

Co nového v guidelines KDIGO pro léčbu anémie?

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Anémie patří mezi nejčastější komplikace chronického onemocnění ledvin (CKD). Vyskytuje se u více než 50 % případů pokročilých stadií CKD a dialyzovaných nemocných. Kromě snížené syntézy endogenního erytropoetinu, což je u tohoto typu anémie klíčové, zde hraje roli i deficit železa či porucha jeho utilizace způsobená zejména zvýšenou koncentrací hepcidinu. Důležité jsou ale i další faktory, mezi něž patří hyperparatyreóza, krevní ztráty během hemodialýzy či sklon k častým infekcím. Korekce anémie u CKD spočívá na prvním místě v zajištění adekvátních zásob železa, za druhé pak ve stimulaci erytropoézy pomocí léků stimulujících erytropoézu či stabilizátorů hypoxií indukovatelného faktoru α . Cílové hodnoty hemoglobinu při korekci anémie jsou dnes doporučovány v rozmezí 100–115 g/l, jelikož korekce na vyšší hodnoty může být spojena se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků léčby, jako jsou tromboembolické příhody (včetně cévních mozkových příhod a trombózy cévních přístupů pro hemodialýzu). Tato doporučení poskytují návod, jak identifikovat anémii u CKD a jak postupovat při její korekci.

KLÍČOVÁ SLOVA: anémie – hemoglobin – chronické onemocnění ledvin – dialýza – léky stimulující erytropoézu – prolylhydroxylázové inhibitory hypoxií indukovatelného faktoru – saturace transferinu – feritin

Úvod

Doporučení KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) pro diagnostiku, hodnocení a léčbu anémie¹ vycházejí po 14 letech a navazují na předchozí doporučené postupy z roku 2012. Za více než desetiletí se v této oblasti leccos změnilo. Objevily se nové poznatky o patofyziologii anémie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD), ale i další důkazy o účinnosti a bezpečnosti nových přípravků, které se zde používají. Doporučení obsahují postupy pro všechny skupiny nemocných s CKD, včetně pediatrické populace, dialyzovaných nemocných, ale i pro pacienty po transplantaci ledviny (TxL). Rozsah doporučení je 99 stran; základní verze obsahuje 16 tabulek, 14 obrázků a několik algoritmů pro jednotlivé kategorie nemocných. Dále je zde řada doplňujícího materiálu, včetně tabulek a grafů.

Doporučení jsou rozdělena do čtyř kapitol, tak jako v minulosti, a zahrnují: 1) diagnostiku a hodnocení anémie u pacientů s CKD, 2) použití železa v léčbě anémie spojené s deficitem železa u pacientů s CKD; 3) použití léčiv stimulujících erytropoézu (ESA), prolylhydroxylázových inhibitorů hypoxií indukovatelného faktoru α (HIF-PHI) a dalších látek v léčbě anémie u pacientů s CKD a 4) po-

užití krevních převodů červených krvinek v léčbě anémie u pacientů s CKD. Síla důkazů a doporučení je skórována jako v ostatních doporučeních pomocí systému GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, Hodnocení, tvorba a posuzování doporučení). Některá doporučení, pro která nejsou silné důkazy ze studií, jsou uvedena jako „practical points“ – praktické body. Shrnutí celého zkráceného textu bylo vydáno jako Executive summary počátkem roku 2026.²

Kapitola 1: diagnostika a hodnocení anémie u pacientů s CKD

Anémie je definována v závislosti na věku následovně: u dětí ve věku do čtyř let jako koncentrace hemoglobinu (Hb) < 110 g/l; ve věku 5–11 let < 115 g/l; ve věku 12–14 let < 120 g/l; u mužů ≥ 15 let jako Hb < 130 g/l a u žen ≥ 15 let jako Hb < 120 g/l. Prevalence anémie u nemocných s CKD je vysoká a dosahuje až 50 % u jedinců s CKD stadia 4 a 5.³ Není pochyb o tom, že anémie negativně ovlivňuje řadu onemocnění a zhoršuje jejich prognózu, včetně celkové mortality. Jde např. o kardiovaskulární (KV) choroby (zvýšené riziko koronárních příhod, hypertrofie levé komory, srdečního selhání), zvýšené riziko progresu CKD,

TAB. 1 Definice deficitu železa u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

	Systémový deficit železa	Erytropoéza s omezenou dostupností železa
CKD G1–5 CKD G5 PD CKD G1–5 T	Feritin < 100 µg/l TSAT < 20 %	Feritin > 100–200 µg/l TSAT < 20 %
CKD G5 HD	Feritin < 200 µg/l TSAT < 20 %	
Těžký deficit železa susp. z krevních ztrát (při absenci genetických příčin anémie) při nedostupnosti TSAT	Feritin < 45 µg/l nebo MCV < 80 fl	

CKD – chronické onemocnění ledvin, chronic kidney disease; HD – hemodialýza; MCV – střední objem erytrocytů, mean corpuscular volume; PD – peritoneální dialýza; T – transplantace; TSAT – saturace transferinu, transferrin saturation

anémie dále zhoršuje kvalitu života nemocných a jejich fyzickou výkonnost a pracovní produktivitu, ovlivňuje kognitivní funkce a zvyšuje riziko demence, zvyšuje také riziko hospitalizací a řadu dalších komplikací.^{4–6} Korekce anémie pomocí ESA je ale v randomizovaných kontrolovaných studiích (RCT) ne vždy spojena s jasným zlepšením primárních cílů zaměřených na tuto problematiku.

Vyšetření k vyloučení anémie mají být u jedinců s CKD stadia 1–3 (glomerulární filtrace $\geq 0,50$ ml/s) prováděna alespoň 1× za rok, u jedinců s CKD stadia 4 (glomerulární filtrace v rozmezí 0,25–0,50 ml/s) 2× ročně a u jedinců s CKD stadia 5 (glomerulární filtrace < 0,25 ml/s) 1× za 3 měsíce. U dialyzovaných a pacientů po TxL je pak nutné vyhodnocovat častěji (většinou 1× za měsíc), stejně tak po zahájení terapie železem a ESA. Do spektra základních vyšetřovaných parametrů patří krevní obraz (KO) a jeho diferenciální rozpočet, retikulocyty, feritin a saturace transferinu (TSAT).

U nemocných s CKD patří mezi faktory přispívající k anémii, na které musíme myslet a vždy po nich pátrat:

- deficiencie EPO / snížená odpověď na terapii ESA,
- deficit železa primární nebo v důsledku zvýšené konzumpce železa při terapii ESA nebo po TxL,
- krevní ztráty (gastrointestinální [malignity, parazitární onemocnění], dialýza, antikoagulační léčba),
- zkrácené přežívání erytrocytů,
- hyperparatyreóza, zejména sekundární, tyreopatie,
- suprese kostní dřeně při chronické infekci nebo po léčbě (inhibitory protonové pumpy, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [ACE], sartany, inhibitory savčího cíle rapamycinu [mTOR] u TxL) nebo při malignitách (myelodysplastický syndrom, myelofibróza),
- jiné nutriční deficity (folát, vitamin B₁₂),
- chronické zánětlivé stavy (chronické srdeční selhání, obezita, autoimunitní choroby) spojené s nadprodukcí hepcidinu,
- vrozené anémie (talasemie, srpkovitá anémie),
- tvorba protilátek proti ESA vzácně spojená s čistou aplastickou anémií.

Hlavní příčinou anémie i u nemocných s CKD zůstává (kromě deficitu EPO) omezená dostupnost železa pro erytropoézu, která byla dosud dělena na absolutní defi-

cit železa a funkční deficit železa. KDIGO nyní pracují s novými pojmy, a sice s pojmem systémový deficit železa a erytropoéza s omezenou dostupností železa („iron-restricted erythropoiesis“), které by měly lépe reflektovat příčinu deficitu železa. Například lépe popisuje situaci, kdy nemocní s erytropoézou s omezenou dostupností železa mohou odpovědět vzestupem hodnot železa a poklesem dávek ESA na léčbu železem i přesto, že jejich parametry železa jsou normální či zvýšené. Pro rozlišení těchto dvou stavů zásob železa se používají standardně hodnoty feritinu a TSAT. Sérové koncentrace železa nejsou explicitně do měření zahrnovány. Definice obou kategorií je shrnuta v **tabulce 1**. V indikovaných případech může v rozhodování o zásobách železa napomoci stanovení hodnoty Hb v retikulocytech a procento hypochromních erytrocytů (hodnoty pod 28 pg a nad 5 % mohou signalizovat sideropenii).

Řada observačních studií ukázala přímý vztah mezi deficitem železa a mortalitou a dalšími komorbiditami (KV příhodami, sníženými kognitivními funkcemi) i sníženou kvalitou života. V některých byl dokonce deficit železa spojen s těmito nežádoucími příhodami bez závislosti na tíži anémie. Jednoznačný signál o vlivu deficitu železa na osud nemocných s CKD přinesla studie PIVOTAL, kde proaktivní přístup versus reaktivní přístup v suplementaci železa u nemocných s CKD stadia 5 HD (hemodialyzovaní nemocní) léčených současně ESA vedl ke zlepšení KV výstupů a k poklesu mortality.⁷

K objasnění dalších příčin anémie (kromě deficitu železa) je potřeba v individuálních případech doplnit spektrum vyšetření ještě o další parametry, jako jsou např. laktátdehydrogenáza, haptoglobin (k vyloučení hemolýzy), C-reaktivní protein, ev. prokalcitonin (infekce), jaterní testy, sérová elektroforéza a imunoelektroforéza (vyloučení paraproteinémie), tyreotropní hormon a parathormon (funkce štítné žlázy a příštítných tělísek) a samozřejmě test na okultní krvácení. Vyšetření na parazity je v České republice dobré zvážit zejména u cizinců.

Kapitola 2: použití železa v léčbě anémie spojené s deficitem železa u pacientů s CKD

Tato kapitola se zaměřuje na to, kdy a jak provádět suplementaci železa u nemocných s deficitem železa a CKD.

Dává také návod k tomu, kdy zvolit kterou cestu podání železa (perorální nebo intravenózní [i. v.]) a kdy naopak léčbu přerušit. Zmiňuje také, jak postupovat ve specifických situacích, jako je infekce nebo hypersenzitivita na i. v. podávanou léčbu.

Cílem léčby nedostatku železa je zajistit dostatečné zásoby železa pro erytropoézu, a přitom minimalizovat případné nežádoucí účinky spojené s jeho nadužíváním či podáváním, jako je např. oxidační stres. Dosažení adekvátních zásob železa v těle je prokazatelně spojeno s nižší potřebou podávání transfuze erytrocytů i dávek ESA. Dosud máme ale jen omezená data o jasných benefitech podávání železa zejména u nemocných nepodstupujících dialýzu a na rozdíl od podávání ESA i omezená data o tom, při jakých hodnotách Hb je vhodné léčbu zahájit a kdy ji naopak vysadit. Musíme se tedy spolehnout jen na parametry, jako jsou ferritin a TSAT.

Naopak máme určité indicie z výše zmíněné studie PIVOTAL, což byla britská multicentrická studie s více než 2 000 zařazenými nemocnými, jejímž cílem bylo porovnat „proaktivní“ přístup v i. v. aplikaci železa u hemodialyzovaných nemocných (podávání železa v dávce 400 mg/měsíc i. v. trvale přerušit jen při koncentraci ferritinu > 700 µg/l anebo TSAT > 40 %) s „reaktivním“ přístupem, kdy se železo i. v. podávalo jen při poklesu koncentrace ferritinu na hodnotu < 200 µg/l anebo TSAT < 20 %. Proaktivní přístup byl spojen s nižší mortalitou a nižším výskytem KV komplikací o celkem 15 %.⁷ Riziko rekurentních příhod se pak snížilo dokonce o 23 %. Proaktivní přístup byl tedy účinnější než reaktivní a nebyl spojen se zvýšením rizika infekcí nebo nežádoucích účinků a současně bylo u těchto nemocných potřeba podávat menší dávky ESA a nižší počet transfuzí erytrocytů k dosažení stejných hodnot Hb. Ze studie ale úplně nevyplývalo, jestli pozitivní výstupy v proaktivní větvi byly opravdu navozeny i. v. podáváním železem, nebo nižšími podáváním dávkami ESA, nebo obojím. V případě pacientů léčených dialýzou se zdá, že suplementace železa může být efektivní a bezpečná i u nemocných s hodnotami ferritinu > 700 µg/l (v rozmezí 500–1 200 µg/l), pokud mají nízkou TSAT (≤ 25 %) a anémii, jak ukazují studie DRIVE I a II.⁸

Přehled doporučených hodnot ferritinu a TSAT pro zahájení a ukončení léčby železem je uveden v **tabulce 2**.

Většina dat se týká dospělých nemocných a pacientů léčených ESA; pro pacienty léčené HIF-PHI možná budou díky jejich schopnostem lépe mobilizovat železo ze zásob v těle hodnoty trochu jiné, ale zatím pro to nemáme dost podkladů a důkazů z RCT. Důraz musí být také vždy kladen na přísně individuální přístup k nemocným.

U nemocných nedialyzovaných kontrolujeme po zahájení léčby parametry 1× za 1–3 měsíce, u dialyzovaných nemocných 1× za měsíc. Častější kontroly si pak zaslouží také situace uvedené níže:

- zahájení terapie ESA či HIF-PHI,
- epizody nejasných krevních ztrát,
- recentní hospitalizace,
- rychlý a významný vzestup hodnot ferritinu či TSAT po zahájení léčby železem nebo „přestřelení“ doporučených cílových hodnot těchto parametrů.

Podání i. v. železa bychom měli zvážit také u nemocných s jeho hlubokým deficitem (ferritin < 30 µg/l a TSAT < 20 %) bez anémie, kteří mají symptomy (zejména srdeční selhávání).

Nemocné léčené perorálními přípravky se železem s nedostatečným efektem na vzestup parametrů zásob železa bychom měli převést na i. v. formu železa. Není vždy vhodné čekat až na pokles hodnoty Hb, jelikož jde o velmi hrubý parametr pro hodnocení deficitu Fe. Je třeba si uvědomit, že CKD bývá často spojeno se zánětem a deponováním železa v játrech a retikuloendotelovém systému a s jeho špatným vstřebáváním ze střeva v důsledku vysokých koncentrací hepcidinu. Intravenózně podané železo zde může být jedinou možnou cestou, jak zvýšit dostupnost železa nejen pro erytropoézu, ale i pro další metabolické děje. Při použití některých i. v. přípravků železa (např. železité soli karboxymaltózy) je potřeba dát pozor na to, že mohou zvyšovat koncentraci fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF-23) a tím navozovat hypofosfatemii (zejména u jedinců s ještě dostatečně zachovanou funkcí ledvin).

Rutiní premedikace před podáváním železa i. v. není doporučována. Pokud již nějaká hypersenzitivní reakce vznikne (většinou zapříčiněná uvolněním labilního železa z vazby na nosič), je potřeba infuzi železa přerušit a nemocnému podat i. v. kortikosteroidy a antihistami-

TAB. 2 Doporučení pro zahájení léčby železem u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

	CKD G1–5 bez dialýzy, peritoneální dialýza, nemocní po TxL s funkčním štěpem, pediatričtí nemocní	Hemodialýza
Zahájení podávání železa	Ferritin < 100 µg/l a TSAT < 40 % nebo ferritin ≥ 100 a < 300 µg/l a TSAT < 25 %	Ferritin ≤ 500 µg/l a TSAT ≤ 30 %
Preferovaná cesta podání železa	Perorální či intravenózní podání podle hloubky anémie a preferencí pacienta, a dále podle tolerance a dostupnosti léčby	Intravenózní
Doporučení pro ukončení léčby železem	Ferritin > 700 µg/l a TSAT > 40 %	

CKD – chronické onemocnění ledvin, chronic kidney disease; TSAT – saturace transferinu, transferrin saturation; TxL – transplantace ledviny, kidney transplantation

TAB. 3 Terapie ESA či HIF-PHI u nemocných s CKD a doporučené cílové hodnoty Hb při léčbě

	Pacienti nepodstupující dialýzu (včetně nemocných po TxL)	Hemodialýza a peritoneální dialýza
Podávání ESA a doporučené cílové hodnoty Hb při terapii ESA	U Hb ≥ 100 g/l terapii ESA nezahajovat (jen u symptomatických jedinců) U Hb ≤ 85–100 g/l zahájit léčbu ESA po vyloučení jiných korigovatelných příčin anémie v závislosti na symptomech a po zvážení přínosů a rizik spojených s léčbou Cílové hodnoty Hb při léčbě 100–115 g/l ESA podávat s. c. v co nejnižších dávkách Monitorovat Hb v intervalu 2–4 týdny po zahájení terapie ESA či změnách dávkování	Zahájit léčbu ESA při koncentraci Hb 90–100 g/l tak, aby hodnota Hb neklesla pod 90 g/l, po vyloučení jiných korigovatelných příčin anémie a se zvážení přínosů a rizik spojených s léčbou Cílové hodnoty Hb při léčbě 100–115 g/l ESA podávat i. v. či s. c. v co nejnižších dávkách Monitorovat Hb v intervalu 2–4 týdny po zahájení terapie ESA či změnách dávkování
Alternativní použití HIF-PHI místo ESA (nedostatečná data pro jejich použití u nemocných po TxL a dětí)	Preference perorální léčby Netolerance ESA Hyporesponzivita na ESA Nedostupnost chladničky pro uchování ESA Nepodávat léčbu HIF-PHI: Aktivní nebo nedávno léčená malignita Nedávna KV příhoda či trombotické komplikace v anamnéze	
Přerušit nebo ukončit léčbu ESA/HIF-PHI	Při Hb ≥ 115 g/l Při akutní tromboembolické příhodě (včetně cévní mozkové příhody či akutní trombózy cévního přístupu)	

CKD – chronické onemocnění ledvin, chronic kidney disease; ESA – látky stimulující erytropoézu, erythropoiesis-stimulating agents; Hb – hemoglobin; HIF-PHI – inhibitory prolylhydroxylázy hypoxií indukovatelného faktoru, hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors; i. v. – intravenózně; KV – kardiovaskulární; s. c. – subkutánně; TxL – transplantace ledviny

nika. Po odeznění reakce je možné v infuzi pokračovat s pomalejším podáváním či snížením dávky podávaného železa na 25–50 % původní dávky.

Kapitola 3: použití ESA, HIF-PHI a dalších látek v léčbě anémie u pacientů s CKD

Tato kapitola zahrnuje doporučení pro to, kdy zahájit léčbu ESA, kdy ji vysadit a jaké jsou cílové hodnoty Hb v korekci anémie u CKD (tab. 3). Zmiňuje také titraci dávek ESA tak, abychom se vyhnuli příliš rychlému vzestupu hodnoty Hb či hyporesponzibilitě na ESA, a uvádí, jak ji řešit. V kapitole se současně diskutuje místo pro použití HIF-PHI.

Prolylhydroxylázové inhibitory hypoxií indukovatelného faktoru jsou v klinické praxi využívány již delší dobu, ale v doporučeních se jejich použití objevuje poprvé. Jde

o skupinu perorálních léků, které stimulují endogenní syntézu EPO prostřednictvím stabilizace HIF transkripčních faktorů, resp. blokad jejich degradačních faktorů (PHI). Dosavadní studie ukazují srovnatelný efekt na vzestup hodnoty Hb, jako je pozorován při léčbě ESA. Léčba těmito přípravky je v guidelines doporučována zejména ve dvou klinických situacích: 1) ESA hyporesponzivita či intolerance a 2) situace, kdy podávání ESA je nepraktické (problémy se skladováním, preference perorální medikace, problémy s parenterální aplikací). Zdá se, že jejich určitá výhoda spočívá i v tom, že zvýšeně blokují hepcidin, a tím zajišťují lepší využití železa pro erytropoézu, zejména během zánětu.⁹

Základním předpokladem pro zahájení léčby ESA nebo HIF-PHI a pro jejich účinnost a bezpečné použití je vyloučení všech ostatních korektabilních faktorů anémie, jako jsou

TAB. 4 Doporučené iniciační dávky léčiv stimulujících erytropoézu v korekci anémie u CKD

Typ ESA	Dávky ESA pro korekční (úvodní) fázi léčby u CKD G5 D	Dávky ESA pro korekční (úvodní) fázi léčby u CKD ND
Epoetin alfa, beta	50–100 IU/kg 3× týdně	50 IU/kg 1–2× týdně (nebo 4 000–10 000 IU 1–2× týdně)
Darbepoetin alfa	0,45 µg/kg 1× týdně nebo 0,75 µg/kg 1× za 2 týdny	0,45 µg/kg 1× týdně (nebo 40–100 µg každé 2–4 týdny)
Methoxypolyethylenglykol-epoetin beta	0,6 µg/kg 1× za 2 týdny	0,6 µg/kg 1× za 2 týdny (nebo 50–120 µg 1× za 2 týdny) nebo 1,5 µg/kg 1× za měsíc (nebo 120–200 µg 1× za měsíc)

CKD – chronické onemocnění ledvin, chronic kidney disease; CKD G5 D – chronické onemocnění ledvin stadia 5 léčené dialýzou, chronic kidney disease stage 5 treated by dialysis; CKD ND – chronické onemocnění ledvin bez dialyzační léčby, non-dialysis chronic kidney disease; ESA – látky stimulující erytropoézu, erythropoiesis-stimulating agents; IU – mezinárodní jednotka, international unit

deficit železa, infekce atd. (viz výše). Doporučení pro iniciační dávky ESA v korekci anémie jsou uvedena v **tabulce 4**.

Látky stimulující erytropoézu mají být v korekci anémie u nemocných s CKD preferovanou léčbou před HIF-PHI, i když toto doporučení má sílu jen 2D (velmi slabá). Důvodem pro to je zejména bezpečnostní profil těchto přípravků. Data z experimentálních studií i RCT ukazují, že léčba HIF-PHI může být spojena s řadou problémů, a to zejména u nemocných zatím nepodstupujících dialýzu.^{10,11} Patří sem zejména:

- možnost rozvoje nebo progresu onemocnění (teoretická možnost či data z experimentálních studií) spojená s terapií HIF-PHI^{12–14}:
 - aktivní nádor nebo anamnéza nádoru, který není v kompletní remisi, po dobu 2–5 let,
 - progresu polycystické choroby ledvin,
 - proliferativní onemocnění retiny,
 - plicní hypertenze;
- nežádoucí účinky spojené s léčbou HIF-PHI z RCT:
 - předchozí KV příhody (cévní mozková mrtvice a infarkt myokardu),
 - předchozí tromboembolické příhody (zejména hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie),
 - předchozí trombózy cévního přístupu,
 - jaterní poškození,
 - křeče, exfoliativní dermatitidy, hypotyreóza a bakteriální infekce/seps (po roxadustatu).

U pacientů po TxL a u dětí je velký nedostatek dat ze studií, a proto se u nich léčba HIF-PHI nedoporučuje; u těhotných je kontraindikována zcela. Hodnoty Hb pro zahájení léčby anebo její vysazení jsou u HIF-PHI shodné jako při léčbě ESA. Není doporučována kombinace ESA a HIF-PHI.

V ČR jsou aktuálně dostupné dva přípravky ze skupiny HIF-PHI. Prvním je roxadustat (Evrenzo), který má schválenou úhradu pro nemocné s anémií u CKD a u dialyzovaných nemocných s hodnotami Hb < 90 g/l. Iniciační dávkování u nedialyzovaných nemocných s CKD a u dialyzovaných nemocných s CKD stadia 5 (ESA-naivních) je 70 mg pro jedince s tělesnou hmotností < 100 kg a 100 mg pro jedince s hmotností ≥ 100 kg, podávané 3× týdně; při převodu z ESA se u nedialyzovaných nemocných s CKD používá dávka 70–200 mg v závislosti na předchozí dávce ESA (blíže viz SPC přípravku). Maximální doporučená dávka je 3 mg/kg hmotnosti. Při léčbě roxadustatem se doporučuje monitorace funkcí štítnice minimálně první tři měsíce po zahájení léčby.

Druhým je vadadustat (Vafseo), který je zatím schválen jen pro léčbu dialyzovaných nemocných. Úhradu bude mít v ČR pro tuto populaci nemocných od 1. 9. 2026. Dostupné jsou tablety 150 a 300 mg. Doporučená dávka pro ESA-naivní nemocné i pro ty převáděné z léčby ESA je 300 mg/den, maximální denní dávka nemá překračovat 600 mg.

Větší individualizace léčby anémie je doporučována u dětských nemocných, kde máme velmi málo dat z RCT

a kde se uplatňují některé specifické faktory (psychologické, nižší výskyt KV onemocnění, riziko alosenzitzace před plánovanou TxL).

V korekci anémie prostřednictvím ESA zůstává v platnosti doporučení pro postupný nárůst hodnot Hb, kdy bychom neměli korigovat rychleji než 10 g/l za první 2–4 týdny léčby. Pokud dojde k většímu nárůstu, je potřeba v dalším období dávku ESA snížit o 25–50 % proti původně podávané dávce. Dávky ESA neměníme častěji než 1× za měsíc. Při vzestupu hodnoty Hb nad 115 g/l během korekce je doporučována spíše redukce dávky než úplné vysazení/přerušení léčby ESA, aby nedošlo k velkým fluktuacím v hodnotách Hb. Vždy podáváme nejnižší dávky ESA, které vedou k dosažení cílových hodnot Hb. V případě HIF-PHI se doporučuje ukončit léčbu za 3–4 měsíce, pokud není dosaženo cílových hodnot Hb.

Hyporesponsevita/rezistence na ESA

Hyporesponsevita na ESA je nejčastěji definována podle doporučení NKF-KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, Národní nadace pro ledviny pro zlepšení kvality výsledků léčby onemocnění ledvin) nebo dle doporučených postupů UK (United Kingdom, Spojené království) pro léčbu anémie jako selhání dosažení cílových hodnot Hb při použití následujících dávek ESA¹⁵ vyšších než:

- i. v. epoetin 450 IU/kg/týden,
- s. c. epoetin 300 IU/kg/týden,
- darbepoetin 1,5 µg/kg/týden.

U nemocných s hyporesponsevitou na ESA je vždy nejprve nutné vyloučit jiné příčiny anémie, které mohou přispívat k nedostatečné odpovědi na ESA. Jde zejména o deficit železa, chronický zánět, krevní ztráty, malignity, neadekvátní dialýzu a další (viz výše). Tyto situace bývají často spojeny se zvýšením hodnot C-reaktivního proteinu, hepcidinu či interleukinu 6.^{16,17} Až ve 30 % případů hyporesponsevity ale příčinu tohoto stavu neodhalíme. Tato špatná odpověď může být dočasná, kdy se po odeznění příčiny (např. infekce) odpověď na léčbu ESA opět znormáluje.

V terapii hyporesponsevity na ESA můžeme zkusit léčbu HIF-PHI, abychom se vyhnuli potřebě podávat transfuze erytrocytů.¹⁸ Pokud je příčinou hyporesponsevity čistá aplastická anémie s tvorbou protilátek proti erythropoetinu, pak je potřeba vysadit léčbu ESA, podávat transfuze erytrocytů a v indikovaných případech zahájit imunosupresivní léčbu (ideálně po domluvě s hematologem a ověření diagnózy punkcí kostní dřeně).

Kapitola 4: použití krevních převodů červených krvinek v léčbě anémie u pacientů s CKD

Podávání transfuze erytrocytů nadále zůstává jednou z možností korekce anémie u nemocných s CKD, zejména pokud vznikne rychle anebo je naopak potřeba rychle zkorrigovat nízkou koncentraci Hb, např. před operačním výkonem nebo při akutních stavech (krvácení, akutní koro-

TAB. 5 Opatření a zásady, které mohou omezit potřebu podávat transfuze erytrocytů

- Zvážit méně invazivní vyšetření během hospitalizace, pokud je to možné.
- Omezit odběry krve.
- Pokračovat v podávání ESA/HIF-PHI/železa i během hospitalizace nemocných, pokud není tato léčba kontraindikována.
- Sledovat vývoj hodnot Hb spíše než absolutní hodnoty Hb u jedinců léčených ESA/HIF-PHI/železem.
- Nepodávat transfuze erytrocytů u asymptomatických jedinců s anémií; vždy podávat pouze v indikovaných situacích.
- U každého nemocného, kterému chcete podat transfuzi erytrocytů, zvažte, zda je potenciálním kandidátem na TxL.

ESA – látky stimulující erytropoézu, erythropoiesis-stimulating agents; Hb – hemoglobin; HIF-PHI – inhibitory prolylhydroxylázy hypoxií indukovaného faktoru, hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors; TxL – transplantace ledviny

nární syndromy). Při podávání transfuze erytrocytů je nezbytné vždy zvážit potenciální přínos léčby a možná rizika, např. alosenzitizaci jedinců potenciálně vhodných k TxL.

Existují některé klinické situace, kdy je i u jedinců s CKD a chronickou těžkou anémií opodstatněné opakované podávání transfuze erytrocytů; patří mezi ně zejména:

- neefektivnost podávání ESA nebo HIF-PHI v korekci anémie (např. u hemoglobinopatií, selhání kostní dřeně, rezistence na ESA nebo HIF-PHI),
- situace, kdy podávání terapie ESA nebo HIF-PHI může být spojeno s negativními dopady pro nemocné (např. u nemocných s malignitami nebo po recentní cévní mozkové příhodě).

Doporučení nestanovují přesnou arbitrární hodnotu Hb, kdy by bylo již vhodné transfuze erytrocytů podávat. Řídit bychom se měli zejména klinickým stavem nemocného a dalšími parametry (např. rychlostí vzniku anémie). Nicméně určité hranice hodnot Hb pro podání transfuze erytrocytů jsou doporučovány, a to:

- Hb < 70 g/l u asymptomatických a hemodynamicky stabilních nemocných,
- Hb < 75 g/l pro jedince podstupující kardiochirurgické výkony,

- Hb < 80 g/l pro jedince před ortopedickými zákroky a s klinicky signifikantním KV onemocněním.

Měli bychom se také řídit určitými zásadami, které mohou omezit potřebu podávat transfuze erytrocytů a jsou shrnuty v **tabulce 5**.

Nežádoucí reakce spojené s podáváním transfuze erytrocytů jsou poměrně vzácné, i přesto je potřeba na ně myslet. Patří sem např. volumové přetížení, akutní poškození plic, hemolytická potransfuzní reakce a již výše zmíněná imunosenzitizace.

Shrnutí

Čím se tedy liší aktuální doporučení KDIGO od těch předchozích? Aktuální doporučení KDIGO jednak sjednocují doporučené hodnoty pro zásoby železa v těle (ferritin, TSAT) napříč kategoriemi CKD, jen u hemodialyzovaných nemocných jsou hodnoty pro zahájení substituce železa mírně vyšší. Nově také zavádějí doporučení pro používání HIF-PHI v léčbě anémie a ukazují jejich místo v algoritmu léčby. V řadě ostatních parametrů zůstávají doporučení stejná. Vyzývají také k potřebě organizovat více RCT v této oblasti, protože stále zde zůstává řada neobjasněných otázek týkajících se zejména bezpečnosti léčby.

LITERATURA

1. KDIGO. KDIGO 2026 Clinical Practice Guideline for the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD). *Kidney Int* 2026;109(Suppl 1S):S1–S99.
2. Babitt JL, Berns JS, Bozkurt B, et al. Executive summary of the KDIGO 2026 Clinical Practice Guideline for the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD). *Kidney Int* 2026;109:44–56.
3. Astor BC, Coresh J, Heiss G, et al. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2006;151:492–500.
4. He J, Shlipak M, Anderson A, et al. Risk factors for heart failure in patients with chronic kidney disease: the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005336.
5. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, et al. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69:560–564.
6. Lamerato L, James G, van Haalen H, et al. Epidemiology and outcomes in patients with anemia of CKD not on dialysis from a large US healthcare system database: a retrospective observational study. *BMC Nephrol* 2022;23:166.
7. Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2019;380:447–458.
8. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:975–984.
9. Provenzano R, Besarab A, Wright S, et al. Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: a phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. *Am J Kidney Dis* 2016;67:912–924.
10. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, et al. Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD. *N Engl J Med* 2021;384:1589–1600.
11. Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, et al. Daprodustat for the treatment of anemia in patients not undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2021;385:2313–2324.
12. Cunningham JW, Claggett BL, Lopes RD, et al. Daprodustat and heart failure in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2024;35:607–617.
13. Barben M, Samardzija M, Grimm C. The role of hypoxia, hypoxia-inducible factor (HIF), and VEGF in retinal angioma proliferation. *Adv Exp Med Biol* 2018;1074:177–183.

14. Kraus A, Peters DJM, Klanke B, et al. HIF-1 α promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2018;94:887–899.
15. Bhandari S, et al. UK Kidney Association clinical practice guideline: update of anaemia of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2025;26:193.
16. Kimachi M, Fukuma S, Yamazaki S, et al. Minor elevation in C-reactive protein levels predicts incidence of erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness among hemodialysis patients. *Nephron* 2015;131:123–130.
17. Lee SW, Kim JM, Lim HJ, et al. Serum hepcidin may be a novel uremic toxin, which might be related to erythropoietin resistance. *Sci Rep* 2017;7:4260.
18. Cizman B, Sykes AP, Paul G, et al. An exploratory study of daproductat in erythropoietin-hyporesponsive subjects. *Kidney Int Rep* 2018;3:841–850.