

Anémie u chronického selhání ledvin

S. Štěpánková

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, ředitel doc. MUDr. Petr Němec, CSc.

Souhrn: Anémie je častým projevem chronického selhání ledvin. Je způsobena relativním nedostatkem erythropoetinu (EPO) a deficitem železa s poruchou jeho metabolismu. V patogenezi poruch metabolismu železa hraje rozhodující roli hepcidin. Udrží homeostázu železa v organismu. Léčba renální anémie je založena na substituci železa a aplikaci erytropoézu stimulujících přípravků (ESA). Zánět a malnutrice jsou po deficitu železa nejčastějšími příčinami rezistence na ESA.

Klíčová slova: chronické selhání ledvin – deficit železa – hepcidin – erytropoézu stimulující agens

Anemia and chronic kidney failure

Summary: Anaemia is a common manifestation of a chronic kidney failure. It is caused by a relative shortage of erythropoietine (EPO) and iron deficit with its metabolism defect. The most important factor in the pathogenesis of iron metabolism defects is hepcidin. Hepcidin maintains the iron homeostasis in the organism. The therapy of renal anaemia is based on the iron substitution and erythropoiesis stimulating agents (ESA) application. The most common reasons for the resistance to ESA are (after iron deficiency) inflammation and malnutrition.

Key words: chronic kidney failure – iron deficiency – hepcidin – erythropoiesis stimulating agents

Úvod

Anémie je jedním z nejčastějších projevů chronického selhání ledvin (CHSL). V terminální fázi selhání je její prevalence až 75 %.

Renální anémie je způsobena především **relativním nedostatkem erythropoetinu a deficitem železa s poruchou jeho metabolismu**. CHSL bývá často provázeno zánětem (tzv. syndrom MIA – malnutrition, inflammation, atherosclerosis), a renální anémie se tak kombinuje s anémií chronických chorob.

Deficit erythropoetinu (EPO) je relativní. Plazmatické hladiny EPO jsou v mezích normy, ale jeho potřeba k udržení normálního počtu erytrocytů je několikanásobně vyšší. Anémie spouští hypoxii, která vede ke zvýšení produkce endogenního EPO, ale tato reakce je při selhání ledvin oslabená. Navíc se může vyskytovat snížená odpověď na EPO, jejíž příčinou je nejčastěji deficit železa, zánět a malnutrice. Hladiny EPO se u těchto nemocných běžně nevyšetřují.

Deficit železa

Nemocní s CHSL trpí deficitem železa a poruchou jeho utilizace ke kr-

vetvorbě. Příčinou deficitu je nedostatečný přísun železa v potravě, např. při neadekvátní dietě nebo při zhoršené resorpci z GIT, a také zvýšené ztráty této látky. Zejména dialyzovaní nemocní mívají časté odběry krve, dochází ke ztrátám v mimotělním okruhu (srážení krve v dialyzátoru a setech), mnohdy také dochází k prodloužení krvácení z arteriovenózní fistule po skončení dialýzy. Roční ztráta krve, způsobená těmito mechanismy, se u dialyzovaného pacienta odhaduje na 500–700 ml.

Potřeba substituce železa je při středně snížené funkci ledvin poloviční oproti terminální fázi selhání vyžadující dialýzu. Spotřeba železa navíc výrazně stoupá při léčbě erythropoetinem

(zvýšená erytropoéza). Železo se po perorálním podávání u CHSL omezeně vstřebává. Se substitucí ve formě tablet vystačíme zpravidla u středně těžkého selhání (dávkování do 200 mg železa na den), zatímco k dosažení uspokojivých zásob u dialyzovaných nemocných bývá nutná parenterální aplikace. Přehled nejčastěji užívaných preparátů železa na českém trhu podává tab. 1.

Intravenózní (i.v.) aplikace železa je obecně velmi dobře tolerována. Interval podání je zpravidla od 1 dávky měsíčně až po 2 dávky týdně (při hemodialýze). V minulosti se vyskytovaly anafylaktické reakce u sloučenin železa s dextranem. Dnešní i.v. preparáty železa mají dobrý bezpečnostní profil a zejména Ferinject (carboxymalto-

Tab. 1. Přehled přípravků s obsahem železa.

Per os aplikace

MALTOFER tbl. (100 mg Fe)
SORBIFER DURULES tbl. (100 mg Fe)
TARDYFERON tbl. (80 mg Fe)

FERRETAB tbl. (50 mg Fe)
FERRO-FOLGAMMA tbl. (37 mg Fe)
AKTIFERRIN tbl. (34,5 mg Fe)

Parenterální aplikace

FERRLECIT (62,5 mg Fe), Fe-glukonát
VENOFER (100 mg Fe), Fe-sacharát
FERINJECT (100 a 500 mg Fe),
Fe-karboxymaltóza)

Tab. 2. Cílové hladiny ukazatelů saturace železa organismu.

	Minimální hladina	Cílová hladina
s-ferritin	> 100 µg/l	200–500 µg/l
saturace transferinu	> 20 %	30–40 %

sum ferricum), který je v České republice dostupný od roku 2008, má velmi nízké riziko imunogenicity. Nemá zkříženou reakci s antidextranovými protilátkami a díky neutrálnímu pH a izosmolalitě s krví je minimalizována lokální reakce v místě vpichu. Jednotlivá dávka do 200 mg železa může být podána bolusovou i.v. injekcí, 500 mg pak v 15minutové infuzi (Ferinject SPC).

Zásoby železa v organismu musí být pravidelně monitorovány. Sérová koncentrace železa nevypovídá o jeho aktuálních zásobách a už vůbec ne o jeho využitelnosti ke krvetvorbě. Řídíme se saturací transferinu a koncentrací ferritinu. Saturace transferinu by měla být minimálně 20% a cílem je 30–40%. Minimální požadovaná koncentrace ferritinu je 100 µg/l, cílová pak 200–500 µg/l (tab. 2). Horní hranice je stanovena na 800 µg/l. Vyšší hladiny signalizují riziko přetížení železem s možností vzniku hemosiderózy. Ferritin je

však také proteinem akutní fáze, a tudíž je ovlivněn zánětem, který jeho hodnoty zvyšuje. Interpretace hodnoty ferritinu má být vždy vztažena k přítomnosti či nepřítomnosti zánětu (CRP) [1].

Porucha metabolismu železa

V patogenezi renální anémie (a anémie chronických chorob) je hlavním faktorem omezená dostupnost železa k erytropoéze. Rozhodující roli v regulaci metabolismu železa má **hepcidin**. Jedná se o peptid, který je produkován v játrech. Objeven byl v roce 2000 [2–4].

Dlouhodobě kontroluje množství železa v organismu. Zvýšený přísun železa (ať již perorální či intravenózní) a jeho zvýšené uvolňování z makrofágů vede ke zvýšení sérové hladiny železa, což má za následek indukci syntézy hepcidinu. Ten následně blokuje resorpci železa z trávicího traktu a jeho uvolňování z makrofágů, čímž brání přesycení organismu železem.

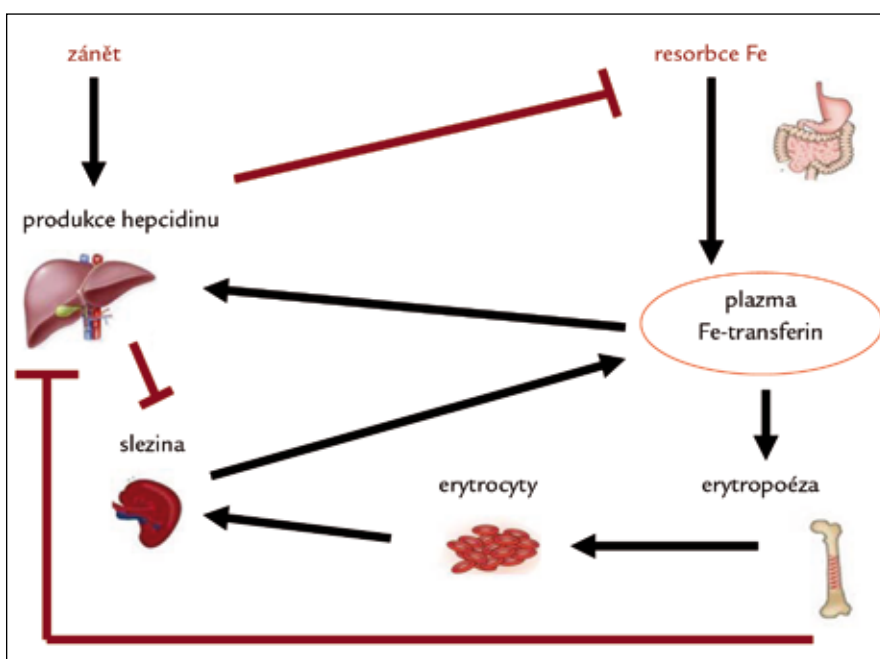
Rovněž zánět (vlivem prozánětlivých cytokinů, zejména IL-6) stimuluje vyšší syntézu hepcidinu. Proto se u zánětlivých stavů vyskytuje porucha metabolismu železa s jeho nedostupností pro erytropoézu. Objev hepcidinu pomohl vysvětlit patogenezi anémie u chronických chorob [5].

Naopak anémie, hypoxie a zvýšená potřeba železa při akcentované erytropoéze inhibuje produkci hepcidinu, což vede ke zvýšené střevní absorpci železa a jeho uvolňování ze zásobáren (makrofágů) (obr. 1).

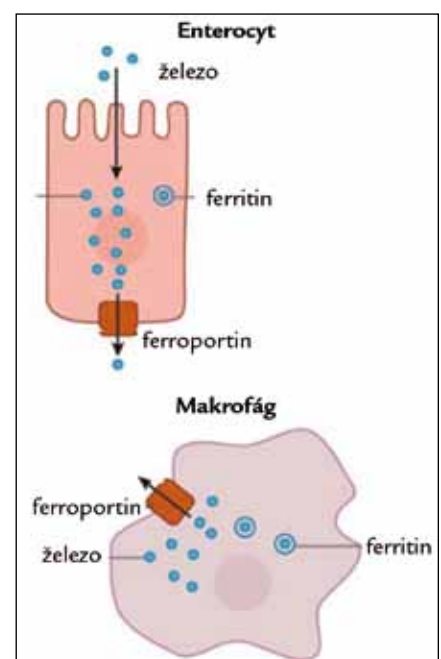
Kongenitální deficit hepcidinu je příčinou hereditární hemochromatózy.

Dle současných poznatků je vlastním místem účinku hepcidinu **ferroportin**. Jedná se o transportní protein na membráně enterocytů a makrofágů, který zajišťuje transfer železa z buňky (enterocyt, makrofág) do krve (obr. 2).

Ve světle současných znalostí se diskutuje o možnosti stanovení sérové koncentrace hepcidinu. Znalost jeho hladin by přispěla k diagnostice renální anémie i anémie chronických chorob. U nemocných se selháním ledvin je jeho koncentrace zvýšená. Příčinou je spíše prozánětlivý stav než porucha jeho vylučování [6]. Sledování dynamiky by mohlo odlišit akutní zá-



Obr. 1. Funkce hepcidinu.



Obr. 2. Postavení ferroportinu.

nětlivé stavy (hepcidin jako protein akutní fáze) od stacionárního zvýšení při chronickém zánětu a napomoci při diagnostice rezistence na erytropoetin. Problém je ovšem ve značné náročnosti laboratorního stanovení a jeho širší využití v praxi zatím není možné.

Erytropoézu stimulující přípravky

Základním prostředkem léčby renální anémie je v současné době skupina léků odvozená od rekombinantního humánního erytropoetinu (r-Hu EPO). Společný název pro tuto skupinu je Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA). Po izolaci genu pro lidský erytropoetin v roce 1983 mohl být zahájen vývoj a výroba epoetinu. Je tvořen ovariálními buňkami čínské křečka, do jejichž DNA byl genovým inženýrstvím inkorporován gen lidského erytropoetinu. Epoetin je v naší zemi používán od let 1988–1989.

Nejstaršími zástupci této skupiny jsou epoetin α a epoetin β (v ČR pod názvy Eprex a Neo Recormon). Epoetin α se podává 2–3krát týdně, epoetin β 1–3krát týdně (průměrné dávky jsou asi 6 000 IU týdně). Novějším zástupcem je darbepoetin α (Aranesp), který má 3krát delší poločas a hodí se k podávání v týdenních intervalech (v predialýze i 14denních).

Nejnověji je na trhu Metoxy-polyetylglykol-epoetin β (Mircera). Tento lék má odlišnou interakci s EPO receptorem na progenitorových buňkách červené krevní řady. Má nižší vazebnou afinitu k receptoru, déle přetrvává v plazmě a vede k pomalejší degradaci receptoru. Je trvalým aktivátorem receptoru pro erytropoetin (continuous erythropoietin receptor activator – CERA). K vyžrávání retikuloocyty je nutná přítomnost EPO nebo aktivátoru EPO receptoru po celou jeho dobu. Biologický poločas Mircery je 130 hod, je stejný po i.v. i s.c. podání (všechny ESA mají schválenou aplikaci s.c. nebo i.v.), podává se 1krát měsíčně. Hlavní výhodou tohoto léku je, že snižuje výkyvy hladiny hemoglobinu (Hb) při léčbě, méně často se u něj

mění dávky a hladina Hb se snáze udržuje v doporučeném rozmezí.

PRCA

V letech 1998–2002 byl zaznamenán u asi 250 pacientů výskyt aplazie červené řady (pure red cell aplasia – PRCA) ve vztahu k subkutánní aplikaci epoetinu α . U těchto nemocných byl detekován výskyt antierythropoetických protilátek, které zablokovaly účinek jak rHu-EPO, tak i endogenního EPO. Zvýšený výskyt PRCA se časově překrýval se změnou výrobní technologie epoetinu α , během které došlo ke změně stabilizátoru. Právě tento moment a subkutánní forma podání pravděpodobně souvisely se zvýšenou imunogenicitou. Navzdory raritnímu výskytu doporučují i v současné době výrobci ESA pomýšlet na tuto příčinu, pokud dojde k náhlému poklesu hemoglobinu a retikuloocytů. Diagnostický je nálezný v kostní dřeni a průkaz protilátek. Při průkazu PRCA je základním opatřením ukončení léčby ESA (anti-EPO protilátky reagují se všemi ESA, není možná náhrada jiným přípravkem) a u popsanych případů byla často nezbytná i imunosupresivní léčba (kortikosteroidy, cyklofosfamid) [7,8].

Rezistence na ESA

Nikoli ojediněle se setkáváme s nedostatečnou terapeutickou odpovědí na léčbu ESA. Jestliže chybí klinická odezva i na vysokou dávku (zpravidla > 300 IU/kg/týden epoetinu), hovoříme o rezistenci na ESA. Nejčastější příčinou je deficit železa. Měl by být odstraněn ještě před zahájením léčby, ale i během terapie je nutné sledovat a případně suplementovat jeho nedostatek (potřeba železa stoupá se zvýšenou krvetvorbou). Velmi častou příčinou rezistence je zánět či infekce [9]. U dialyzovaných pacientů bývá zdrojem biofilm na dialyzační kanyli, periodontitida, chronická obstrukční uropatie, kalcifylaxe, selhání štěpu in situ u pacientů po předchozí transplantaci a další. Malnutrice, která může signalizovat poddialyzování, je další –

často skrytou – příčinou rezistence na ESA. Obdobný vliv mají hyperparatyreóza (fibróza kostní dřeni), metabolická acidóza, nedostatek vitamínu B₁₂ a/nebo kyseliny listové. U nemocných s rezistentní anémií se mnohdy nevyhneme podání transfuzí. U čekatelů na transplantaci ledviny ale omezujeme indikaci jen na nezbytné případy a pro riziko tvorby antileukocytárních protilátek používáme de leukotizované přípravky.

Diferenciální diagnostika anémie

Před zahájením léčby renální anémie bychom měli vyloučit jiné příčiny anémií. Diferenciálně diagnostické schéma obsahuje vyšetření stolice na okultní krvácení, sérové hladiny železa, ferritinu, saturace transferinu, vitamínu B₁₂, foláty, parametry hemolýzy a imunofixaci bílkovin v séru i moči. Monoklonální gamapatie může být příčinou nejen anémie, ale i dosud „etiologicky nediodagnostikovaného“ selhání ledvin!

Cílový hemoglobin

Dlouho diskutovanou otázkou je hladina cílového hemoglobinu při léčbě ESA. V roce 2006 byly publikovány výsledky 2 studií, zabývajících se vztahem mezi hladinou dosaženého hemoglobinu a kardiovaskulárními (KV) komplikacemi u nemocných v predialýze, tedy dosud nedialyzovaných. Studie CHOIR proběhla v USA, pacienti byli léčeni epoetinem α a randomizováni k cílovému Hb 135 g/l nebo 113 g/l [10]. Evropská studie CREATE randomizovala pacienty k cílovému Hb 130–150 g/l vs 105–115 g/l. Podávanou látkou byl epoetin β [11].

Výsledky studií byly obdobné. Ve větvi s úplnou normalizací hemoglobinu nebyl prokázán příznivý efekt na kardiovaskulární mortalitu/morbiditu ani na rychlost progresu selhání ledvin. Naopak bylo pozorováno vyšší KV riziko (vlivem vyšší viskozity krve, akcelerace hypertenze, vyšší riziko trombózy). Bohužel ani jedna studie neposuzovala změnu hemoglobinu v čase.

Tab. 3. Shrnutí léčby renální anémie v bodech.

- cílový s-ferritin 200–500 µg/l
- cílový Hb 110–120 g/l
- železo i.v. u dialyzovaných pacientů je bezpečné
- zánět a malnutrice = časté příčiny rezistence na EPO
- u čekatelů na transplantaci ledviny indikovat transfuze (a to de leukotizované) jen v nezbytných případech (indukce tvorby antileukocytárních protilátek)
- není příčina anémie jiná? (monoklonální gamapatie, tumory atd.)

Případná příliš rychlá úprava hemoglobinu mohla být nežádoucím jevem a spolupříčinou těchto výsledků.

Obdobné závěry přinesla studie TREAT. Výsledky byly publikovány v listopadu roku 2009. Byla testována hypotéza, zda normalizace hemoglobinu (cíl 130 g/l) dosažená léčbou darbepoetinem α (DA) oproti placebo (s průměrným Hb 106 g/l) přinese u dosud nedialyzovaných diabetiků 2. typu zlepšení KV či renální prognózy. Placebová skupina dostala DA jen při poklesu Hb < 90 g/l. Ani zde nedošlo v léčené skupině ke zlepšení sledovaných ukazatelů, léčená skupina vykazovala naopak vyšší riziko vzniku CMP [12]. Ačkoli se objevily určité kritické připomínky k metodice studie (rychlý nárůst hemoglobinu, pravděpodobná rezistence na DA u části pacientů, což by svědčilo na přítomnost dalších komorbidit atd.), jsou výsledky jednoznačné.

Na základě dosavadních zkušeností se mnoho mezinárodních doporučení (EBPG, KDOQI, OPTA, KDIGO) shoduje na cílovém Hb > 110 g/l (jak u dialyzovaných, tak i dosud nedialyzovaných nemocných), ideálně 110–120 g/l. Vzestup hemoglobinu by měl být pozvolný, ne o více než 20 g/l za měsíc.

Anémie po transplantaci ledviny

Při časném nástupu funkce štěpu se renální anémie upravuje zpravidla do 3., nejpozději do 6. měsíce po transplan-

taci. Přesto je výskyt anémie u transplantovaných nemocných poměrně vysoký, prevalence se udává kolem 30%. Četnost výskytu a zejména analýzu příčin přinesla studie TRESAM, která byla založena na sběru dat získaných v letech 2000–2001 od více než 4 000 transplantovaných pacientů ze 16 zemí [13]. Nejvýznamnější faktory v etiologii anémie jsou: snížená funkce ledvinného štěpu, rejekční epizody, vyšší věk dárce, deficit železa, infekce CMV a jeho profylaxe či léčba (toxický vliv gancikloviru), imunosupresiva (sirolimus, mykofenolát), podávání inhibitorů ACE či sartanů a infekce parvovirem B 19. Podobně vypadají i výsledky dalších prací. Léčba se řídí obdobnými pravidly jako u chronického selhání ledvin, včetně indikace ESA.

Závěr

Anémie je při CHSL velmi častá a v rámci léčby nemocných na dialyzačních střediscích a nefrologických ambulancích je jí zpravidla věnována dostatečná pozornost. Strategie léčby je poměrně jasná a v dnešní době jsou i ESA dostupné všem nefrologickým pacientům, u nichž je jejich podání indikováno. Shrnutí ve formě „take home message“ podává tab. 3.

Literatura

1. Singh AK, Coyne DW, Shapiro W et al. Predictors of the response to treatment in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation. *Kidney Int* 2007; 71: 1163–1171.

2. Park CH, Valore EV, Waring AJ et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 7806–7810.

3. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia in inflammation. *Blood* 2003; 102: 783–788.

4. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron-loading anemias. *Haematologica* 2006; 91: 727–732.

5. Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol* 2009; 46: 387–393.

6. Nemeth E, Valore EV, Territo M et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute phase protein. *Blood* 2003; 101: 2461–2463.

7. Rossert J, Casadevall N, Eckardt KU. Anti-erythropoietin antibodies and pure cell aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 398–406.

8. Verhelst D, Rossert J, Casadevall N et al. Treatment of antibody-mediated pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 27A.

9. Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and proinflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl II): 39–43.

10. Singh AK, Szczech L, Tang KL et al. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085–2098.

11. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N et al. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071–2084.

12. Pfeffer MA, Burdmann AE, Chen CY et al. A trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019–2032.

13. Goldsmith D, Al-Khoury S, Shah N et al. Anemia after renal transplantation – role of immunosuppressive drugs and a pathophysiological appraisal. *Nephron Clin Pract* 2006; 104: c69–c74.

MUDr. Soňa Štěpánková

www.ckctch.cz

e-mail: sona.stepankova@ckctch.cz

Doručeno do redakce: 6. 5. 2011