

35.th ULUSAL NEFROLOJİ, HİPERTANSİYON,
DİYALİZ VE TRANSPLANTASYON KONGRESİ
NATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY,
HYPERTENSION, DIALYSIS AND TRANSPLANTATION

28.th ULUSAL BÖBREK HASTALIKLARI, DİYALİZ VE
TRANSPLANTASYON HEMŞİRELİĞİ KONGRESİ
NATIONAL CONGRESS OF KIDNEY DISEASES,
DIALYSIS AND TRANSPLANTATION NURSING



3 - 7 Ekim 2018 | **3 - 7 October 2018**
Titanic Deluxe Otel & Kongre Merkezi | Titanic Deluxe Hotel & Convention Center
Belek - ANTALYA

Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Yönetimi



Dr. Ekrem KARA

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Rize



Sunum Planı:

- **KBH'da anemi tanımı ve sıklığı**
- **Patofizyoloji**
- **Klinik**
- **Tanı**
- **Tedavi**

KBH'da Anemi:

WHO ve KDIGO kılavuzuna göre anemi tanımı:

- Erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda Hb < 13 gr/dl
- Premenapozal kadınlarda Hb < 12 gr/dl
- 1839'da Sir Robert Christison böbrek yetmezliğinde anemi geliştiğini bildirmiştir.
- Genel olarak GFH azaldıkça anemi insidansında ve şiddetinde kademeli artış oluyor.
 - 2 istisna hastalık var: DM ve PKBH

GFH – Hb ilişkisi:

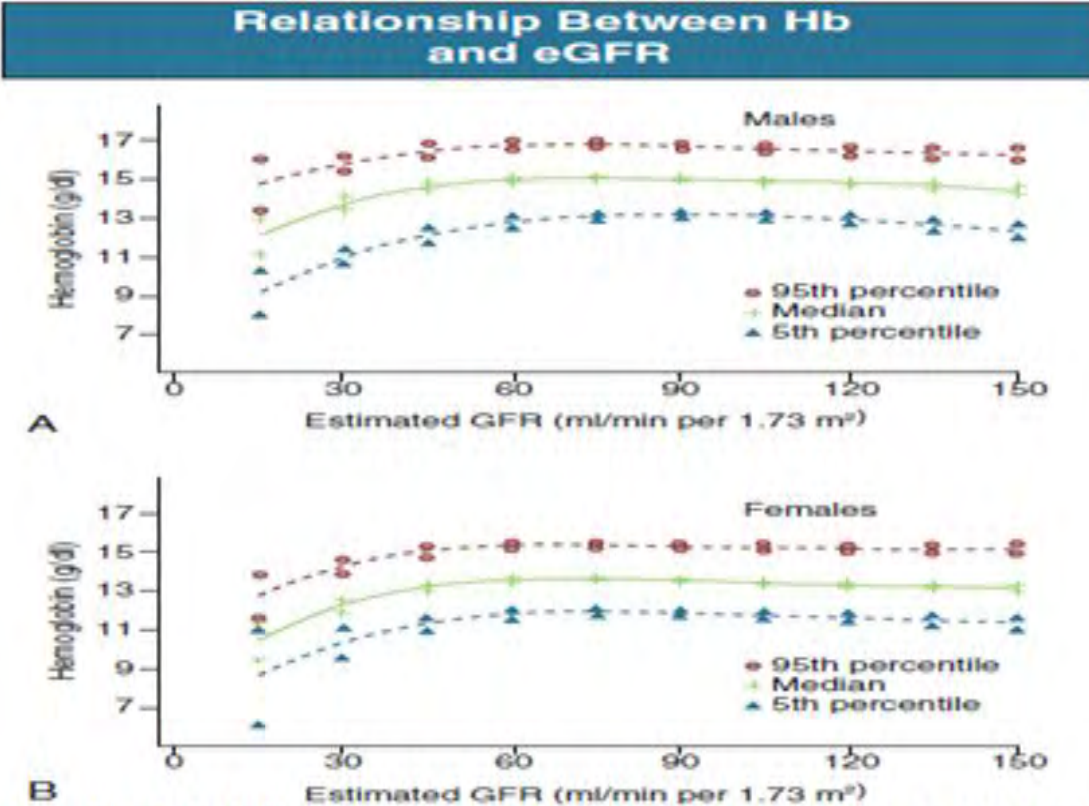


Figure 83-2 Relationship between hemoglobin (Hb) concentration and estimated glomerular filtration rate (eGFR). Data are from a cross-sectional survey of individuals randomly selected from the general U.S. population (Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]). Results and 95% confidence interval are shown for males (**A**) and females (**B**) at each estimated GFR interval. (From reference 11.)

- GFH azaldıkça Hb seviyeleri kademeli olarak azalıyor.
- NHANES verilerine göre GFH erkekte <75 ml/dk, kadında <45 ml/dk olunca Hb seviyeleri düşmeye başlıyor.
- GFR < 30 ml/dk altındaki hastaların %90'ı anemik (birçoğunda Hgb <10 g/dL)

Diyabetik nefropati'de anemi:

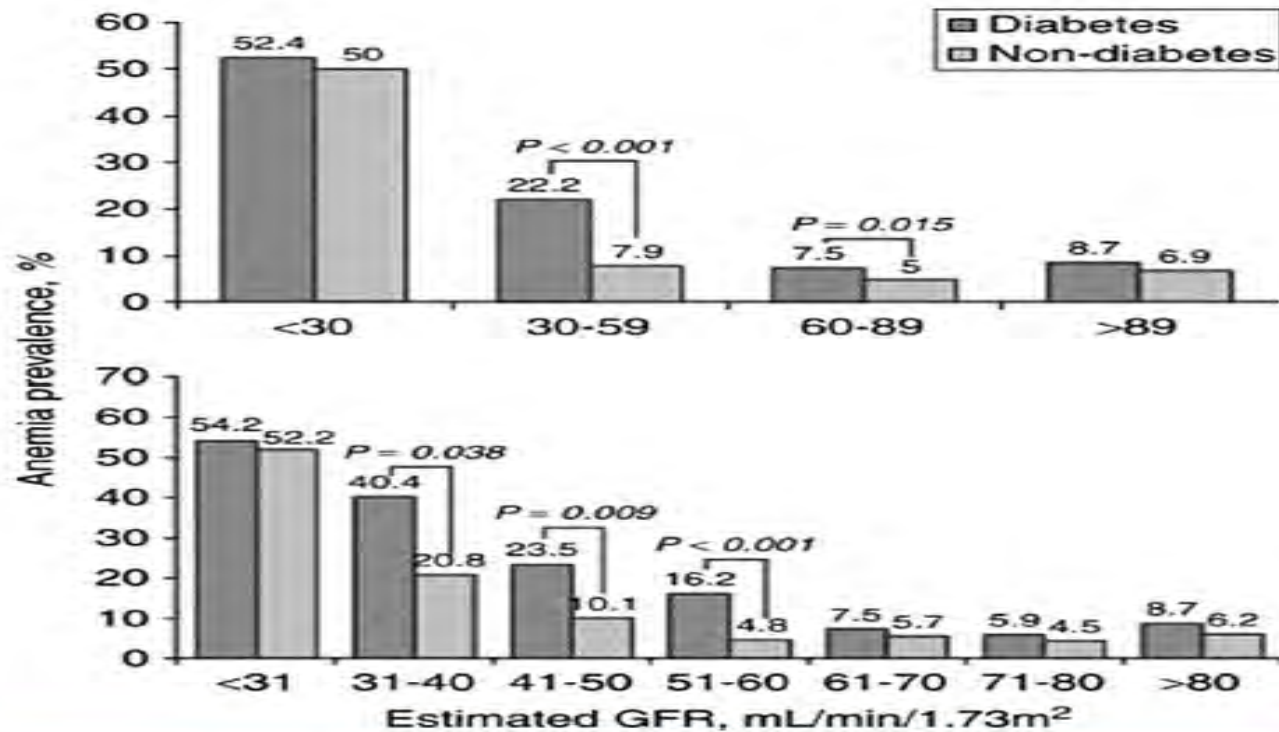


Figure 1. Prevalence of anemia (hemoglobin < 12 g/dL in men and <11 g/dL in women) in patients with or without diabetes. Abbreviation: GFR, glomerular filtration rate. Reproduced from El-Achkar et al (*Kidney Int.* 2015;67:1483-1488) with permission of the copyright holder (International Society of Nephrology).

Non-diyabetik hastalara kıyasla
diyabetik nefropatili hastalarda
daha erken evrelerde başlayan -
daha derin anemi (+)

TND Registry 2016:

TABLO 9. 2016 yılı içinde ilk RRT olarak HD'e başlayan insidan hastaların diyalize başlangıç sırasındaki laboratuvar bulgularına göre dağılımı.

TABLE 9. Distribution of incident HD patients according to the initial laboratory data in 2016.

	%	%	%	%	Toplam Total
	<4.0 mg/dL	4.0-5.9 mg/dL	6.0-9.9 mg/dL	≥10.0 mg/dL	
Serum kreatinin / Serum creatinine	16.43	38.56	38.84	6.17	8.954
	<3.5 gr/dL	3.5-3.9 gr/dL	4.0-4.4 gr/dL	≥4.5 gr/dL	
Serum albümin / Serum albumin	42.09	38.35	16.41	3.15	8.954
	<3.5 mmol/L	3.5-5.4 mmol/L	5.5-7.4 mmol/L	≥7.5 mmol/L	
Serum potasyum / Serum potassium	5.44	80.15	13.56	0.85	8.954
	<8.5 mg/dL	8.5-9.9 mg/dL	10.0-11.9 mg/dL	≥12.0 mg/dL	
Serum kalsiyum / Serum calcium	52.43	43.94	3.06	0.57	8.954
	<3.5 mg/dL	3.5-5.4 mg/dL	5.5-7.4 mg/dL	≥7.5 mg/dL	
Serum fosfor / Serum phosphorus	18.41	54.95	22.06	4.58	8.954
	<8.0 gr/dL	8.0-9.9 gr/dL	10.0-11.9 gr/dL	≥12.0 gr/dL	
Hemoglobin / Hemoglobin	12.32	48.46	32.45	6.77	8.954

Patofizyoloji:

1. **Rölatif eritropoeitin eksikliği (en önemli sebep)**

2. Üremik toksinler eritropoezi inhibe eder.

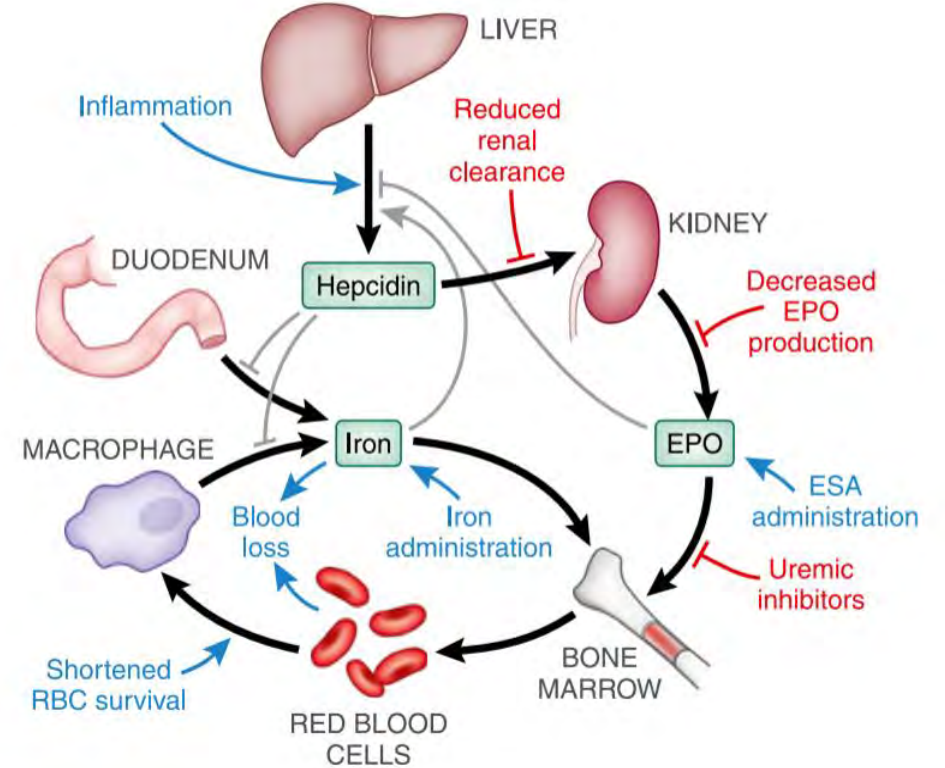
3. Eritrosit ömrü kısalmıştır.

4. Eritrosit üretimi azalmıştır.

5. Kronik hastalık anemisi.

6. **Kronik inflamasyon → HEPsİDİN artışı →**

demirin emilim ve kullanımının blokajı



Etyoloji:

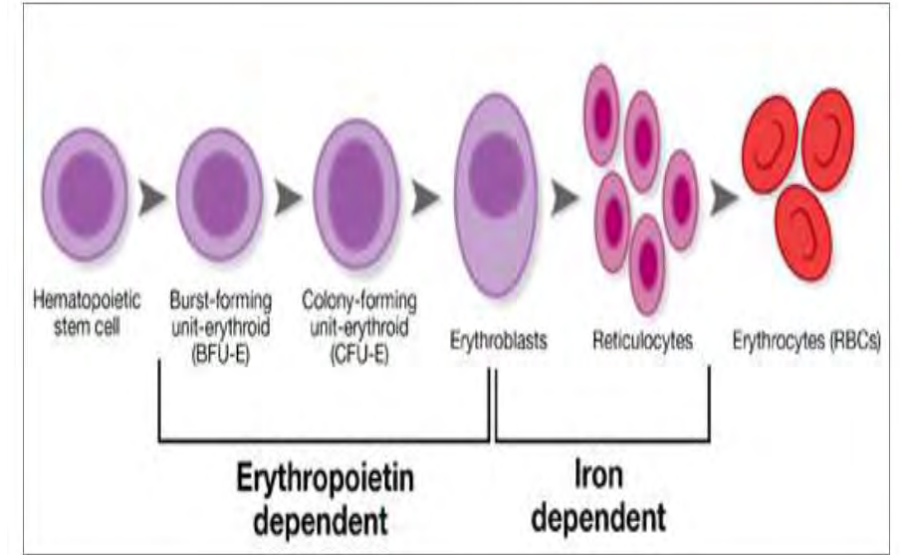
Box 1. Common Causes of Anemia in CKD

- Relative erythropoietin deficiency
- Iron deficiency
- Blood loss
- Reduced erythrocyte survival duration
- Inflammation
- Infection
- Underlying hematologic disease
- Hyperparathyroidism (dialysis patients)
- Hemolysis
- Nutritional deficits

Abbreviation: CKD, chronic kidney disease.

Eritropoeitin:

- 166 AA'li bir glikoprotein
- Başlıca üretim yeri böbrekler (intertisyel fibroblastlar)
- **BY'de üretimi azaldıkça ilerleyici anemi gelişir**
- Rekombinan insan eritropoetini 1980'den beri klinik kullanımda
 - Cheetham et al, Nat.Struct.Biol. v5 pp.861-866 , 1998.



Eritropoetin

eritroid öncü hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasını sağlar.

KBH'da Demir Eksikliği:

- KBH hastalarında EPO eksikliğinden sonra **aneminin en sık 2. nedeni**
- **Epo tedavisine yetersiz yanıtın en sık nedenidir.**
- Kronik inflamasyon ve hepsidin artışı nedeniyle demirin barsaktan emilimi azalmış + demir kullanımı bozulmuştur.
- HD ile her seansta demir kaybı oluyor (PD hastaları bu konuda avantajlı).

KBH'da Demir Eksikliği:

- Genel popülasyonda serum ferritin < 30 ng/mL veya TSAT $< \%15$ olması demir eksikliğini güçlü bir şekilde göstermektedir.

KBH'da durum farklı:

- KBH hastalarında ise TSAT $< \% 20$, ferritin < 100 ng/mL (HD için < 200) olması demir eksikliği tanısı koydurur.
1. **Mutlak demir eksikliği:** TSAT $< \%20$, ferritin < 100 ng/mL (depo demiri eksik)
 2. **Fonksiyonel demir eksikliği:** TSAT $< \%20$, ferritin > 100 ng/mL (inflamasyon – hepsidin artışı nedeniyle demir var ama kullanılamıyor)

Klinik:

- Halsizlik, yorgunluk, egzersiz intoleransı
- Kognitif disfonksiyon, depresyon, uyku bzk
- Yaşam kalitesinde azalma
- Cinsel işlevlerde bozulma
- Kanamaya meyil, immun disfonksiyon
- Sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu, KY
- KBH progresyonunun hızlanması
- Hastaneye yatışlarda artış
- Morbidite ve mortalitede artış

Anemi Düzeltince;

- Kardiyak iyileşme (LV dilatasyon ve KY hariç)
- Yaşam kalitesinde iyileşme
- Egzersiz kapasitesinde artış
- Bilişsel işlevlerde düzelme
- Uyku düzeninde iyileşme
- Cinsel işlevlerde ve adet düzensizliğinde iyileşme
- İmmün yanıtta ve trombosit işlevlerinde düzelme
- **Aneminin düzeltilmesi ile mortalitenin azaldığı gösterilememiştir.**

Tanı:

- **Öncelikle anemi'nin diğer nedenleri dışlanmalı**
- **Renal aneminin özellikleri:**
 - Normokrom – normositer (MCV normal)
 - Hipoproliferatif (retikülosit düşük)
 - Lökopeni ve trombositopeni eşlik etmez
 - GFH ile korelasyon vardır (GFH <60 ml/dk iken başlar, <30 ml/dk iken belirgin olur)
 - ESA tedavisine genellikle yanıt verir
- **Anemi altta yatan başka bir hastalığın bulgusu olabilir (ör: malignite, myelom, MDS, beslenme bozukluğu, vitamin eksikliği, talasemi vb...).**

Tanı - Tetkikler:

- **Anemi tanısı (KDIGO ve DSÖ):**
 - Premenopozal kadın için Hb < 12 g/dL
 - Erkek ve postmenopozal kadın için Hb < 13 g/dL
- **Hemoglobin Ölçüm Sıklığı:**
 - **Anemi yok**
 - KBH Evre 3 Yılda bir
 - KBH Evre 4-5 6 ayda bir
 - KBH Evre 5D 3 ayda bir
 - **Anemi var**
 - KBH Evre 3-5, PD 3 ayda bir
 - **KBH Evre 5HD Ayda bir**

Rutin Bakılacak Tetkikler:

- *Tam kan sayımı (hemogram)*
- *Mutlak retikülosit sayısı*
- *TSAT (demir/TDBK)*
- *Ferritin*
- *Vitamin B12*
- *Folat*

Tedavi:

1. Eritrosit transfüzyonu
2. Demir tedavisi
3. Eritropoezi uyaran ajanlar (ESA)
4. Yeni tedaviler

Eritrosit transfüzyonu:

- Rutin kullanımı önerilmez.
- **Sadece acil durumlarda (ör: acil operasyon, akut koroner iskemi vb) ve semptomatik derin anemi varsa kullanılıyor.**

Avantajları:

- Hb seviyesini hızlı yükseltir.
- Semptomları hızla giderir.

Komplikasyonlar:

- Enfeksiyon riski
- İmmunolojik sensitizasyon
- Demir yüklenmesi
- Volüm yüklenmesi
- Transfüzyon reaksiyonları

Demir tedavisi (KDIGO):

- Bireyselleştirilmiş tedavi uygula.
- Olası yarar/riski değerlendirerek tedaviye başla.
- **Hedef değerler:**
 - **TSAT > %20**
 - **Ferritin > 100 (prediyaliz ve PD), >200 (HD)**
- ***TSAT > %30 ve Ferritin > 500 olanlarda rutin olarak demir kullanımı önerilmez.***
- TSAT < %30 ve Ferritin < 500 ise ESA almıyorsa geciktirmek, alıyorsa doz azaltmak için demir ver.
- Hb düzeyini artırmak / ESA'yı kesmek veya doz azaltmak için ferritin > 500 olan hastalarda İV 1000 mg demir (birkaç haftada) denenebilir.

Demir tedavisi:

- **Prediyaliz KBH hastalarında öncelikle oral demir tedavisi denenmeli – yanıt alınamazsa parenteral tedavi uygulanmalıdır.**
- **HD hastalarında öncelikle i.v demir tedavisi uygulanır (oral demir tedavisine yanıt yok, kayıplar fazla).**
- **HD’de i.v demir tedavisi stratejileri:**
 - 1. Replasman yaklaşımı:** Demir eksikliği tespit edilirse toplam 10-12 seansta 1000 mg i.v demir
 - 2. Koruma tedavisi yaklaşımı:** Henüz demir eksikliği gelişmeden haftalık IV demir uygulanır (50-100 mg/hafta demir sükroz gibi).
 - 3. Tek bir dozda büyük miktarlarda demirin uygulanması:** Hemodiyalizde yaygın olarak kullanılmamaktadır. **Demir karboksimaltoz ile yapılabilir.**

Demir Tedavisi Komplikasyonlar:

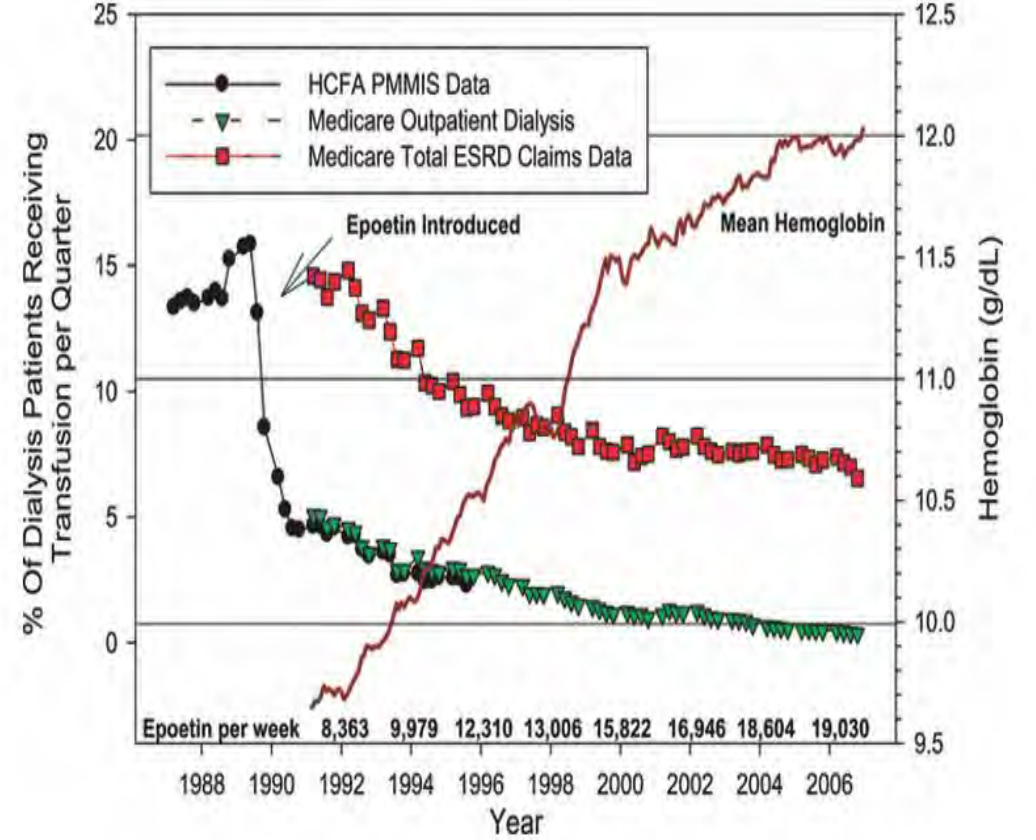
- **Anaflaksi**

- Geçici hipotansiyon
- Bulantı, kusma
- Konstipasyon
- Artralji
- Ürtiker

- Anaflaksi riski en yüksek: demir dextran (test dozu ve yavaş infüzyon şart)
- Demir karboksimaltoz ile allerji anaflaksi riski düşük, 20-30 dk infüzyon ile yüksek miktarlar hızlı verilebilir.
- Tüm parenteral uygulamalarda dikkatli olunmalı – hastane ortamında uygulanmalıdır.
- Akut enfeksiyon tablosunda demir tedavisinden kaçınılmalı.

Eritropoezi uyaran ajanlar (ESA):

- KBH anemi tedavisinde çığır açan ajanlardır.
- FDA tarafından ilk onaylanan (1989): Epoetin alfa.
- Daha sonra diğer kısa - orta ve uzun etkili epo'lar üretildi.
- **Epo'nun keşfinden sonra transfüzyon ihtiyaı önemli ölçüde azaldı, hastaların Hb konsantrasyonları ciddi oranda arttı.**



KDIGO ESA Tedavi Önerileri:

- Aneminin diğer olası sebeplerini dışla.
- Olası yarar ve riski karşılaştır.
- **İnme ve malignite öyküsünde çok dikkatli kullan.**
- Tedaviye başlamadan önce **demir durumu** optimize edilmeli ve **kan basıncı** en uygun şekilde kontrol edilmelidir.
 - *Hb konsantrasyonu arttıkça kan basıncı cevabı yakından izlenmelidir (HT gelişebilir).*
 - *İlk ESA tedavisi sırasında demir durumunu aylık olarak kontrol edilmesi önerilmektedir.*

KDIGO ESA Tedavi Önerileri:

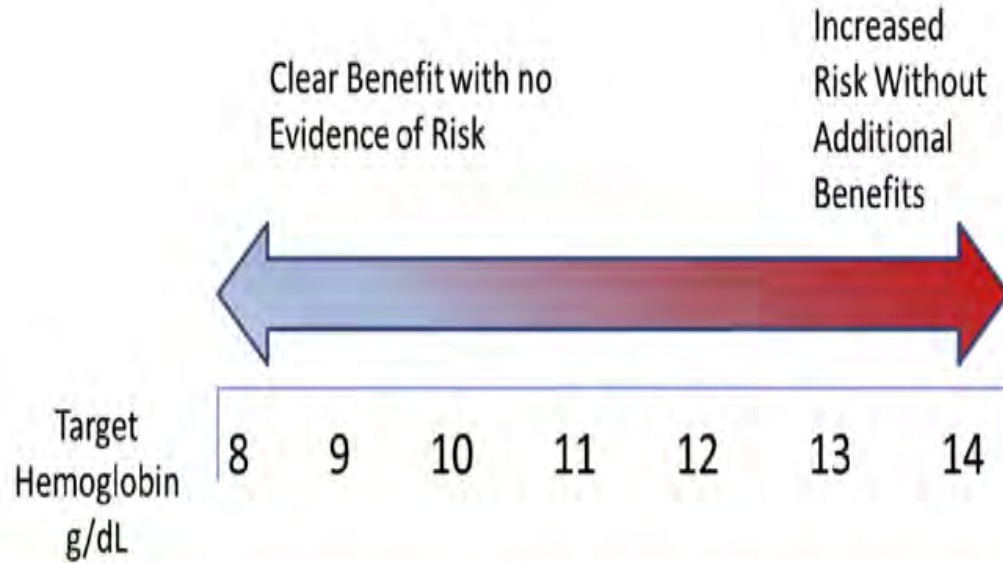


Figure 3. Target hemoglobin (Hb) concentration during erythropoiesis-stimulating agent treatment is an important determinant of the balance of benefits and risks. At lower targets, there are clear benefits with little evidence of risk; at higher Hb targets there is increased risk with no accompanying benefit.

- **Optimal Hb hedefi 10-11.5 g/dl arası olmalı**
- Hb > 10 g/dL ise rutin olarak epo başlama.
- **Hb < 10 ise bireysel yaklaşım:**
 - Demire yanıt, anemi belirtileri, Hb düşüş hızı, transfüzyon gereği, ESA tedavisinin riskleri
- Hb 9-10 g/dL arasında ise başla.
- **Hb > 11.5 g/dL ise genellikle ESA uygulanmamalıdır.**
 - Bireyselleştirilmiş tedavide hasta olası riskleri kabul ediyor ve yaşam kalitesi artışı umuluyorsa verilebilir.
- **Hb > 13 g/dL hedeflenerek ESA verilmemelidir.**

ESA Başlarken Dikkat Edilecekler:

CHOIR

(Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency)

CREATE

(Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epo beta)

TREAT

(Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy)

**Kardiyovasküler ve renal yarar yok
Yüksek Hb hedeflerinde olumsuz sonuçlar**

- Azı karar, çoğu zarar.
- Daha az EPO, daha fazla demir stratejisi.

Singh AK, et al. N Engl J Med 355, 2006.

Drüeke TB, et al. N Engl J Med 355, 2006.

Pfeffer MA, et al. N Engl J Med 361, 2009.

- ESA başlarken ve sürdürürken olası fayda ve zarar dengesine göz atın (1B)

– Olası fayda:

- Kan transfüzyonundan kaçınarak elde edilen fayda
- Anemik semptomların giderilmesi

– Olası zarar:

- İnme
- Damar erişim kaybı
- Hipertansiyon

- ESA kullanırken (eğer kullanırsanız) çok dikkatli olunacak hastalar (2C)

- Aktif kanseri olan hastalar (özellikle kür bekleniyorsa) (1B)
- İnme öyküsü (1B)
- Kanser öyküsü (2C)

KDIGO 2012

ESA tedavisi:

- Yarı ömrüne göre kısa – orta ve uzun etkili ajanlar var.
- Bu ajanların kullanımında önerilen başlangıç (yükleme) ve idame dozları birbirinden farklı.
- **S.c uygulada (i.v uygulamaya göre) aynı Hb değerine ulaşmak için daha az Epo gerekiyor [Darbopoeitin hariç].**

Table 1. Plasma Half-Lives of Erythropoietin Analogues

	Half-Life, h	
	Intravenous Administration	Subcutaneous Administration
Epoetin alfa	6.8	19.4
Darbepoetin alfa	25.3	48.8
Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	130	133

Note: Epoetin alfa, US trademarks, Epogen, Procrit; darbepoetin alfa, US trademark, Aranesp; and methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, US trademark, Mircera.

Table 2. Suggested Starting Dose for ESAs

	Hemodialysis	NDD-CKD
Epoetin alfa	50-100 U/kg, 3×/wk	50-100 U/kg every 1-2 wk
Darbepoetin alfa	0.45 µg/kg every wk	0.45 µg/kg every 2- 4 wk
Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	0.6 µg/kg, every 2 wk	0.6 µg/kg every 2-4 wk

Note: Epoetin alfa, US trademarks, Epogen, Procrit; darbepoetin alfa, US trademark, Aranesp; and methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, US trademark, Mircera.

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; NDD, non–dialysis-dependent.

ESA'lara Yanıtsızlık - Direnç:

K/DOQI REHBERİ 2006

Sabit doz ESA uygularken Hb'de belirgin azalma olması

Hb'i belli düzeyde tutmak için ESA dozunda belirgin artış gerekliliği

ESA > 500 U/ kg dozda uygulanırken Hb düzeyinin 11 g/ dl üzerine çıkmaması

KDIQO 2012

Başlangıç ESA yanıtsızlığı: Kiloya uygun dozda ESA başlanmasına rağmen ilk bir ayda Hb düzeyinde bazale göre artış olmaması

Sonradan gelişen ESA yanıtsızlığı: Stabil dozda tedavi devam ederken, Hb ' i sabit düzeyde tutmak için kullanılan dozun %50 sinden fazla olacak şekilde iki kez doz artımının gerekliliği

Avrupa Rehberi ERBP: 2004:

>sc 300 Ü/kg/hafta, i.v. 450 Ü/kg/hafta (20000 Ü/kg/hafta) EPO ya da 1.5 mcg/kg/hafta (100 mcg/hafta) Darbepoetin uygulamasına rağmen hedef Hb düzeyine ulaşılamaması

ESA Yanıtsızlık Nedenleri:

- **En sık:**

1. *Demir eksikliği*

2. *Enfeksiyon – inflamasyon*

3. *Diyaliz yetersizliği*

- **Diğer:**

- Tedaviye uyumsuzluk
- Kan kaybı, hemoliz
- Hiperparatiroidizm
- B12, folat eksikliği
- Alüminyum toksisitesi
- Primer kemik iliği hastalıkları, hemoglobinopatiler, maligniteler
- Ace inh, ARB tedavisi
- Karnitin eksikliği
- Pure red cell aplazi (PRCA) [anti Epo antikorları]

Yeni Tedavi Yaklaşımları:

Not Directly Targeting the EPO Receptor

- HIF stabilizers
 - FG-4592 (Roxadustat)
 - AKB-6548
 - GSK1278863
 - BAY 85-3934 (Molidustat)
 - JTZ-951
 - DS-1093a
- Activin traps
 - Sotatercept (ACE-011)
 - Luspatercept (ACE-536)
 - LY2157299

Targeting the EPO Receptor

- EPO mimetic peptides
 - Centocor molecules: CNTO 528, CNTO 530, CNTO 531
 - AplaGen GmbH: AGEM400(HES)
 - Peginesatide^a
- EPO fusion proteins
 - EPO-EPO dimers
 - EPO-CPT
 - EPO-(CPT)₃
 - Albumin-EPO
 - EPO-hyFc (Genexine GX-E2)
- Antibody agonists to EPO receptor
 - Mouse monoclonal IgG
 - Ab12 molecule
 - Ab12.6 (Abbott Laboratories ABT-007) molecule
- EPO gene therapy (TARGET EPO)
- Dimerization of EPO receptor intracellular domain with a CID

Sonuçlar - 1:

- KBH'da GFH azaldıkça anemi insidansı ve şiddeti artar.
- Özellikle diyabetik nefropati hastaları daha erken evrelerde daha derin anemik olmaktadır.
- KBH'da anemi gelişmesinin en önemli sebepleri rölatif EPO eksikliği ve demir eksikliğidir.
- Anemi KBH hastalarında egzersiz intoleransı, yaşam kalitesinde bozulma, kardiyovasküler olaylar, kognitif disfonksiyon, hospitalizasyonda artış, morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır.
- Aneminin düzeltilmesi ile semptomlar gerilemektedir.

Sonuçlar - 2:

- Öncelikle aneminin diğer nedenleri dışlanarak renal anemi olduğundan emin olunmalıdır.
- Bireyselleştirilmiş tedavi ile kar/zarar oranları hesaba katılmalıdır.
- Renal anemi tamamen normalize edilmemeli, Hb hedefi 10-11,5 gr/dl olmalıdır.
- Anemi tedavisinde acil durumlar dışında transfüzyondan kaçınılmalıdır.
- Demir ve epo tedavisi renal anemi yönetiminde köşe taşlarını oluşturmaktadır.
- Daha çok demir – daha az epo stratejisi benimsenmelidir.
- Yeni tedavi yaklaşımları – yeni ilaçlar geliştirilmektedir.

Kaynaklar:

1. Comprehensive Clinical Nephrology - 6th Edition, Anemia in Chronic Kidney Disease, Chapter 83.
2. Mechanisms of anemia in CKD. J Am Soc Nephrol. 2012 Oct;23(10):1631-4. Epub 2012 Aug 30.
3. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. Am J Kidney Dis. 71(3): 423-435. January 11, 2018.
4. The 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease.
5. Bonomini, Mario et al. New Treatment Approaches for the Anemia of CKD. American Journal of Kidney Diseases , Volume 67 , Issue 1 , 133 – 142.

İlginiz ve sabrınız için teşekkürler...

