Význam monitoringu vitamínu B12 a kyseliny listovej u dialyzovaných pacientov

Vladimír Gažovič[1], Zlatica Gažovičová[1], Veronika Bencová[2]

[1]Laboratórium klinickej biochémie G-lab, s.r.o. NITRA
[2]DIA-NE, s.r.o. NITRA

80 – 90% PACIENTOV S CKD VYKAZUJE RÔZNY STUPEŇ ANÉMIE

ANÉMIA/laboratórna definícia/

- zníženie kvantity a/alebo kvality – morfológie parametrov ČKO
- podľa WHO ↓ Hb u mužov < 13 g/dl, u žien < 12 g/dl

ANÉMIA/patofyziologická definícia/

- zníženie transportnej kapacity krvi pre kyslík s následným znížením prísunu kyslíka do tkanív

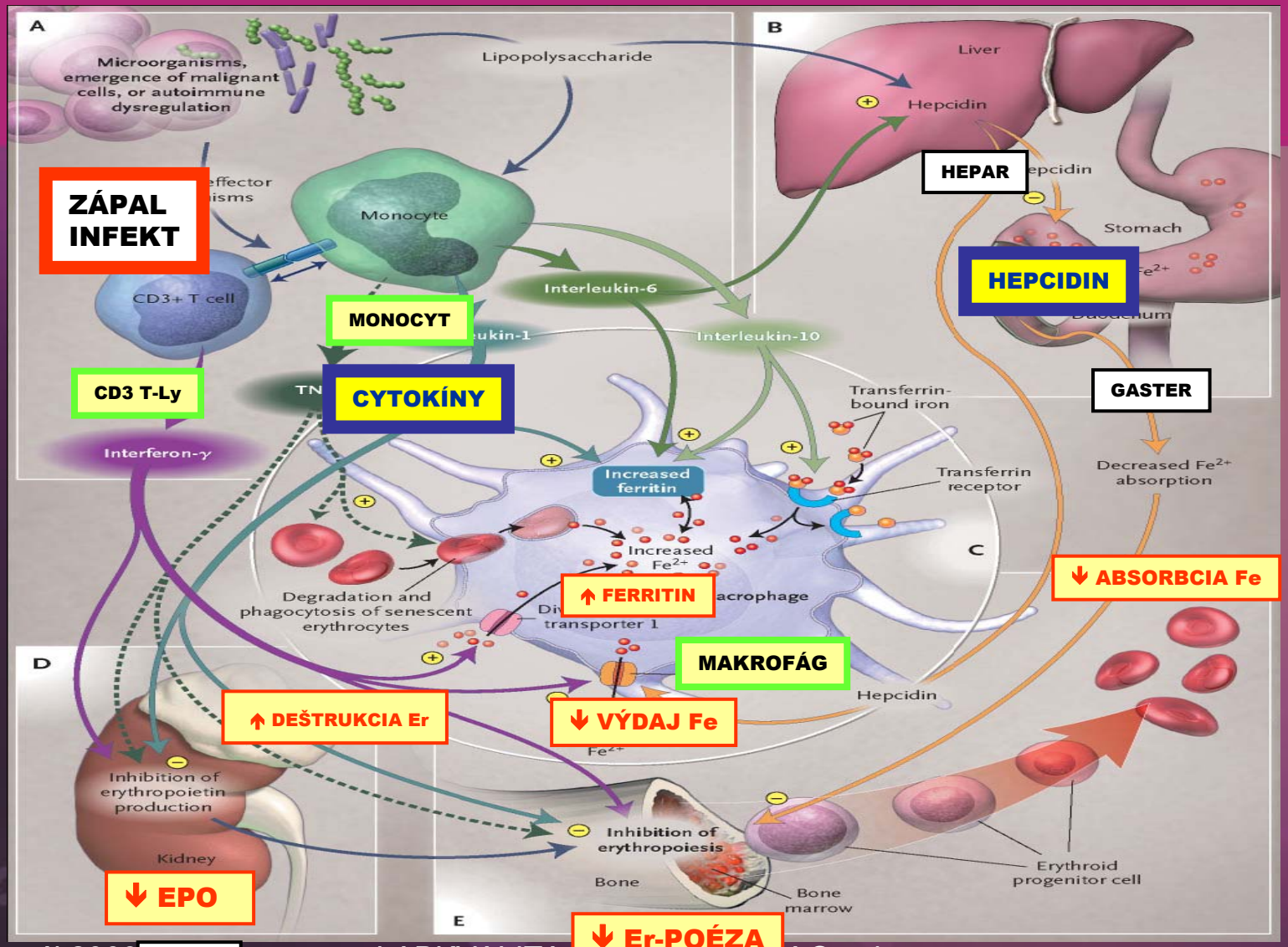
ANÉMIA/klinická definícia/

- klinická manifestácia hypoxie tkanív a orgánov
  - zvýšený srdcový výdaj, hypertrofia ĽSK, zlyhanie srdca, zmenšenie fyzickej aktivity, zníženie kognitívnych funkcií, porucha endokrinných funkcií, zníženie imunitnej odpovede

PRÍČINY - MECHANIZMY ANÉMIE

- ZLYHANIE/DEFICIT ERYTROPOÉZY
  - deficity substrátov – Fe, acidum folicum, vB12..
  - poruchy Er-poézy – ↓ EPO, ↓ EPO-R
- ZVÝŠENÉ STRATY
  - zvýšené krvné straty – časté odbery, HD, OK
  - hemolýza – nadmerný a predčasný rozpad RBC
- KOMBINÁCIA PRÍČIN
  - anémia chronických chorôb (ACD) – infekt, autoimunita, malignita...

PATOFYZIOLÓFIA ACD



WEISS et all, 2005

ANÉMIA PRI RENÁLNYCH OCHORENIACH (ARD)

Je väčšinou normochrómna a normocytová

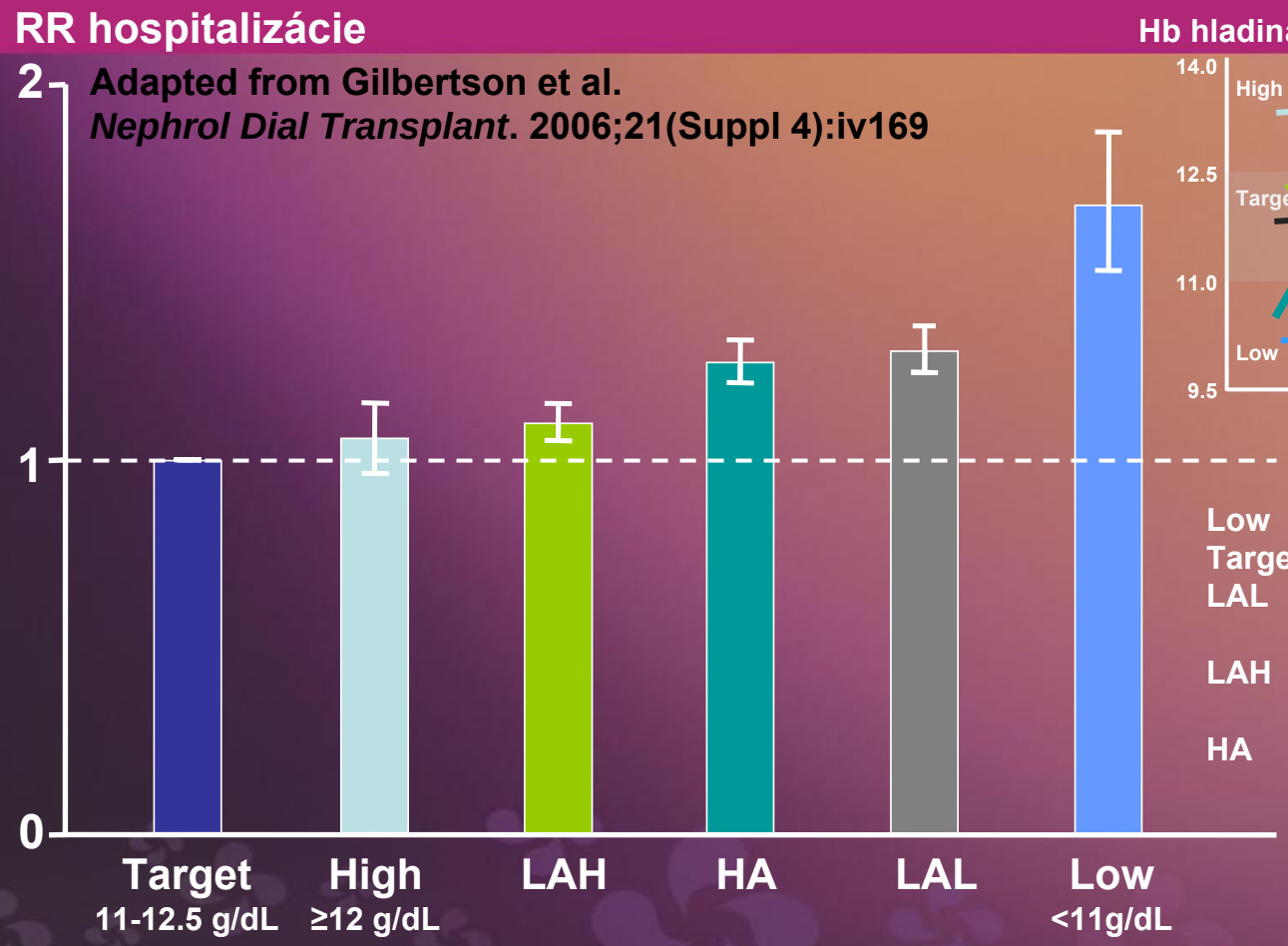
Príčina je multifaktoriálna, najvýznamnejšou príčinou je:

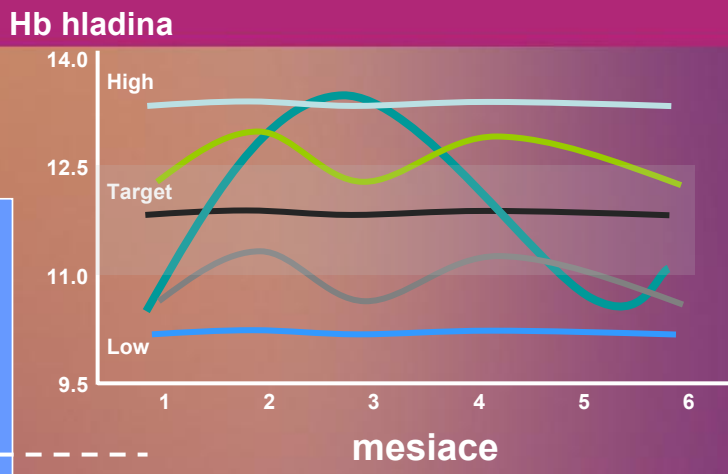
- deficit erytropoetínu EPO, zníženie EPO-R
- deficit železa – straty pri dialýze, odbery, hemolýza...
- deficit vitamínov – kyselina listová, vitamín B12... - oddialyzovateľné
- proteínová malnutrícia
- vplyv inhibítorov erytropoézy – zvýšený iPTH, uremické toxíny
- intoxikácia hliníkom
- iné chorobné stavy – infekcia, hepatopatie, koagulopatie...

Dôsledky týchto abnormalít znižujú **KVALITU** života, zvyšujú hospitalizáciu a skracujú dobu prežitia pacientov s CKD

Miera hospitalizácií podľa fluktuácií hladiny Hb

Najnižšie riziko u pacientov s Hb 11-12.5 g/dl



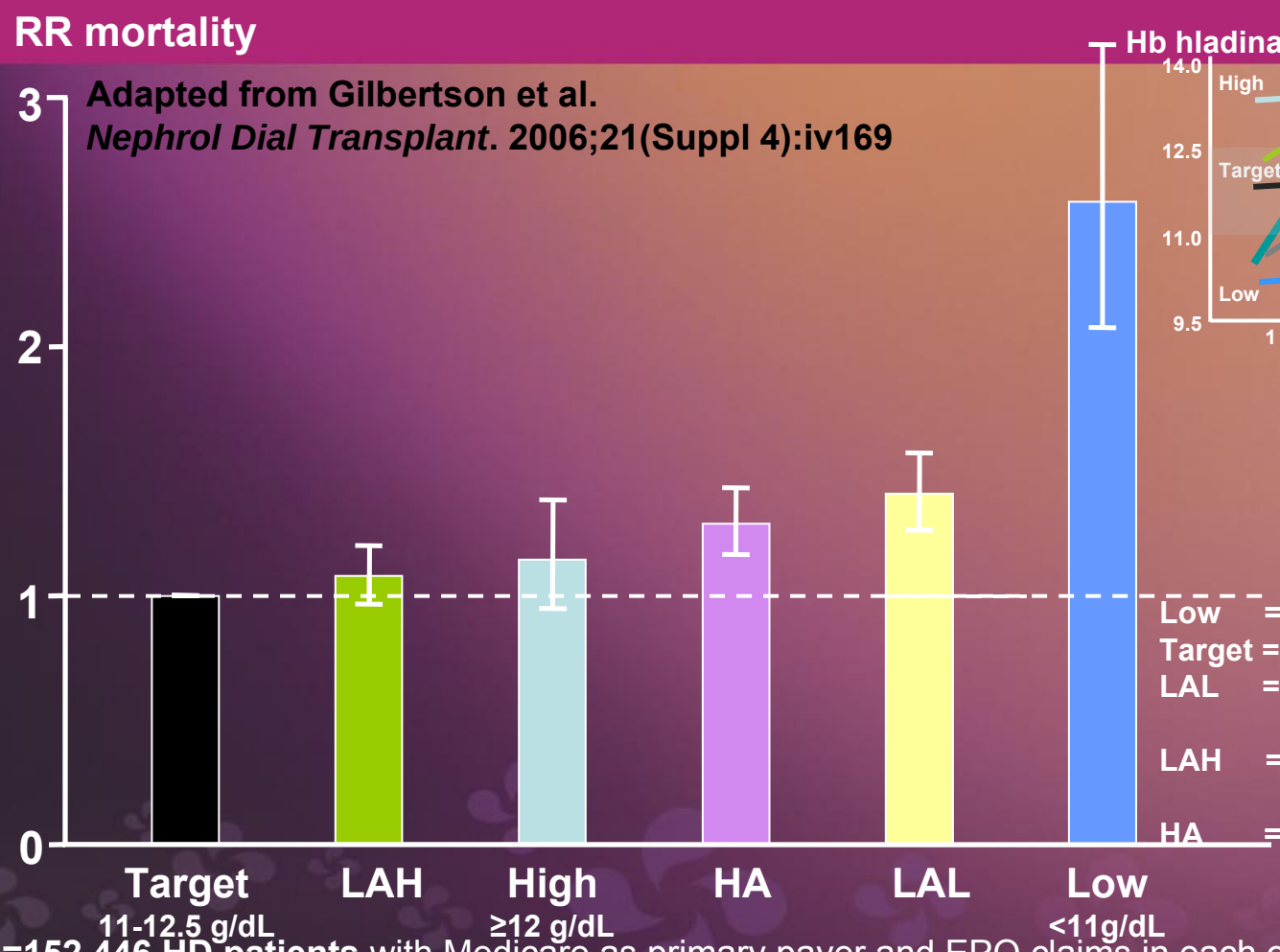


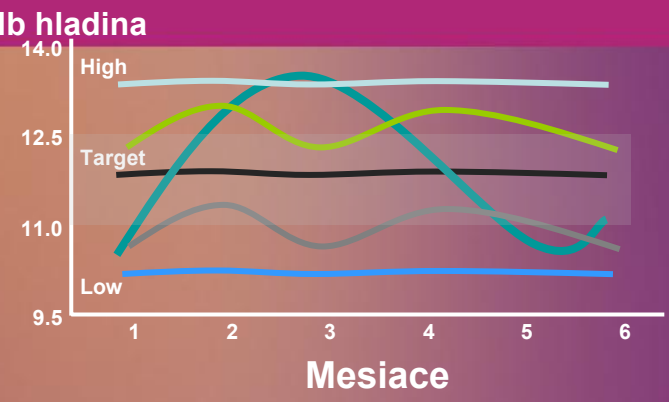
Low = nízka hladina hemoglobínu
Target = cieľová hladina hemoglobínu
LAL = nízka amplitúda fluktuácie, nízka hladina hemoglobínu
LAH = nízka amplitúda fluktuácie, vysoká hladina hemoglobínu
HA = vysoká amplitúda fluktuácie

n=152 446 HD patients with Medicare as primary payer and EPO claims in each of the first 6 months of 2003

Riziko mortality podľa fluktuácií hladiny Hb

Najnižšie riziko u pts. s Hb 11-12.5 g/dl





Low = nízka hladina hemoglobínu
Target = cieľová hladina hemoglobínu
LAL = nízka amplitúda fluktuácie, nízka hladina hemoglobínu
LAH = nízka amplitúda fluktuácie, vysoká hladina hemoglobínu
HA = vysoká amplitúda fluktuácie

n=152 446 HD patients with Medicare as primary payer and EPO claims in each of the first 6 months of 2003

Liečba ARD

- veľká časť pacientov s progredujúcou CHRI
  s clearence kreatinínu < 0,5 ml/s, u diabetikov < 0,75 ml/s
  potrebuje liečbu s EPO ešte pred zaradením do dialyzačného programu
- vysoká cena liečby nastoľuje obligátnu požiadavku aby sa manažment liečby s EPO riadil najnovšími poznatkami a finančné prostriedky na túto liečbu boli vynakladané efektívne
- Odborné usmernenie MZ SR o liečbe renálnej anémie
  (Vestník MZ SR, čiastka 15, IV/2005, účinnosť od 1.4.2005)

Odporúčané laboratórne vyšetrenia pre monitoring ARD (SR)

- HEMOGRAM
  - Hb koncentrácia – stupeň anémie
  - RBC indexy – typ anémie
    - MCV (mikro-normo-makrocytová anémia)
    - MCH (normochrómna – hyperchrómna anémia)
  - Retikulocyty abs. p. – aktivita erytropoézy
- PROFIL ŽELEZA
  - Fe v sére
  - Feritín v sére – hodnotenie zásob železa
  - % hypochrómnych RBC
  - saturácia transferínu
- INÉ
  - CRP – rozpoznanie zápalu (zvýšená rezistencia na EPO a ESA, znižuje funkčné železo, zvyšuje zásobné železo

Príloha č. 1 k odbornému usmerneniu o liečbe renálnej anémia

ZÁZNAM PACIENTA O ANÉMII PRI RENÁLNOM OCHORENÍ
Vstupné údaje

Meno pacienta ..... Bydlisko .....

R.č. ..... Zdravotná poisťovňa .....

Základná diagnóza .....

Iné diagnózy .....

HD: ☐ PD: ☐ nedialyzovaný: ☐

Hemoglobín (posledné 3 vyšetrenia) dátum ..... dátum ..... dátum .....
Hb ..... Hb ..... Hb .....g/l

Fe ..... µmol/l VK Fe ..... µmol/l TSAT .....%. Feritín ..... µg/l
MCV .....fl MCH .....pg Abs.ret. .....
Kreat.S .....µmol/l CRP .....ml/l TK ..... mmHg hmotnosť ..... kg
Klinická závažnosť anémie (príznaky) .....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
Navrhnutá liečba rhEPO : počet dávok / týždeň ..... celková dávka / týždeň .....IU

Fe p.o. ☐ i.v. ☐

Kyselina listová ☐

Pozn. :

Fe (hladina železa v sére)
VK Fe (celková väzobná kapacita železa, TIBC)
TSAT (saturácia transferínu, Fe / TIBC)
Feritín (feritín v sére)
MCV (stredný objem erytrocytu)
MCH (stredný obsah hemoglobínu v erytrocyte)
Abs.ret. (absolútny počet retikulocytov)

Odporúčané laboratórne vyšetrenia pre monitoring ARD (EÚ)

European Best Practice Guideline for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure (ERA-EDTA)

- HEMOGRAM – funkčný stav Fe pre E-poézu
  - obsah Hb v retikulocytoch
  - solubilné transferínové receptory (sTfR)
  - index logFER/sTfR
- INÉ
  - kyselina listová v RBC/sére
  - vitamín B12
  - iPTH
  - Alumínium v sére
  - EPO
  - IL-1, 6, 10
  - Hepcidín perspektívne

Rezistencia na liečbu EPO

- neschopnosť dosiahnuť konc. Hb 11-12 g/dl pri podávaní viac ako 20.000 IU/týždeň EPO
- pretrvávanie potreby podávania takejto dávky na udržanie cieľovej koncentrácie Hb

Príčiny – zistiť prítomnosť, reverzibilne liečiť!

- **absolútny alebo funkčný deficit železa**
- **infekcia/zápal**
- **malnutrícia**
- **deficit K. listovej, B12...**
- **neadekvátna dialýza**
- **zvýšený iPTH**

Dop. 4.1.7: Štandardnou súčasťou liečby je podávanie preparátov Fe a kys. listovej.

Odporúčaná p.o. dávka kys. listovej je 1 mg/24 h.

Súhrn vlastností lieku Acidum Folicum Léčiva 10 mg v 1 obalenej tbl.

Príloha č. 1 k Rozhodnutiu o predĺžení registrácie, ev.č. 1535/2004, posledná revízia 10/2006

- U HD pacientov sa podáva profylakticky 10 mg každý druhý deň, alebo 1 krát týždenne či 1 krát za dva týždne v závislosti od diétnych zvyklostí a účinnosti dialýzy
- Pri anúrii sa podávajú polovičné dávky
- K predávkovaniu nedochádza, acidum folicum sa rýchlo vylučuje, prevažne močom

Stanovenie mikronutrientov – vitamíny, stopové prvky

V praxi Laboratórií KB minimálna pozornosť

Príčiny

- **nedostupnosť rutinných metodík na priame stanovenie?**
- **bežná dostupnosť substitučných prípravkov**
- **NEUVEDOMENIE SI MOŽNÝCH TOXICKÝCH ÚČINKOV MIKRONUTRIENTOV**
  - **intoxikácia selénom (zhoršené vylučovanie)**
  - **hemosideróza (nadmerné ukladanie železa v parenchýmových orgánoch)**
  - **hyperkalciémia, urolithiáza, pri vysokých dávkach vitamínu D**
  - **potencionálne negatívny účinok vysokých dávok AF**

Cieľ práce

- **Zistiť hladiny Acidum Folicum a B12 v sére HD pacientov pri profylaktickom podávaní**

  Vyšetrených bolo 298 pacientov zo 7 dialyzačných pracovísk

Poznámka: 3 dni pred odberom vysadená substitúcia vitamínov

Metodika

Elektrochemiluminiscenčná imunosúprava „ECLIA“ Folate a Vitamin B12, určené na použitie v imunochemických analyzátoroch firmy Roche Elecsys® 2010 a e 411

Folate – rozsah merania 0,600 – 20,00 ng/ml

- **referenčné hodnoty 3,1 – 17,5 ng/ml**

Vitamin B12 – rozsah merania 30,0 – 2.000 pg/ml

- **referenčné hodnoty 191 – 663 pg/ml**

Foláty – zaradenie pacientov podľa nameraných hodnôt

HD pracovisko	Počet - N	> RH (17,5 ng/ml)		< RH (3,1 ng/ml)		norma (3,1-17,5 ng/ml)	
		N	%	N	%	N	%
Č. 1	68	27	39,7	6	8,8	35	51,5
Č. 2	52	40	76,9	0	0	12	23,1
Č. 3	49	32	65,3	0	0	17	34,7
Č. 4	61	44	72,1	2	3,3	15	24,6
Č. 5	38	24	63,1	0	0	14	36,9
Č. 6	20	14	70,0	0	0	6	30,0
Č. 7	10	6	60,0	0	0	4	40,0
SPOLU	**298**	**187**	**62,7**	**8**	**2,7**	**103**	**34,6**

Vitamín B12 – zaradenie pacientov podľa nameraných hodnôt

HD pracovisko	Počet - N	> RH (663 pg/ml)		< RH (191 pg/ml)		norma (191-663 pg/ml)	
		N	%	N	%	N	%
Č. 1	68	17	25,0	1	1,5	50	73,5
Č. 2	43	6	14,0	2	4,7	35	81,3
Č. 3	49	16	32,7	0	0	33	67,3
Č. 4	53	7	13,2	3	5,6	43	81,2
Č. 5	44	5	11,3	4	9,1	35	79,6
Č. 6	20	10	50,0	0	0	10	50,0
Č. 7	9	3	33,0	0	0	6	67,0
SPOLU	**286**	**64**	**22,4**	**10**	**3,5**	**212**	**74,1**

Foláty – opakované vyšetrenie po 3 mesiacoch

DIA-NE, s.r.o.	Počet		> RH (17,5 ng/ml)		< RH (3,1 ng/ml)	
	N	%	N	%	N	%
1. vyšetrenie	57	100	24	42,1	5	8,8
2. vyšetrenie	57	100	**11**	**19,3**	**3**	**5,3**

Vitamín B12 – opakované vyšetrenie po 3 mesiacoch

DIA-NE, s.r.o.	Počet		> RH (663 pg/ml)		< RH (191 pg/ml)	
	N	%	N	%	N	%
1. vyšetrenie	57	100	14	24,6	1	1,75
2. vyšetrenie	57	100	**9**	**15,8**	**0**	**0**

ZÁVERY

- Tzv. profylaktickú liečbu preparátmi AF/B12 vykonávať iba na základe objektívnych výsledkov stanovenia hladín týchto vitamínov v RBC/sére HD pacientov

- Inovovať Odborné usmernenie MZ SR o liečbe ARD a jej Prílohu č. 1 – Protokol liečby
  - povinné vyšetrenie Folátov, B12 (sTfR...) raz za 3 mesiace
  - vyradiť vyšetrenie TIBC

(odborné spoločnosti, hlavný odborník)

ZÁVERY

- **Zabezpečiť akceptáciu týchto výkonov ZP**
  - **pružne upraviť „zmluvné“ objemy**
  - **zabezpečiť akceptáciu vykazovania základných hematologických vyšetrení ZP Dôvera, a.s., ktorá ich nechce uznávať, ak odborným garantom poliklinického laboratória KB je lekár – klinický biochemik s kódom odboru „24“** **(hlavný odborník, Výbor SSKB)**

- **Zbúrať „mýtus“ o SVLZ ako o „požieračoch“ zdrojov ZP**

vyjsť z ulity našich laboratórií a výsledky našich prác prezentovať „navonok“:

- **Združenie zdravotných poisťovní**
- **MZ SR**
- **poslancov Zdravotného výboru NR SR**
- **iné odborné spoločnosti SLS**
- **pacientske organizácie**
- **profesné organizácie (SLK, ASL...)**

Ďakujem vám za pozornosť