



TÜRK HİPERTANSİYON VE BÖBREK HASTALIKLARI DERNEĞİ

AYDIN BÖLGE TOPLANTISI

**4 MAYIS 2007
PINE BAY RESORT - Kuşadası, AYDIN**

Renal Anemi Tedavisinde Gelişmeler

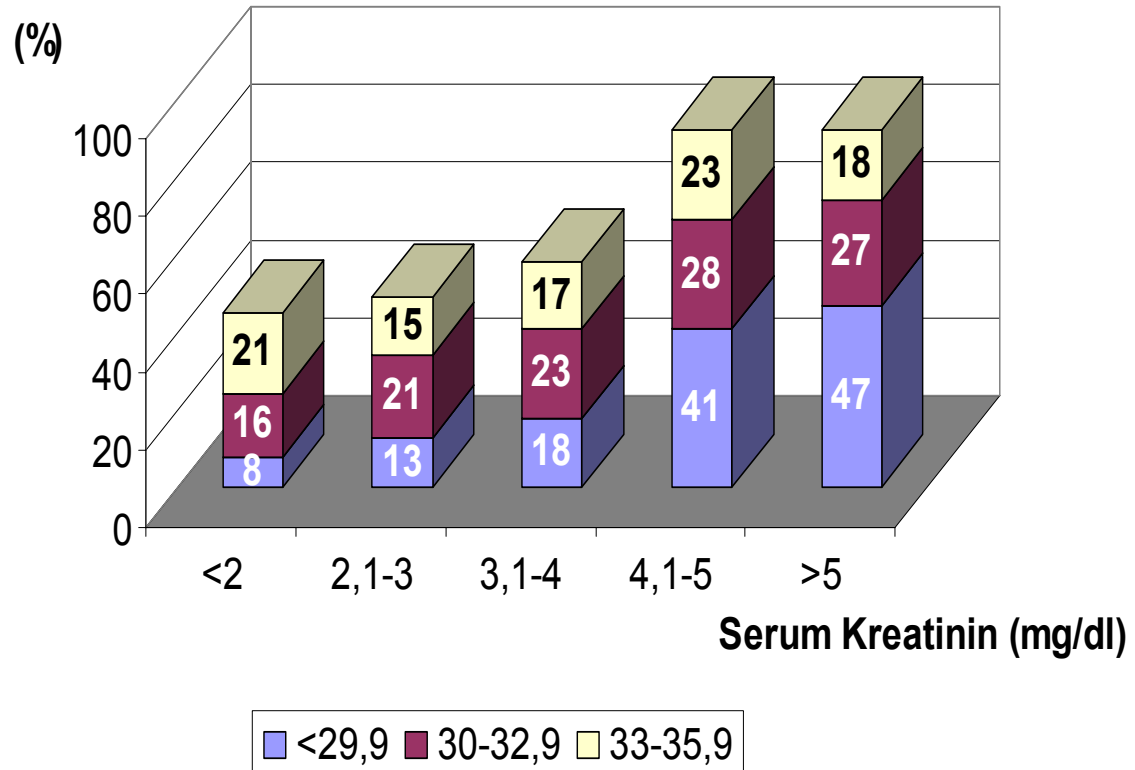
***Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU
Adnan Menderes Üniv.
Tıp Fakültesi
Mayıs 2007***



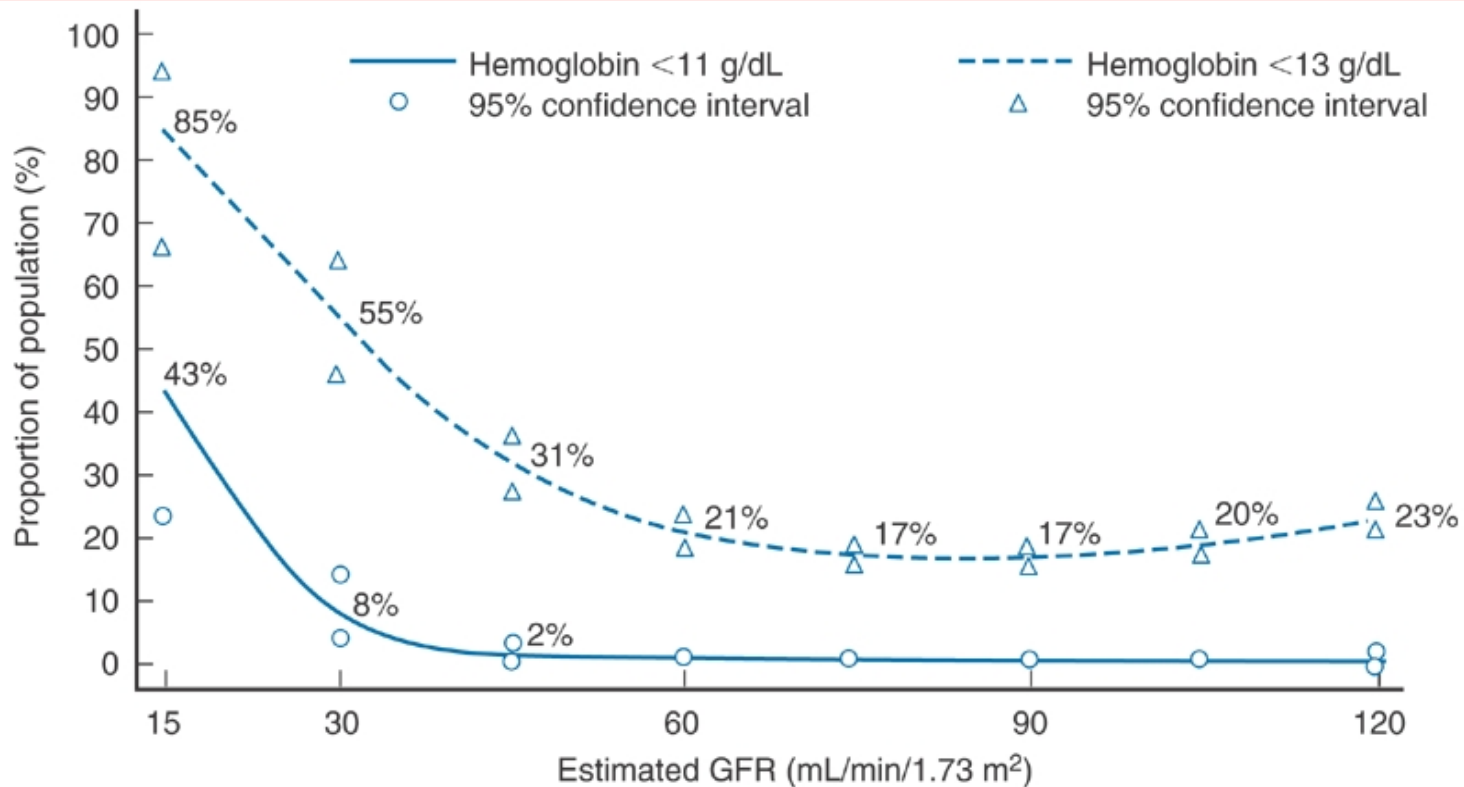
Akış Planı

- Sıklık
- Klinik Önem
- Etiyopatogenez
- Hedef
- Tanı-Tedavi
 - EPO, Demir, diğer
 - Yetersiz yanıt
- Yan etki – Komplikasyonlar
- Yeni tedavi alternatifleri

KBY'de Anemi Sıklığı



Kronik Böbrek Yetmezliği ve Anemi



(Adapted from National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39(2)[suppl 1]:1-246, 2002.)

© 2004, 2000, 1996, 1991, 1986, 1981, 1976, Elsevier Inc. All rights reserved.

Anemi-Sonuçları

- Azalmış doku oksijen sunumu
- Azalmış SVR
- Kardiyak output artışı
- Sol ventr. hipertrofisi
- Kardiyak dilatasyon
- Angina
- K. kalp yetmezliği
- Azalmış egzersiz kapasitesi
- Renal hastalık progresyonu
- Yaşam Kalitesinde azalma
- Bilişsel fxn bozulma
- Uyku bozuklukları
- Menstrual bozukluklar
- Seksüel disfonksiyon
- Trombosit disfxn
- İmmun disfxn
- Gelişme geriliği

AHA: KBY'de KVS Risk Faktörleri

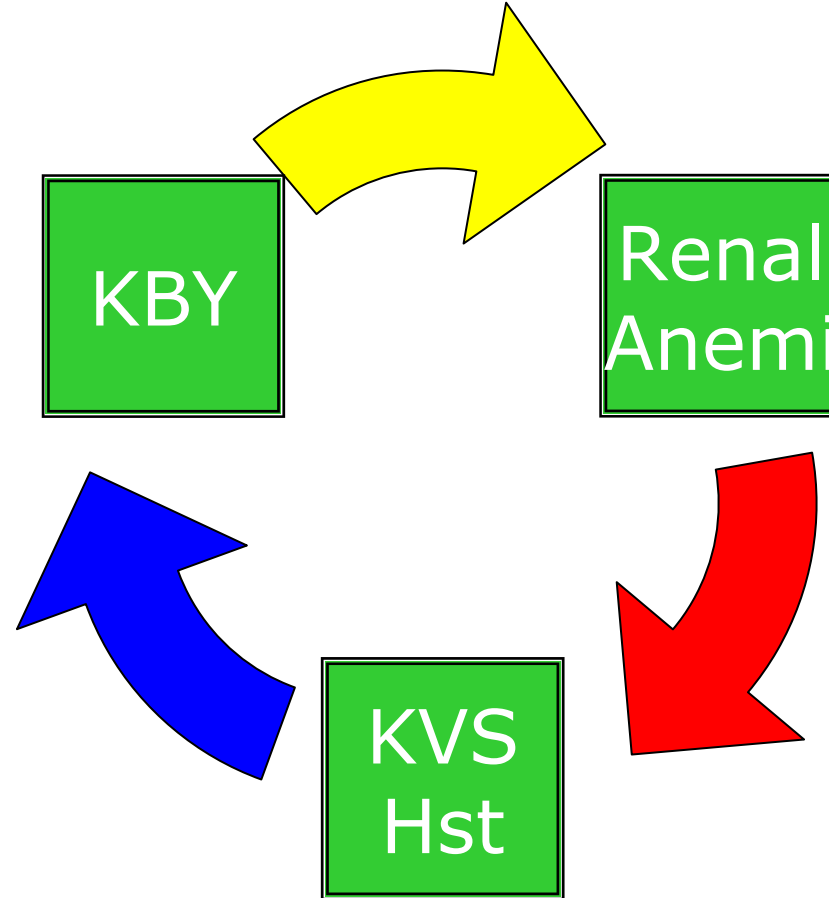
• Geleneksel

- Yaş
- Erkek cinsiyet
- Hipertansiyon
- Düşük LDL
- Yüksek HDL
- DM
- Sigara
- Fiziksel inaktivite
- Menopoz
- Aile öyküsü
- Sol ventrikül hipertorfisi

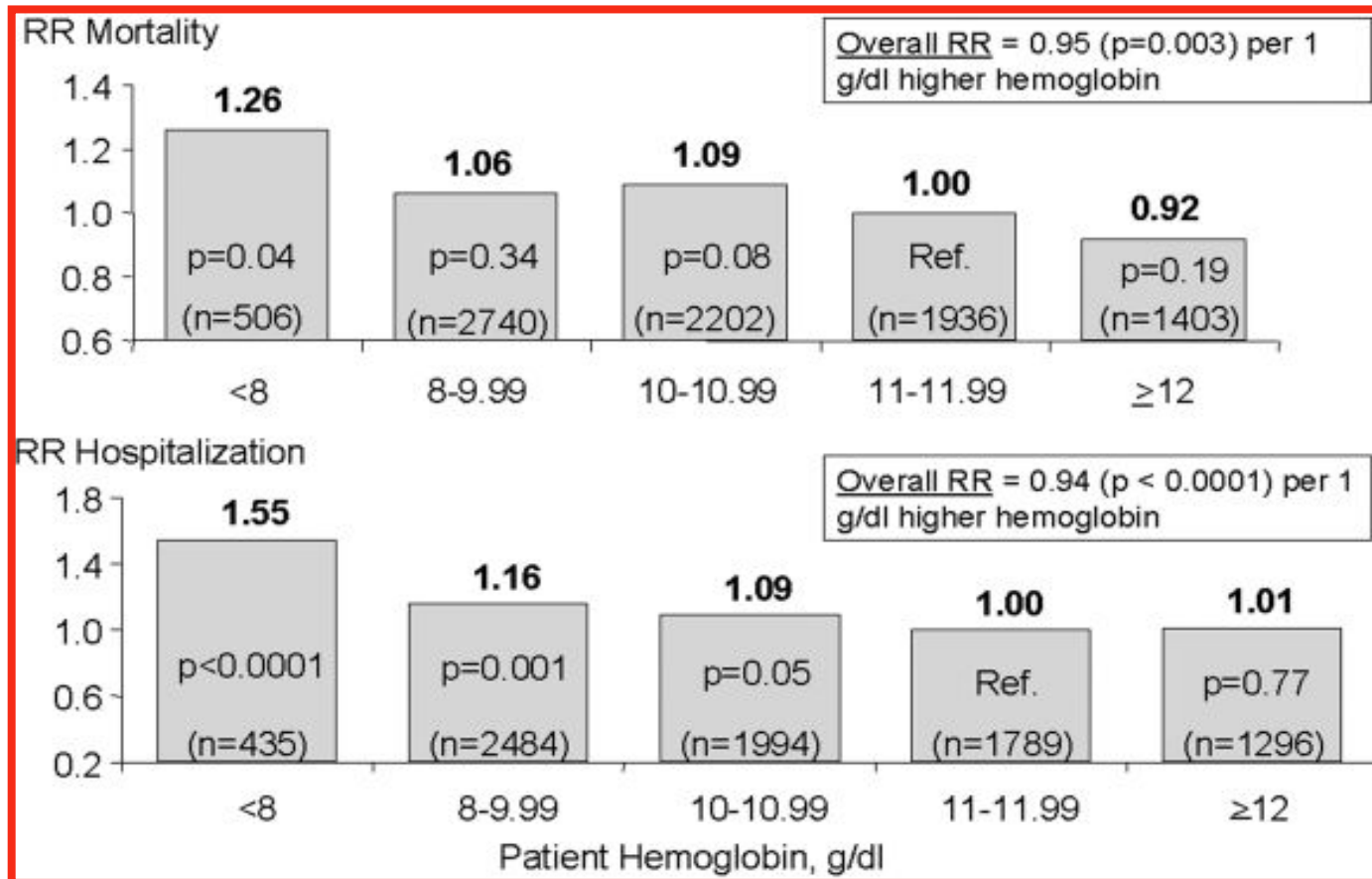
• Geleneksel Olmayan

- Albuminüri
- Homosistein
- Lipoprotein izoformları
- Lipoprotein artıkları
- **Anemi**
- Ca-P metabolizması bzk
- Hipervolemi
- Elektrolit dengesizliği
- Oksidatif stres
- İnflamasyon
- Malnutrisyon
- Trombogenik faktörler
- Boz.NO-endotelin dengesi

Kritik Baęlantı



Anemi ile Mortalite ve Hastaneye Yatış İlişkisi



KBY İlişkili Anemi

- Anemi(epo eksikliği) erken dönemde
- Prevalans yüksek
- KBY progresyon hızını arttırır
- Kardiyovasküler hastalığın belirtecidir

KBY'de Anemi Tanımı

EBPG 2004	K/DOQI 2006
<p data-bbox="376 896 860 968"><13,5 g/dl E</p> <p data-bbox="376 1001 860 1072"><11.5 g/dl K</p> <p data-bbox="306 1105 931 1176"><12 g/dl, E>70 y</p>	<p data-bbox="1071 896 1555 968">< 13.5 g/dl E</p> <p data-bbox="1071 1001 1555 1072">< 12.0 g/dl K</p>

Renal Anemi- Mekanizmalar

- Primer

- **EPO yetersizliđi**



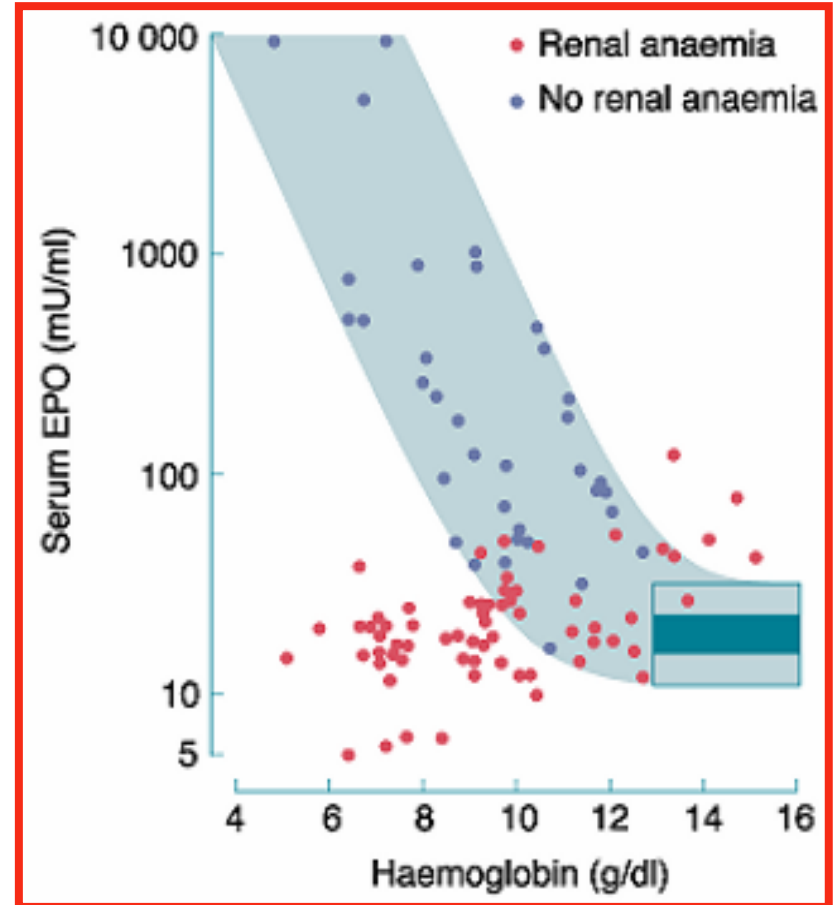
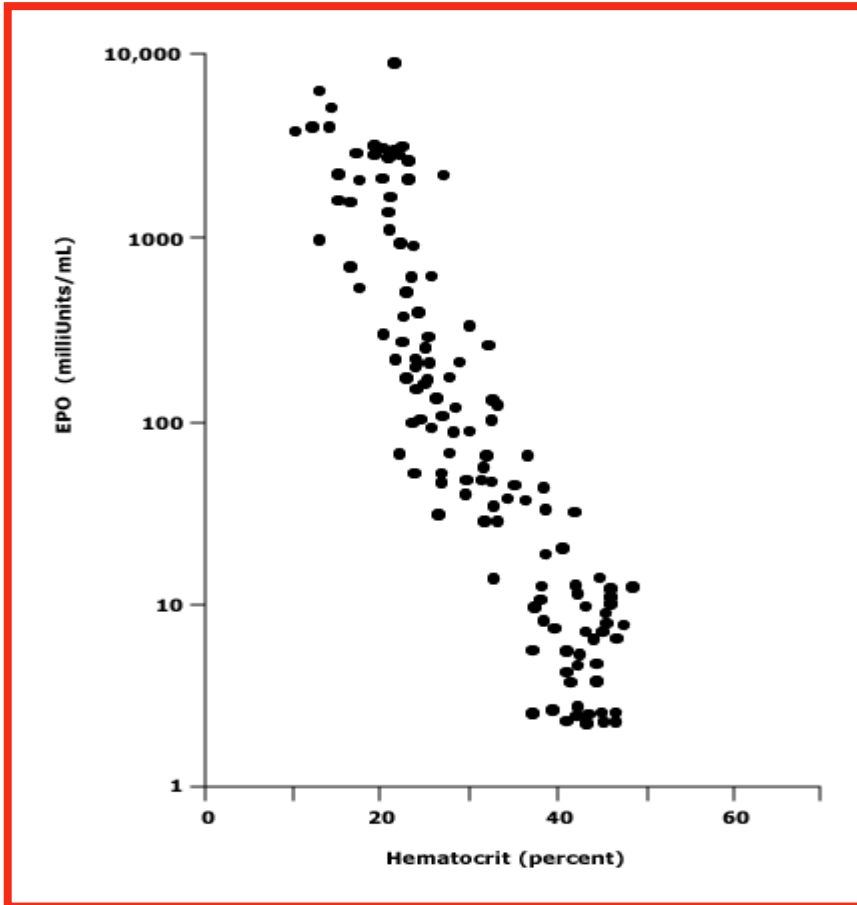
- Sekonder

- **Kısalmış rbc yarı ömrü**
- **Kan kaybı**
- **Üremik inhibitörler**
- Sekonder hiperparatiroidi
- Akut ve kronik inflamatuvar durumlar
- Alüminyum toksisitesi
- Hemoliz
- Folat ve/veya vit B12 eksikliği
- Malnütrisyon
- Yetersiz diyaliz
- Hipotiroidi
- Hemoglobinopatiler
- Tx rejeksiyon
- AntiEPO antikor
- Hipersplenizm

Renal Anemi

- Kreatinin klerensi < 30 ml/dk (60 ml/dk)
- Normokrom normositer
- Düşük retikülosit sayımı
- Serum EPO düzeyi göreceli olarak düşük

Nonrenal-Renal Anemide Serum EPO Düzeyleri



Hct ve Epo İlişkisi

Non-üremik düzeyleri

Hct %40

Hct %30-35

Hct %20 ve ↓

EPO

10-30 mU/ml

100 mU/ml

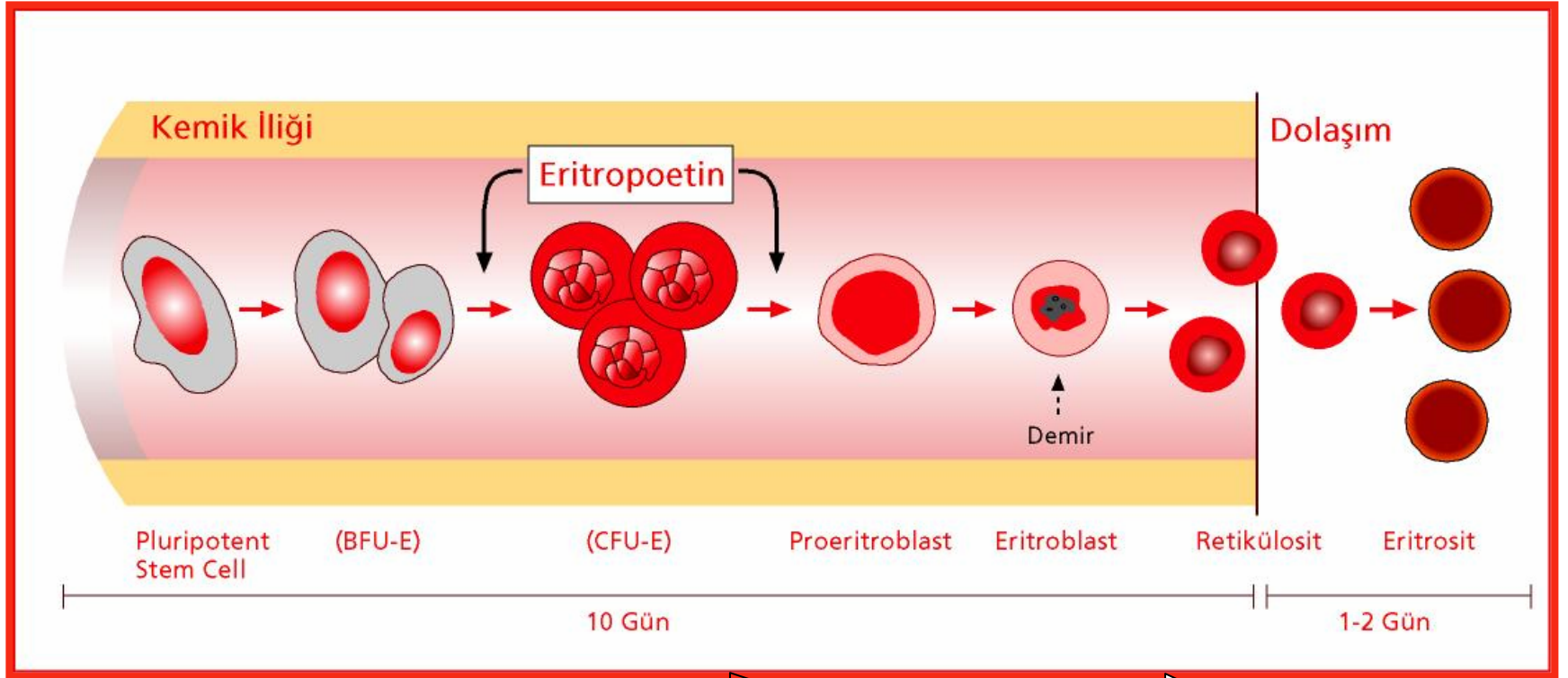
1000 mU/ml

Üremik

Hct %20-23

20-25 mU/ml

EPO - Eritrosit Üretimi



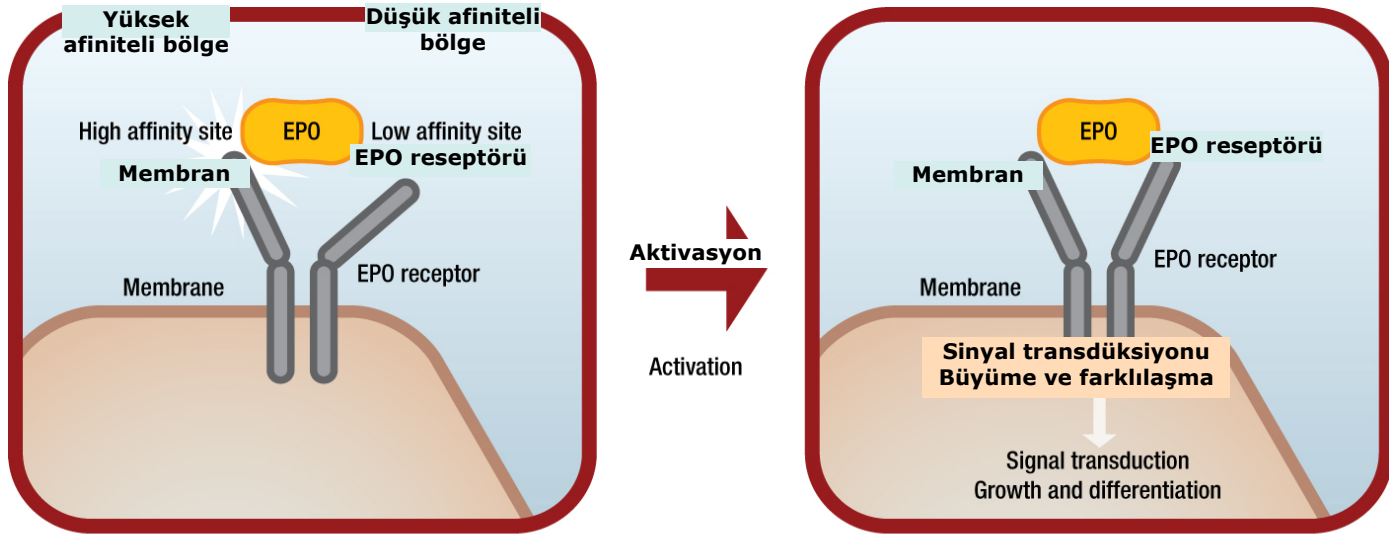
Artan EPO reseptör dansitesi

EPO Bağımlı

Azalan EPO R dansitesi

EPO Bağımsız

EPO - EPO Reseptör Etkileşimi



EPO, erythropoetin.

- EPO, homodimerizasyon yoluyla EPO reseptörlerini aktive eder¹⁻⁴

Syed RS et al. *Nature* 1997, Philo JS, *Biochem* 1996, Elliott S, *J Biol Chem* 1996, Matthews DJ. *PNAS* 1996.

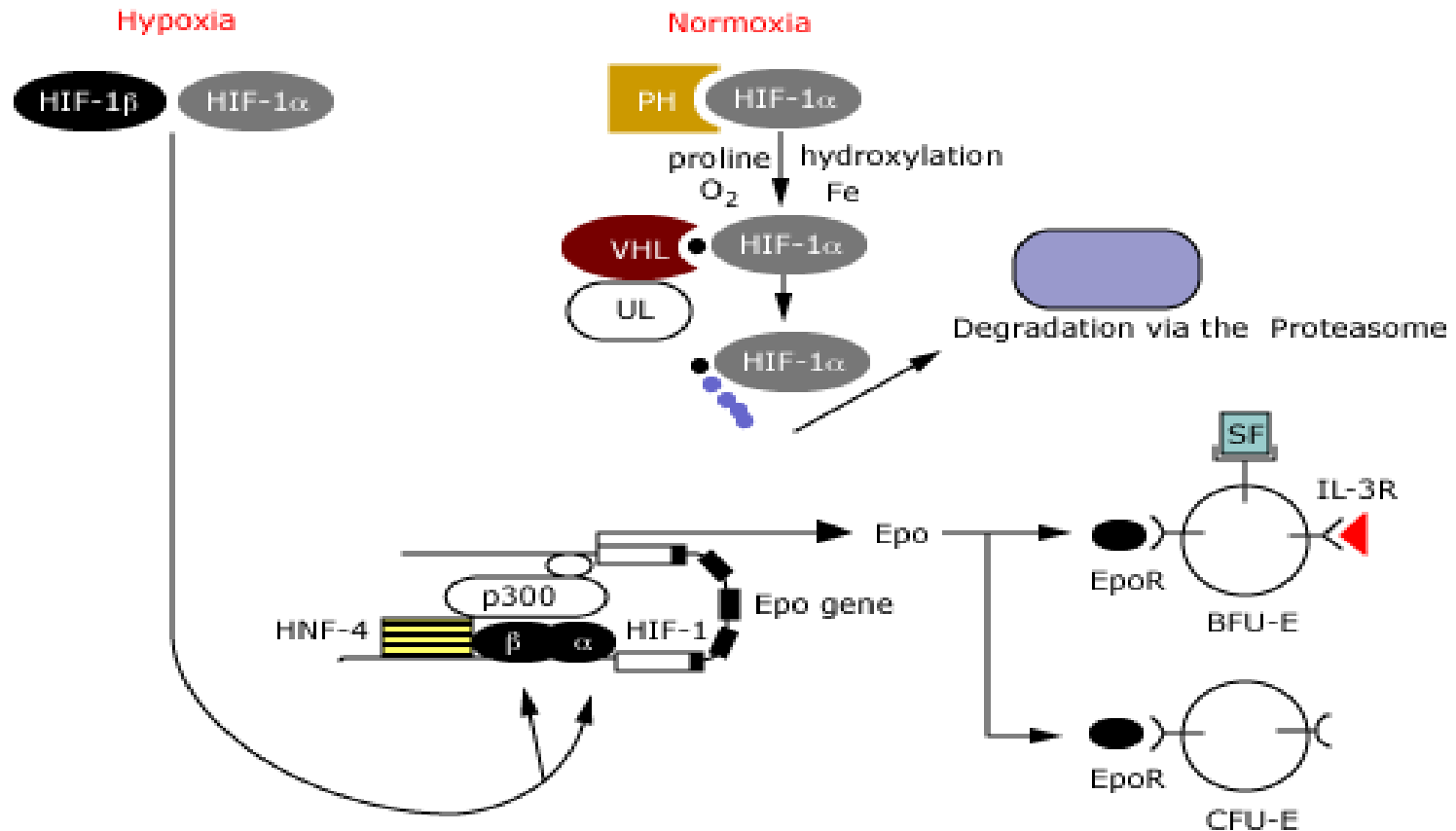
Eritropoietin Fizyolojisi

- Karaciğer: %10
- **Böbrek: %90**
 - Interstisyel fibroblastlar (tip 1 IC)
 - EPO mRNA(+)IC: Derin korteks, dış medulla
 - Anemi ile yüzeyel kortekse yayılım
- Üretim doku oksijenizasyonu ile ters orantılı
- Hedef: Eritroid progenitör hücreler

EPO Salınım Kontrolü

- Doku oksijenizasyonu ilişkili feedback
- EPO gen transkripsiyonu
 - Hypoxia-inducible factor (HIF)
 - Alfa(oksijen sensing), oksidaz, proline hidroksilasyonu
 - beta altbirimler

Oksijen Sensör Model



Azalmış Doku Oksijen Basıncı



- ❑ Olgun eritrosit sayısında azalma
- ❑ Hemoglobin sentezinde azalma
- ❑ Kan akımında azalma
- ❑ Kanama
- ❑ Dokuların artmış oksijen ihtiyacı

Eritropoetin salınımı

Azalan Eritrosit Yaşam Süresi

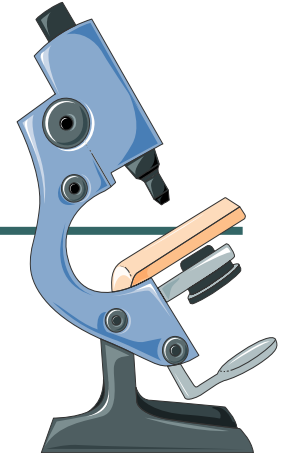
- Kısalmış rbc yarı ömrü: yaklaşık 60 gün (Cr^{51} ile ölçüm)
- Hemoliz sebebi ekstrasellüler
 - KBY'li hasta eritrositi normal kişiye transfüze; eritrosit $t_{1/2}$: N
- Plazma membran fosfolipid asimetrisinde bozulma
 - Aminofosfolipid fosfatidilserin (PS) externalizasyonu
 - PS eksternalizasyonu normalde yaşlı rbclerde görülür
 - KBY'de PS(+) rbc renal fxn bozulmasıyla
 - ATP bağımlı aminofosfolipidtranslokaz ilişkili?

Eritropoiezis İnhibitörleri

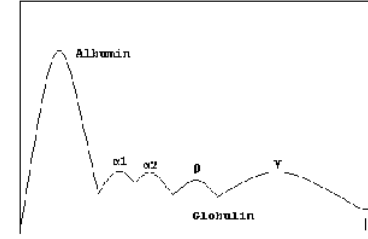
- HD sonrası Hct yükselme
 - Endojen epo 509  182 mU/mL p<0.001
 - Htc %21.7  %28.6 p<0.001
- Radtke HW. Et al. Kidney Int 1980.
- HD ile uzaklaştırılabilen Kİ inhibitörleri?**
- Yeterli diyaliz: Azalmış EPO gereksinimi
 - Potansiyel inhibitörler(BFU-E,CFU-E inhib.)
 - Poliaminler
 - Spermine , spermidine , putrescine , cadaverine ...
 - Ribonuclease
 - PTH

Renal Anemi - Yaklaşım

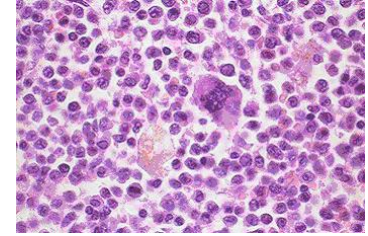
- Tam kan sayımı
- Eritrosit indeksleri
- Retikülosit sayımı
- Demir parametreleri
 - Se Fe, ferritin, TSAT, hipokrom rbc %, ret. hb
- CRP
- Diyaliz Dozu



İleri İncelemeler



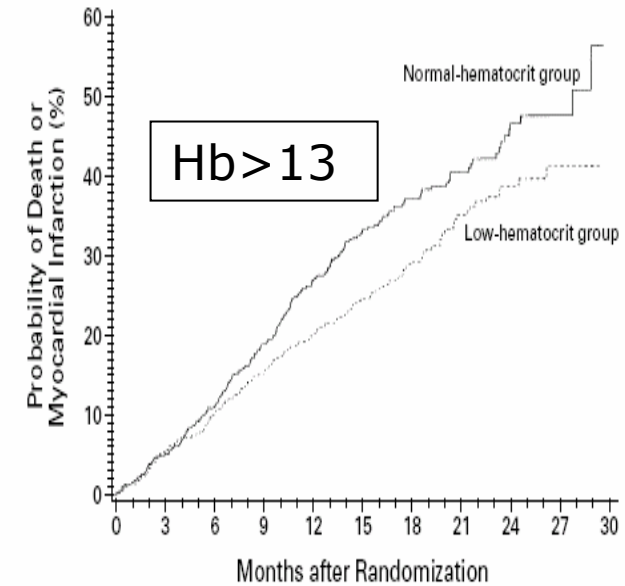
- GGK
- Vit B₁₂, folik asit
- PY, kemik iliği
- Protein elektrofez
- İmmunfiksasyon
- Serum Alüminyum
- Hb elektroforezi
-
-



Tedavi - Hedef Hb



- Göreceli Hb normalizasyonu
 - Ek fayda yok
 - Artmış adverse etki
 - Çelişen yayınlar mevcut
- Normal Hct trial (KKY, KAH)
 - Artmış mortalite (NS)
 - Erken sonlanım



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Normal hematocrit	618	540	476	415	353	259	186	124	69	26	
Low hematocrit	615	537	485	434	391	292	216	131	80	20	

Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of the Probability of Death or a First Nonfatal Myocardial Infarction in the Normal-Hematocrit and Low-Hematocrit Groups.

Cardiovascular **R**isk reduction by **E**arly **A**nemia **T**reatment with **E**poetin beta

- 603 prediyaliz hasta
- Hb 13-15 vs 10,5-11,5
- tüm nedenlere bağlı mortalite
- Kardiyovasküler mortalite benzer
- Yaşam kalitesinde iyileşme

- Create'den farklı olarak yüksek Hb kolunda daha düşük kardiyovasküler olay oranı(%5.8 vs beklenti % 15).

Süregelen Çalışmalar-Prediyaliz

- The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT)
 - predialysis KBY, DM Tip II
- The Anemia Correction in Diabetes (ACORD) study
 - Diyabetik Nefropati

KDOQI 2006

Guideline 2.1: Hedef Hb deęerleri

- KBH da Hb düzeyi ≥ 11.0 g/dl olmalıdır
- Hb değerinin üst sınırı her hastanın taşıdığı kardiyovasküler riskler ve yaşam kalitesi değerlendirilerek belirlenmelidir Özellikle KVH olan hemodiyaliz hastalarında Hb ≥ 13 g/dl olmamasına dikkat edilmelidir.
- Gözlemsel çalışmalara dayanılarak KBHda yüksek Hb değerlerine ulaşılmaktan kaçınılmaktadır.

Hemodiyalizde Hedef Hb

- ABD/NKF-DOQI (1999/2001/2006)
 - KBH da Hb değeri >11 g/dl olmalı, rutin 13 g/dl üzeri hedeflenmemeli
- Kanada (1999)
 - Hb 11-12 g/dl
- Avrupa (1999/2004)
 - Hb >11 g/dl, üst sınır koymuyor
 - DM ve KVH var ise 11-12 g/dl
- Japonya (2004)
 - Hb 10-11 g/dl; genç popülasyon 11-12 g/dl

Renal Anemi Tedavisi

- Demir tedavisi

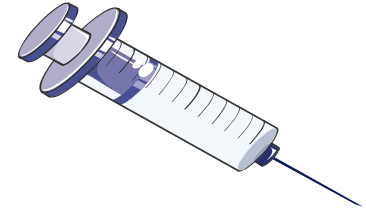
- Oral tedavi

- IV tedavi

- Demir dekstran

- Demir sukroz

- Sukroz kompleksi içinde sodyum ferrik glukonat



- Eritropoez uyarıcıları

- Epoetin alfa

- Epoetin beta

- Darbepoetin alfa

Demir Tedavisi

EPO öncesi
Demir depoları
Değerlendirilmeli

Demir Durumu Değerlendirilmesi

	Mutlak Fe Eksikliği	Fxn Fe Eksikliği	RE Blokaj
TSAT(%)	<%20	<%20	<%20
Ferritin (ng/ml)	<100	>200	>200
Özellik		EPO ile ferritin düşer Fe ile Hb yükselir	Yüksek CRP Fe yanıtız

Demir Durumu Değerlendirilmesi

- Ferritin, TSAT: Sınırlı sensitivite, spesifite
 - İnflamasyon, malnutirsyon, diurnal, Fe ted.
- Alternatif yöntemler
 - Ret. Hb içeriği: Normal sınır? (29 vs 32)
 - Hipokrom rbc yüzdesi: >%5-10 (EBPG best)
 - Soluble transferrin reseptör
 - Hepsidin
 - Artmış demir yük ve sitokinlere bağlı KC'den salınım
 - Azalmış GIS Fe emilimi ve RES'den salınım
 - Görüntüleme: Quantum interferansı

NKF/DOQI 2006

Önerilen Demir Parametreleri

Hemodiyaliz

Transferrin saturasyonu >%20
Serum ferritin >200 ng/ml

Önceki ferritin hedefi >100
Gelecekteki hedef > 400 ?

Pd ve Prediyaliz

- Transferrin saturasyonu >%20
- Serum ferritin >100 ng/ml

Hipokromik eritrosit yüzdesi, Retikülosit Hb miktarı

Demir Tedavisi

- Oral
 - 200 mg elemental demir/gün
 - Ferrous sulfat 3x325 mg/gün
- IV
 - Aralıklı
 - Sürekli: ↓EPO gereksinimi, ↑Hb*

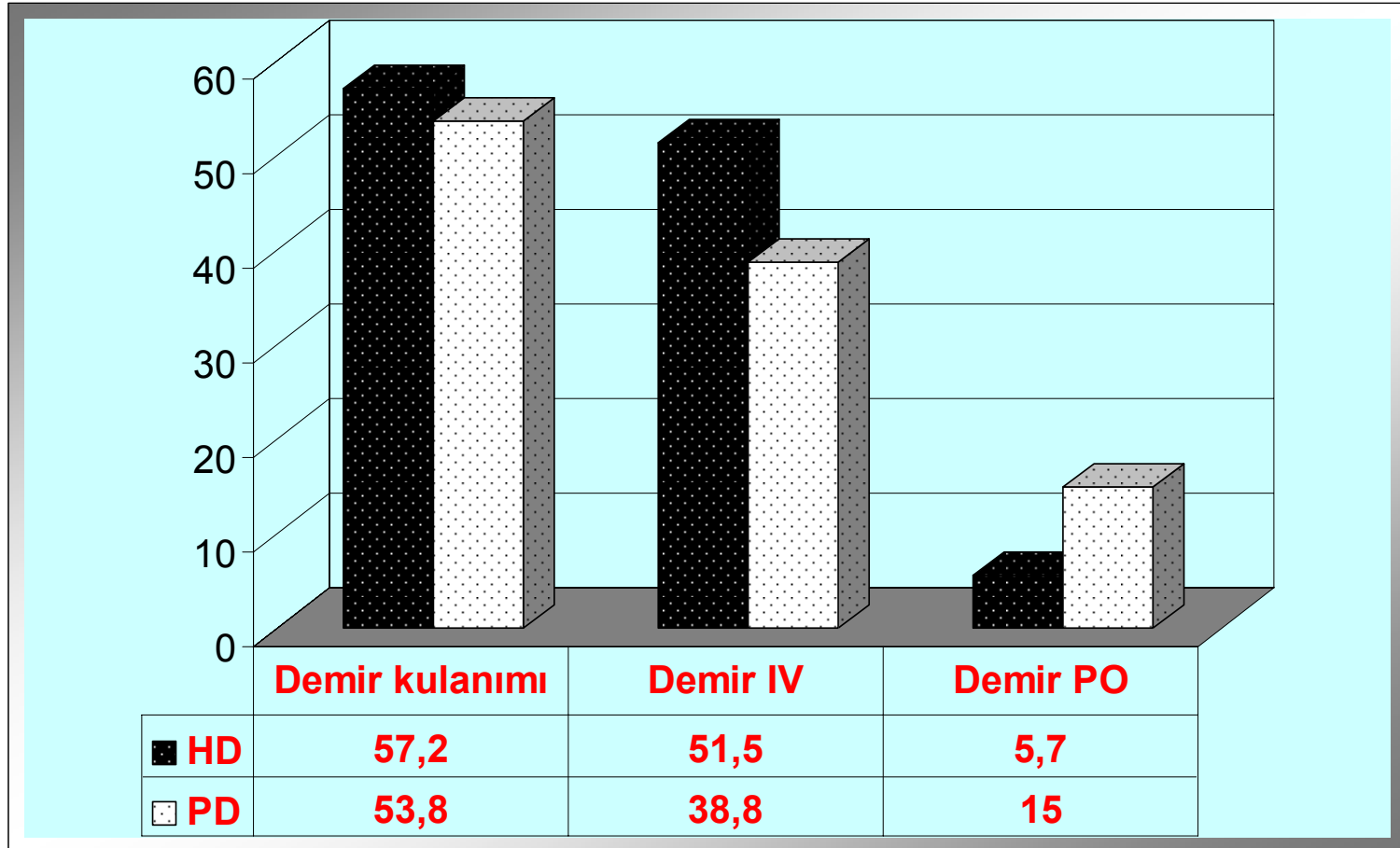
Ferritin>500--800 ng/ml; TSAT>%50

Demir tedavisine dikkat (eritropoez ↑?, toksisite riski ↑)

ÖNERİLMEZ

*: Besarab, Am J Kidney Dis 1999. Bolanos, Am J Nephrol 2007.

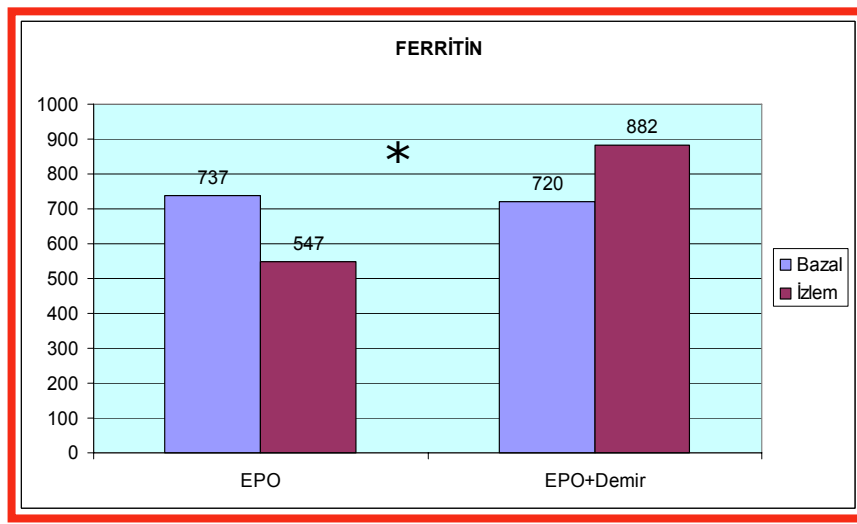
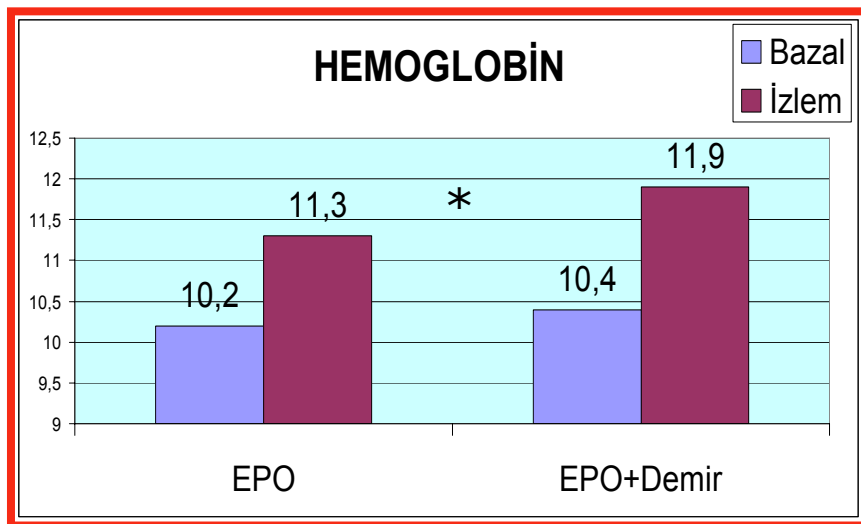
TND 2005 Verileri



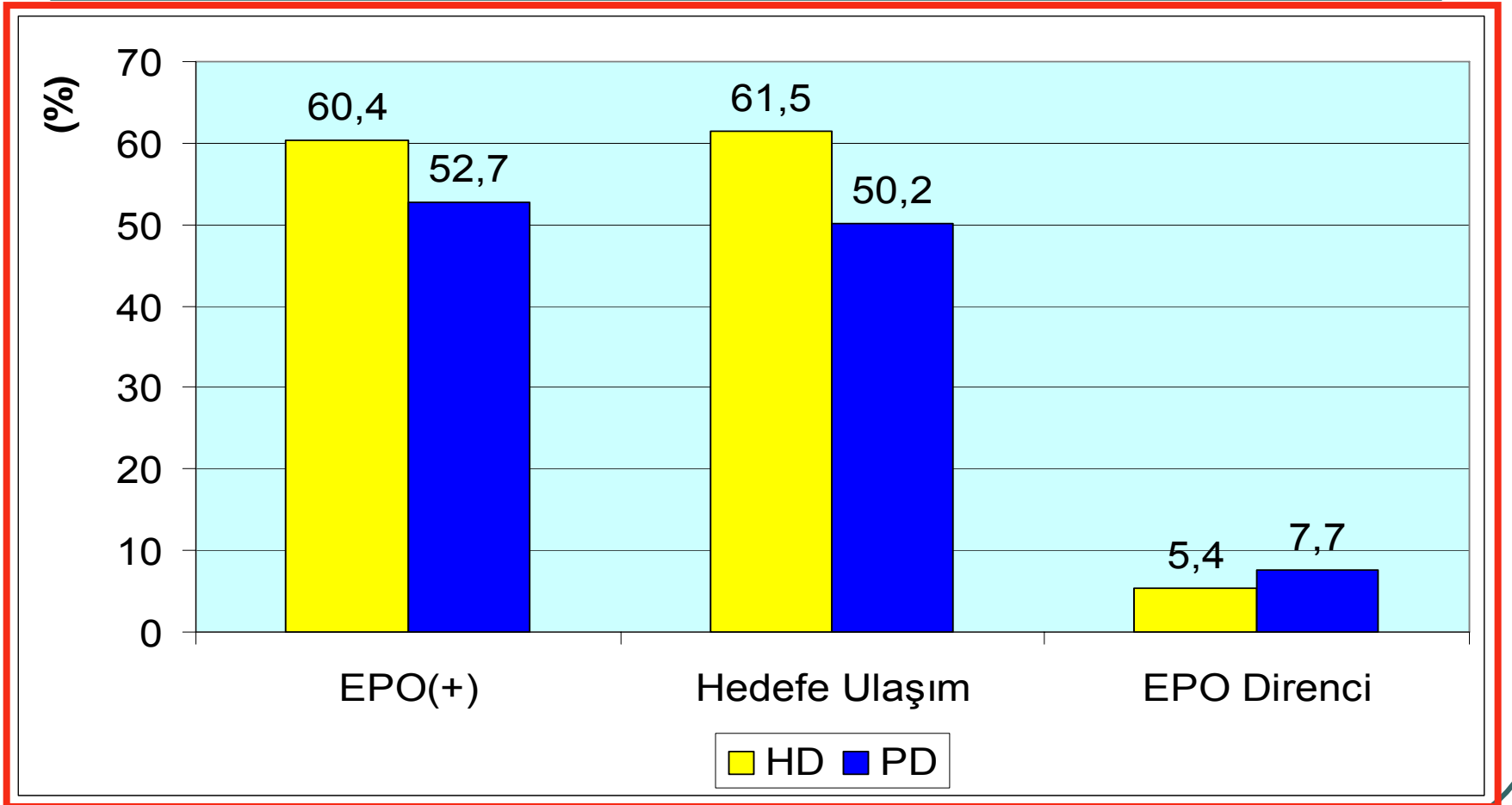
Dialysis Patients' Response to IV Iron at Elevated Ferritin (DRIVE)

TSAT<25, Ferritin: 500-1200, Hb<11, EPO(+)

EPO vs EPO+IV Demir glukonat

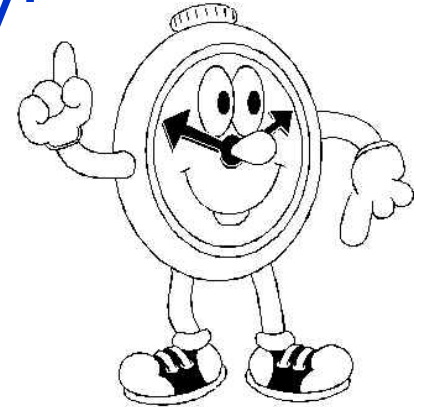


EPO Kullanımı TND - 2005 Verileri



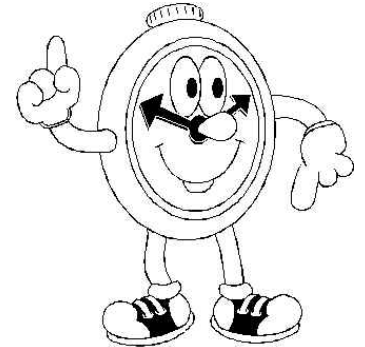
Ülkemizde Epoietin ve Darbepoietin Reçetelendirme İlkeleri (BUT)

- Ferritin > 100 µg/L ve/veya TSAT > %20
- Hemogloblin < 10 g/dl, tedavi başlanabilir
- Hedef: 11-12 g/dl



Ülkemizde Epoietin ve Darbepoietin Reçetelendirme İlkeleri

- Hb < 11 g/dl; Başlangıç dozu
 - Epoietin α , β : 50-150 IU/kg/hf
 - Darbepoietin: 0,25 – 075 μ g/kg/hf
- 11 g/dl < Hb < 12 g/dl; idame dozu
 - Epoietin α , β : 25-75 IU/kg/hf
 - Darbepoietin: 0,13-0,35 μ g/kg/hf
- Hb > 12 g/dl; EPO sonlandırılır



NKF-KDOQI-2006 – EPO Başlama

Hb <11 g/dl

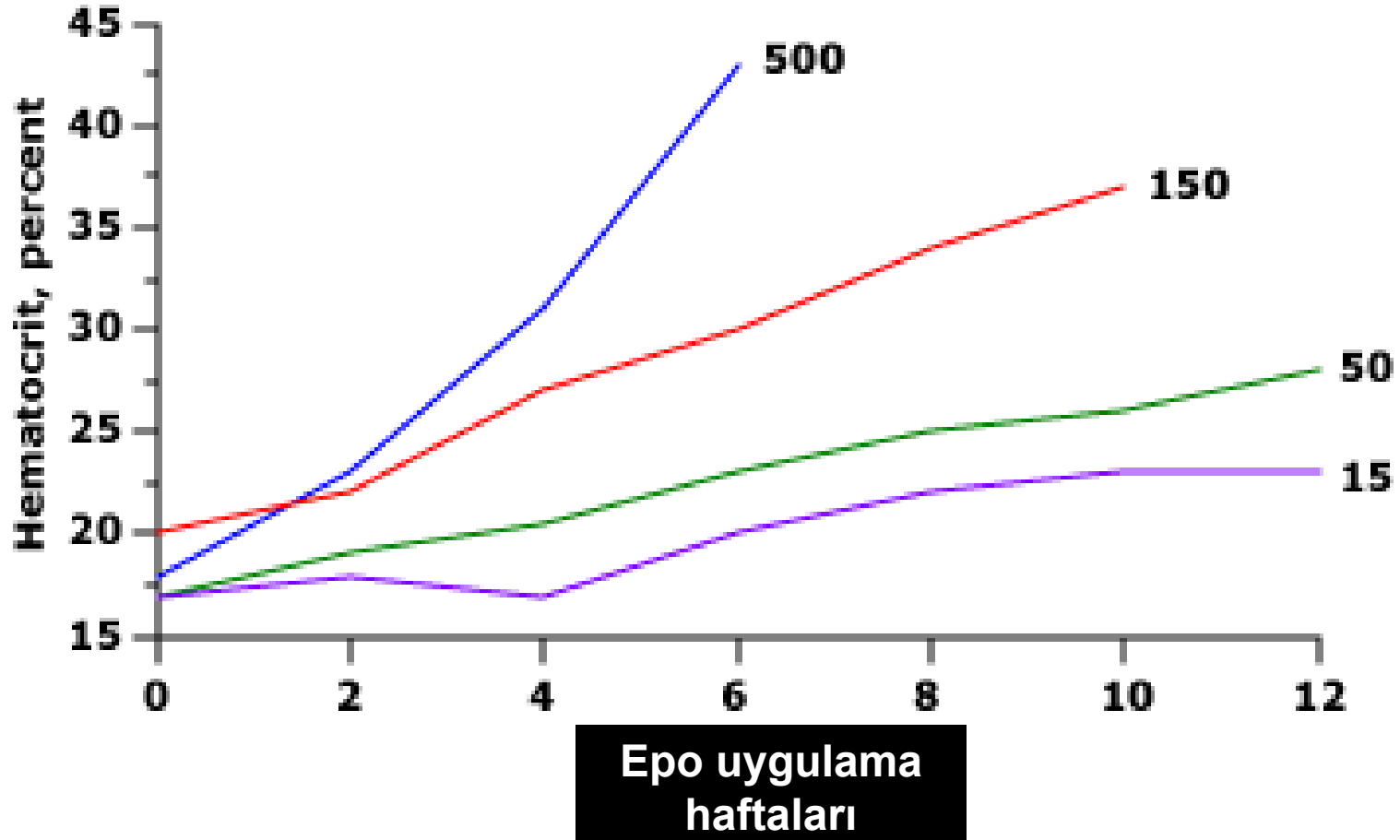
**Demir depoları yeterli,
Aktif inflamasyon yok,
Aneminin başka düzeltilebilir bir nedeni yok ise**

Başlangıç Dozu

- 50-100 U/kg, IV veya SC, 3 kez/hafta
 - 3 ay içinde yanıt alınmalı
 - Hb >11 g/dl için gerekli EPO dozu 50-300 U/kg
 - IV, 100 U/kg, 3/h
 - %90 i 11-12 g/dl
 - IV, 50 U/kg, 3/h
 - %70 i 11-12 g/dl
- Düşük dozlardan yüksek dozlara çıkılması önerilir.

Darbepoetin başlama dozu 0.45µg/kg/h-1 kez (40-60 µg/h), IV,SC

ÜREMİK ANEMİDE EPO DOZ YANITI



EPO Subkuten vs Intravenöz

SC UYGULAMA

%25-50 EPO doz avantajı

Lokal ağrı

PRCA

Daha sık HT

SC EPO Yarı ömür 24 saat

IV EPO Yarı ömür 4-9 saat

IV Darbepoetin 25,3 saat

SC Darbepoetin 48,8 saat

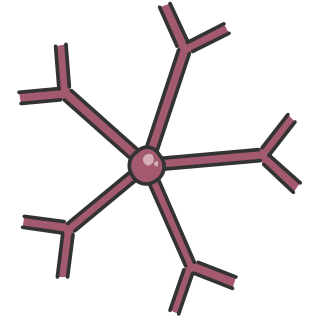
2006 NKF/DOQI

Prediyaliz ve periton diyaliz SC

Hemodiyaliz IV

Pure Red Cell Aplasia (PRCA)

- Avrupa
 - Farklı EPO formülasyonu
 - **SC uygulama**
 - Rbc kök hücreye yönelik anti-EPO antikör
 - Epoietin α : 200'ü aşkın olgu
 - Epoietin β : 11 olgu
 - Darbepoietin: 2 olgu
 - Enjeksiyon yerinde ağrı, eritem; ani sıcaklık basması, ürtiker olanlarda haftalar sonra PRCA gelişebilir
 - Tedavinin 1-18. ayında ani EPO direnci
 - Tanı: kemik iliği inc. ve anti-EPO antikör varlığı



PRCA-Teori

- Enjektabl form
- Kaplanmamış plastik enjektör tıpası
- Albumin yerine polisorbate kullanımı
- Polisorbate-plastik etkileşimi?

- Plastik tıpanın teflonla kaplanması
 - Nadir görülme
 - Diğer preparatlarla benzer sıklıkta

PRCA Tedavi

- EPO sonlandırılması
- Diğer alternatiflerin **denenmemesi**
- Steroid, cyc A, plasmaferez, sitotoksik
 - %78 düzelme

EPO Yanıtsızlığı

- EPO (KDOQI-2006)
 - IV, 450U/kg/hafta
 - SC, 300 U/kg/hafta (20000U/hafta, EBPG)
- Darbepoetin alfa (EBPG)
 - 1,5 mcg/hafta (100 mcg/hafta)

EPO Yanıtsızlığı Nedenleri

- Demir eksikliği
 - Absolü veya fonksiyonel
- Kronik inflamasyon, infeksiyon
- Sekonder hiperPTH, kemik iliği fibrozisi
- MM/myelofibrozis/myelodisplastik sendrom
- Folat, B12 eksikliği
- Alüminyum
- Hemoglobinopati
- ACEI/ARB (?)
- Nötralizan antieritropoietin antikorları

Diyaliz Seçenekleri ve EPO Gereksinimi

- Diyaliz yeterliliği
- Ultrapür diyalizat kullanımı
- Günlük kısa diyaliz
 - EPO ihtiyacında %45 azalma
 - Çelişen yayınlar mevcut
- Gece uzun diyaliz



Yetersiz Diyaliz - EPO Yanıtı

- Bazal URR %60
- Htc, serum albumini ve URR ile pozitif ilişkili...

	Htc (önce)	Htc (sonra)	
Tedavi grubu (URR %70)	28.4 ± 0.6	<u>32.3 ± 0.7</u>	P:0.002
Kontrol grubu (URR %60)	28.2 ± 08	26.3 ± 0.8	P:0.1

Tassin Deneyimi

'24 saat/hafta Hemodiyaliz'

- 445 hasta ; 1 m² cuprofan membran
- Hasta sağkalımı; 5 yıllık %87; 10 yıllık %75; 15 yıllık %55

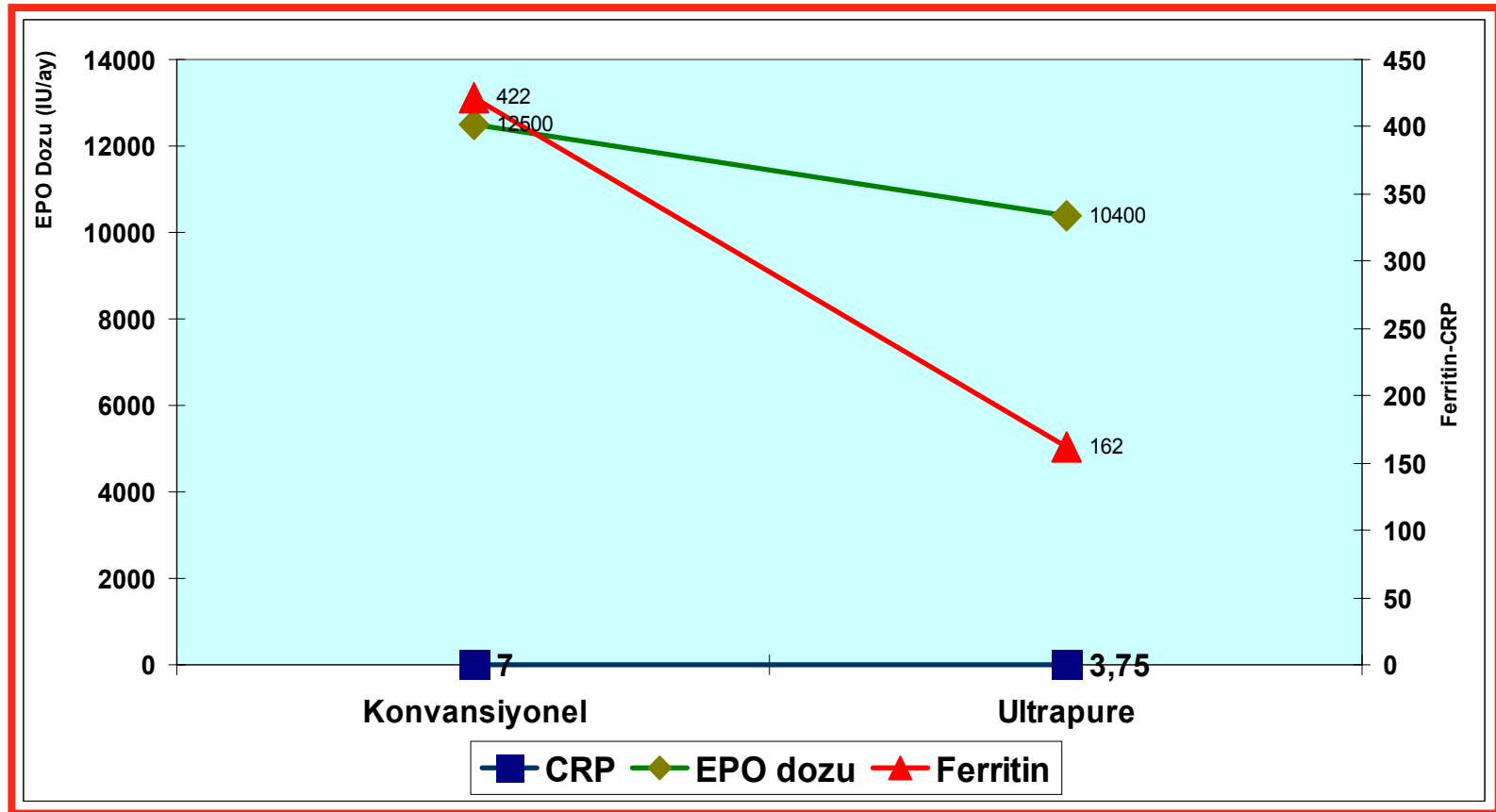
Charra T. Et al. Kidney Int 1992

	Tassin gr.	İsveç gr.
HD süre	3x8 saat/hf	3x4-5 saat/hf
Htc (predx)	33.2 ± 5.0	33.8 ± 4.9
Kt/V	1.93 ± 0.43	1.55 ± 0.43
Epo kullanım	%17	%90

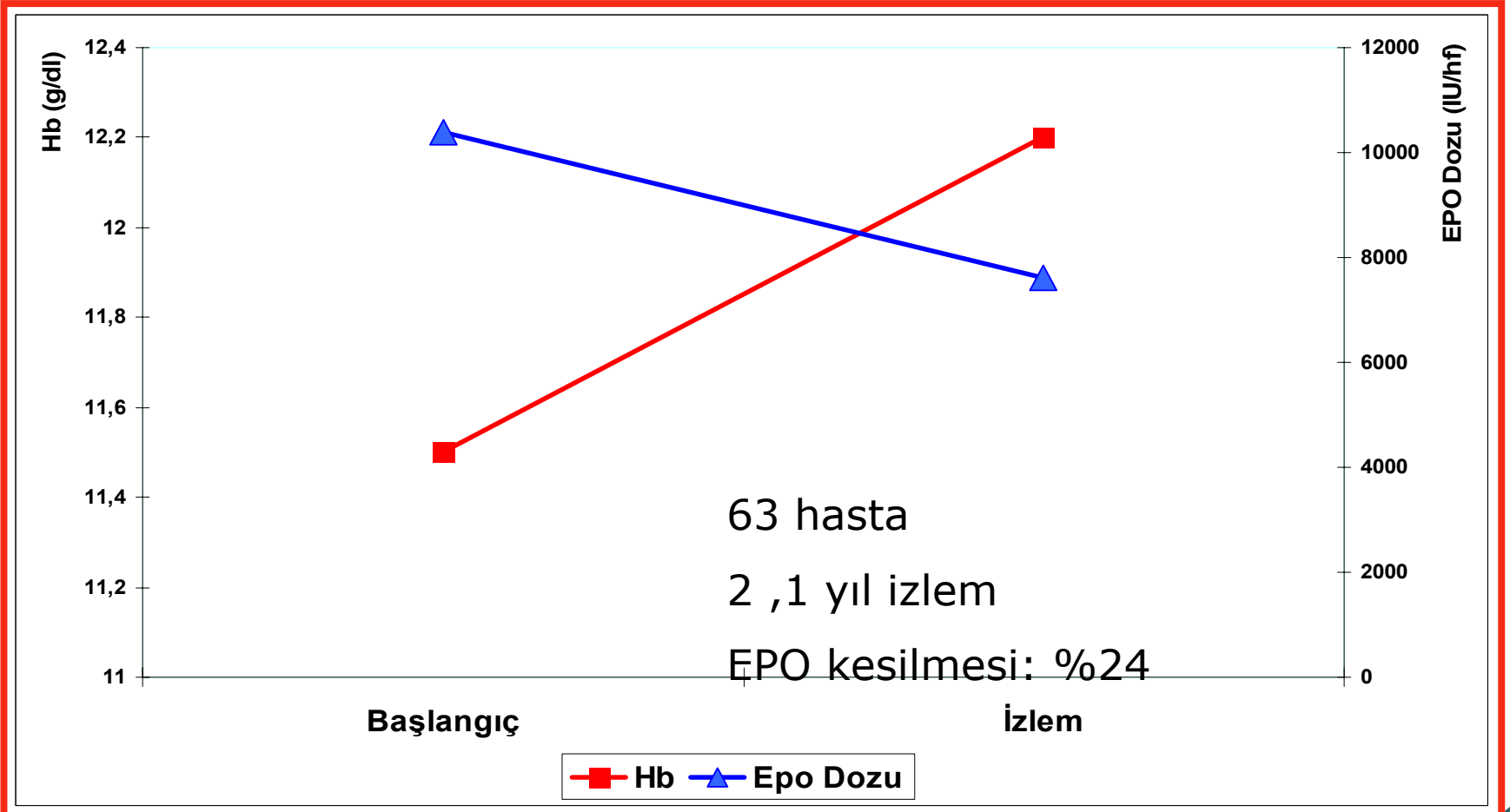
Transplant 1999

Katzarski KS. Et al. Nephrol Dial

Ultrapure Diyalizat EPO Gereksinimi



Nokturnal HD – Anemi-EPO



EPO Yanıtını Arttırma abaları

- L-carnitine (**Grade 2B**)
 - Yağ asit mitokondriye taşınması, Acetyl Co A metabolizması
 - Farelerde CFU-E artışı
 - Rbc yarı ömrü uzaması, membran lipidleri aracılıklı
 - Mata analiz: Azalmış EPO dozu
- Askorbik asit (**Grade 2B**)
 - Artmış Fe salınımı ve kullanımı
- Androjenler (**Grade 1B**)
- Pentoksifilin (**Grade 2C**)
- Statinler (**Grade 2C**)

Küçük, kontrolsüz veriler



BELİRTİLEN AMAÇLA KULLANIMLARI ÖNERİLMİYOR

Yeni Eritropoiez Uyarıcı Madde Arayışları

- rhEPO uzunluğunun modifikasyonu
 - Darbepoitein alfa
 - Dimeric/trimeric
 - PEGylated EPO (CERA)

Gelecek

- EPO mimetikler:
 - Küçük peptid
 - Reseptöre bağlanma



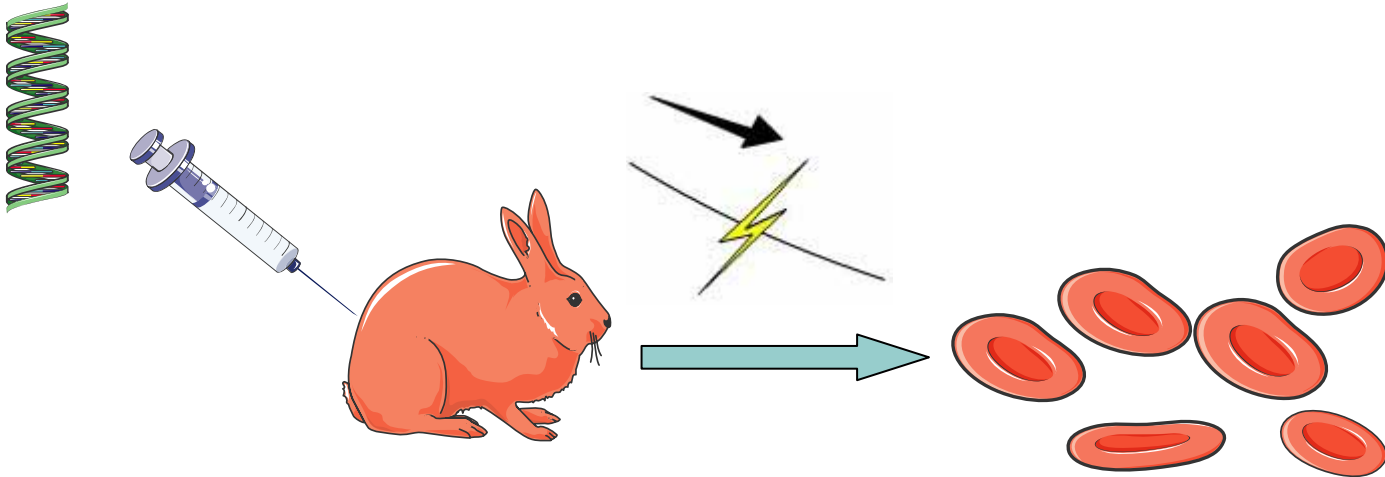
- Hematide
 - Sentetik peptid, EPO R bağlanma

Alternatif ESA

- Continuous eritropoietin reseptör aktivator (CERA)
 - EPO modifikasyonu Pegilasyon
 - azalmış reseptör afinitesi
 - Uzamış yarı ömür
 - Artmış eritropoietik aktivite
- Hypoxia-inducible factor stabilizers (HIF)
 - FG2216 (oral)
 - Endojen EPO sentezinde 2-3 at artış
 - Hb'de yükselme

Gen Tedavisi

- Farelere insan EPO geni transferi
- Kas içine transfer, elektrostimulasyon
- Hct'de yükselme



EPO-Yeni Uygulama Yolları

- EPO-Ig kompleksi inhalasyonla uygulama
 - IV uygulamaya benzer pozitif retikülosit yanıtı

Sonuçlar

- Kronik böbrek yetmezliğinde anemi sıktır
- Temelde EPO ve demir eksikliğine bağlı olmakla beraber, pek çok faktör durumu karmaşıktırabilir.
- **Anemi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.**
- Erken saptanması ve uygun tedavisi yaşam kalitesi, morbidite ve mortalitede önemli düzelmelere yol açacaktır.
- Hedef hb, hb normalizasyonu, en uygun tedavi arayışları sürmektedir.