKD -5D



# Bij jonge laagrisicopatiënten kan op basis van klachten evt eerder worden gestart met behandeling, echter niet indien Hb > 7,4 mmol/l

\* Bij hoog risico op nadelige effecten van ESA (maligniteit, CVA, asymptomatische ischemische hartziekte) ESA pas starten bij Hb tussen 5,6 en 6,2 mmol/l; doel Hb rond 6,2 mmol/l houden

Stroomschema Anemie bij CKD – ND



# Bij jonge laagrisicopatiënten kan op basis van klachten evt eerder worden gestart