

Jak osiągnąć najlepsze efekty leczenia żelazem dożylnym u pacjentów z NZJ – rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii

MAGDALENA KANIEWSKA¹, WITOLD BARTNIK², MACIEJ GONCIARZ³, MARIA KŁOPOCKA⁴, KRZYSZTOF LINKE⁵, EWA MAŁECKA-PANAS⁶, PIOTR RADWAN⁷, JAROSŁAW REGUŁA², GRAŻYNA RYDZEWSKA^{4,8}

¹KLINIKA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH I GASTROENTEROLOGII Z PODODDZIAŁEM LECZENIA NZJ, WARSZAWA CSK MSW

²KLINIKA GASTROENTEROLOGII I HEPATOLOGII CENTRUM MEDYCZNEGO KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO, CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE W WARSZAWIE

³ODDZIAŁ GASTROENTEROLOGII I ONKOLOGII PRZEWODU POKARMOWEGO WOJEWÓDZKIEGO SZPITALA SPECJALISTYCZNEGO IM. ŚW. BARBARY W SOSNOWCU

⁴ZAKŁAD PIELĘGNIARSTWA GASTROENTEROLOGICZNEGO COLLEGIUM MEDICUM W BYDGOSZCZY, CENTRUM ENDOSKOPII ZABIEGOWEJ SZPITALA UNIWERSYTECKIEGO NR 2 W BYDGOSZCZY UNIWERSYTETU MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU

⁵KATEDRA I KLINIKA GASTROENTEROLOGII, ŻYWIENIA CZŁOWIEKA I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W POZNANIU

⁶KLINIKA CHORÓB PRZEWODU POKARMOWEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

⁷KATEDRA I KLINIKA GASTROENTEROLOGII Z PRACOWNIĄ ENDOSKOPOWĄ UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE

⁸WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU UNIWERSYTETU IM. JANA KOCHANOWSKIEGO, KIELCE



ROLA ŻELAZA I ERYTROPOETYNY W PROCESIE ERYTROPOEZY

Różnicowanie + hamowanie apoptozy

Czynniki erytropoetyczne

Produkcja
Hemoglobiny

Krew

SCF, IL-1, IL-3,
IL-6, IL-11

SCF, GM-CSF, IL-3

ŻELAZO
(20-25 dzień)

1 dzień

Komórka
macierzysta

Burst-Forming Unit-
Erythroid Cells (BFU-E)

Colony-Forming
Unit-Erythroid
Cells (CFU-E)

Proeryto-
blasty

Erytro-
blasty

Retikulocyty

erytrocyty

**Około 8
dni**

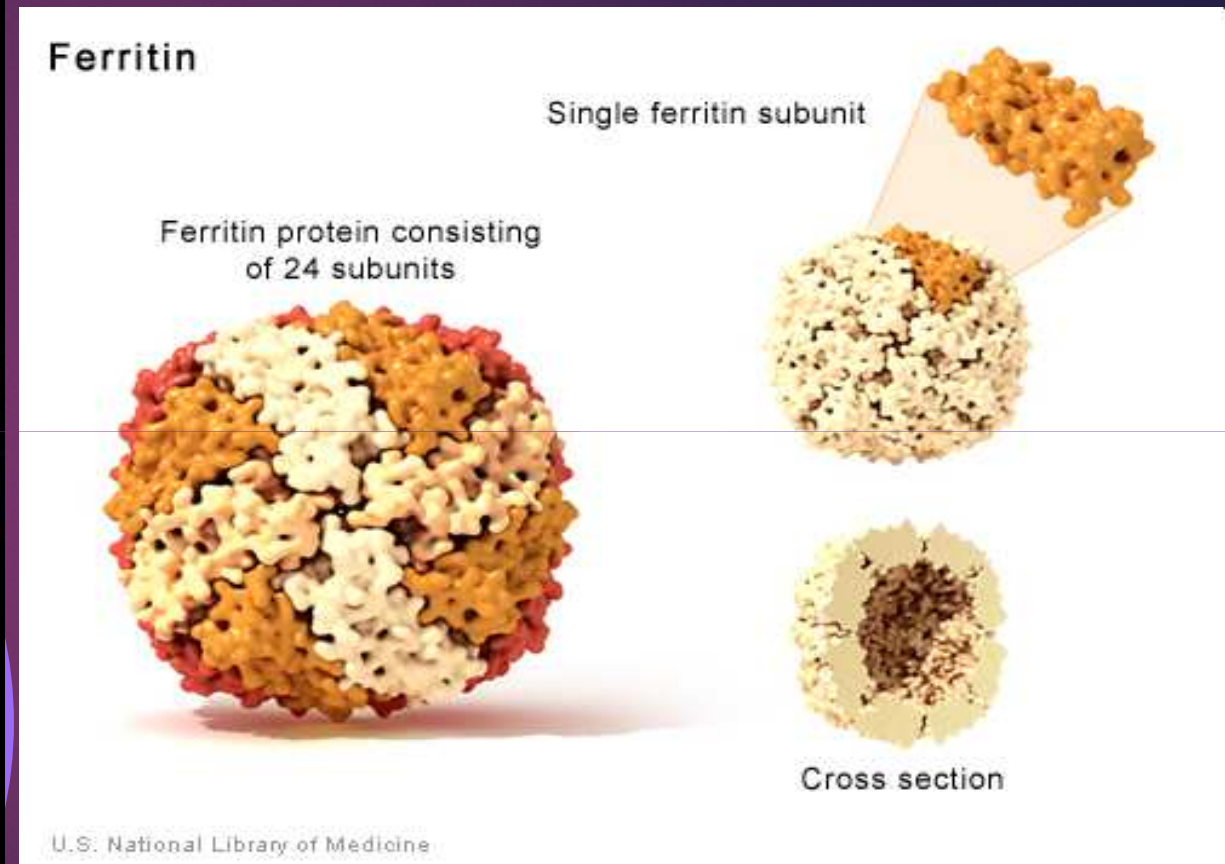
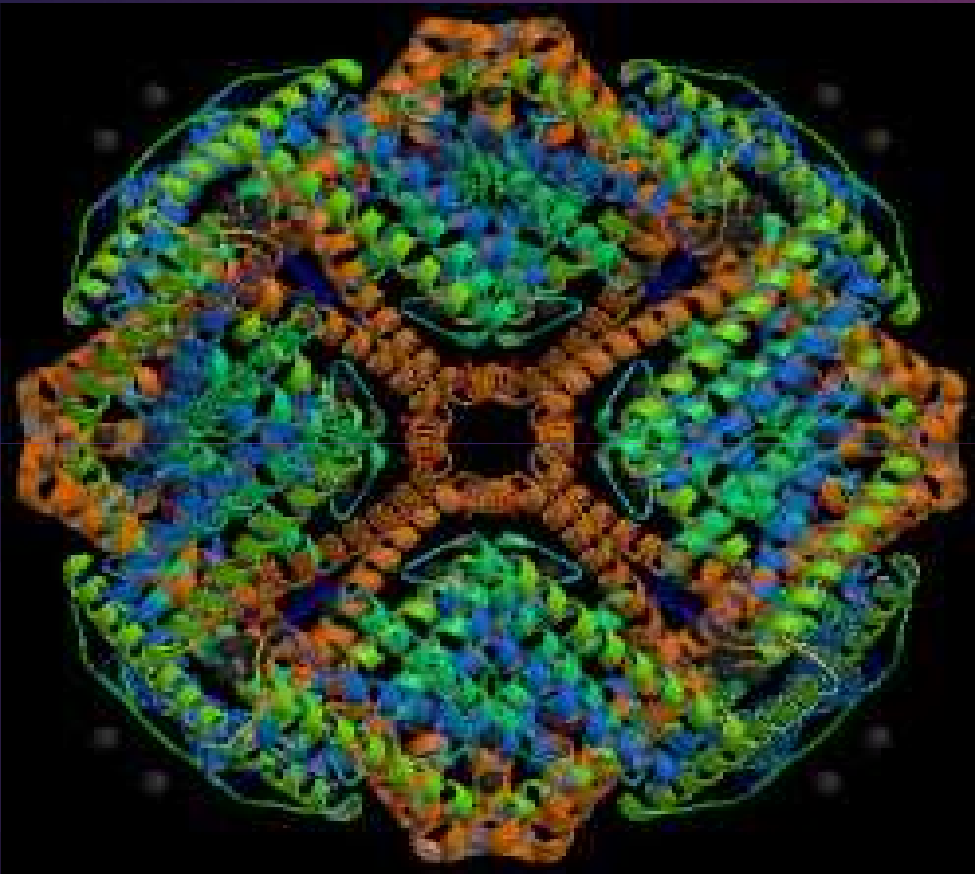
Zwiększona gęstość
Receptorów EPO

Zmniejszona gęstość
receptorów EPO

**EPO
zależne**

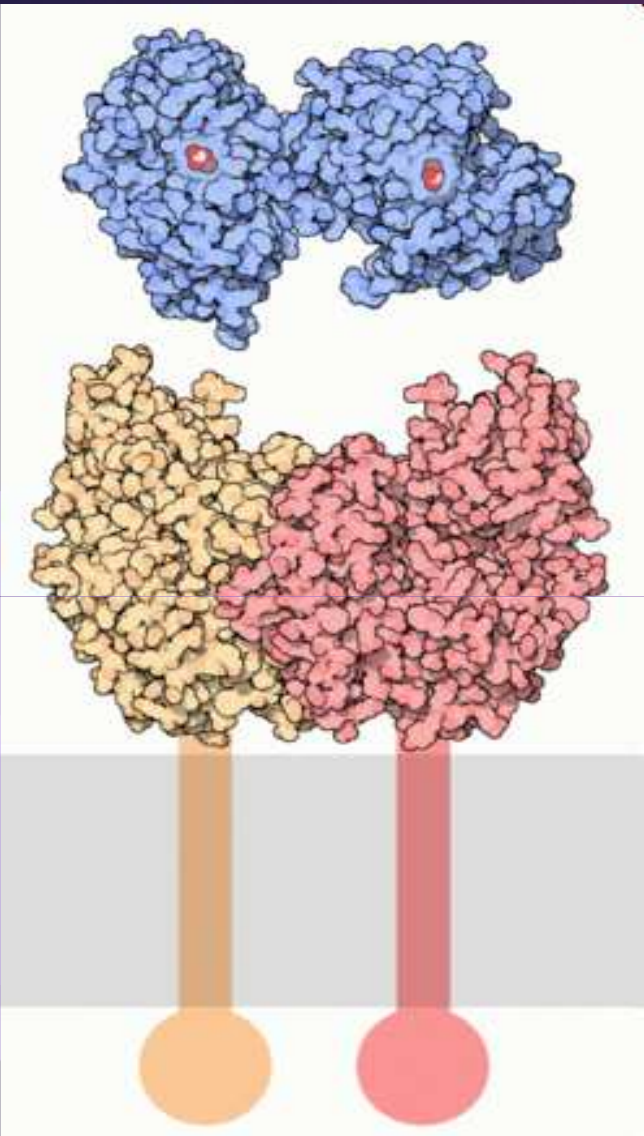
EPO niezależne

FERRYTYNA (24 jedn., do 4500 Fe)



Ferrytyna – białko kompleksujące jony żelaza Fe^{3+} i przechowujące je w wątrobie. Ferrytyna pełni istotną funkcję we wszystkich żywych organizmach, utrzymując żelazo w dostępnej i nieszkodliwej formie.

Transferyna (T) i jej receptor



- Transportuje 99 % Fe w przestrzeni pozakomórkowej (głównie do szpiku i tkanek o dużym obrocie Fe)
- Beta-1-globulina, 80 kDa, syntetyzowana w wątrobie
- Czas półtrwania kompleksu Fe-T w osoczu wynosi 75 minut *(Huff et al., 1950)*
- 80 % kompleksu Fe-T jest pobierane przez szpik

(Jandl and Katz, 1963; Finch et al., 1982)

ŻELAZO OSOCZOWE NIEZWIĄZANE Z TRANSFERYNA (nTBI)

- **ZWIĄZANE Z INNYMI BIAŁKAMI** - głównie albuminy i ferrytyna osoczowa, które zwykle nie zawierają żelaza, bo przegrywają w rywalizacji z transferyną, chciwiej łączącą się z żelazem)
- „**WOLNE**” – tylko wyjątkowo, po pełnym wysyceniu transferyny (cytryniany, aminokwasy, cukry – resorbowane przez tkanki inne niż erytron, gł. hepatocyty) – **OKSYDACJA BIAŁEK I LIPIDÓW**

Niedokrwistość – definicja (WHO)

	HGB (g/dl)	HGB (mmol/l)	Ht (%)
Dzieci 6 mies.- 5 lat	11	6,83	33
Dzieci 5-11 lat	11,5	7,14	34
Dzieci >12 lat	12	7,45	36
Kobiety w ciąży	11	6,83	33
Kobiety	12	7,45	36
Mężczyźni	13	8,07	39

Tabela 1. Dolne granice stężeń hemoglobiny i wartości hematokrytu wg WHO (3).

Niedokrwistość w NChZJ

- jedno z najczęstszych powikłań - dotyczy od 10-70% chorych (średnio 30%)
- wiąże się z częstszymi hospitalizacjami
- przyczynia się do pogorszenia efektu terapii i jakości życia pacjentów
- podwyższa koszty terapii

Przyczyny niedokrwistości

- **Aktywność choroby**

- częstość zaostrzeń (szczególnie ciężkich)
- zasięg zmian
- nasilenie stanu zapalnego, produkcja cytokin
- jawna bądź utajona utrata krwi

Przyczyny niedokrwistości

- powikłania (przetoki, resekcje jelit, stomia)
- zaburzenia wchłaniania, żywienie pozajelitowe
- wyczerpanie endogennych magazynów
- niedobór w diecie
- stosowane leki (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat – upośledzają czynność szpiku)
- sulfasalazyna - hemoliza, aplazja szpiku
- choroby towarzyszące (hematologiczne, tkanki łącznej, przewlekła niewydolność nerek)

Objawy:

- ▶ znaczne zmęczenie i zmniejszenie tolerancji wysiłku
- ▶ bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca, duszność wysiłkowa
- ▶ bóle i zawroty głowy
- ▶ ból i pieczenie języka
- ▶ łamliwość paznokci i włosów
- ▶ większą senność, apatię lub nadpobudliwość nerwowa
- ▶ zaburzenia pamięci i koncentracji

Badanie przedmiotowe:

- ▶ bledność skóry i śluzówek,
- ▶ zajady w kącikach ust
- ▶ szorstkość skóry
- ▶ tachykardia
- ▶ tachypnoe
- ▶ wklęsłe płytki paznokciowe

Diagnoza

Każdy z pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NZJ) powinien być oceniony w kierunku niedokrwistości ze względu na jej duży wpływ na jakość życia i śmiertelność.

Diagnostyka niedokrwistości powinna być zaczęta w momencie, w którym stwierdzono stężenie hemoglobiny poniżej normy.

Parametry biochemiczne

Pacjenci z NCHZJ powinni mieć oznaczane co najmniej stężenie hemoglobiny, ferrytyny i białka C-reaktywnego (CRP) **co 6 do 12 miesięcy w okresie remisji** lub w czasie średniego zaostrzenia objawów choroby podstawowej, natomiast **w okresie zaostrzenia takie oznaczenia powinny być wykonywane co 3 miesiące**.

Chorzy, u których istnieje duże ryzyko niedoborów witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego (szczególnie po zabiegach resekcyjnych jelita cienkiego lub zasięgu choroby dotyczącym jelita cienkiego oraz z wytworzonym zbiornikiem jelitowym) powinni mieć wykonywane oznaczenia stężenia kwasu foliowego i witaminy B₁₂ **przynajmniej raz w roku**, zwłaszcza przy stwierdzonej makrocytozie.

Parametry biochemiczne

Zaleca się, aby w momencie stwierdzenia obniżenia stężenia hemoglobiny oznaczyć co najmniej:

stężenie ferrytyny
saturację transferryny
oraz stężenie białka CRP

Parametry przydatne w różnicowaniu niedokrwistości z niedoboru żelaza z niedokrwistością w przebiegu choroby przewlekłej

Parametry laboratoryjne	IDA	ACD	IDA+ACD
Hemoglobina	↓	↓	↓
CRP	prawidłowe	↑	↑
Ferrytyna w surowicy	↓	↑	↑ lub prawidłowe
Saturacja <u>transferyny</u>	↓	↓	↓
<u>sTfR</u>	↑	Niskie (<1)	↑ lub prawidłowe

Tabela 2. Różnicowanie niedokrwistości z niedoboru żelaza z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby zapalnej

Parametry biochemiczne

Oznaczenie stężenia ferrytyny jest najlepszym pojedynczym parametrem w diagnostyce niedokrwistości z niedoboru żelaza

Ferrytyna jest białkiem ostrej fazy i dlatego jej stężenie musi być interpretowane w zależności od aktywności choroby:

O niedoborze żelaza świadczy stężenie ferrytyny $<30 \text{ ug/l}$ (saturacja ferrytyny $<16\%$) u osób bez biochemicznych wykładników zapalenia,

- a $<100 \text{ ug/l}$ (saturacja transferyny $<16\%$) u osób z aktywnym procesem zapalnym,
- natomiast stężenia $>800 \text{ ug/l}$ mogą świadczyć o przeładowaniu żelazem

Niedokrwistość w przebiegu chorób przewlekłych

- ▶ W przypadku niedokrwistości w przebiegu chorób przewlekłych przy obecności klinicznych lub biochemicznych wykładników zapalenia, kryterium rozpoznania jest stwierdzenie stężenia ferrytyny $>100\mu\text{g/l}$ i saturacji transferryiny TfS $<16\%$
- ▶ Jeśli w tym przypadku stężenie ferrytyny utrzymuje się w granicach $30\text{-}100\mu\text{g/l}$, najbardziej prawdopodobne wydaje się współistnienie niedokrwistości z niedoboru żelaza i niedokrwistości w przebiegu chorób przewlekłych

Leczenie

- ▶ Celem leczenia osób z IBD i towarzyszącą niedokrwistością jest normalizacja stężenia hemoglobiny i żelaza.
- ▶ Leczenie niedokrwistości należy rozważyć u każdego pacjenta, u którego stwierdzamy obniżenie stężenia hemoglobiny.
- ▶ Decyzja o rozpoczęciu terapii zależy od stopnia niedokrwistości, objawów klinicznych oraz możliwości rozwinięcia się działań niepożądanych. Należy wziąć pod uwagę obniżenie jakości życia pacjenta nawet przy braku klinicznych wykładników niedokrwistości

Leczenie

- ▶ Przed rozpoczęciem leczenia niedokrwistości z niedoboru żelaza należy pamiętać o tym, że stosowanie doustnych preparatów żelaza może nasilać zmiany zapalne w przewodzie pokarmowym,
- ▶ Jest to spowodowane toksycznym działaniem na śluzówkę wolnych rodników hydroksylowych, które powstają podczas reakcji utleniania żelaza dwuwartościowego nadtlaniem wodoru- **tzw. reakcja Fentona**

Leczenie

- ▶ Preparaty doustne są często źle tolerowane w tej grupie chorych.
- ▶ W leczeniu preferuje się preparaty dożylne żelaza- mają one większą skuteczność i lepszą tolerancję.
- ▶ **Leczenie preparatami dożylnym poleca się szczególnie:**
 - ▶ w ciężkim rzucie choroby
 - ▶ przy nieskuteczności, bądź nietolerancji preparatów doustnych (dotyczy to ok.20% pacjentów)
 - ▶ przy stężeniu Hg <10 g/dl
 - ▶ w trakcie terapii erytropoetyną

Obliczanie wielkości dawki wg wzoru Ganzoniego

Dawka całkowita (mg Fe) = wartość Hb docelowa (g/L) – wartość Hb oznaczona u pacjenta (g/L) x masa ciała pacjenta x 0,24 + mg zapas Fe (500 mg)

Współczynnik 0,24 otrzymuje się na podstawie:

- objętość 70 ml/kg masy ciała = 7% masy ciała**
- zawartość Fe w hemoglobinie 0,34%**

Współczynnik 0,24 = 0,0034 x 0,07 x 1000 (przeliczenie z g na mg)

Inne zasady oszacowania niedoboru żelaza

Hg (g/Dl)	Masa ciała <70kg	Masa ciała >70kg
>10	1000mg	1500mg
7-10	1500mg	2000mg

FERROSCOPE

- ▶ Zawiera kilka tysięcy scenariuszy uwzględniających płeć pacjentów, stężenie hemoglobiny, ferrytyny, aktywność choroby, wcześniejsze leczenie niedoboru żelaza, objawy kliniczne niedokrwistości oraz obecność dodatkowych czynników zwiększających zapotrzebowanie na żelazo.
- ▶ Wśród opcji terapeutycznych określonych jako właściwe, niepewne i niewłaściwe znajduje się podawanie żelaza doustnie, dożylnie w małych (< 500 mg w pojedynczym podaniu) i dużych (≥ 500 mg w pojedynczym podaniu) dawkach, dołączenie do leczenia preparatów stymulujących erytropoezę oraz przetoczenie krwi.

Cele leczenia

- ▶ Celem leczenia niedokrwistości jest zwiększenie stężenia hemoglobiny, ferrytyny i saturacji transferryny co najmniej do dolnych granic normy, tak aby uniknąć dalszego spadku parametrów hematologicznych.
- ▶ Inne cele to:
 - ▶ uniknięcie konieczności transfuzji krwi,
 - ▶ ustąpienie dolegliwości towarzyszących niedokrwistości,
 - ▶ poprawa jakości życia
 - ▶ uniknięcie częstych hospitalizacji

Cele leczenia

- ▶ Docelowe stężenie hemoglobiny jakie chcemy uzyskać, to wzrost jej stężenia o 2 g/dl lub jej normalizację w przeciągu 4 tygodni leczenia
- ▶ Jeśli nie udaje się uzyskać takiego wzrostu stężenia hemoglobiny- należy rozważyć intensyfikację leczenia (zmiana żelaza doustnego na dożylne), zmianę leku (żelazo na erytropoetynę) lub rozważyć inne przyczyny niedokrwistości.
- ▶ U asymptomatycznych pacjentów należy oznaczać stężenie hemoglobiny po 4 tygodniach, a u pacjentów z objawami wcześniej, według potrzeby.
- ▶ Przy monitorowaniu leczenia żelazem doustnym wzrost stężenia ferrytyny >100 ug/l świadczy o prawidłowym leczeniu.

Leczenie doustne

- Zależy od aktywności choroby i tolerancji chorego
- Może być dołączane w miarę postępu remisji
- Na ogół dość dobrze tolerowane w okresach remisji
- Zalecane jedynie przy Hb > 10 g%

Leczenie doustne - preparaty

- Ascofer – glukonian żelaza
- Hemofer – chlorek żelaza
- Sorbifer durules – siarczan żelaza
- Tardyferon – siarczan żelaza
- Ferrum-Lek – kompleks karboksymaltozy z żelazem

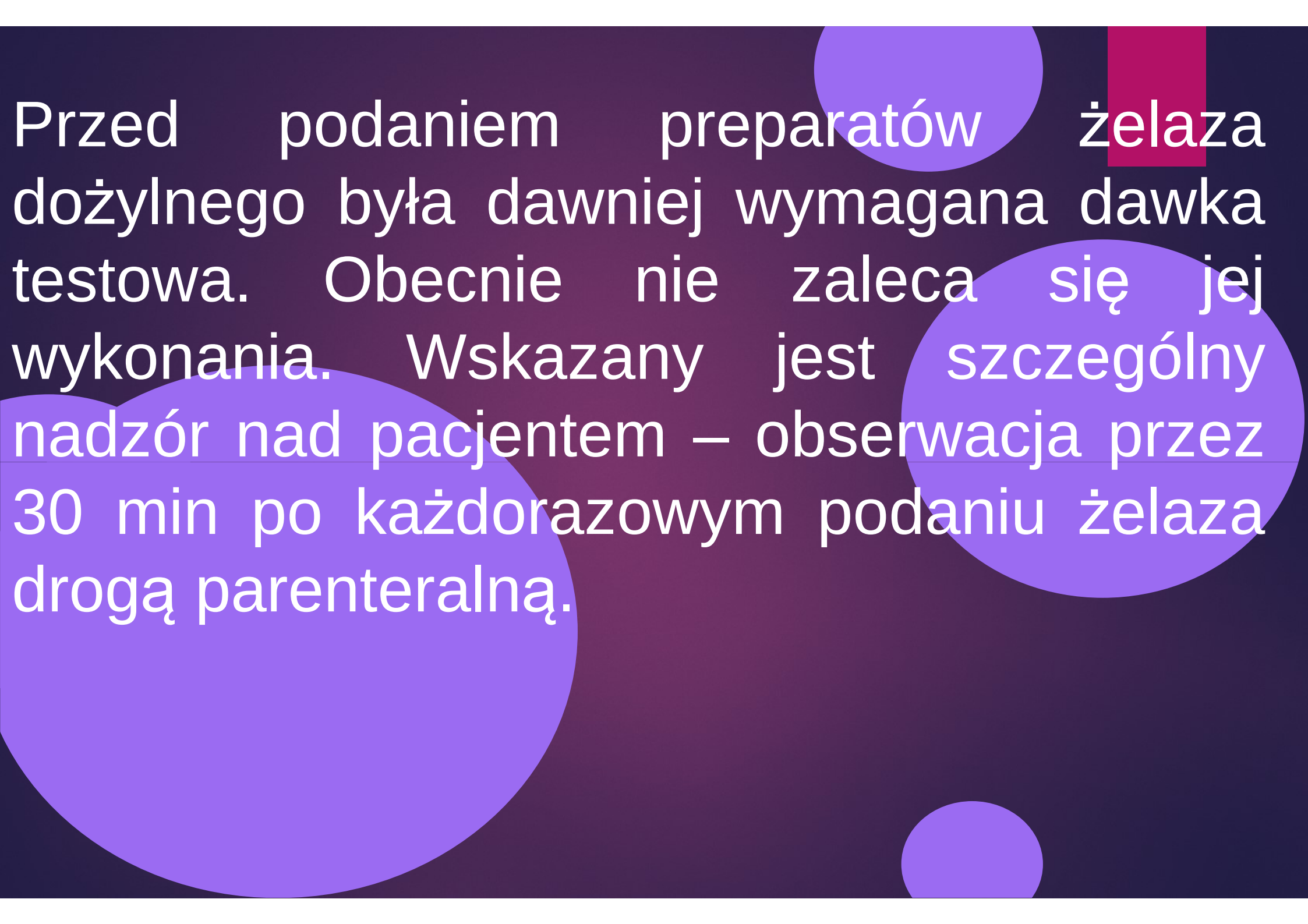
Zwykle stosuje się 50- 100 mg / dobę

Dożylne preparaty żelaza – trudności terapeutyczne

- dobór odpowiedniej dawki leku – niebezpieczeństwo toksycznego działania leku na komórki
- odpowiedni czas trwania wlewu dożylnego
- działania niepożądane niezwiązane z dawką:
 - ból i obrzęk w miejscu wkłucia,
 - ból stawów i głowy,
 - metaliczny smak w ustach,
 - uczucie gorąca lub gorączka,
 - nudności,
 - zasłabnięcia

Dożylne preparaty żelaza – powikłania

- OBNIŻONE STĘŻENIE $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}$, NORMA 25 (OH)D
- HIPOFOSFATEMIA I OSTEOMALACJA
- ZMNIEJSZONA RESORPCJA FOSFORANÓW W NERKACH
- ZABURZONE PARAMETRY NERKOWE,
PRAWDOPODOBNIIE ZWIĄZANE ZE WZROSTEM STĘŻENIA
CZYNNIKA WZROSTU FIBROBLASTÓW 23 (FGF 23)



Przed podaniem preparatów żelaza dożylnego była dawniej wymagana dawka testowa. Obecnie nie zaleca się jej wykonania. Wskazany jest szczególny nadzór nad pacjentem – obserwacja przez 30 min po każdorazowym podaniu żelaza drogą parenteralną.

Dożylne preparaty żelaza

- cukrzan żelaza
 - glukonian żelaza
 - dekstran żelaza
 - żelazo w kompleksie z karboksymaltozą
 - izomaltozyd żelaza
-
- W Polsce możemy stosować następujące preparaty żelaza: dekstran żelaza o małej masie cząsteczkowej (**Cosmofer**), izomaltozyd żelaza (**Monover**), kompleks wodorotlenku żelaza III-wartościowego z sacharozą (**Venofer**) i karboksymaltozę żelazową (**FerinJect**).

Venofer

- ▶ Może być podawany 3 razy w tygodniu aż do uzyskania wymaganej dawki potrzebnej do uzupełnienia żelaza
- ▶ Maksymalna dawka jednorazowa nie powinna być wyższa niż 500mg przy czasie infuzji około 3,5 godziny.
- ▶ Najczęściej stosuje się dawki 200-300mg w ciągu 45-90min (100 lub 250ml 0,9% NaCl).

Dożylnie preparaty żelaza – wysokie dawki

- ▶ Izomaltozyd żelaza (**Monover**) może być podawany w dużych dawkach jednorazowych- dożylna iniekcja bolusowa do 500 mg 3 razy w tygodniu (do 50 mg/min), bądź też pojedyncza infuzja do 20 mg/kg (dawki do 1000 mg przez 30 min, a powyżej 1000 mg przez 60 min).
- ▶ Karboksymaltoza żelazowa (**FerinJect**) jest kompleksem bardzo stabilnym, obecnie jeden z najbezpieczniejszych preparatów żelaza. Jednorazowa dawka, która można bezpiecznie podać pacjentowi to 1000 mg (15 mg/kg masy ciała) dożylnie w 15 minutowym wlewie, prowadzone są badania nad większymi dawkami, infuzje leku można też powtarzać. Lek jest bezpieczny i dobrze tolerowany

Terapia erytropoetyną

- ▶ Terapia erytropoetyną jest wskazana u pacjentów w nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit z niedokrwistością w przebiegu chorób przewlekłych i ma na celu poprawę jakości życia.
- ▶ Leczenie takie rozważamy u osób z niedostateczną odpowiedzią na żelazo dożylne, u których terapia IBD jest optymalna

LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI Z NIEDOBORU WITAMINY B₁₂ I KWASU FOLIOWEGO

U pacjentów, u których stwierdza się niedobory witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego zaleca się włączenie leczenia suplementacyjnego.

TRANSFUZJE KRWI

- ▶ Pacjenci z nieswoistymi chorobami jelit często cierpią na przewlekłe krwawienia z przewodu pokarmowego, dlatego też powtarzające się transfuzje krwi u takich **chorych nie są wskazane**
- ▶ W momencie każdego epizodu krwawienia z przewodu pokarmowego ze znacznym spadkiem stężenia hemoglobiny należy indywidualnie ocenić wskazania do toczenia preparatów krwi
- ▶ Transfuzje nie zastępują leczenia żelazem dożylnym lub erytropoetyną.
- ▶ Po zakończeniu toczenia krwi chorego należy kierować do dalszej substytucji żelaza drogą parenteralną nawet, gdy po transfuzji stężenie hemoglobiny będzie prawidłowe

Podsumowanie

- Leczenie preparatami żelaza u pacjentów z NChZJ ze względu na powszechne występowanie niedokrwistości niedoborowej jest nieuniknione
- Terapia jest na ogół bezpieczna, choć potrzebne są dodatkowe badania
- Droga podania uzależniona jest głównie od aktywności choroby
- **Wykazano wysoką skuteczność dożylnych preparatów żelaza**



DZIĘKUJĘ