



慢性腎臟病患 貧血治療新趨勢

李文欽 醫師
臺南市立醫院 醫療副院長
中台科技大學 助理教授

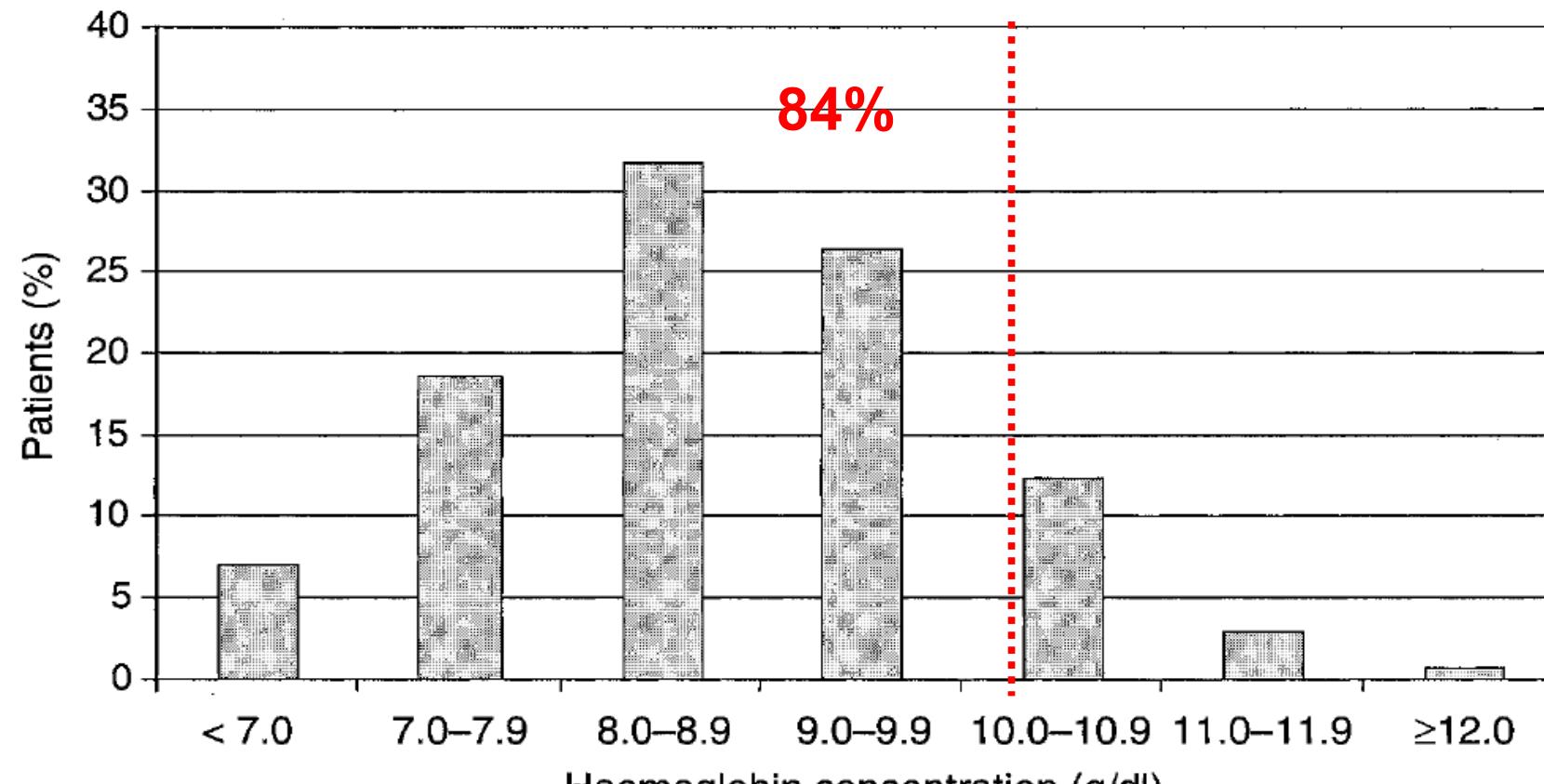
慢性腎臟病患貧血的特徵

- 貧血的定義：血紅素在男性 $<13\text{ g/dl}$, 女性 $<12\text{ g/dl}$ (1968 WHO)。
- 慢性腎臟病的貧血屬於正血球性紅血球增生不良貧血 (MCV 80-100)。
- 當 $\text{GFR} < 60\text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ (CKD 第3期)，會開始出現貧血，尤其在糖尿病的族群身上，貧血的盛行率更高。
- 直到 $\text{GFR} < 30\text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ ，慢性腎臟病相關貧血會成為顯著且嚴重的併發症。

慢性腎臟病患貧血的特徵

- 慢性腎臟病的貧血也和許多臨床的預後有關，包括住院、心血管疾病、整體死亡率、認知功能退化，以及生活品質變差。
- 慢性腎臟病患者貧血，治療以紅血球生成素(EPO)及鐵劑補充為主。
- 除了因為飲食攝入不夠、腸胃道流失、或透析過程造成血液流失等，會造成絕對鐵質缺乏外，因長期處於慢性發炎，細胞激素會刺激hepcidin的分泌，結果導致功能性鐵質利用不良。

開始透析治療時的血色素

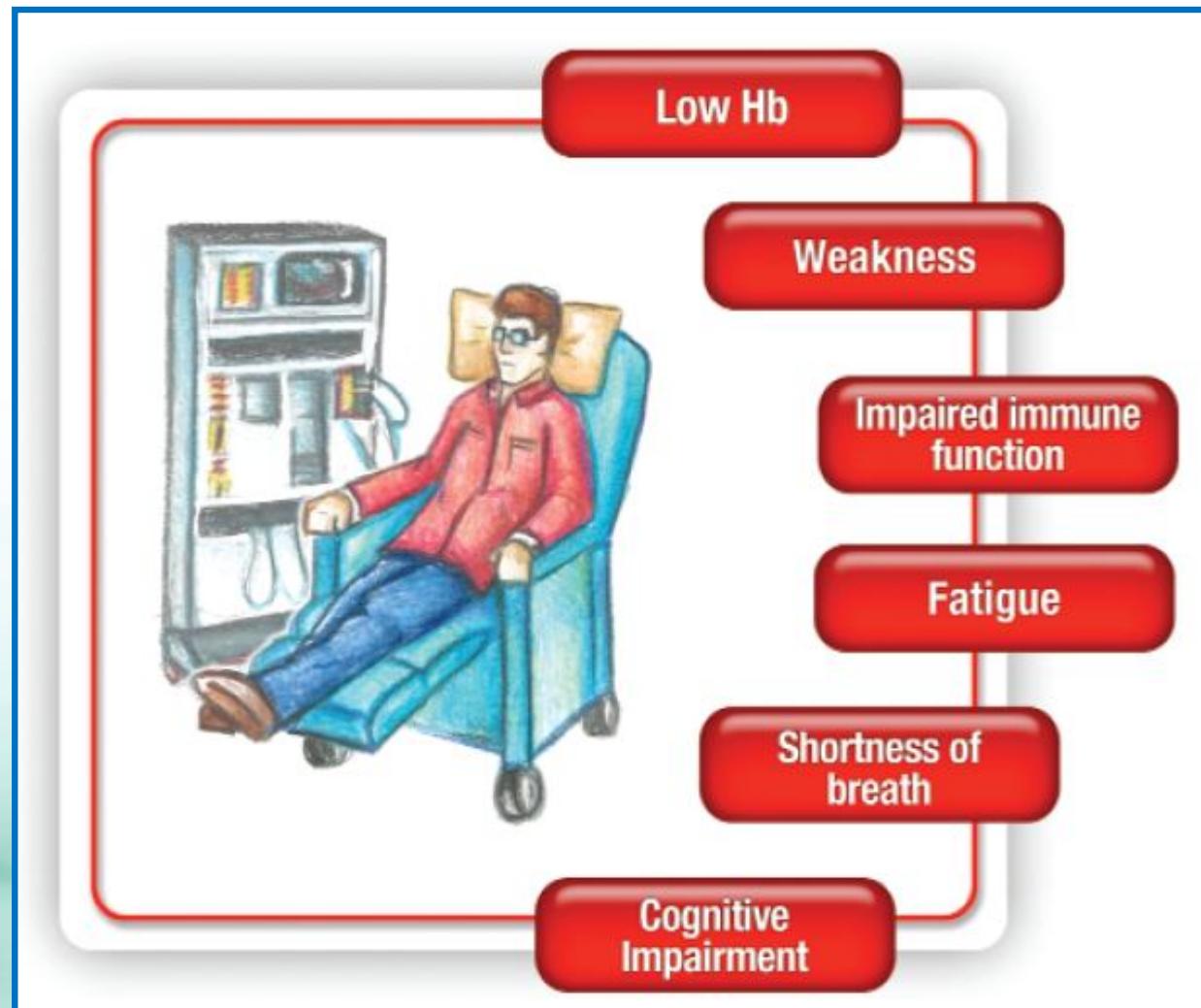


NDT 2002; 17(Suppl 1):13-18

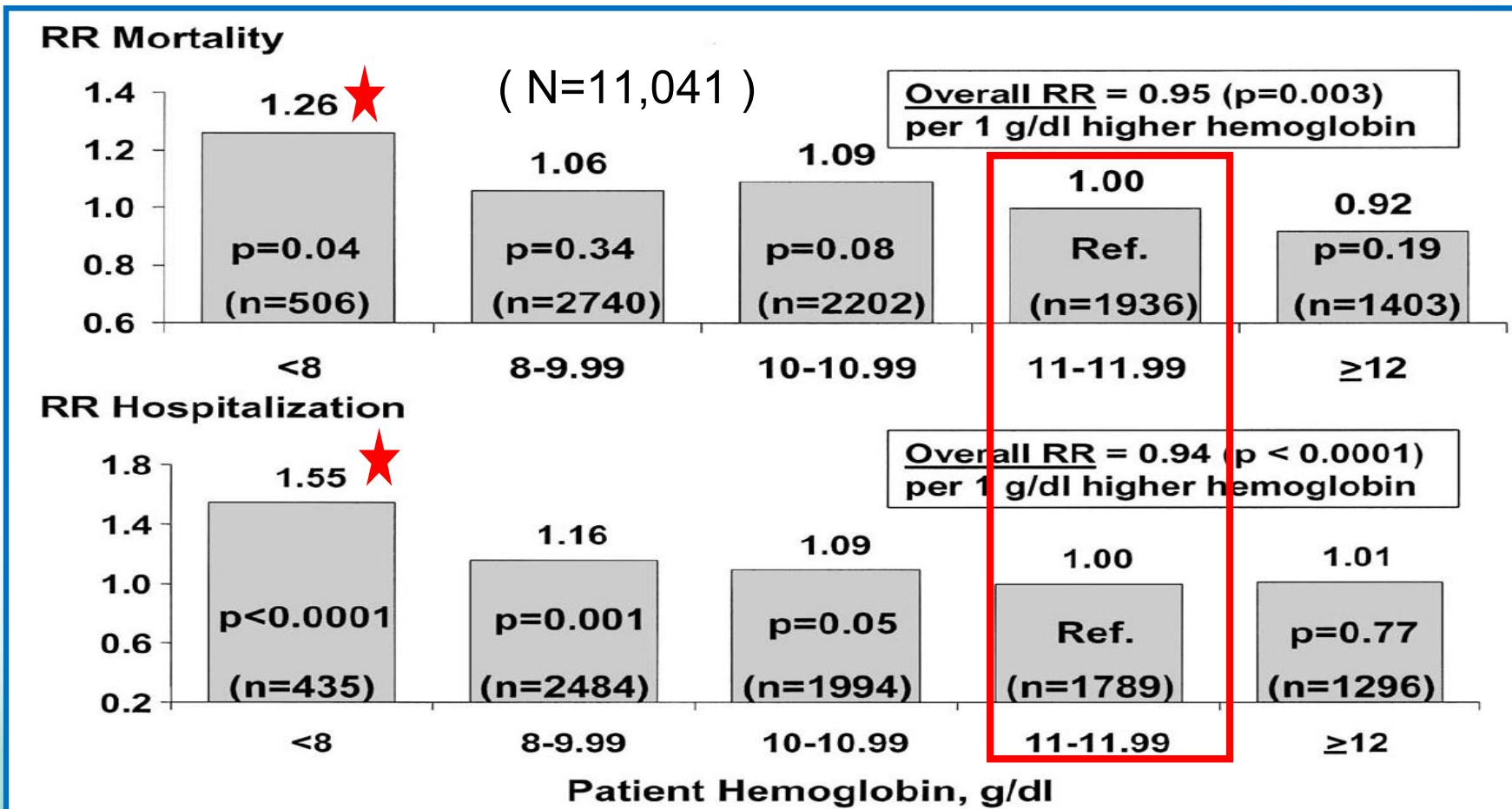
■ PRESAM ($n=4,020$)

開始透析治療時，有84%的患者血色素<10g/dL

貧血的症狀



血色素與透析患者死亡率、住院率的關係



平均血色素每降1g/dL，則
死亡率增加5%
住院率增加6%

AJKD 2004; 44: 94-111

評估貧血以Hb, HCT, 何者較恰當？

- 實驗室檢驗HCT(血比容)的變化較大。
- 血液樣品放置過久，HCT較容易產生誤差
- 所以用Hb(血色素)評估較恰當。
- 大略而言：

Hb	10	11	12
HCT	30	33	36

貧血的鑑別診斷

Hb<13 g/dl in men, <12 g/dl in women (no dehydration)

Diagnosis	MCV <78 fl < 80	MCV 78-100 fl 80-100	MCV >100 fl
Etiologies	<p>Iron deficiency anemia (IDA) ★</p> <p>Thalassemia: β-thalassemia, mediterranean origin α-thalassemia, African origin</p> <p>Rare causes: chronic disease sideroblastic anemia lead intoxication</p>	<p>Acute inflammation (AI) Chronic disease (ACD): chronic inflammation chronic kidney disease (CKD)</p> <p>Severe renal failure (RF): GFR<30 ml/min</p> <p>Mixed deficiencies</p> <p>Rare causes: drugs aplastic anemia leukemia</p>	<p>Folate deficiency Vit. B12 deficiency Myelodysplastic syndrome (MDS) ★</p> <p>Hypothyroidism Liver disease, alcohol</p> <p>Rare causes: drugs high reticulocytosis ★</p>
Workup	<p>Iron, transferrin, ferritin</p> <p>Complete GI investigation for IDA HbF, HbA1, Electrophoresis for Thal</p>	<p>Workup and treatment of underlying disease in AI and ACD</p> <p>Workup for intrinsic CKD and RF</p> <p>Ferritin, (serumTfR), folate, B12 levels</p> <p>Review medication</p>	<p>Folate, B12 levels (homocysteine, methylmalonic acid)</p> <p>Bone marrow (exclude 5q-)</p> <p>TSH, FT4</p> <p>Liver enzymes, CT scan</p> <p>Review medication</p>
Treatment	<p>Treat cause of IDA and supplement with iron</p>	<p>Treat underlying disease for AI and ACD</p> <p>EPO for irreversible RF</p>	<p>Vit. B12 and folate supplements</p> <p>Lenalidomide for 5q- L-thyroxine</p>

透析患者貧血的原因

1. 紅血球生成不足：EPO製造不足。
2. 紅血球壽命縮短：只剩70-80天（正常120天）

血液幫浦滾輪咬合不當

脾腫大、加速紅血球破壞

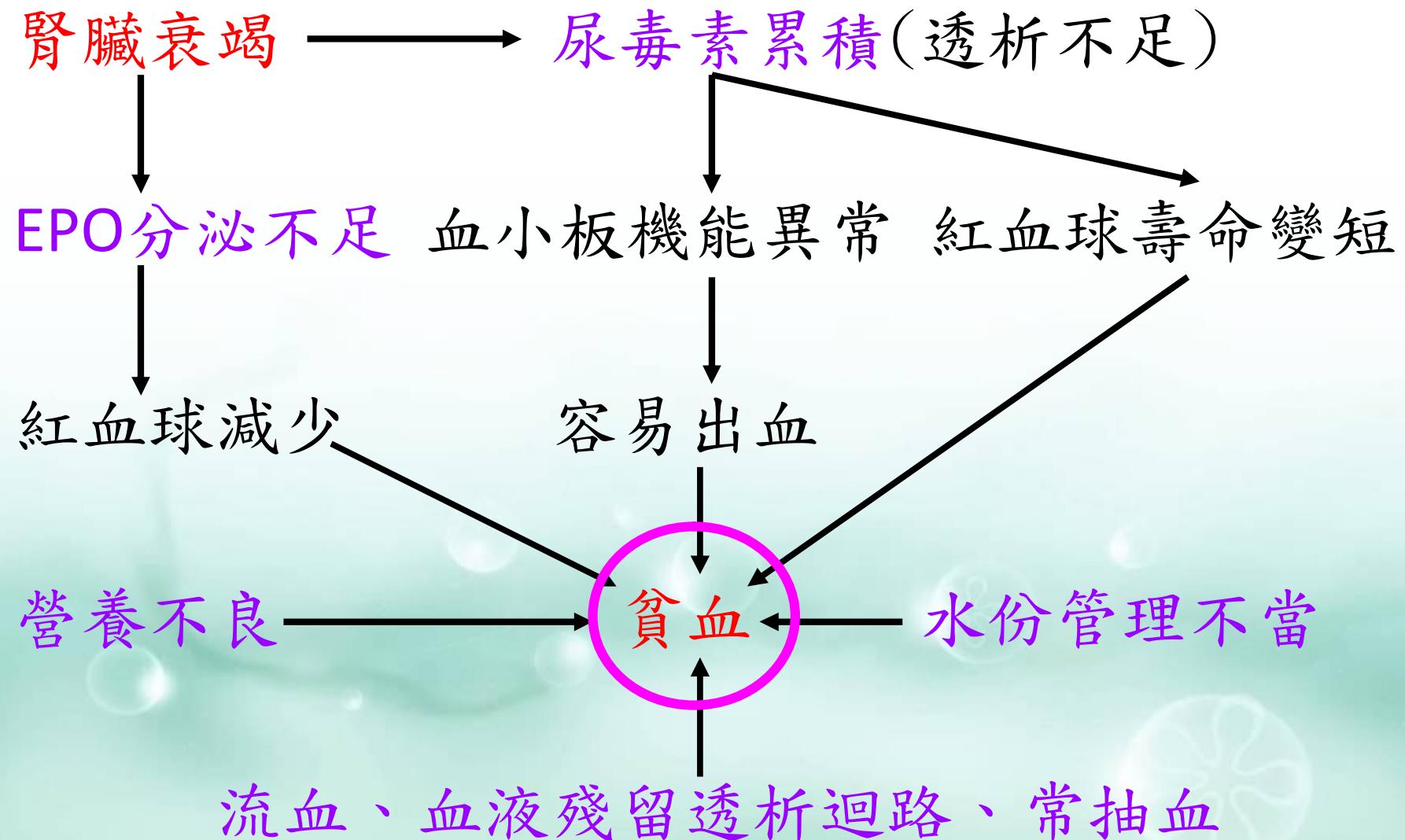
鐵質缺乏、葉酸/維生素B12缺乏。

3. 其他相關性因素：

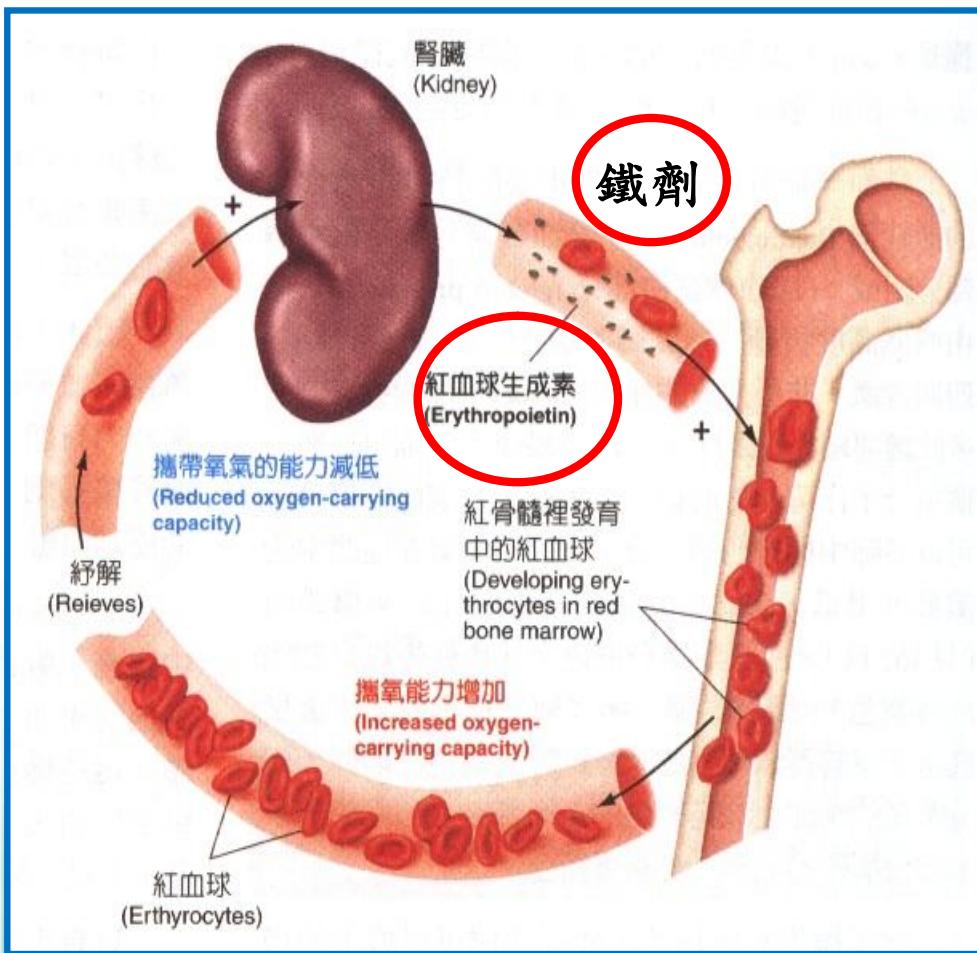
尿素、副甲狀腺素過高

鋁中毒、消化道出血。

透析患者貧血的機轉



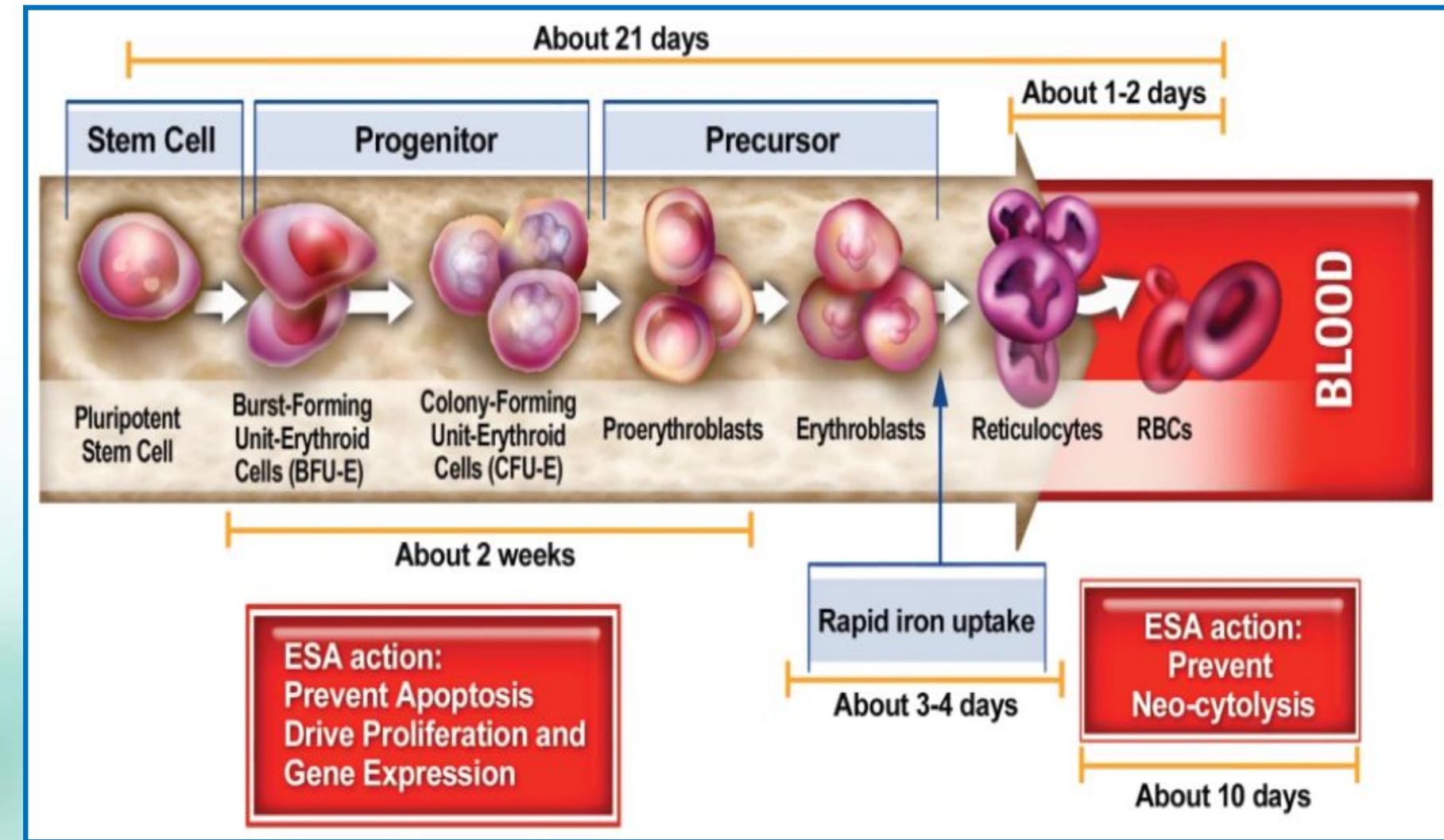
紅血球生成的機轉



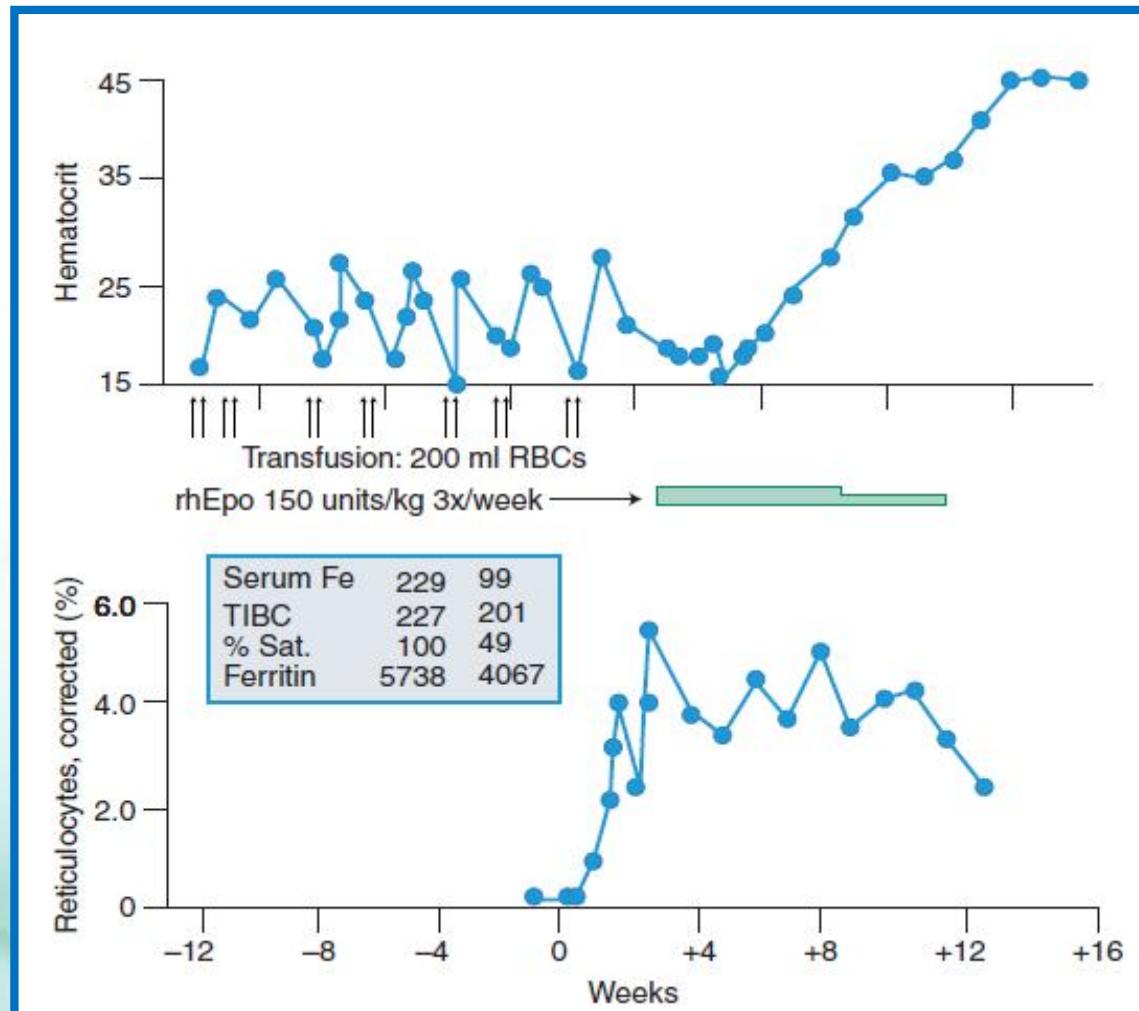
Cell Stages	Cell Morphology	Endogenous Factors and Herbal Extracts Influencing Erythropoisis
Hemopoietic stem cell	○	↔ JTT, ⁴⁹ HIM-I ⁴⁷
BFU-E	★	↔ IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, G-CSF, GM-CSF, SCF, SWT, ⁵⁵ <i>Cervus elaphus</i> , ³⁵ <i>Lentinula edodes</i> ³⁹
CFU-E	★	↔ EPO (↔ BJBDF, ⁴⁰ DBT, ⁴² SHD ⁵³), Folate, Vitamin B ₁₂ , SWT, ⁵⁵ NYT, ⁴¹ SMI ⁵⁶
Erythroblast	★	↔ EPO (↔ BJBDF, ⁴⁰ DBT, ⁴² SHD ⁵³)
Reticulocyte	★	↔ EPO (↔ BJBDF, ⁴⁰ DBT, ⁴² SHD ⁵³), Transferrin, Ferritin
Erythrocyte	○	↔ Ferritin

紅血球的生成需要EPO及鐵兩大原料

血液生成與紅血球生成素

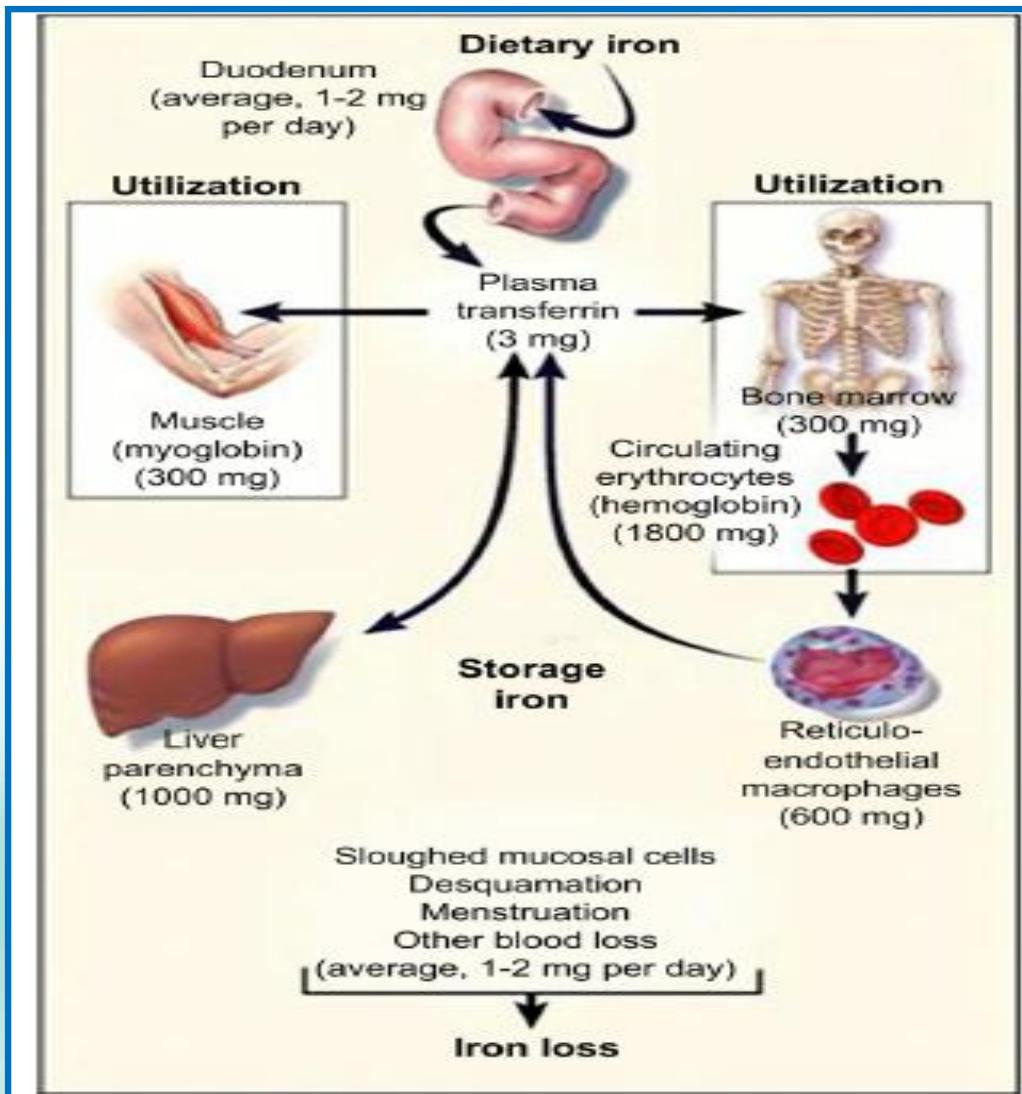


無腎患者對EPO治療的反應



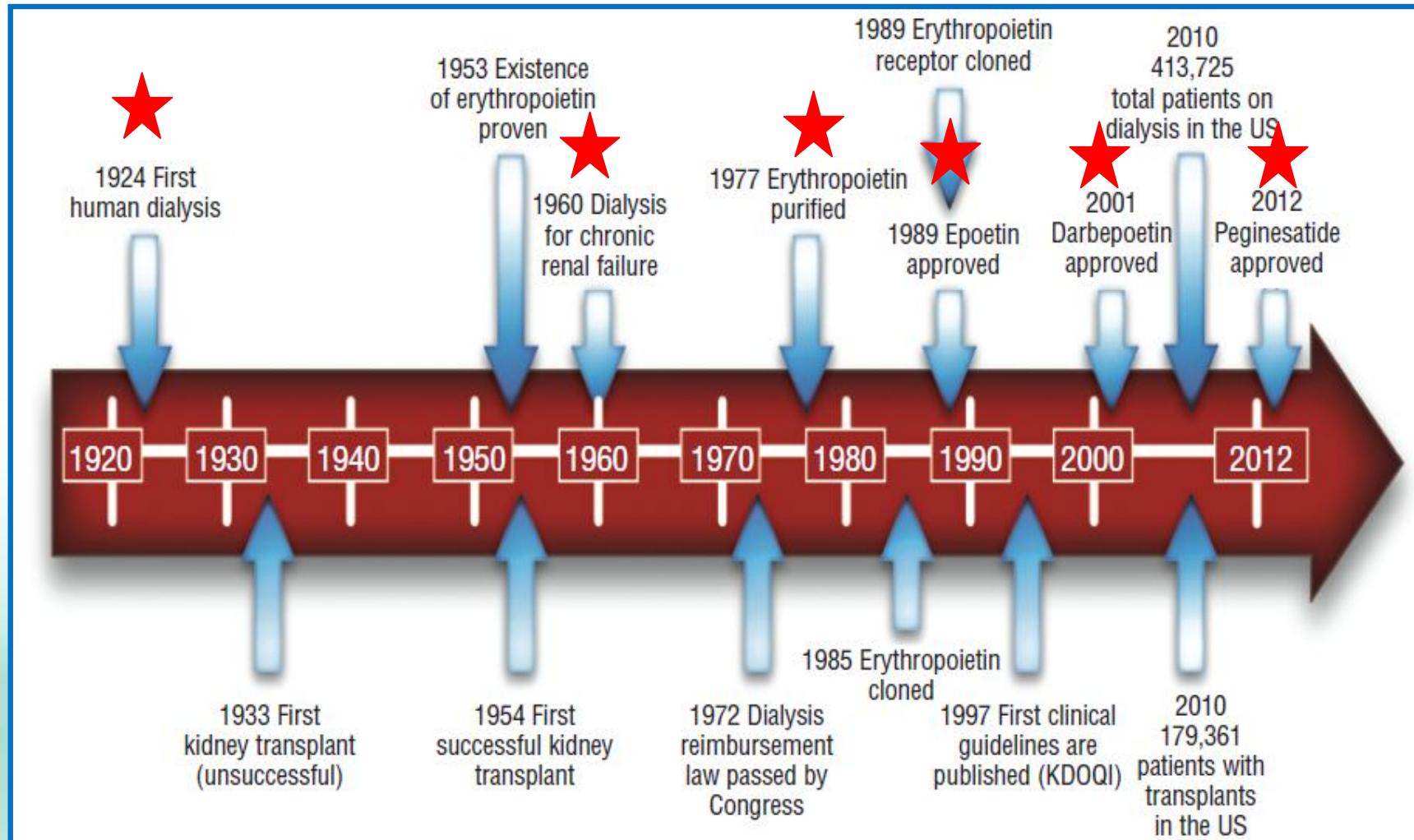
Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:a011619

鐵質在體內的分布



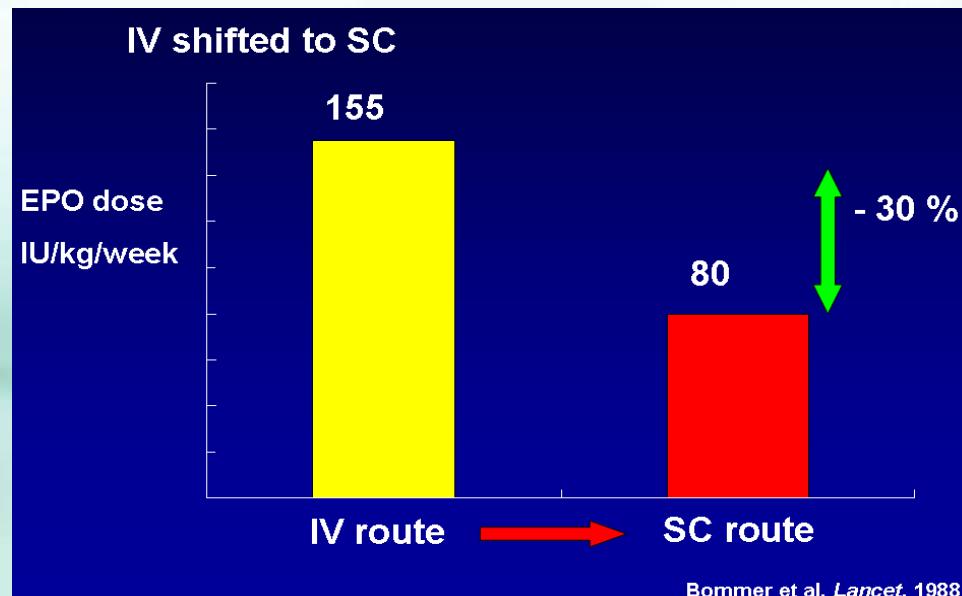
Ferritin: 儲鐵蛋白
Transferrin: 運鐵蛋白

透析治療與紅血球生成素發展史

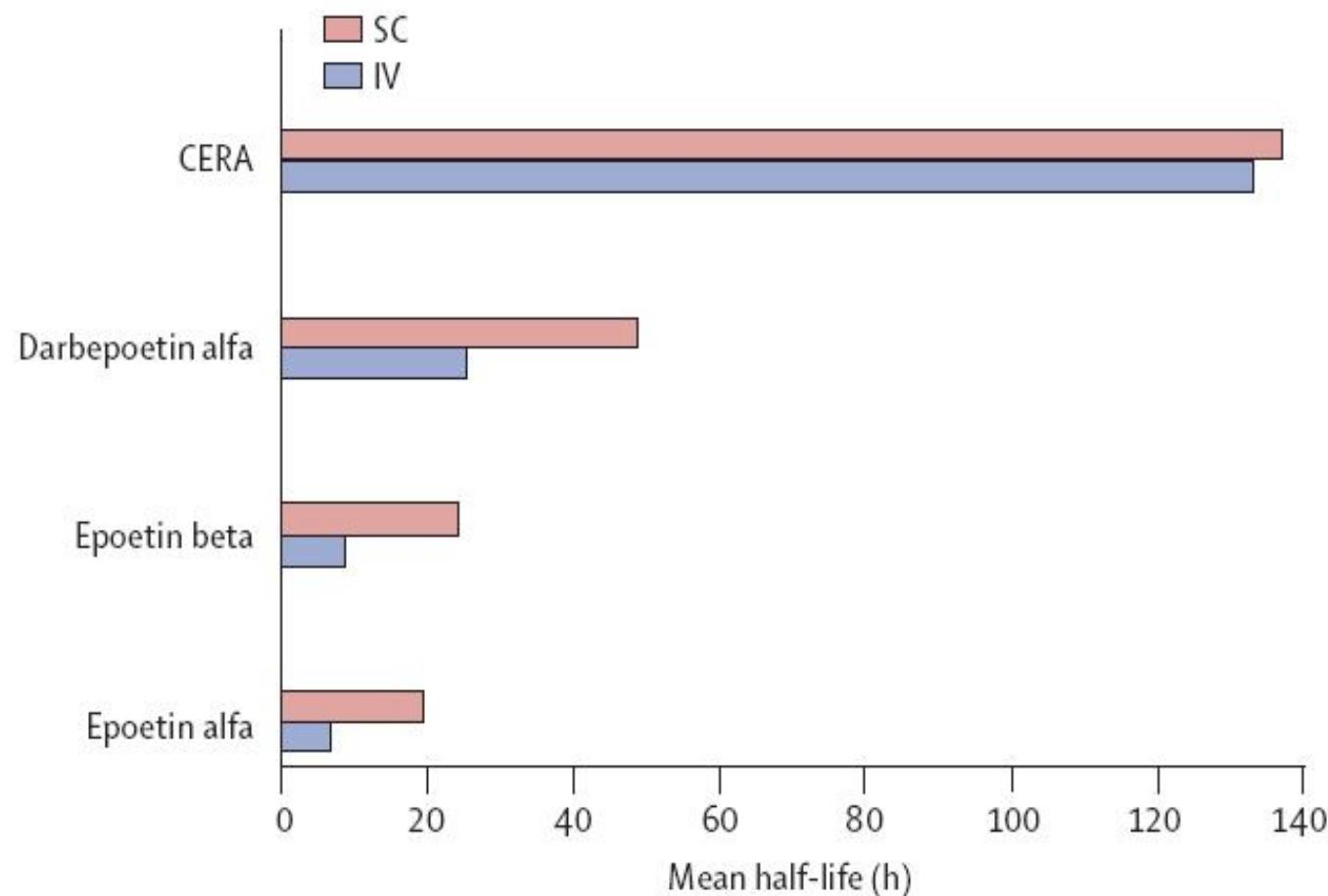


紅血球生成素(EPO)的治療

1. EPO的半衰期: 皮下注射約24小時
靜脈注射約4-9小時
2. 皮下注射比靜脈注射可減少30%劑量
3. 皮下注射有時會引起抗體反應，惡化貧血
4. 開始使用EPO治療的劑量，約每週每公斤
80-120單位(約每週每人6,000單位)



各種紅血球生成素的半衰期



Lancet 2006; 368: 947-953

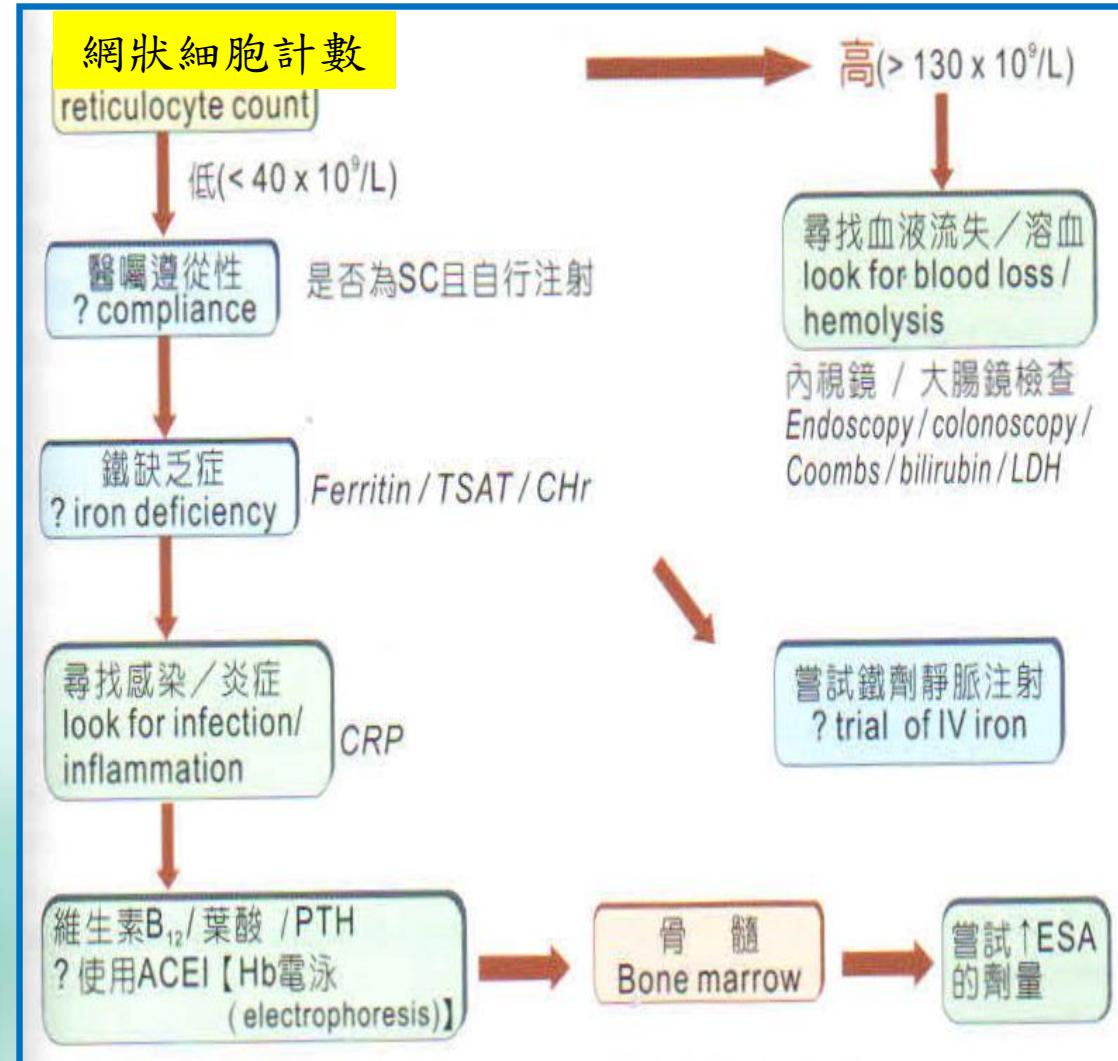
慢性腎病貧血的逐步處理法

- 排除其他原因引起的貧血,尤其是當eGFR>60ml/min時
- 排除和治療缺鐵,(如有必要)可給與鐵劑靜脈注射
- 開始ESA療法:
 - EPO每週2-3次,每次2000單位;或每週6000單位
 - Darbepoietin alfa每週30ug;或每2週60-75ug
 - CERA每2週30-50ug;或每月75ug
- 每2-4週監測Hb
- 若使用4週, Hb的反應<1g/dl,且Hb仍低於目標值, 則ESA的劑量增加50%
- 若2個月後仍無反應, 則應尋找EPO抗性的原因
- 約每3個月監測鐵的狀態(Ferritin, TSAT), 且必要時要補充之

EPO治療反應不良的原因

常見因素	不常見因素
劑量不足	紅血球壽命減少（溶血或脾臟腫大）
缺鐵性貧血	副甲狀腺素過高及骨髓纖維化
感染/發炎	地中海型貧血、骨髓性疾病
慢性失血	葉酸/維他命B12缺乏
營養不良	白蛋白或Carnitine缺乏 癌症、鋁中毒、某些降血壓藥物

紅血球生成素反應不佳的診斷流程

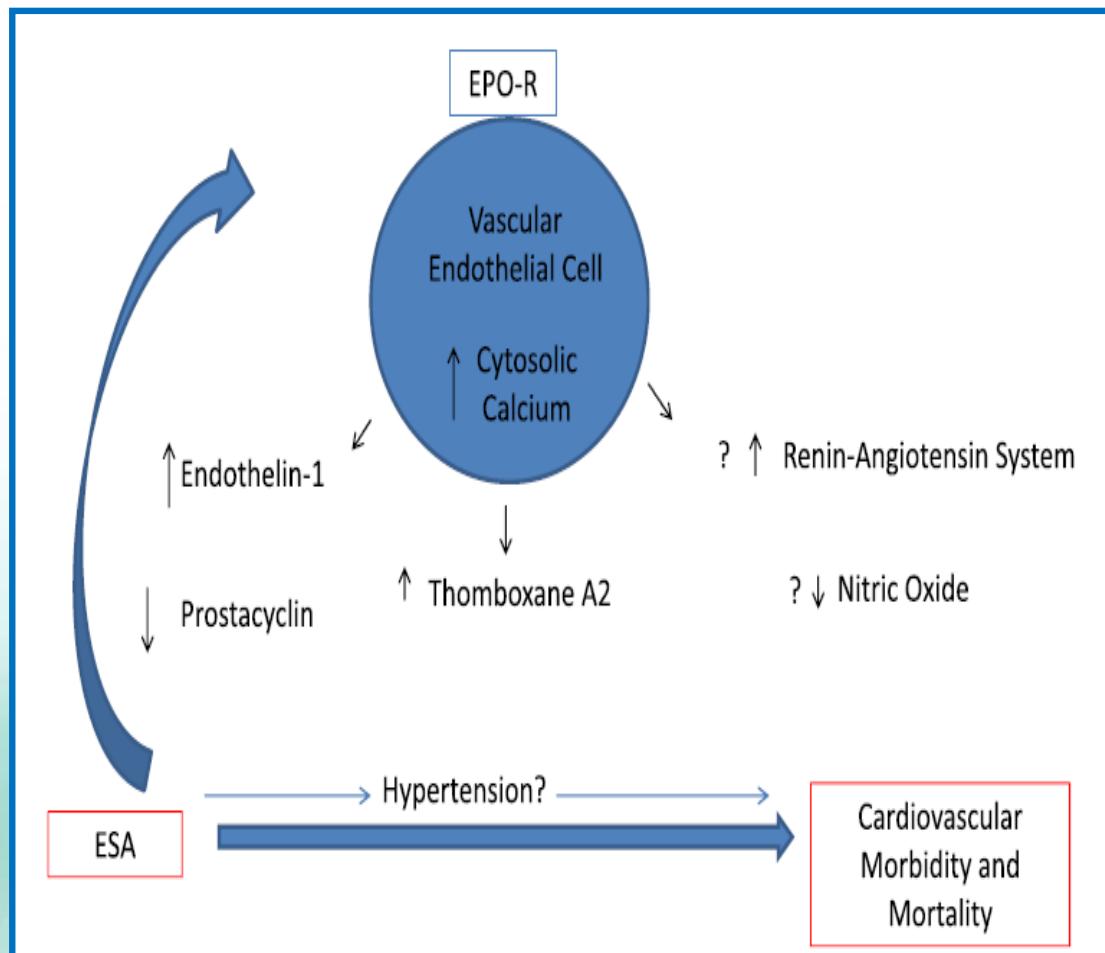


- 單純計數網狀紅血球比例在臨牀上較不具參考意義。需搭配網狀紅血球生產指標(Reticulocyte Production Index)才能對造血機能做出正確的判斷。
- 臨牀上RPI上升可能與慢性溶血、近期大量出血和貧血治療後的反應有關。
- RPI降低則表示骨髓造血機能低下，如：再生不良性貧血、惡性貧血或嚴重缺鐵性貧血。或者是紅血球造血失效，如：維他命B12和葉酸缺乏。

EPO 造成純紅血球生成不良(PRCA)的診斷

主要特徵	治療至少數週以上(平均6-18個月) 嚴重貧血 網狀細胞小於 $10000/\text{mm}^2$ 白血球和血小板數目不變
次要特徵	皮膚或全身性過敏反應
確定診斷	骨髓檢查:正常的細胞分化 且紅血球母細胞 $<5\%$ 血清檢查:出現抗EPO抗體

慢性腎臟病患紅血球生成素治療 與高血壓



- Approximately 20-30% IV EPO for anemia of CKD.
- ↑ DBP \geq 10mmHg
- Risk factors:
 - IV vs SC
 - HD vs PD, ND
 - Family Hx of HTN
 - High Hb target
 - High ESA dose

鐵劑治療貧血的角色

1. 腎性貧血中約25-30%的人有缺鐵現象。
2. 鐵質和EPO均是製造血紅素的原料，
兩者缺一不可。
3. 當鐵質補充足夠時，可減少EPO使用量。
4. 缺鐵時，常見儲鐵蛋白(Ferritin)含量下降且
運鐵蛋白飽和度(TSAT)下降。

鐵劑治療貧血的角色

1. 口服鐵劑受腸道吸收影響。
2. 每天應服用兩顆，在飯前一小時或飯後兩小時服用。
3. 靜脈注射鐵劑效果較好。
4. 為矯正缺鐵性貧血所需的鐵約500-1000毫克左右。
5. 補充一個療程以1000毫克為原則。

“皮膚變黑”是鐵劑害的嗎？



透析患者皮膚變黑的原因

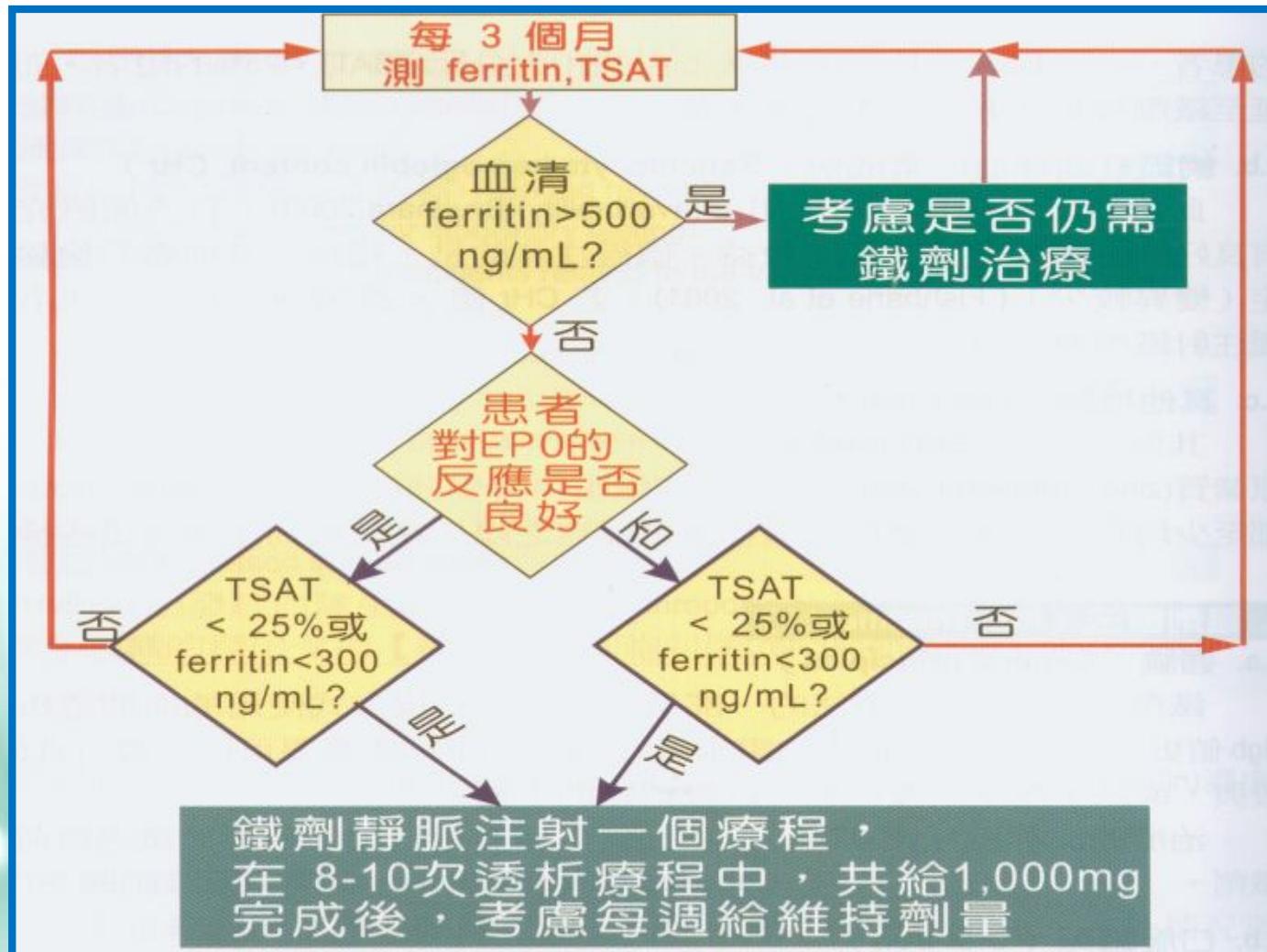
- 應考慮：

1. 尿色素沉著
2. 鐵沉著
3. 黑色素沉著
4. 曬太陽

- 常見原因：

1. 透析量不足
2. 飲食不良引起貧血
3. 頻繁輸血
4. 大量鐵劑補充

鐵劑靜脈注射療法的流程圖



各種鐵製劑的特點與使用注意事項

Iron product generic name (brand name)	Year of U.S. FDA approval	Molecular weight in kilodaltons (kDa)	Maximum approved single dose, administration time	Common off-label maximal dose and administration time	Test dose?
Iron dextran, low molecular weight (INFeD)	1991	165	100 mg over >30 s	1000 mg or more i.v. over 4 h	Yes, 25 mg; monitor 15–30 min
Iron dextran, high molecular weight (Dexferrum)	1996	265	100 mg over >30 s	1000 mg or more i.v. over 4 h	Yes, 25 mg; monitor 15–30 min
Sodium ferric gluconate complex (Ferlecit, Nulecit)	1999	289–444	125 mg i.v. push over 10 min	250 mg i.v. over 15 min	No
Iron sucrose (Venofer)	2000	34–60	200 mg i.v. over 2–5 min ^a	300 mg i.v. over 1 h	No
Newer iron products					
Ferumoxytol (Feraheme)	2009	750 kDa	510 mg i.v., <1 min	Same dose as 15 min infusion	No
Ferric carboxymaltose (Injectafer in USA; Ferinject in Europe)	2013	150	750 mg slow push or infusion over 15 min	None	No
Iron isomaltoside (Monofer in Europe; not approved in USA)	Europe only, 2009, not submitted for U.S. approval	150	20 mg/kg over 30–60 min	None	No

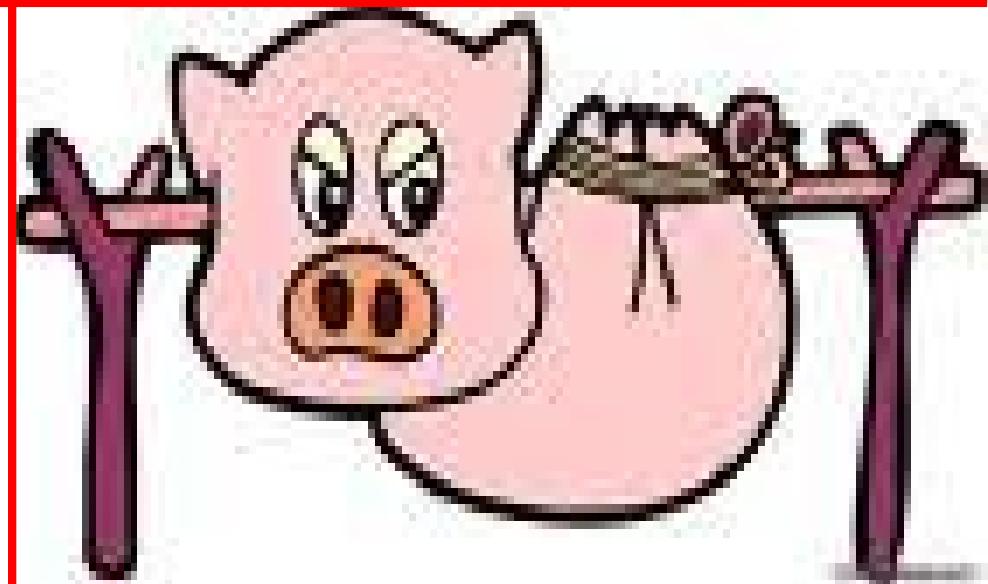
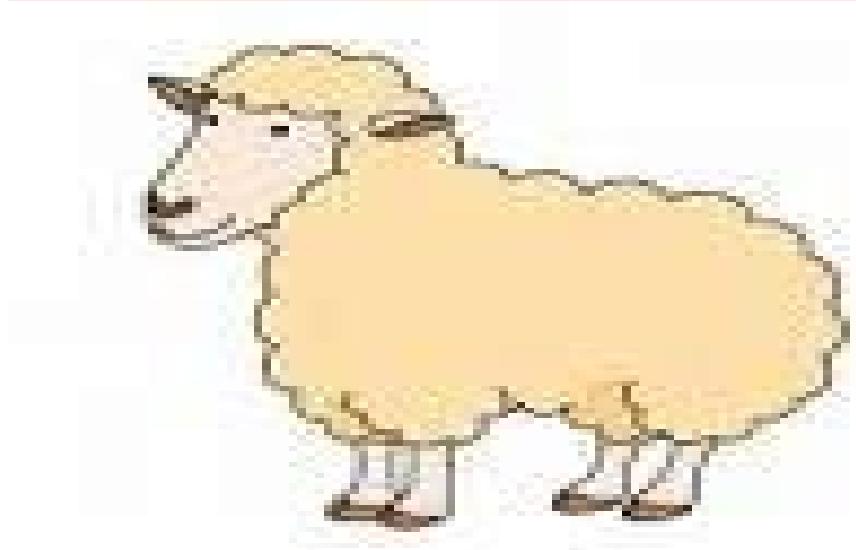
補血的中藥製劑

Single Extract	Multiple Extracts	Mechanism of Action for Erythropoiesis
<i>A acutiloba</i>	Ninjinyoito	<i>A acutiloba</i> : Activated immature erythroid cells, in part, by suppressing IFN- γ secretion. ³³ Ninjinyoito: Stimulated erythroid progenitor cell differentiation; enhanced the number of CFU-E. ⁴¹
<i>A sinensis</i>	Danggui-buxue-tang	Induced mRNA and protein expression of erythropoietin. ⁴²
	Si-wu-tang	Enhanced CFU-E, BFU-E. ⁵⁵
	Juzen-taiho-to	Enhanced hematopoietic stem cell proliferation. ⁴⁹
<i>A gigas</i>	HIM-I	Promoted the growth of bone marrow stem cells. ⁴⁷
	Danggui-buxue-tang	Induced mRNA and protein expression of erythropoietin. ⁴²
	Juzen-taiho-to	Enhanced hematopoietic stem cell proliferation. ⁴⁹
<i>A membranaceus</i>	Ninjinyoito	Stimulated erythroid progenitor cell differentiation; enhanced the number of CFU-E. ⁴¹
	Bojungbangdocktang	Enhanced the production of hematopoietic cytokines IL-3, SCF, GM-CSF, TPO, and EPO. ⁴⁰
<i>A lanceae</i>	Juzen-taiho-to	Enhanced hematopoietic stem cell proliferation. ⁴⁹
<i>A ovata</i>	Ninjinyoito	Stimulated erythroid progenitor cell differentiation; enhanced the number of CFU-E. ⁴¹
<i>A japonica</i>	Bojungbangdocktang	Enhanced the production of hematopoietic cytokines IL-3, SCF, GM-CSF, TPO, and EPO. ⁴⁰
<i>B falcatum</i>	Saikokeishikankyo	Prevented erythrocytopenia and leukocytopenia caused by 5-FU. ⁴¹ Need to clarify mechanism of action.
<i>C elaphus</i>		Deer antler: Increased the BFU-E. ³⁵
<i>Rhizoma Chuanxiong</i>	Si-wu-tang	Enhanced CFU-E, BFU-E. ⁵⁵
	Juzen-taiho-to	Enhanced hematopoietic stem cell proliferation. ⁴⁹
<i>C cassia</i>	Saikokeishikankyo	Prevented erythrocytopenia and leukocytopenia caused by 5-FU. ⁴¹ Need to clarify mechanism of action.
	Ninjinyoito	Stimulated erythroid progenitor cell differentiation; enhanced the number of CFU-E. ⁴¹
<i>C officinale</i>	Juzen-taiho-to	Enhanced hematopoietic stem cell proliferation. ⁴⁹
	HIM-I	Promoted the growth of bone marrow stem cells. ⁴⁷
<i>C unshiu</i>	Ninjinyoito	Stimulated erythroid progenitor cell differentiation; enhanced the number of CFU-E. ⁴¹

補血的食物



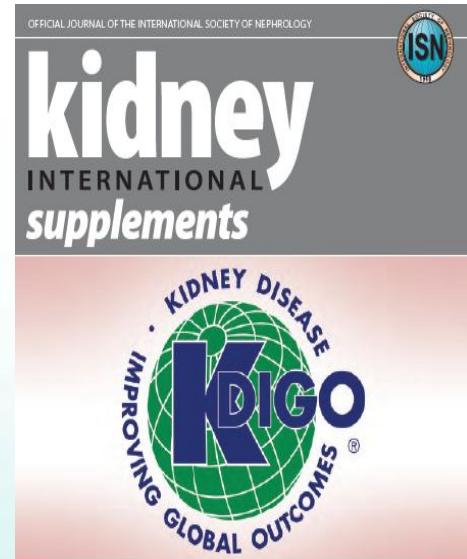
補血的肉類



2012 KDIGO

慢性腎臟病患貧血治療指南

1. CKD 患者貧血的診斷與評估
2. 鐵劑治療貧血
3. ESA和其他治療貧血
4. 輸血治療貧血



Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very Low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.

貧血的檢測和診斷

- 貧血檢測的頻率：

1.1.1: 對於**CKD患者無貧血**，測量血色素(Hb):

- CKD 3患者每年至少一次
- CKD4-5 非透析患者每年至少兩次
- CKD5 HD和CKD5 PD患者至少每3個月一次

1.1.2: 對於**CKD貧血患者**，尚未使用ESA治療，測量

Hb:

- CKD3-5非透析和CKD5 PD患者至少每3個月一次
- CKD5 HD患者至少每月一次。

貧血的檢測和診斷

- 貧血的診斷：

1.2.1：成人CKD患者貧血的診斷(未分級)：

男性Hb<13 g/dl

女性Hb<12 g/dl

1.2.2：兒童CKD患者貧血的診斷：

0.5-5歲 Hb<11 g/dl

5-12歲 Hb<11.5 g/dl

12-15歲 Hb<12 g/dl

貧血的檢測和診斷

- 貧血的評估：

1.3：在CKD合併貧血的患者，使用以下初始評估：

- 全套血計數（CBC），包括Hb濃度，紅血球指數，白細胞計數，和血小板計數
- 絶對網狀紅血球計數(Absolute reticulocyte count)
- 血清鐵蛋白 (Ferritin)
- 血清轉鐵蛋白飽和度 (TSAT)
- 血清維生素B12和葉酸值

貧血的鐵劑治療

2.1.1：當處方鐵劑治療，應平衡以下效益，如避免或盡量減少輸血，ESA治療和貧血相關的症狀對患者的傷害（例如，過敏性休克和急性過敏反應，未知的長期風險等）

2.1.2：對於成年CKD患者貧血，尚未使用鐵劑或ESA治療時，建議給予一療程的靜脈鐵劑治療（或CKD 非透析患者嘗試給予口服鐵劑治療1-3個月）(2C):

- 不必開始使用ESA，且可使Hb升高
- TSAT \leq 30%，且 Ferritin \leq 500 ng/ml

貧血的鐵劑治療

2.1.4：需要鐵劑補充的CKD非透析患者，選擇 鐵劑治療的方式，乃根據缺鐵的嚴重程度，靜脈通路情況，先前對口服或靜脈鐵劑治療反應，副作用，病人反應，和費用來決定(未分級)。

2.1.5: 隨後CKD患者鐵劑治療的指導，需根據：近期鐵劑治療後Hb的反應，持續的血液流失，鐵儲存狀態檢測(TSAT, Ferritin)，Hb濃度，ESA治療反應，和ESA治療劑量的變化趨勢，和患者的臨床情況來決定（未分級）。

貧血的鐵劑治療

2.1.6：合併貧血且未使用鐵劑或ESA治療的兒童CKD患者，當TSAT $\leq 20\%$ ，且Ferritin $\leq 100 \text{ ng/ml}$ 時，建議口服鐵劑(或CKD透析患者應用靜脈鐵劑)治療(1D)。

2.1.7：已接受ESA未接受鐵劑治療的所有兒童CKD患者，建議口服鐵劑(或CKD透析患者應用靜脈鐵劑)治療，以維持Ferritin $>100 \text{ ng/ml}$ (1D)。

鐵狀態評估

- 2.2.1：ESA治療時，至少每3個月評估鐵狀態 (TSAT, Ferritin)，包括決定已接受鐵劑治療的患者是否繼續使用鐵劑治療 (未分級)。
- 2.2.2: 需要更頻繁的監測鐵狀態(TSAT, Ferritin)，包括初始或增加ESA劑量，有體內血液流失現象，靜脈鐵劑治療後監測療效，其他鐵儲藏減少的情況 (未分級)。

鐵劑治療的注意事項

- 2.2.3: 初始靜脈給予Iron dextran注射(1B)，和非Iron dextran注射(2C)時，建議開始靜脈注射後應監測患者60分鐘，同時需配有復甦設備藥物和受過專業訓練的人員，可處理嚴重的不良反應。
- 2.4: 當患者合併急性系統性感染時，避免使用靜脈鐵劑治療(未分級)。

鐵劑注射需注意過敏反應

	Iron dextran	Iron gluconate	Iron sucrose
嚴重過敏反應	<1%	幾乎無	幾乎無
輕中度過敏反應	5-40%	<5%	<5%

Bailie GR, Johnson CA, and Mason NA parenteral iron products for anemia in end-stage renal disease: comparative considerations. Formulary 2000; 35:498-513

紅血球生成素（ESA）和其他製劑

- **ESA初始治療：**

3.1：建議在初始ESA治療前，應處理各種導致貧血的可改善原因，包括鐵缺乏和炎症反應（未分級）。

3.2: 在**初始和維持ESA治療時**，建議權衡利弊評估患者減少輸血和貧血相關症狀的潛在優勢和風險(例如:中風，血管通路喪失，高血壓 (1B))

3.3: 建議**CKD合併活動性惡性腫瘤患者**，使用ESA治療時應提高警覺，尤其是預測能被治癒的(1)惡性腫瘤病史(2)中風病史 (1B)。

ESA初始治療

3.4.1： $Hb \geq 10\text{ g/dl}$ 的成人非透析患者，不建議開始ESA治療 (2D)。

3.4.2： $Hb < 10\text{ g/dl}$ 的成人非透析患者，建議需根據患者Hb下降程度，先前對鐵劑治療的反應，輸血的風險，ESA治療的風險，和貧血合併症狀，個別化決定是否開始ESA治療 (2C)。

ESA初始治療

- 3.4.3: 成人透析患者，為避免Hb掉到9.0 g/dl以下，建議Hb在9.0-10.0 g/dl時開始使用ESA治療 (2B)。
- 3.4.4: 某些個別患者其Hb高於10.0 g/dl時能改善生活品質，可考慮Hb>10.0 g/dl時開始ESA治療 (未分級)。
- 3.4.5: 所有CKD兒童患者，建議根據患者情況選擇ESA初始治療的Hb濃度，包括考慮其潛在的優勢和風險(例如: 改善生活品質，入學，避免輸血) (2D)。

ESA維持治療

3.5.1：總體來說，成人CKD患者不建議使用ESA治療，以維持Hb>11.5 g/dl (2C)。

3.5.2: 某些個別狀況下，可能需要使用ESA維持Hb>11.5 g/dl，來改善生活品質，且患者可接受其風險。

3.6: 所有成人患者不建議刻意應用ESA將Hb升高至13 g/dl (1A)。

3.7: 所有兒童CKD患者接受ESA治療，建議Hb濃度維持在11.0-12.0 g/dl 範圍內 (2D)。

ESA劑量

3.8.1: 建議根據患者Hb濃度，體重，和臨床情況，來決定ESA初始治療劑量(1D)。

3.8.2: 建議根據患者Hb濃度，Hb濃度改變速度，目前ESA劑量，和臨床情況，來調整ESA劑量(1B)

3.8.3: 必須下調Hb濃度時，建議減少ESA劑量，而非停用ESA(2C)。

3.8.4: 以下情況需重新評估ESA劑量(未分級):

- 患者存在ESA相關副作用
- 患者存在急性或進展性疾病，可能導致ESA反應低下。

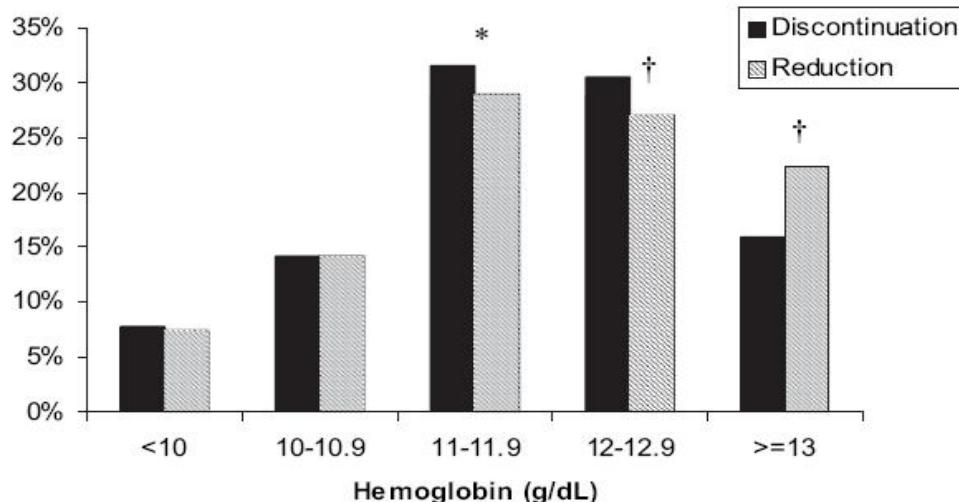
當血色素過高時，要減量或暫時停藥？

ABSTRACT

A 2006 change in Medicare policy allowed reimbursement for erythropoietin (EPO) in dialysis patients whose most recent hemoglobin exceeded 13 g/dl. We investigated the effects of a change in dosing algorithm. In hemodialysis patients who had been receiving EPO to achieve hemoglobin targets, discontinuation of EPO treatment was associated with a greater decrease in hemoglobin than reduction of dose. When hemoglobin reached 13 g/dl, discontinuing EPO treatment resulted in a mean decrease of 1.1 g/dl compared with a mean decrease of 0.6 g/dl when the dose was reduced. When hemoglobin was >=13 g/dl, discontinuing EPO treatment resulted in a mean decrease of 1.4 g/dl compared with a mean decrease of 0.8 g/dl when the dose was reduced. These findings suggest that discontinuation of EPO treatment is appropriate when hemoglobin reaches 13 g/dl in hemodialysis patients.

突然停藥，血色素降得快
減量使用，血色素較能維持

J Am Soc Nephrol 18: 3184–3191, 2007. doi: 10.1681/ASN.2007040477



ESA用法

- 3.9.1: 血液透析患者建議靜脈或皮下注射ESA (2C)。
- 3.9.2: CKD 非透析和腹膜透析患者建議皮下注射ESA (2C)。
- 3.10: 建議ESA治療的頻率，是基於CKD分期，治療策略，治療效果，患者耐受性和患者喜好的ESA類型來決定 (2C)。

ESA類型

3.11.1: 建議選擇ESA的類型，是基於權衡藥物動力學安全性，臨床療效，價格，和容易取得性來考量 (1D)。

3.11.2: 建議使用被獨立管理機構批准使用的ESA 製劑 (2D)。

各種紅血球生成素的半衰期與臨床使用

Erythropoiesis-stimulating agent	Half-life (h)		Frequency of administration	Efficacy
	IV	SC		
Short-acting epoetins	6–8	19–24	1–3 times wkly	SC > IV
Darbepoetin alfa	25	48	Every 1–4 wk	SC = IV
CERA	134	139	Every 2–4 wk	SC = IV
Peginesatide	~48	~48	Every 4 wk	SC = IV

ESA治療的監測頻率

- 3.12.1: **ESA治療初始階段，至少每月監測Hb濃度**
- 3.12.2: **CKD 非透析患者，ESA治療維持階段，至少每3個月監測Hb濃度(未分級)。**
- 3.12.3: **CKD 透析患者，ESA治療維持階段，至少每個月監測Hb濃度 (未分級)。**

初始ESA治療反應低下

3.13.1: 開始ESA治療後，若給予以體重基準的合理劑量ESA治療1個月後，Hb濃度增加，則歸為ESA初始反應低下(未分級)

3.13.2: 初始ESA反應低下的患者，建議避免反覆增加ESA劑量，超過根據體重計算的初始劑量2倍(2D)。

隨後ESA治療反應低下

3.14.1: 穩定劑量的ESA治療後，為維持穩定的Hb水平，需要兩次增加ESA劑量，且增加的劑量超過穩定劑量的50%，則歸為獲得性ESA反應低下(未分級)

3.14.2: 獲得性ESA反應低下，一旦狀況穩定，建議避免反覆增加ESA劑量超過穩定劑量的2倍 (2D)。

ESA反應低下的處理

3.15.1: 評估患者是初始性或獲得性ESA反應低下，且治療導致ESA反應低下的特殊原因(未分級)。

3.15.2: 紹正可治療因素後，仍然持續反應低下的患者，建議個體化方案治療，考慮相對風險和優勢(2D):

- Hb濃度的下降
- 繼續ESA治療
- 輸血治療

輔助治療

- 3.16.1: 不建議使用雄性激素作為輔助ESA治療 (1B)。
- 3.16.2: 不建議使用維生素C, D, E, 葉酸, L-carnitine, 和 Pentoxifylline作為輔助ESA治療 (2D)。

輸血治療

4.1.1: 處理慢性貧血時，建議在條件許可的情況下避免輸血，以減少輸血相關的風險 (1B)

4.1.2: 適合器官移植的患者，特別建議在條件許可情況下避免輸血，以減少同種致敏作用的風險 (1C)。

4.1.3: 處理慢性貧血時，以下狀況應考慮輸血好處大於風險：

- ✓ ESA 治療無效 (血紅蛋白病, 骨髓衰竭, ESA 抗性)
- ✓ ESA 使用風險大於好處

貧血的緊急處理

4.2：以下特殊狀況，當輸血的好處大於風險，則建議輸血：

- 需快速矯正貧血以穩定病患狀況，如：急性出血，不穩定性冠心症。
- 手術前需快速矯正血色素濃度。

什麼時候該輸血？

1. 基於急性出血

- >2000ml: 須快速輸血
- 1500-2000ml: 須輸血
- 800-1500ml: 視情況
- <750ml: 不須輸血

2. 基於血色素濃度

- 血色素<7g/dl: 須輸血
- 血色素7-10g/dl: 視情況
 - >65歲；心臟病；
肺病者維持>8 g/dl)
- 血色素>10g/dl :不須輸血

依血液流失量分類低血容性休克

	Class I	Class II	Class III	Class IV
Blood loss				
Percentage	< 15	15–30	30–40	> 40
Volume (ml)	750	800–1500	1500–2000	> 2000
Blood pressure				
Systolic	Unchanged	Normal	Reduced	Very low
Diastolic	Unchanged	Raised	Reduced	Very low unrecordable
Pulse (beats/min)	Slight tachycardia	100–120	120 (Thready)	> 120 (Very thready)
Capillary refill	Normal	Slow (> 2s)	Slow (> 2s)	Undetectable
Respiratory rate	Normal	Normal	Tachypnoea (> 20/min)	Tachypnoea (> 20/min)
Urinary flow rate (ml/h)	> 30	20–30	10–20	0–10
Extremities	Colour normal	Pale	Pale	Pale and cold
Complexion	Normal	Pale	Pale	Ashen
Mental state	Alert	Anxious or aggressive	Anxious, aggressive, or drowsy	Drowsy, confused, or unconscious

貧血治療的新發展

- 治療慢性腎臟病的貧血還有其他正進行臨床試驗中的藥物：
- 如 **peginesatide (HematideTM)** 直接刺激紅血球生成素的接受器。
- 缺氧誘發因子穩定劑(**hypoxia-inducible factor stabilizer**) 用來增加紅血球生成素的製造。
- **GATA-2 抑制劑或基因治療**，也都是直接刺激紅血球生成素基因轉譯。

Take home message

- 當GFR < 60 ml/min/1.73m² (CKD 第3期) ，會開始出現貧血，尤其在糖尿病的族群身上，貧血的盛行率更高。
- 慢性腎臟病的貧血和許多臨床的預後有關，包括住院、心血管疾病、整體死亡率、認知功能退化，以及生活品質變差。
- 慢性腎臟病患者貧血，治療以紅血球生成素(EPO) 及鐵劑補充為主，注意其他原因。
- 參考2012年KDIGO 治療準則。

謝謝您的聆聽

