

Järntillskott rekommenderas vid renal anemi

Såväl internationella som europeiska riktlinjer rekommenderar järntillskott vid renal anemi, en vanlig följd av kronisk njursvikt. Patienter som inte är i dialys kan i första hand få oralt järn. För patienter i dialys krävs intravenös behandling.

BERGUR V STEFANSSON, med dr, studieläkare njurmedicin, AstraZeneca, Mölndal
Bergur.Stefansson@astrazeneca.com

Anemi är mycket vanligt vid kronisk njursvikt (renal anemi); prevalensen och svårighetsgraden ökar i takt med att njurarnas funktion avtar. Hemoglobin börjar sjunka när den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) är <60 ml/min, men anemi, definierad enligt WHO (Hb <120/130 g/l för kvinnor/män), uppstår oftast inte förrän GFR är <30 ml/min [1, 2].

Patofysiologin bakom renal anemi är komplicerad. Huvudorsakerna har traditionellt ansetts vara

- ineffektiv erythropoes till följd av otillräcklig erythropoetinproduktion
- hämmad erythropoes på grund av uremiska toxiner och förkortad livslängd hos röda blodkroppar.

Genom upptäckten av hepcidin har man dock konstaterat att rubbning i järnmetabolismen spelar en viktig roll [3], se nedan.

Vid svårare njursvikt orsakas absolut järnbrist oftast av järnförluster sekundärt till mag-tarmblödningar (ökad risk vid kronisk njursvikt [4]) eller järnförluster i samband med regelbunden hemodialysbehandling. Behandling med erythropoesstimulerande läkemedel kan också leda till absolut järnbrist om behandlingen ges utan att samtidigt ge patienten järn, eftersom den stimulerade blodbildningen kan kräva mer järn än tarmen kan absorbera, så att järndepåerna töms.

Hepcidin ökar vid kronisk njursvikt

En annan orsak till järnbrist är att nivåer av cirkulerande hepcidin ökar vid kronisk njursvikt [5]. Hepcidin bildas huvudsakligen i levern och är en viktig regulator av järnmetabolismen. Det styr bl a järntransporten genom reglering av ferroportin som är ett slags järntunnel som går igenom cellmembranen i järntransporterande celler (enterocyter i tarmen) och järnlagrande celler (hepatocyter, makrofager och retikuloendoteliala celler).

Hepcidin internaliserar och bryter ner ferroportin, vilket ger minskad järntransport och kan leda till både absolut järnbrist (om absorptionen i tarmen reduceras och inte räcker för benmärgens behov) och funktionell järnbrist (om järn stängs inne i järnlagrande celler och inte kan mobiliseras till benmärgen).

Anledningarna till höga hepcidinnivåer vid kronisk njursvikt är flera, men framför allt beror det på ackumulering till följd av minskad hepcidinutsöndring via njurarna. En annan orsak är den kroniska låggradiga inflammation som ses vid

FAKTA 1. Behandling med järn [6, 9]

Förskrivning av järn ska balansera potentiell nytta (förebygga eller minimera blodtransfusioner, behandling med erythropoesstimulerande läkemedel och anemisyntom) mot risk för potentiella skadliga effekter (biverkningar/anafylaxi, möjliga risker vid långtidsbehandling).

Till njursviktpatienter med anemi men utan järnsubstitution eller behandling med erythropoesstimulerande läkemedel rekommenderas intravenöst järn (alternativt oralt järn under 1–3 månader hos patienter som inte är i dialys) om

- målet är att öka Hb-värdet utan erythropoesstimulerande läkemedel
- transferrinmättnad ≤ 25 procent och ferritin ≤ 200 $\mu\text{g/l}$ (≤ 300 $\mu\text{g/l}$ för patienter i dialys).

Till njursviktpatienter som behandlas med erythropoesstimulerande läkemedel men inte med järn rekommenderas intravenös järnbehandling (alternativt oralt järn under 1–3 månader hos patienter som inte är i dialys) om

- målet är att öka Hb-värdet

eller minska behovet av erythropoesstimulerande läkemedel

- transferrinmättnad ≤ 30 procent och ferritin ≤ 300 $\mu\text{g/l}$.

Valet av intravenöst eller oralt järn till patienter som inte har dialysbehandling styrs av hur svår järnbristen är, tillgång till perifera vener (möjliga AV-fistelvenor kan skadas), tidigare svar på oralt järn, tidigare biverkningar av oralt/intravenöst järn, följsamhet och kostnad.

Fortsatt järnbehov bedöms utifrån Hb-svaret, pågående blodförluster (tex hemodialysbehandling), järnstatus (transferrinmättnad och ferritin) och behov av erythropoesstimulerande läkemedel samt patientens kliniska status (tex pågående infektion eller inflammation). Vid ferritin >500 $\mu\text{g/l}$ och transferrinmättnad >30 procent blir risk-nyttaförhållandet osäkert, och generellt ska dessa värden inte eftersträvas.

njursvikt där inflammatoriska cytokiner, tex interleukin-6, stimulerar hepcidinsyntesen [3]. Däremot hämmar anemi, järnbrist och hypoxi hepcidinproduktionen för att underlätta järnmobiliseringen och erythropoesen.

Samlad bedömning krävs för diagnos

Diagnosen kliniskt relevant järnbrist ställs när anemi sammanfaller med sänkta cirkulerande järnparametrar, framför allt ferritin och transferrinmättnad. Gränsvärden och målvärden för ferritin respektive transferrinmättnad är omdiskuterade vid njursvikt. För att säkerställa järnbehovet vill

SAMMANFATTAT

Anemi vid kronisk njursvikt orsakas i huvudsak av otillräcklig erythropoetinproduktion och absolut och/eller funktionell järnbrist.

Absolut järnbrist orsakas av blodförluster och/eller otillräcklig absorption av järn i tarmen.

Funktionell järnbrist orsakas av höga hepcidinnivåer som blockerar järntransport in/ut från

celler, vilket leder till järnbrist i benmärgen trots normala/höga järndepåer i kroppen.

Behandling med oralt järn kan prövas hos patienter som inte är i dialys. Behandlingen är dock oftast otillräcklig hos patienter som behöver behandling med erythropoesstimulerande läkemedel. Patienter i hemodialys behöver i regel intravenös järnbehandling.

»Oral behandling är dock oftast otillräcklig hos patienter som behandlas med erytropoesstimulerande läkemedel.«

man dock att transferrinmättnaden ska vara >20 procent och ferritin >100 µg/l om patienten inte är i dialys och mellan 200 och 500 µg/l om patienten är i dialys eller behöver behandling med erytropoesstimulerande läkemedel [6, 9].

Pågående kronisk eller akut inflammation, vilket är vanligt vid kronisk njurvikt, försvårar tolkningen av järnparametrarna i blodet, eftersom ferritin stiger och transferrinmättnaden sjunker. Övriga parametrar som talar för järnbrist är >10 procent hypokroma erythrocyter och retikulocyt-Hb <29 pg/cell. Löslig transferrinreceptor ingår ofta som prov i utredningen av anemi, men värdet är svårtolkat vid sänkt njurfunktion och rekommenderas inte [7].

Serumhepcidin används än så länge inte i klinisk praxis, eftersom validerad mätmetod saknas; dessutom är nivåerna vid njursvikt svårtolkade, eftersom de påverkas av såväl erytropoesstimulerande läkemedel som järnbehandling (ökar efter intravenös järninfusion). Vidare är hepcidin starkt korrelerat till ferritin [8].

Vid bedömning av järnbehovet bör man således göra en samlad bedömning av patientens aktuella inflammations- och järnstatus, tidigare utveckling av blod- och järnvärden samt given anemibehandling.

Oral eller intravenös järnbehandling

Internationella och europeiska riktlinjer [6, 9] är i stort överensstämmande och rekommenderar järntillskott vid renal anemi, framför allt för att minska behovet av blodtransfusio-

ner och behandling med erytropoesstimulerande läkemedel (Fakta 1).

Om patienten inte är i behov av dialys rekommenderas intravenöst eller oralt järn. Oral behandling är dock oftast otillräcklig hos patienter som behandlas med erytropoesstimulerande läkemedel. Patienter i kronisk hemodialys tappar små mängder blod vid varje behandling, motsvarande omkring 1–3 g järn per år (ca 25–75 procent av kroppens totala järn) [3], vilket oftast bör ersättas med intravenöst järn.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga förutom anställningsförhållandet.*

REFERENSER

1. Astor BC, Muntner P, Levin A, et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2002;162:1401-8.
2. McFarlane SL, Chen SC, Whalley-Connell AT, et al. Prevalence and associations of anemia of CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:S46-55.
3. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1631-4.
4. Liang CC, Wang SM, Kuo HL, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1354-9.
5. Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:726-41.
6. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Chapter 2: Use of iron to treat anemia in CKD. *Kidney Int Suppl.* (2011). 2012;2(4):292-8.
7. Gupta S, Uppal B, Pawar B. Is soluble transferrin receptor a good marker of iron deficiency anemia in chronic kidney disease patients? *Indian J Nephrol.* 2009;19:96-100.
8. Peters HP, Laarakkers CM, Swinkels DW, et al. Serum hepcidin-25 levels in patients with chronic kidney disease are independent of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:848-53.
9. Locatelli F, Bárányi P, Covic A, et al; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1346-59.

■ SUMMARY

The main causes for renal anemia are insufficient erythropoietin production and absolute and/or functional iron deficiency. Absolute iron deficiency occurs with blood losses (most common are gastrointestinal bleedings and hemodialysis treatments) or inadequate iron absorption in the gut (mainly due to increased circulating hepcidin or treatment with erythropoiesis stimulating agents). The explanation for functional iron deficiency is the high level of circulating hepcidin found in chronic kidney disease patients. The transmembrane iron transporter ferroportin is internalized and degraded by hepcidin with subsequent decreased iron absorption from the gut and reduced mobilization from iron storing cells. Thus, the bioavailability of iron is decreased despite normal or high total iron content. The diagnosis of iron deficiency in chronic kidney disease can be problematic because inflammation is common, leading to false high circulating ferritin and false low transferrin saturation. Treatment with iron is recommended in chronic kidney disease patients to prevent or minimize anemia symptoms or to reduce the need for treatment with erythropoiesis stimulating agents or blood transfusions. Intravenous iron is recommended in patients on dialysis treatment but in non-dialysis patients, a 1–3 month trial of oral iron can be tried. However, this is seldom sufficient in patients treated with erythropoiesis stimulating agents.