

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja

a renalis anémia vizsgálatáról és kezeléséről krónikus veseelégtelenségben
(1. módosított változat)

*Készítette: a Belgyógyászati Szakmai Kollégium
és a Magyar Nephrológiai Társaság*

I. Alapvető megfontolások

1. A vérszegénység kivizsgálása krónikus veseelégtelenségben

Meghatározások

Krónikus veseelégtelenség = strukturális, vagy funkcionális veseelváltozás; 60 ml/perc alatti glomerulus filtrációs ráta (GFR) legalább három hónapja.

Enyhe veseelégtelenség GFR = 60-89 ml/perc között
Középsúlyos krónikus veseelégtelenség GFR = 30-59 ml/perc között
Súlyos krónikus veseelégtelenség GFR = 15-29 ml/perc között
Végállapotú veseelégtelenség GFR = 15 ml/perc alatt

(a középsúlyos, súlyos és végállapotú veseelégtelenség volt korábban predializált állapotnak nevezve)

Renalis anémia = a hemoglobin (Hgb) érték 11,0 g/dl alatt van és az anémiának más oka nincs, csak a krónikus veseelégtelenség

Erythropoietin terápia indikációja = 11,0 g/dl alatti Hgb koncentráció 60 ml/perc GFR érték alatti állapotban.

1.1. A vérszegénység (anémia) okának kivizsgálása szükséges (evidenciaszint: B):

- ha a hemoglobin (Hb)-szint <11,5 g/dl (115 g/l) felnőtt nőknél és pubertás előtti gyermekeknél;
- ha a Hb-szint <13,0 g/dl (130 g/l) felnőtt férfiaknál;

1.2. Renalis anémia (eritropoietinhiány) valószínű, amennyiben a kivizsgálás során az anémia egyéb oka nem igazolódik, és a glomerulusfiltrációs ráta (GRF) értéke 60 ml/perc/1,73 m² alatti. Az eritropoietin szintjének meghatározása rendszerint nem indokolt.

A renalis anémia diagnózisa nagyon valószínű, ha szignifikáns csökkenés van a vesefunkcióban (GFR-érték), és nincs az anémiának kimutatható más oka, csak a krónikus veseelégtelenség (evidenciaszint: B).

Magyarországon a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek száma 500.000-re becsülhető. E betegek 12%-a áll jelenleg gondozás alatt (60000 beteg). Túlnyomó többségüknek enyhe veseelégtelensége van (85%). 10000 betegnek azonban 60 ml/perc alatti a GFR szintje és legalább egyötödük Hgb koncentrációja 11,0 g/dl alatt van. Ez 2000 kezelni szükséges betegek jelent minimum, a már dializált betegeken kívül.

1.3. Az anémia kivizsgálásához és a kezelés hatékonyságának az ellenőrzéséhez szükséges vizsgálatok

- A vérképző szervrendszer vizsgálata:
 - Hb-koncentráció az anémia súlyosságának megállapításához;
 - vörösvértestindexek (átlagos vörösvértest térfogat - MCV, átlagos vörösvértest/-hemoglobin koncentráció - MCH) az anémia típusának megállapításához,
 - abszolút reticulocytaszám a vörösvérsejtképzés aktivitásának megállapításához.
- A C-reaktív protein (CRP) meghatározása.
- A vasháztartás vizsgálata (ferritin, Fe), a funkcionális vashiány megállapítása (egyik mérés a három közül, evidenciaszint: B):
 - a hipokróm vörösvértestek százalékos aránya; vagy
 - a transzferrinszaturáció meghatározása vagy kiszámítása (Tsat = Fe/TVK);
 - vagy a reticulocyták hemoglobinkoncentráció-jának mérése.

- Dializált betegek esetén szükséges még a dialíziskezelés idejének és gyakoriságának, valamint hatékonyságának (eKt/V; ekvilibrált Kt/V) a megadása is (evidenciaszint: C).
- Egyéb kiegészítő vizsgálatok (evidenciaszint: B):
 - az okkult gastrointestinalis vérzés kimutatása és kivizsgálása (székletvér, endoszkópia);
 - szükség esetén javasolt B12-vitamin- és folsavszint meghatározása;
 - a szérum/plazma intakt parathormon (iPTH)-koncentráció meghatározása;
 - a fehérvérsejtek és a thrombocyták vizsgálata;
 - esetenként a csontvelő vizsgálata és Hb-elektroforézis;
 - a hemolízis vizsgálata;
 - esetenként a szérum-alumíniumkoncentráció vizsgálata;
 - szükség esetén urológiai, nőgyógyászati, gasztroenterológiai vagy hematológiai konzílium.

Egyéb ok gyanúja esetén további részletes vizsgálat (lásd rezisztencia fejezet), illetve megfelelő oki kezelés szükséges.

II. Diagnózis

2. A renalis anémia kezelésének célértékei

2.1. A renalis anémia kezelésével elérni kívánt Hb koncentráció

2.1.1. A cél hemoglobinérték Hb>11 g/dl (hematokrit - Htk>33%). A cél-hemoglobinérték elérése a betegek legalább 85%-ánál szükséges lenne. Ennek elérésével biztosítható, hogy az egész betegpopuláció átlagos hemoglobinszintje 12-12,5 g/dl között legyen (evidenciaszint: B).

Nemkívánatos a hemoglobinkoncentráció 14,0 g/dl (140 g/l) feletti szintje.

2.1.2. A kezelés során az optimális hemoglobinszintet egyénileg kell meghatározni.

Cardiovascularis betegség esetén a teljes korrekciót kerülni kell, hacsak a súlyos tünetek (pl. angina pectoris) ezt nem indokolják (az optimális hemoglobinszint e betegknél 11,0-12,0 g/dl között van, evidenciaszint: A).

Diabetes mellitusban szenvedő betegknél perifériás érbetegség esetén nem javasolt a 12 g/dl feletti hemoglobinszint (evidenciaszint: C).

Krónikus hypoxiával járó tüdőbetegségek esetén 12,0 g/dl-nél nagyobb hemoglobin-célérték elérése javasolt (evidenciaszint: C).

A homoizgóta sarlósejtes anémiás betegnél az optimális hemoglobinszint 7,0-9,0 g/dl közötti érték (evidenciaszint: C).

A javasolt célértékek csak a vörösvérsejtképzést stimuláló hatóanyaggal kezelt betegekre vonatkoznak, a transfúzióval kezelt betegekre nem (evidenciaszint: C).

2.2. A renalis anémia kezelése során elérni kívánt vasháztartás értékek

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő beteg megfelelő vasellátottságát az jelzi, hogy a cél Hb-koncentráció elérése és fenntartása átlagos adagú eritropoietinnel biztosítható renalis anémiában, miközben a transferrinszaturáció 20% felett, a ferritin szérumkoncentrációja 100 (j.g/l felett, a hipokrom vörösvérsejtek százalékos aránya perig 10% alatt marad. A reticulocyták Hb-tartalmának kívánt értéke több mint 29 pg/sejt (evidenciaszint: B).

A kezelt populációra javasolt értékek: szérumferritinszint 200-500 (jg/l között, a hipokrom vörösvérsejtarány kisebb legyen, mint 2,5%, vagy a transferrinszaturáció 30-40% között legyen, vagy a reticulocytá Hb tartalom kb. 35 pg/sejt érték (evidenciaszint: C).

III. Kezelés

3. A renalis anémia kezelése

3.1. A renalis anémia kezelése vörösvérsejtképzést stimuláló hatóanyaggal

3.1.1. Az eritropoietinkezelés indikációja

A krónikus veseelégtelenség minden stádiumában (enyhe, középsúlyos, súlyos, predializált) szenvedő betegeknél, hemodialízissel (HD) vagy peritoneális dialízissel (CAPD) kezelt betegeknél, vesetranszplantált betegeknél renalis anémia esetén meg kell kezdeni az eritropoietinkezelést, ha a *hemoglobinkoncentráció konzekvensen 11 g/dl alatt van (Htk < 0,33)*.

Kivételesen indokolt lehet a kezelés megkezdése 12,0 g/dl (120 g/l) alatti hemoglobinkoncentrációnál (hypoxiás tüdőbetegség, angina pectoris), illetve 60-90 ml/perc/1,73 m² közötti GFR-értéknél (eritropoietinszint mérése szükséges lehet).

A krónikus veseelégtelenség minden stádiumában renalis anémia esetén meg kell kezdeni az erythropoietin kezelést, ha a hemoglobin koncentráció tartósan 11,0 g/dl alatt van.

A célhemoglobin érték erythropoietin kezeléssel: 11,0 g/dl feletti koncentráció (a kezelt betegek legalább 80%-ánál). Kardiovaszkuláris betegség, diabetes és perifériás érbetegség esetén 12,0 g/dl feletti célérték nem ajánlott.

Minden esetben egyedi, testsúlykilogrammmra vonatkoztatott adag szükséges, kezdetben hetenként, majd az erythropoietin béta esetében kéthetente szubkután, a darbepoetin alfa esetében kéthetente, vagy havonta szubkután adagolva az erythropoietint. Erythropoietin alfa esetében hetenkénti szubkután adagolás javasolt.

Minden esetben a megfelelő (általában intravénás) vaspótlásról és a vasháztartás rendben tartásáról gondoskodni kell.

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek számára az erythropoietin kezelés életminőség javulást, a vesebetegség progressziójának és a szív- és érrendszeri szövődmények (infarktus, stroke) gyakoriságának csökkenését jelenti.

3.1.2. Az eritropoietinkezelés hatóanyagai

Eritropoietinkezelés a klinikai gyakorlatban jelenleg három hatóanyaggal végezhető. Hazánkban mindhárom humán rekombináns géntechnológiával előállított, a biológiai hatásában egyenértékű hatóanyag rendelkezésre áll a renalis anémia eritropoietinkezeléséhez (eritropoietin-alfa, eritropoietin-béta, alfa-darbepoetin, lásd 1. Melléklet). Az eritropoietin-alfa jelenleg csak intravénásan alkalmazható Európában, a korábbiakban halmozottan jelentkező „pure red cell aplasia, PRCA” esetek miatt. Az eritropoietin-béta és az alfa-darbepoetin intravénásan és szubkután egyaránt adható.

3.1.3. Az eritropoietin beadásának módja

Hemodializált betegnél az intravénás adagolási mód előnyben részesíthető a komfortérzés és a beteg-együttműködés javítása érdekében, de szubkután adagoláskor kb. 10-30%-os dóziscsökkentés lehetséges az intravénás adáshoz képest az eritropoietin-alfa és eritropoietin-béta esetében. Intravénásan adható: eritropoietin-alfa, eritropoietin-béta és az alfa-darbepoetin (evidenciaszint: C).

Krónikus veseelégtelen betegeknél, akiket nem dializálnak, és transzplantált betegeknél a szubkután adagolási mód javasolható praktikus és gazdasági okokból egyaránt. Szubkután adható: eritropoietin-béta, alfa-darbepoetin.

Dializált betegeknél előnyben részesíthető az eritropoietin-béta esetében a szubkután alkalmazás gazdasági okokból. Szubkután adható: eritropoietin-béta, alfa-darbepoetin (evidenciaszint: A).

Peritoneálisan dializált betegeknél az intraperitoneális adagolás egyik készítmény esetében sem javasolt az alacsony biohasznosulás miatt (evidenciaszint: B).

A szubkután beadási hely változtatása javasolt minden alkalommal.

Kizárólagos intravénás adagolás csak speciális indikáció esetén szükséges (hemodializált gyerekeknél kifejezett „tüfóbia”, illetve a szubkután beadás helyén ismételt jelentkező haematoma vagy eritropoietin-alfa alkalmazása esetén). Az alfa-darbepoetin hatékonyságát az intravénás vagy szubkután alkalmazási mód nem befolyásolja.

3.1.4. Az eritropoietin alkalmazásának gyakorisága

Az eritropoietin-alfát hemodializált betegeknél intravénásan hetente háromszor kell adni mind a titráló, mind a fenntartó periódusban. Mivel az eritropoietin adszorbeálódik a szintetikus dializáló membránokhoz, intravénás adáskor célszerű boluszban és a dialízis végén adni (evidenciaszint: A).

Az eritropoietin-béta renalis anémiában szubkután és intravénásan is adható, szubkután adagolásakor kisebb fenntartó adag szükséges. Intravénás alkalmazáskor az eritropoietin-bétát is hetente háromszor kell alkalmazni hemodializált betegeknél.

Krónikus veseelégtelenségben, peritoneálisan dializált és transzplantált betegeknél a korrekciós fázisban hetente háromszor, a fenntartó fázisban pedig hetente egyszer javasolt szubkután adása (evidenciaszint: C). Stabil állapot esetén szubkután kéthetente egyszeri adagolással (esetlegesen dózisznöveléssel) alkalmazható.

Az alfa-darbepoetin az eritropoietin hiperglikozilált formája, amely hatástartamának és biológiai aktivitásának jelentős megnövekedését eredményezte. Szubkután és intravénásan egyaránt adható, és az alkalmazás formájától független a dózisa. Korrekciós fázisban hetente egyszeri adása javasolt intravénásan, vagy szubkután hemodializált betegeknek, és kéthetente egyszeri szubkután adása javasolt dialíziskezelésben nem részesülő betegeknek (evidenciaszint: A). Fenntartó adagoláskor az alfa-darbepoetin akár intravénásan, akár szubkután adagolás mellett is hatásos kéthetenként dializált betegeknek, és havonként egyszer alkalmazva szubkután a nem dializált betegeknek (evidenciaszint: C). Az alfa-darbepoetin kéthetente egyszer adható azon betegeknek, akik megelőzően hetente egyszer adott eritropoietin-alfa vagy eritropoietin-béta kezelésben részesültek (evidenciaszint: B).

3.1.5. Az eritropoietin adagolása

3.1.5.1. Az eritropoietin kezdő adagja

A kezdő dózist az anémia súlyossága és a kiváltó ok egyaránt befolyásolja. Megelőzően eritropoietint soha nem kapott beteg eritropoietin kezdő dóziséigénye 20-30%-kal magasabb lehet a fenntartó adagnál (evidenciaszint: B).

A bevezető, kezdő adagolás összefoglalása az 1. táblázatban látható, részletesen pedig a 3.1.5.1. és a 3.1.5.2. fejezetben található.

Az anémia lassú korrekciója a mellékhatások elkerülése szempontjából fontos. Veseelégtelenségben a kívánt Hb-koncentrációt optimálisan az átlagos (60-80 nap) vörösvértesttúlélési idő alatt célszerű elérni, így a kezdő dózis egyben fenntartó adag is lehet, és ezzel elkerülhető az emelkedő-csökkenő hemoglobin szint, az úgynevezett „pingpong hemoglobin szindróma”. Súlyos anémia esetén szükséges lehet a gyorsabb korrekció, ekkor a kezdő adag 20-30%-kal nagyobb lehet a fenntartó adagnál.

3.1.5.2. Az eritropoietin adagjának módosítása a szükséges dózis meghatározása során

Lassú ütemű Hb emelkedés (Hb < 1 g/dl/4 hét) esetén az adag emelése javasolt. Gyors Hb emelkedés (Hb >2 g/dl/4 hét) esetén az adag csökkentése szükséges. A heti adagot egyszerre csak 25-50%-kal módosítsuk. Ez történhet az egyes adagok módosításával vagy a gyakoriság változtatásával egyaránt (szubkután adagoláskor).

Alfa-darbepoetin esetében a kezdő adag heti 1x0,45 ig/ttkg szubkután, illetve intravénás adás esetén egyaránt. A Hb monitorozása, a dózismódosítás az eritropoietin-alfa, illetve eritropoietin-béta készítményhez hasonló módon javasolt. Ha a Hb-koncentráció meghaladja a 14 g/dl értéket, akkor a kezelés szüneteltetése javasolt addig, amíg a Hb-érték 13 g/dl alá nem csökken. Ekkor a korábbinál 25%-kal kisebb adaggal javasolt az alfa-darbepoetin ismételt elkezdése.

Az eritropoietin-alfáról, vagy eritropoietin-bétáról alfa-darbepoetinre történő áttérés esetén alkalmazott átszámítási faktor 200. Tehát 200 E eritropoietin-alfa vagy eritropoietin-béta egyenlő 1 (xg alfa-darbepoetinnel. A heti átszámított összadagnak megfelelő alfa-darbepoetint a korábban heti 2-3-szor eritropoietin-alfát vagy eritropoietin-bétát kapó beteg esetében hetenkénti egyszeri adásra, a korábban heti egyszeri eritropoietint kapók esetében pedig kéthetenkénti egyszeri adásra javasolt átállítani.

1. táblázat Az eritropoietin kezdő adagja

ARANESP	EPREX	NEORECORMON
intravénás vagy szubkután 1x0,45 µg/ttkg hetente egyszer	3x50 NE/ttkg hetente, csak intravénásan	szubkután 3x20 NE/ttkg hetente
predializáltaknál szubkután 1x0,75 µg/ttkg kéthetente egyszer		intravénás 3x40 NE/ttkg hetente

Ttkg=testsúly kilogramm. Gyermekkorban a táblázatban szereplő értékeknél nagyobb adagok javasoltak.

3.1.5.3. Perioperatív vagy interkurrens betegség miatt az eritropoietin dózismódosítása

Az eritropoietin adagjának módosítását mindig egyénileg kell elbírálni. Az esetleg szükséges transfúzió adása mellett legalább a korábbi adag folytatása (vagy emelt adag adása) javasolt; helytelen ilyenkor a kezelés abbahagyása.

3.1.6. A Hb monitorozása az eritropoietin kezelés alatt

Az eritropoietinkezelés elkezdése, illetve az adagváltoztatások után, 1-2 hetente szükséges a Hb-koncentráció vizsgálata. Ha a cél-hemoglobinérték fenntartásához szükséges adagot elértük, akkor 2-4 hetente szükséges az ellenőrzés. Hemodializált betegek esetében a mintavételt a dialíziskezelés megkezdése előtt végezzük.

3.1.7. Az eritropoietin hatékonyságát és eredményességét fokozó tényezők

A fizikai aktivitás javítja az oxigén hasznosulását, ezért minden betegnél javasolt a rendszeres fizikai aktivitás. Normális táplálkozás mellett B12-vitamin-és folsavpótlás nem szükséges, hemodializált betegeknek azonban a folyamatos folsavvesztés és a homocystinaemia miatt napi 1 mg folsav rendszeres bevétele ajánlott.

3.1.8. A renalis anémia eritropoietinkezelésének feltételei

A renalis anémia eritropoietinkezelését csak nefrológus szakorvos vagy nefrológus szakorvos felügyelete alatt dolgozó orvos végezheti. Eritropoietinkezelést csak olyan helyen végezhetnek, ahol lehetőség van az anémia kivizsgálására, az eritropoietinkezelés hatékonyságának ellenőrzéséhez szükséges laboratóriumi és egyéb vizsgálatok teljes körű elvégzésére. Az eritropoietinkezelés mellett kötelező a szükséges vaspótlás biztosítása. Lásd még a 2. Mellékletben.

3.2. Vaspótlás a renalis anémia eritropoietin kezelésekor

3.2.1. A vaspótlás szükségességének oka

Az eritropoietinkezelés jelentősen fokozza a vasszükségletet, amellyel a felszívódás nem tud lépést tartani, különösen hemodializált betegeknek, akiknél a más okból bekövetkező vérvesztés is fokozza az anémiát és vashiányt.

Eritropoietinkezelés mellett abszolút vashiányról akkor beszélünk, ha a transferrinszaturáció kisebb 20%-nál, és a szérumban a ferritinkoncentrációja kisebb, mint 100 (xg/l). Eritropoietinkezelés mellett fellépő funkcionális vashiány esetén a transferrinszaturáció kisebb, mint 20%, és a szérumban a ferritinkoncentrációja nagyobb 100 (xg/l)-nél. Vashiányra utal, ha a keringésbe jutó hipokróm vörösvérsejtek százalékos aránya nagyobb, mint 5%, de a 10% feletti érték a vashiány biztos jele. Gyulladásos betegség fennállásakor a vasanyagcsere vizsgálati paraméterei a funkcionális vashiányhoz hasonló értékeket mutatnak, ezen állapot felismerésében az egyéb lehetőségek mellett segíthet a C-reaktív protein (CRP) meghatározása (gyulladás esetén emelkedett).

3.2.2. A vasanyagcsere/vasháztartás vizsgálatának módszere

A ferritin a vasraktárakban tárolt vas mennyiségét jelenti (a ferritin szintje emelkedett lehet akut és krónikus gyulladásokban is). A transferrinszaturáció (Tsat) a vérképzés számára könnyen rendelkezésre álló vasmennyiséget jelenti. A hipokróm vörösvértestek százalékos aránya a keringő vörösvértestekbe történő vasbeépülést jelzi.

- A vasanyagcsere követésére a szérumban a ferritinszint mérése javasolt.
- A vasháztartás vizsgálatára a vörösvérsejt képzéshez elérhető funkcionális vas megállapítása javasolt (egyik mérés a három közül):
 - a hipokróm vörösvértestek százalékos arányának mérése;
 - vagy
 - a transferrinszaturáció meghatározása vagy kiszámítása ($Tsat = Fe/TVK$);
 - vagy
 - a reticulocyták hemoglobinkoncentrációjának mérése (evidenciaszint: B).

3.2.3. A vasanyagcsere/vasháztartás vizsgálatának javasolt gyakorisága

Az eritropoietin kezelés kezdésekor és a titrálás fázisában 4-6 hetente ellenőrizendő a vas status azon betegeknek, akik nem kapnak iv. vaspótlást, és 1-3 havonta javasolt az ellenőrzés azoknál, akik iv. vassubsztitúcióban részesülnek, egészen addig, amíg a cél Hb-koncentrációt el nem érik.

A cél-hemoglobinkoncentráció elérését követően a vas status 1-3 havonta ellenőrizendő. Az iv. vaskezelést a kontroll előtt legalább egy héttel fel kell függeszteni.

3.2.4. A vaspótlás célja, a vasanyagcsere állapotát jelző paraméterek kívánt szintje

Lásd 2.2. fejezet.

Vastúlterhelés (haemosiderosis) esetében ne adjunk vasat. A klinikai adatokon kívül haemosiderosis mellett szól, ha a Tsat >50%, illetve a ferritin >800 (j.g/l, egyéb májbetegség, illetve gyulladás, fertőzés hiányában). Haemosiderosis primer haemochromatosisban, valamint a rendszeres, gyakori transfúziók és parenteralis vas adása következtében alakulhat ki. Ha a haemosiderosis fennállása kérdéses, csontvelő- vagy májbiopszia, illetve a máj komputertomográfias vizsgálata javasolt.

3.2.5. A vaspótlás módja

Hemodializált betegekben eritropoietin kezelés mellett a vashiányt parenteralis készítménnyel kell pótolni, mert az orális pótlás a legtöbb esetben nem tudja a kívánt Hb-koncentrációt és vasszintet fenntartani.

Fenntartó vaspótlás predialízisben és peritonealis dialízis mellett orális készítménnyel javasolt, de ha a hatás nem kielégítő, akkor parenteralis adagolásra történő váltás szükséges. Alacsony eritropoietin szükséglet esetén hemodializált betegnél is megpróbálható az orális vaspótlás, azonban minden esetben át kell térni a parenteralis pótlásra, ha a kívánt vasanyagcsere-állapotot nem érjük el.

3.2.5.1. A parenteralis vaspótlás készítményei

Hazánkban parenteralis vaspótlásra jelenleg a ferric sodium gluconate complex 5 ml/62,5 mg Fe³ + elemivas-tartalmú és a ferric hydroxy saccharos 5 ml/100 mg Fe³+ elemivas-tartalmú injekció alkalmas.

Bármely vasinjekciót lassú boluszban (több mint 5 perc) vagy mikroinfúzióban kell alkalmazni a dialíziskezelés végén. Hipotónia jelentkezése esetén még lassabb, akár az egész dialízis kezelés időtartamára elnyújtott adás javasolt (a transferrin túltelítése, a szabad vas csökkentése céljából).

3.2.5.2. A parenteralis vaskészítmény adagolása

Telítő vaspótlás

Abszolút vashiányban összesen 500-600 mg, funkcionális vashiányban összesen 250-300 mg vas adása javasolt 2-3 hét alatt. Ezt követően, legalább egy hét szünet után, a vasanyagcsere vizsgálata szükséges. A vashiány további fennállása esetén újabb 250-300 mg vas adása javasolt hasonló módon.

Fenntartó vaspótlás

Amennyiben a kívánt cél Hb értékét és a vasháztartás kívánt szintjét elértük, fenntartó adagként kéthetente 50-125 mg vas adása javasolt (pl. 2 hetente boluszban vagy dialízis kezelésenként elosztva 10-20 mg).

Az optimális iv. vasadag 25-100 mg/hét az eritropoietinterápia első hat hónapjában, ezt követően nincs határozott ajánlás a vaspótlás optimális gyakoriságát illetően.

3.2.5.3 Az orális vaskészítmény adagolása

Orális vaspótlás során felnőtteknek napi 200 mg elemi vasnak (Fe² +) megfelelő készítményt kell biztosítani. A gyermekek napi igénye 2-3 mg/ttkg. A napi adagot 2-3 részletben, lehetőleg éhgyomorra kell bevenni.

A jelenleg elérhető intravénás és orális készítményeket a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat	
Ferrous fumarate és B ₁₂ , B ₆ , folsav, cink, réz	Ferroglobin-B ₁₂ kapszula
Ferrous sulfáte	Aktülferrin cseppek, kapszula, szirup, Ferro-Gradumet filmt., Sorbifer durules filmt., Tardyferon drg., Ferrograd folic filmt., Tardyferon fol retard drg.
Ferrous hydroxyde	Maltofer csepp, rágót., szirup, Maltofer Fol rágót.
Ferrosium sulfuricum és B ₁₂ , folsav	Ferro-Folgamma kapsz.
Ferric sodium gluconate complex	Ferrlecit inj.
Ferric hydroxy-saccharose	Venofer inj.

4. Lehetséges mellékhatás az eritropoietin kezelés során

Az eritropoietin kezelés a korábban feltételezettnél kevesebb mellékhatással jár.

4.1. Hipertónia jelentkezése vagy súlyosbodása

A betegek kevesebb, mint 20%-ánál jelentkezik, elsősorban az anémia gyors korrigálásakor. Emiatt minden eritropoietin kezelés elkezdése után a vérnyomás fokozottabb ellenőrzése szükséges.

Hipertónia jelentkezése esetén a szükséges teendők:

1. az antihipertenzív szerek adagjának emelése;
2. dializált beteg esetében az úgynevezett „száraz testsúly” lehető legalacsonyabb szinten tartása;
3. az eritropoietin adagjának csökkentése, nem befolyásolható (refrakter) esetekben a kezelés felfüggesztése.

4.2. Fokozott trombózishajlam

Nincs meggyőző adat arra vonatkozóan, hogy az eritropoietin kezelés a jelenlegi cél Hb-koncentráció mellett növelné a natív fisztulák, illetve érgraftok trombózis elzáródásának veszélyét. Ez a szövődmény elsősorban a rosszul funkcionáló fisztulák esetén várható, ilyenkor műtéti korrekció, újabb fisztula készítése javasolt. Az extracorporalis rendszer fokozott alvadékonysága is elsősorban alacsony vérátfolyás esetén jelentkezik, ezért ezekben az esetekben szükséges lehet a heparin adagjának emelése.

4.3. Pure red cell aplasia

Neutralizáló eritropoietin ellenes antitestek kialakulása okozta aplázia. Antitest közvetítette PRCA gyanúja merül fel, ha négy vagy több hete eritropoietinnel kezelt beteg esetén a Hb-koncentráció hirtelen és gyorsan csökken (0,5-1 g/dl/hét ütemben) a folyamatos eritropoietin terápia mellett, vagy 1-2 egység/hét transzfúziót igényel a Hb-koncentráció fenntartásához, normális fehérvérsejtszám és thrombocytaszám, valamint kisebb mint $10 \times 10^9/l$ reticulocytaszám mellett.

5. Transzfúzió adása eritropoietin kezelés mellett

5.1. Eritropoietin kezelés mellett adott transzfúzió indikációja

- hirtelen kialakuló, jelentős tüneteket okozó (angina pectoris, dyspnoe, vérzés, hemolízis) súlyos anémia eritropoietin kezelés mellett;
- eritropoietinrezisztencia (vashiány, daganatos megbetegedés, szisztémás gyulladás, egyéb).

5.2. A transzfúzió beadásának módja

A transzfúzió beadása a Transzfúziós Szabályzatban (Országos Vérellátó Szolgálat, 1998) rögzítettek szerint történhet.

6. Eritropoietin szembeni rezisztencia

6.1. Az eritropoietin rezisztencia fogalma

Eritropoietin szembeni rezisztenciáról beszélünk, ha a cél Hb-érték fenntartása heti 450 E/ttkg (gyermeknekél ennél több) intravénásan adott eritropoietin-alfa vagy 300 E/ttkg (gyermeknekél ennél több) szubkután adott eritropoietin-béta, illetve heti 1,5 (xg/ttkg) (közel 100 (xg/hét) alfa-darbepoetin mennyiségénél nagyobb adaggal sem érhető el, vagy a fenntartáshoz folyamatosan ilyen nagy adagokra van szükség (evidenciaszint: B). A rezisztencia gyanúja már 200 E/ttkg/hét szubkután adott adag felett felvethető és kivizsgálása indokolt lehet.

6.2. Az eritropoietin rezisztencia lehetséges okai

Az eritropoietin rezisztencia leggyakoribb oka a vashiány. A megfelelő vasellátás mellett jelentkező rezisztencia esetében leginkább akut vagy krónikus infekcióra, gyulladásra, malignus betegsége, illetve okkult vérvesztésre kell gondolnunk (evidenciaszint: B).

Ki kell zárunk a súlyos hyperparathyreosist, a malnutritiót és a nem kellő hatékonyságú dialízis kezelést is. Ritkábban hemolízis, B12-vitamin- vagy folsavhiány, terhesség, alumíniumintoxikáció, csontvelő-diszfunkció okozza az eritropoietin szembeni rezisztenciát. Ellenőriznünk kell az eritropoietint saját magának adagoló beteg együttműködését is (evidenciaszint: C).

6.2.1. Szűrővizsgálatok eritropoietin rezisztenciában

Eritropoietin rezisztenciában minden esetben kivizsgálás szükséges.

Szűrővizsgálatként az 1.3 fejezetben leírtak, valamint a parathormon meghatározása, a dialízis hatékonyságának és a beteg tápláltsági állapotának ellenőrzése, valamint fogamzó korú nők esetében a terhesség kizárása szükséges.

Pozitív szűrővizsgálati eredmény esetén a felmerült ok további vizsgálata és kezelése javasolt, szükség esetén a társszakmák bevonásával. Amennyiben a szűrővizsgálatok során a rezisztencia oka nem mutatható ki, telítő vaspótlás megpróbálása szükséges (normális vasszint mellett és a haemosiderosis kizárásával). Ha ezt követően a Hb-koncentráció emelkedik, ez arra utal, hogy az eritropoietin rezisztenciát a normális vasparaméterek ellenére vashiány okozza, ezért a vaspótlás intenzitásának fokozása szükséges. Eredménytelen vaspótlás után hematológiai konzílium javasolt.

A legtöbb esetben az eritropoietin rezisztencia csak a kiváltó ok kezelése után szűnik meg, ezért további dózisemelés felesleges (kivéve a terhességet). A kezelés abbahagyása megfontolandó gyakori transzfúziós igény esetén (pl. haemoglobinopathiák, előrehaladott myeloma multiplex). A legtöbb esetben a korábbi dózissal a terápia folytatandó, az oki kezelés mellett.

6.2.2. Okok, javasolt vizsgálatok és teendők eritropoietin rezisztenciában

6.2.2.1. Krónikus vérzések

Okok: fokozott vérzékenység az urémiás thrombocytopathia vagy a heparin kezelés miatt.

Gyakori az okkult gastrointestinalis vérzés, a dialízis kezeléssel, illetve a vérvételekkel kapcsolatos vérvesztés.

Vizsgálatok: székletvérteszt, reticulocytá vizsgálat, endoszkópia.

Teendők: a felesleges vérvételek elkerülése, a heparin kezelés optimalizálása, hisztamin-2 típusú receptor blokkoló, illetve protonpumpagátló készítmény adása, és javasolt a fokozott menstruációs vérzés kezelése.

6.2.2.2 Akut vagy krónikus fertőzés, gyulladás vagy malignus betegség

Okok: a vasfelszabadulás gátlása (a reticuloendothelialis sejtraktárból történő felszabadulás gátlása), a citokinek gátló hatása.

Vizsgálatok: szűrővizsgálatként a C-reaktív protein (CRP) vizsgálata javasolt (a vörösvérsejt-süllyedés értéke gyakran álpozitív). Pozitív esetben hemokultúra, vizelet bakteriális tenyésztése, Mantoux- próba, ALP, LDH, PSA, mellkas- és arcüreg-röntgen, hasi ultrahang és/vagy számítomográfias vizsgálat, szívultrahang, konzíliumok (nőgyógyászati, urológiai, fogászati, fül-orr-gégészeti) és esetleg jelzett leukocytákkal végzett szcintigráfia javasolt az okkult fertőzések (pl. abscessus, veseciszta-infekció, endocarditis lenta), illetve a daganatos betegségek kizárása céljából. Immun patogenezisű betegség gyanújakor immun szerológiai vizsgálatok végzése szükséges (ANCA, ANA, RF).

Teendők: a fertőzés adekvát antibiotikus kezelése aktív immunfolyamatban (vasculitis, SLE, rheumatoid arthritis, graft-rejectio) szteroid és immun szuppresszív szerek adása javasolt, szükség esetén graftectomia.

6.2.2.3. Hyperparathyreosis

Okok: a parathormon direkt gátló hatása a csontvelői vérképzésre és az endogén eritropoietinképzésre, a csontvelő fibrosisa.

Vizsgálatok: szérumszint, alkalikus foszfatáz, kalcium és foszfor koncentrációjának meghatározása, nyaki/mellékpajzsmirigy ultrahangvizsgálata és csont röntgen vizsgálat.

Teendők: intravénás kalcitriol adása, szükség esetén a mellékpajzsmirigy eltávolítása.

6.2.2.4. Alultápláltság, nem kellően hatékony dialízis kezelés

Okok: a csontvelői vérképzést gátló retenciós anyagok felszaporodása (súlyos urémia), a vérképzéshez szükséges vitaminok/fehérjék hiánya.

Vizsgálatok: a szérumszint, karbamid nitrogén, kreatinin, -albumin meghatározása, az urearedukációs ráta (URR) és a Kt/V érték számítása, antropometriai vizsgálat.

Teendők: a dialíziskezelés hatékonyságának fokozása, szükség esetén új fisztula készítése, roboráló/mesterséges táplálás, ketosavak pótlása.

6.2.2.5. Hemolízis

Okok: csökkent vörösvérsejt-élettartam, extracorporalis (hypersplenia, mérgek, gyógyszer, fertőzés, autoimmun betegség) vagy intracorporalis (membrándefektus, enzimdefektus, haemoglobinopathia, oxidatív stressz) okok következtében.

Vizsgálatok: reticulocytá, kvalitatív vérkép (fragmentocyták), haptoglobin, LDH, szérumbilirubin meghatározása, Coombs-teszt, vörösvérsejt-rezisztencia, glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz, Hb-elektroforézis.

Teendők: a feltételezett károsító gyógyszer kihagyása (alpha-methyldopa, penicillinek), dializálóoldat ellenőrzése, Coombs-pozitivitás esetén szteroid, kifejezett hypersplenia esetén splenectomia javasolt.

6.2.2.6. B12-vitamin- és/vagy folsavhiány

Okok: hatástalan erythropoesis, megaloblastos anémia.

Vizsgálatok: átlagos vörösvérsejt-térfogat (MCV), B12-vitamin- és/vagy folsavszint meghatározása, Shilling-próba.

Teendők: szájon keresztül, illetve szükség esetén parenteralis folsav- és B12-vitamin-pótlás.

6.2.2.7. Terhesség

Okok: fokozott eritropoietinigény.

Vizsgálatok: nőgyógyászati ultrahangvizsgálat és szülész-nőgyógyász konzílium.

Teendők: döntés a terhesség kiviseléséről, vállalása esetén az eritropoietin adagjának és a dialíziskezelés „dózisának” emelése javasolt, a terhesség megszakítását követően fogamzásgátlás

6.2.2.8. Alumíniumintoxikáció

Okok: az alumínium vasanyagcserével történő interferenciája, a hem szintézis gátlása.

Vizsgálatok: a szérum alumíniumkoncentrációjának meghatározása, desferroxaminteszt.

Teendők: az alumíniumtartalmú gyógyszerek (foszfátkötők, sucralfat) szedésének kerülése, a dializálófolyadék alumíniumtartalmának ellenőrzése, desferroxamin adása.

6.2.2.9. Csontvelő-diszfunkció

Okok: tumoros infiltráció, myelodysplasia, anémia aplastica.

Vizsgálatok: hematológiai konzílium, csontvelő-biopszia.

Teendők: alapbetegség kezelése, eritropoietinszint emelése vagy abbahagyása.

6.2.2.10. Vörösvérsejt-aplázia („pure red cell aplasia”)

Okok: neutralizáló eritropoietinellenes antitestek kialakulása. Antitest közvetítette PRCA gyanúja merül fel, ha a négy, vagy több hete eritropoietinnel kezelt beteg esetén a Hb-koncentráció hirtelen és gyorsan csökken (0,5-1 g/dl/hét ütemben) a folyamatos eritropoietinterápia mellett, vagy 1-2 egység/hét transzfúziót igényel a Hb-koncentráció fenntartásához, normális fehérvérsejtszám és thrombocytaszám, valamint kisebb mint $10 \times 10^9/l$ reticulocytaszám mellett. Egyéb esetben az eritropoietinrezisztencia hátterében más ok keresendő.

Vizsgálatok: súlyos nonregeneratív anémia, reticulocytopenia, erythroid hypoplasia csontvelői bizonyítéka: kevesebb, mint 5% erythroblast, bizonyíték az erythroid prekursorok gátlására, eritropoietinellenes antitestek kimutatása a szérumban.

Teendők: az eritropoietin kezelés (bármelyik készítmény) azonnali teljes abbahagyása, transzfundálás, immun szuppresszív kezelés megfontolása. A leggyorsabb remisszió a vese transzplantáció után várható.

7. A renalis anémia adjuváns kezelése

Adjuváns terápiának tekintjük mindazon beavatkozásokat, amelyek segítik optimalizálni az eritropoietin terápia eredményességét.

Az E-vitamin csökkenti az oxidatív stressz hatását, a C-vitamin segíti az E-vitamin hatását és csökkenti az eritropoietin terápiával szembeni rezisztenciát, hasonlóan az antioxidáns glutationhoz (evidenciaszint: B). A folsav és B12-vitamin adása nem szükséges, ha megfelelő táplálkozással elégséges mennyiség jut a szervezetbe (evidenciaszint: B). Hemodializált betegeknek hasznos lehet a karnitin szupplementáció, de nem javasolt rutinszerű használata (evidenciaszint: B).

A megfelelő eritropoietin terápiához a dialízis kezelést is optimalizálni kell. Hemodialízis kezelés során az eKt/V (ekvibrált Kt/V) értéke nagyobb kell legyen mint 1,2, heti háromszori dialízis kezelés mellett, és nagyobb kell legyen mint 1,8 a peritonealis dialízis programban (evidenciaszint: B).

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. Am J Kidney Dis 2001; 37(1 Suppl 1): S182-238.
2. Kiss I, Mátyus J., Szegedi J, Kulcsár I., Ladányi E., Sonkodi S., Túri S., Nagy J.: A renalis anémia vizsgálata és kezelése chronicus veseelégtelenségben (MNT-EPO' 2001). Szakmai irányelv. Hypertonia és Nephrologia 2001; 5 (S2): 45-54.
3. Kiss I, Mátyus J., Szegedi J, Kulcsár I., Ladányi E., Sonkodi S., Túri S., Nagy J.: A renális anémia terápiaja. A Dialíziskezelés útmutatója. Szerk.: Kiss I. Útmutató. Nephrologia Klinikai irányelvek. 2003. október, 125-134.
4. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt K-U, Hörl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S: Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004; 19 (Suppl 2): ii1-ii47.

A szakmai protokoll érvényessége: 2009. december 31.

VII. Melléklet

Az irányelvben található evidenciák magyarázata

A bizonyítékok szintjei:

- 1 + +: kiváló minőségű metaanalízis, szisztematikus összefoglaló, randomizált, kontrollált tanulmány (RCT)
- 1 + : jó minőségű metaanalízis, szisztematikus összefoglaló, RCT
- 1 -: metaanalízis, szisztematikus összefoglaló, RCT jelentős hibalehetőséggel
- 2 + +: kiváló minőségű kohorsz vizsgálat és eset-kontroll vizsgálat szisztematikus összefoglalója
- 2 + : jó minőségű kohorsz vizsgálat és eset-kontroll vizsgálat szisztematikus összefoglalója
- 2 -: kohorsz vizsgálat és eset-kontroll vizsgálat jelentős hibalehetőséggel
- 3: esetismertetés, esetsorozat
- 4: szakértői vélemény

Az ajánlások fokozatai:

- Evidenciaszint: A** - egy metaanalízis, szisztematikus összefoglaló vagy RCT 1 + + tanulmányok, 1 + tanulmányok
- Evidenciaszint: B** - 2 + + tanulmányok, 1 + vagy 1 ++ tanulmányok extrapolált adatai
- Evidenciaszint: C** - 2+ tanulmányok, 2+ + tanulmányok extrapolált adatai
- Evidenciaszint: D** - 3, 4 bizonyítékszint, a 2 + szint extrapolált adatai

1. Melléklet

Magyarországon törzskönyvezett és forgalomban lévő eritropoietin készítmények

■ EPREX (eritropoietin alfa)

1000 (6x0,5 ml), 2000 (6x0,5 ml), 3000 (6x0,3 ml), 4000 (6x0,4 ml), 10 000 (6x1 ml) E injekció fecskendőben (HSA-mentes)

■ NeoRecormon (eritropoietin béta)

1000 (6x0,3 ml), 2000 (6x0,3 ml), 5000 (6x0,3ml), 6000 (1x0,3 ml), 10 000 (6x0,6 ml) és 30 000 (4x) oldatos injekció előre töltött fecskendőben, 60000 NE por oldószer oldatos injekcióhoz patronban (1 patron)

■ ARANESP (alfa darbepoetin)

10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150, 300, 500 (xg oldatos injekció előretöltött fecskendőben (mindegyik 1x), illetve 20, 40, 60, 80, 100, 150, 300, 500 ng oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (mindegyik 1x)

2. Melléklet

Az eritropoietinalkalmazás szabályozása renalis anémiában

Egészségügyi Közlöny. Különszám. 694-695. oldal. Segédlet a gyógyszerkészítmények rendeléséhez és kiadásához 2005/2. Az egészségügyi miniszter és a pénzügyminiszter közleménye a kiemelt és az emelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegcsoportokról, indikációs területekről és a felírásra jogosultak köréről: „21. Predializált és dializált gyermeknek (18 éves korig), valamint predializált és dializált felnőttnek renalis anémia esetén a dializáló centrum szakorvosa az alábbi gyógyszereket” írhatja fel receptre 100%-os támogatással 2005. július 1.-től: eritropoietin /Aranesp, Eprex, NeoRecormon/

Javasolt, hogy mind a nefrológiai ambulancián, mind pedig a vesepótló kezelést végző dialízis/transzplantációs központokban a vesebetegek gondozását végző nefrológus szakorvos indikálja és írja fel először a gyógyszert.

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár Közleménye által kiadott központokban dolgozó orvosok jogosultak felírni a gyógyszert (Egészségbiztosítási Közlöny 9.szám, 436-441. /2005. szeptember 30./).