

Renal Anemi Tedavisi

Dr. Bülent Tokgöz
Erciyes Üniversitesi

Renal Anemi Tedavisi

Sebepler ve Belirtiler

Klinik Çalışmalar ve Uygulamaya Etkisi

Kılavuzlara Göre Renal Anemi Tedavisi

Anemi

Erkekler ve postmenapozal kadınlar

Hgb < 13g/dL

Premenapozal kadınlar

Hgb <12g/dL

GFR < 30 ml/dk altındaki hastaların %90'ı anemik
(birçoğunda Hgb <10g/dL)

Renal Anemi

Belirti ve Bulgular

halsizlik, yorgunluk, nefes darlığı

egzersiz toleransında azalma

dikkat azalması, uykuya meyil

sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği

daha fazla hastaneye yatış

artmış morbidite ve mortalite

Sebep-sonuç ilişkisi net değil!

Altta yatan komorbid durum belirleyici olabilir!

Renal Anemi

kronik böbrek hastalığıyla birlikte gelişir
GFR < 30 ml/dk/1.73m² → belirgin hala gelir
normokrom normositer

Eritropoetin yapımında azalma

Eritrosit yaşam süresinde kısalma

Kan kaybı

Demir eksikliği

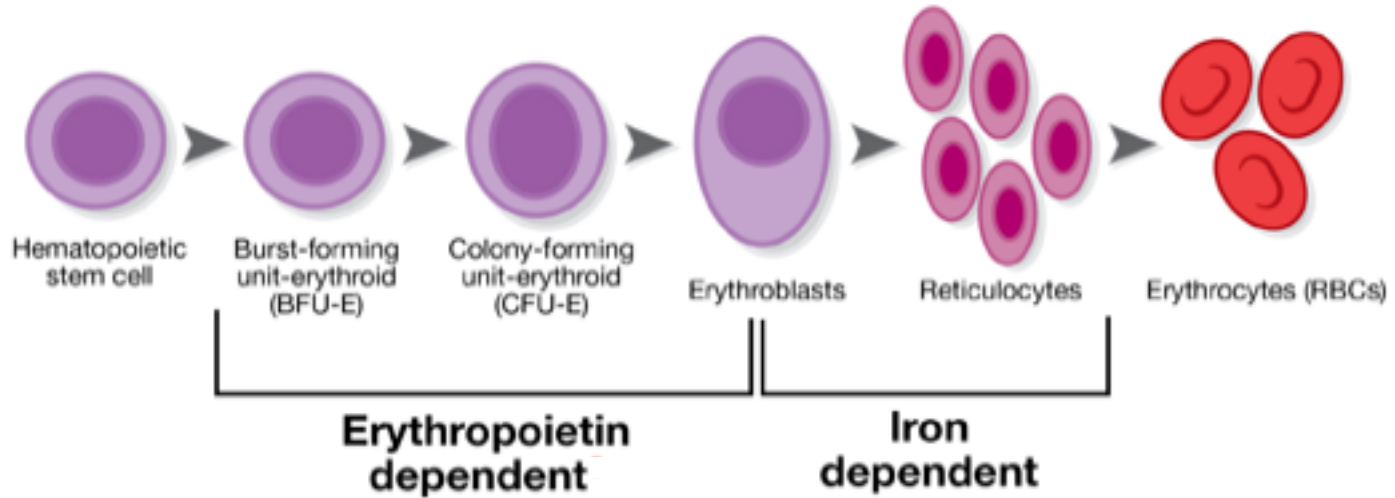
İnflamasyon

B12 vitamin eksikliği

Folik asit eksikliği

Hemoglobinopatiler

Eritropoez

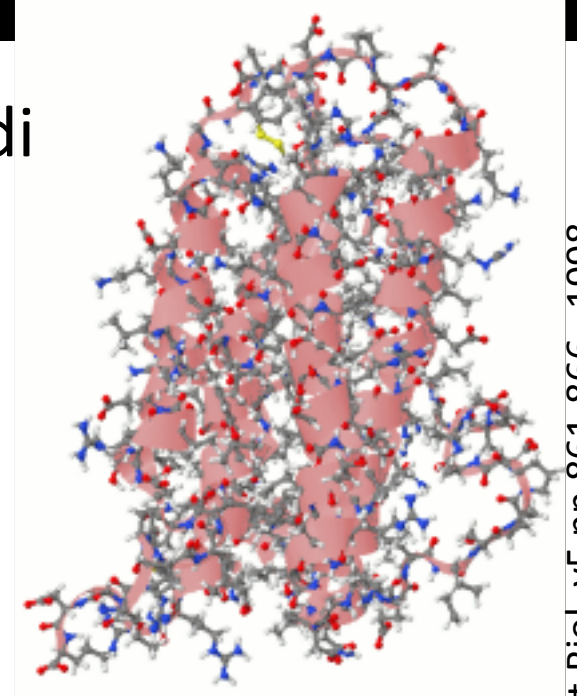


Eritropoetin

eritroid öncü hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasını sağlar.

Eritropoetin

- 1977 yılında saflaştırılmış hali elde edildi
- 166 AA'li bir glikoprotein
- Başlıca üretim yeri böbrekler
- Böbrek yetmezliğinde üretimi azaldıkça ilerleyici anemi gelişir



THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY
Vol. 252, No. 15, Issue of August 10, pp. 5558-5564, 1977
Printed in U.S.A.

Purification of Human Erythropoietin*

(Received for publication, January 24, 1977, and in revised form, April 11, 1977)

TAKAJI MIYAKE, ‡ CHARLES K.-H. KUNG, AND EUGENE GOLDWASSER

From the Department of Biochemistry, University of Chicago, and The Franklin McLean Memorial Research Institute, § Chicago, Illinois 60637

Eritropoetin

- Rekombinan insan eritropoetini 1980'den beri klinik kullanımda
- İlk klinik çalışma → Eschbach JW ve ark 1987
- FDA onayı → 1989

Jan. 8, 1987

Vol. 316 No. 2

ANEMIA OF END-STAGE RENAL DISEASE — ESCHBACH ET AL.

73

CORRECTION OF THE ANEMIA OF END-STAGE RENAL DISEASE WITH RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN

Results of a Combined Phase I and II Clinical Trial*

JOSEPH W. ESCHBACH, M.D., JOAN C. EGRIE, PH.D., MICHAEL R. DOWNING, PH.D.,
JEFFREY K. BROWNE, PH.D., AND JOHN W. ADAMSON, M.D.

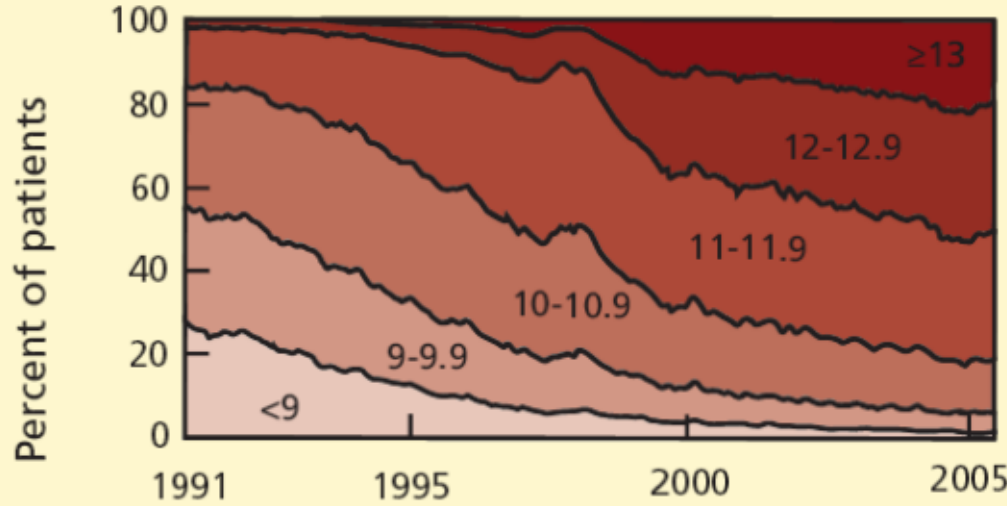
Renal Anemi Tedavisi

Sebepler ve Belirtiler

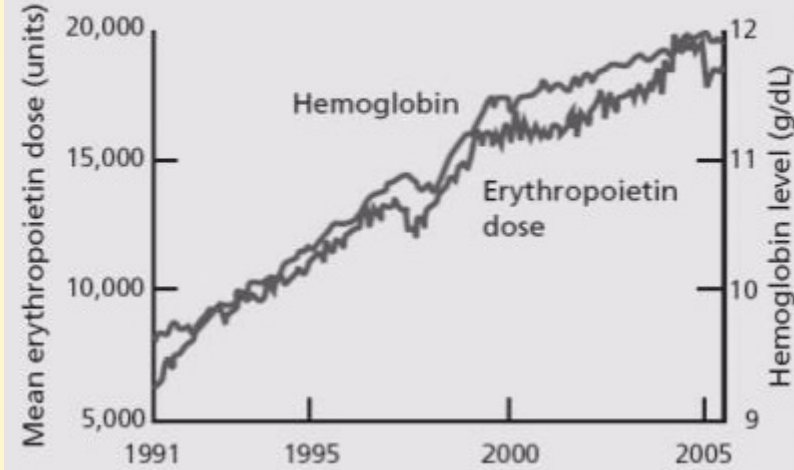
Klinik Çalışmalar ve Uygulamaya Etkisi

Renal Anemi Tedavisi

Eritropoezi Uyaran İlaçlar (ESA)



Going up: Hemoglobin levels and ESA doses in dialysis patients



2006

Diyalize giren hastaların
% 90'ında ortalama Hgb düzeyi: 12.0 g/dL
2/3'ünde 11-13 g/dL aralığında

ESA

Klinik alıřmalar

Retrospektif

USRDS ve HCFA

Hgb 11-13 arası olduđunda
daha dūřuklere kıyasla
klinik sonuçlar daha iyi, daha az hastaneye yatış,
daha dūřuk mortalite

Prospektif, randomize klinik arařtırmalar

Normal Hematocrit

CHOIR / TREAT / CREATE

...

The Normal Hematocrit Trial in Hemodialysis Patients

Hemodiyalize giren hastalar

Hedef Htc

%42 veya %30

August 27, 1998

The New England Journal of Medicine

**THE EFFECTS OF NORMAL AS COMPARED WITH LOW HEMATOCRIT VALUES
IN PATIENTS WITH CARDIAC DISEASE WHO ARE RECEIVING HEMODIALYSIS
AND EPOETIN**

ANATOLE BESARAB, M.D., W. KLINE BOLTON, M.D., JEFFREY K. BROWNE, PH.D., JOAN C. EGRIE, PH.D.,
ALLEN R. NISSENSON, M.D., DOUGLAS M. OKAMOTO, PH.D., STEVE J. SCHWAB, M.D., AND DAVID A. GOODKIN, M.D.

The Normal Hematocrit Trial in Hemodialysis Patients

- Randomize, prospektif
- 51 merkez
- 1233 kalp yetmezliği veya iskemik kalp hastalığı olan HD hastası

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS.*

CHARACTERISTIC	NORMAL- HEMATOCRIT GROUP (N=618)	LOW- HEMATOCRIT GROUP (N=615)
Age (yr)	65 ± 12	64 ± 12
Female sex (%)	50	52
Race or ethnic group (%)		
White	45	42
Black	41	44
Hispanic	8	9
Other	6	5
Duration of dialysis (yr)	3.2 ± 3.6	3.1 ± 3.3
Cause of renal failure (%)		
Diabetes mellitus	42	46
Hypertension	28	27
Glomerulonephritis	7	8
Other	23	19
Type of vascular access (%)		
Graft	66	67
Natural fistula	23	23
Catheter	10	10
Not specified	2	0
Hypertension (%)	71	69
Diabetes mellitus (%)	54	58
Peripheral vascular disease (%)	39	38
Cardiac-related hospitalization (%)		
Angina pectoris	32	28†
Congestive heart failure	44	47
Myocardial infarction	25	23
Coronary-artery bypass graft	20	19
Percutaneous transluminal coronary angioplasty	10	9
New York Heart Association class (%)		
I	29	31
II	51	52
III	19	15
Hematocrit (%)	30.5 ± 3.0	30.5 ± 2.9
Epoetin dose (U/kg/wk)	146 ± 103	153 ± 119

*Plus-minus values are means ±SD. Because of rounding, not all percentages total 100.

†P=0.04.

The Normal Hematocrit Trial in Hemodialysis Patients

- Normal Htc grubunda 6. aydan itibaren hedef tutturuldu
- Normal Htc grubunda öncekine göre 3 kat EPO dozunun artırılması gerekti

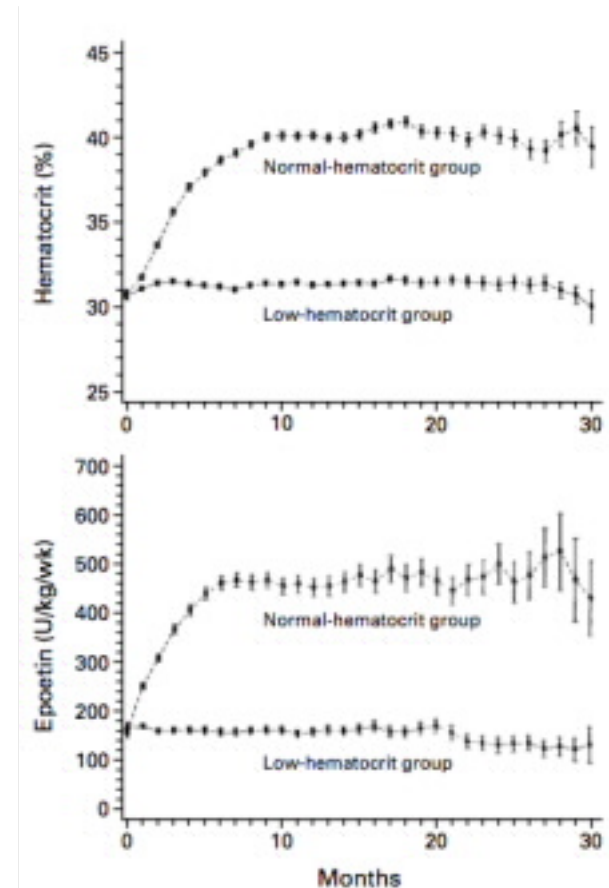


Figure 1. Mean Monthly Hematocrit Values and Epoetin Doses during the Study in the Normal-Hematocrit and Low-Hematocrit Groups.

Both the mean hematocrit values and the mean doses were significantly different between the two groups from one month onward ($P < 0.001$). I bars indicate 95 percent confidence intervals of the mean.

The Normal Hematocrit Trial in Hemodialysis Patients

- 29. ayda sonlandırıldı
- İlk ve 2. yılda normal Htc grubunda mortalite artışı ve nonfatal MI eğilimi!
- Greft ve fistül trombozu normal Htc grubunda belirgin olarak daha fazla!

TABLE 2. CAUSES OF DEATH.*

CAUSE OF DEATH	NORMAL- HEMATOCRIT GROUP (N=195)	LOW- HEMATOCRIT GROUP (N=160)
	no. (%)	
Cardiovascular causes	125 (64)	112 (70)
Cardiac arrest	30 (15)	24 (15)
Acute myocardial infarction	22 (11)	28 (18)
Arrhythmia	19 (10)	14 (9)
Unwitnessed death	18 (9)	9 (6)
Cerebrovascular accident	14 (7)	9 (6)
Coronary artery disease	6 (3)	7 (4)
Cardiomyopathy	5 (3)	6 (4)
Ischemic bowel	3 (2)	2 (1)
Congestive heart failure	2 (1)	2 (1)
Valvular heart disease	1 (1)	3 (2)
Cardiogenic shock	1 (1)	0
Other	4 (2)	8 (5)
Noncardiovascular causes	70 (36)	48 (30)
Sepsis or infection	32 (16)	22 (14)
Voluntary withdrawal from dialysis	11 (6)	7 (4)
Cancer	4 (2)	3 (2)
Hemorrhage	4 (2)	2 (1)
Encephalopathy	3 (2)	2 (1)
Hyperkalemia	3 (2)	2 (1)
Hepatic failure	0	3 (2)
Other	13 (7)	7 (4)

*Because of rounding, percentages do not total 100.

The Normal Hematocrit Trial

SONUÇ

Kalp yetmezliği veya iskemik kalp hastalığı olan
HD hastalarında

EPO kullanarak Htc düzeyini %39 veya üzerine
çıkarmanın faydası yok!

NİÇİN?

Bilmiyoruz!

Yüksek doz demir?

Diyaliz sırasında hemokonsantrasyon?

Nitrik oksit üretiminde deđişim?

CHOIR

- 1432 hasta, eGFR 15-50ml/dk, Hgb<11g/dL
- Son nokta: ölüm, MI, inme, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış

NOVEMBER 16, 2006

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease

Ajay K. Singh, M.B., B.S., Lynda Szczech, M.D., Kezhen L. Tang, Ph.D.,
Huiman Barnhart, Ph.D., Shelly Sapp, M.S., Marsha Wolfson, M.D.,
and Donal Reddan, M.B., B.S., for the CHOIR Investigators*

CHOIR

- Hedef hemoglobin:
 - 13.5 veya 11.3 g/dL

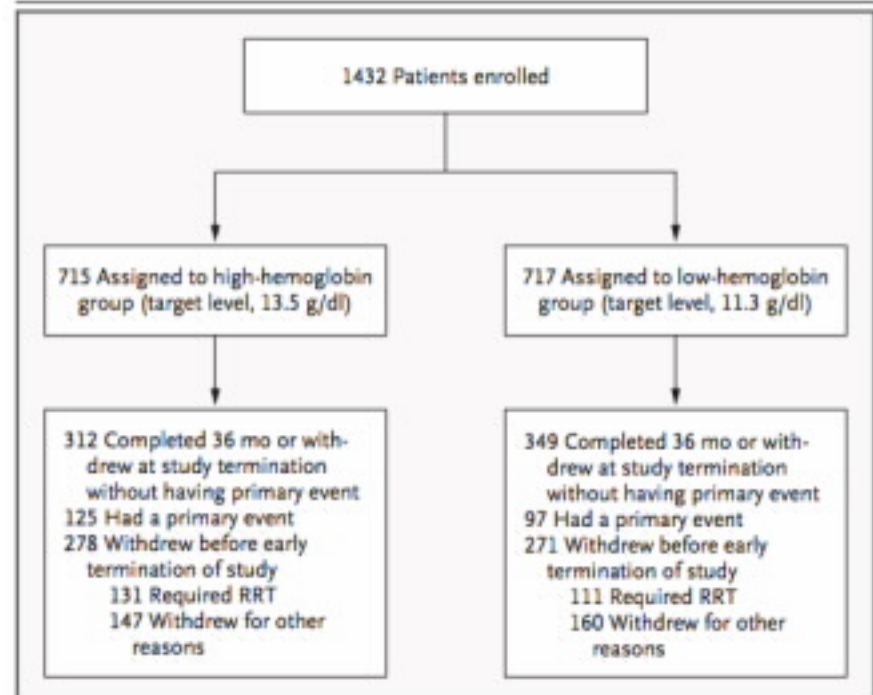
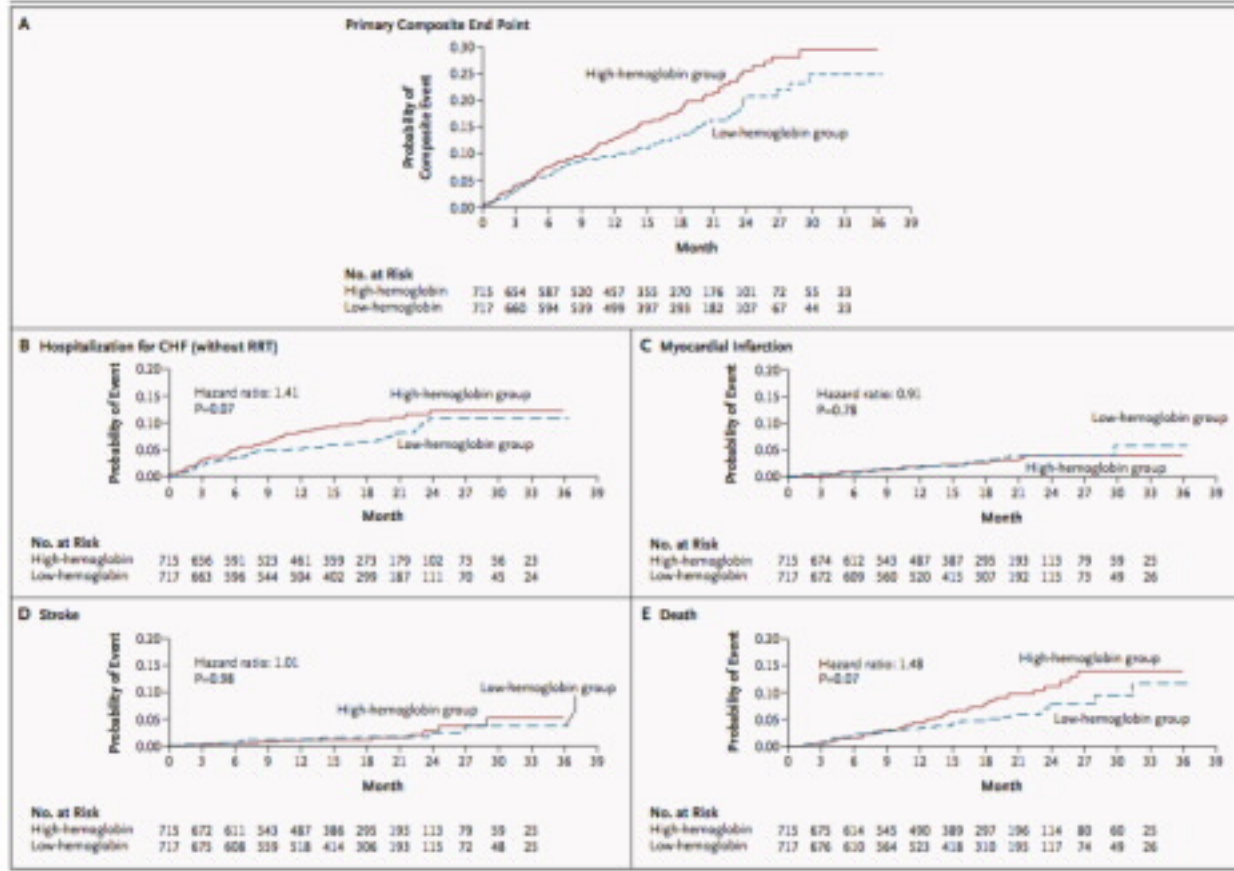


Figure 1. Enrollment and Outcomes.

A total of 1432 patients were enrolled; 715 were assigned to the high-hemoglobin group (with a target level of 13.5 g per deciliter), and 717 were assigned to the low-hemoglobin group (with a target level of 11.3 g per deciliter). In addition to the stated reasons for withdrawal from the study, other reasons included a request from a patient, an investigator, or the study sponsor; pregnancy; an adverse event; a protocol violation; or a loss to follow-up. RRT denotes renal replacement therapy.

CHOIR



Erken sonlandırıldı (16. ay)

Yüksek Hgb grubunda kardiyovasküler fayda < %5,
mortalite riski yüksek,
KBH progresyonu daha hızlı!

TREAT

Prediyaliz Diyabetik Nefropati Hastaları

Plasebo veya Darbepoetin

Hedef Hemoglobin = 13 g/dL

Birincil sonlanım noktası:
ölüm veya kardiyovasküler olay
(nonfatal MI, KY, inme, miyokard iskemisi nedeniyle hastaneye yatış)

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 19, 2009

VOL. 361 NO. 21

**A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes
and Chronic Kidney Disease**

Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Emmanuel A. Burdmann, M.D., Ph.D., Chao-Yin Chen, Ph.D., Mark E. Cooper, M.D.,
Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Kai-Uwe Eckardt, M.D., Jan M. Feyzi, M.S., Peter Ivanovich, M.D.,
Reshma Kewalramani, M.D., Andrew S. Levey, M.D., Eldrin F. Lewis, M.D., M.P.H., Janet B. McGill, M.D.,
John J.V. McMurray, M.D., Patrick Parfrey, M.D., Hans-Henrik Parving, M.D., Giuseppe Remuzzi, M.D.,
Ajay K. Singh, M.D., Scott D. Solomon, M.D., and Robert Toto, M.D., for the TREAT Investigators*

TREAT

Sonuçlar

Table 2. Composite and Component End Points.*

End Point	Darbepoetin Alfa (N=2012) number (percent)	Placebo (N=2026) number (percent)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
Primary end points				
Cardiovascular composite end point‡	632 (31.4)	602 (29.7)	1.05 (0.94–1.17)	0.41
Death from any cause	412 (20.5)	395 (19.5)	1.05 (0.92–1.21)	0.48
Myocardial infarction§	124 (6.2)	129 (6.4)	0.96 (0.75–1.22)	0.73
Stroke§	101 (5.0)	53 (2.6)	1.92 (1.38–2.68)	<0.001
Heart failure§	205 (10.2)	229 (11.3)	0.89 (0.74–1.08)	0.24
Myocardial ischemia	41 (2.0)	49 (2.4)	0.84 (0.55–1.27)	0.40
Renal composite end point (ESRD or death)	652 (32.4)	618 (30.5)	1.06 (0.95–1.19)	0.29
ESRD	338 (16.8)	330 (16.3)	1.02 (0.87–1.18)	0.83
Additional adjudicated end points				
Death from cardiovascular causes	259 (12.9)	250 (12.3)	1.05 (0.88–1.25)	0.61
Cardiac revascularization	84 (4.2)	117 (5.8)	0.71 (0.54–0.94)	0.02

* ESRD denotes end-stage renal disease.
† P values have not been adjusted for multiple comparisons.
‡ A patient may have had multiple cardiovascular events of different types. The cardiovascular composite end point reflects only the first occurrence of any of the components.
§ This category includes both fatal and nonfatal events.

Her iki kolda kardiyovasküler olay, ölüm veya SDBY gelişim sıklığı farksız!

İnme riski darbepoetin grubunda yüksek!

Eritrosit transfüzyonu plasebo grubunda yüksek!

?



azı karar , ortası yarar, çoğu zarar
Türk Atasözü

Hgb Düzeyi / ESA Tedavisi / Sağkalım

- 58.058 kronik HD hastası
- Zaman içindeki Hgb değişimi, ESA dozu ve sağkalımla ilişki
- Zaman aralığı: 24 ay

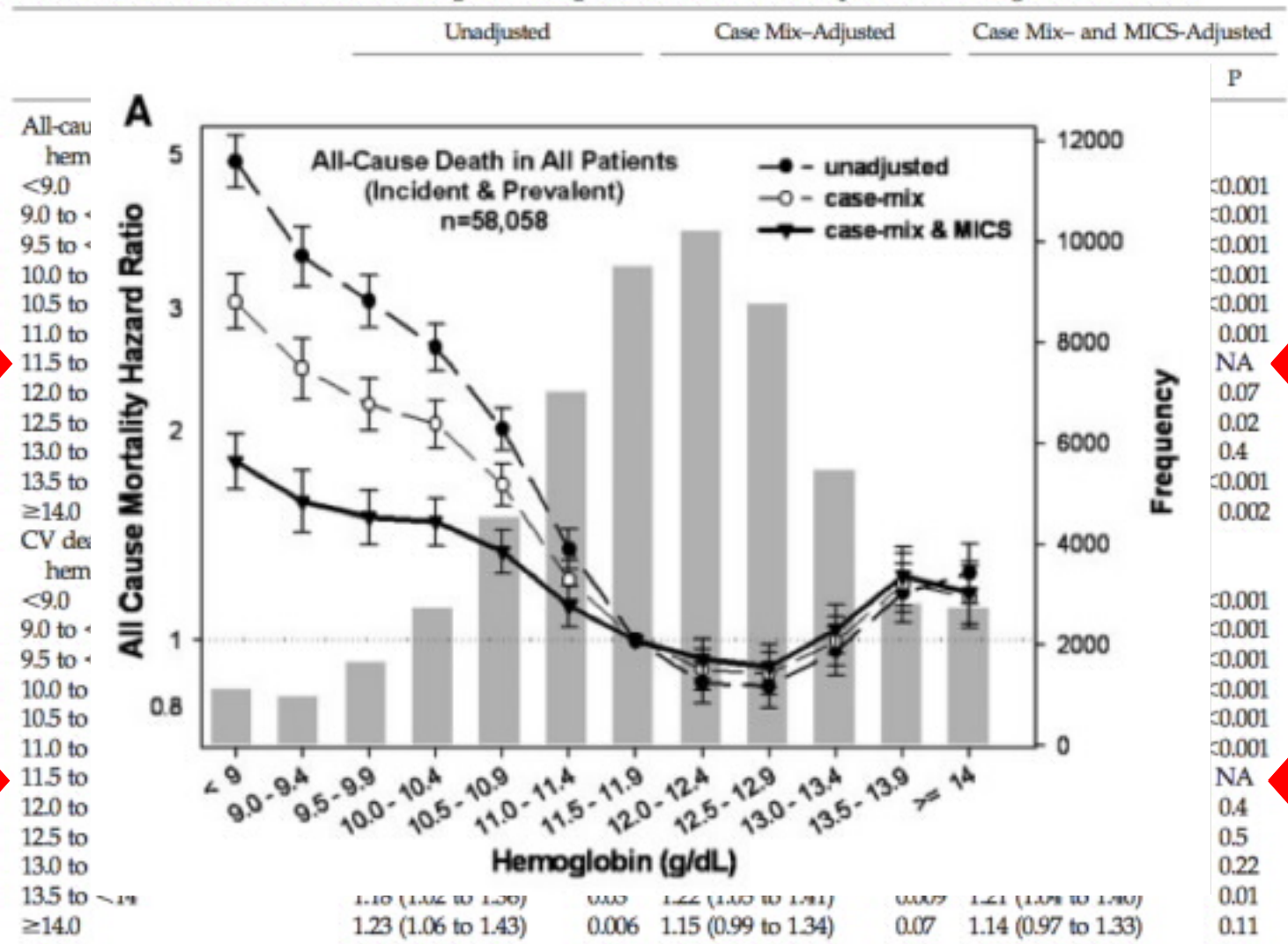
J Am Soc Nephrol 17: 1181–1191, 2006

Associations between Changes in Hemoglobin and Administered Erythropoiesis-Stimulating Agent and Survival in Hemodialysis Patients

Deborah L. Regidor,^{*†} Joel D. Kopple,^{**†‡} Csaba P. Kovesdy,[§] Ryan D. Kilpatrick,^{*†}
Charles J. McAllister,^{||} Jason Aronovitz,^{||} Sander Greenland,[†] and Kamyar Kalantar-Zadeh^{*‡}

En güvenli Hgb düzey aralığı: 11.5-12 g/dl

Table 3. Hazard ratio of death for hemoglobin categories based on time-dependent Cox regression models^a



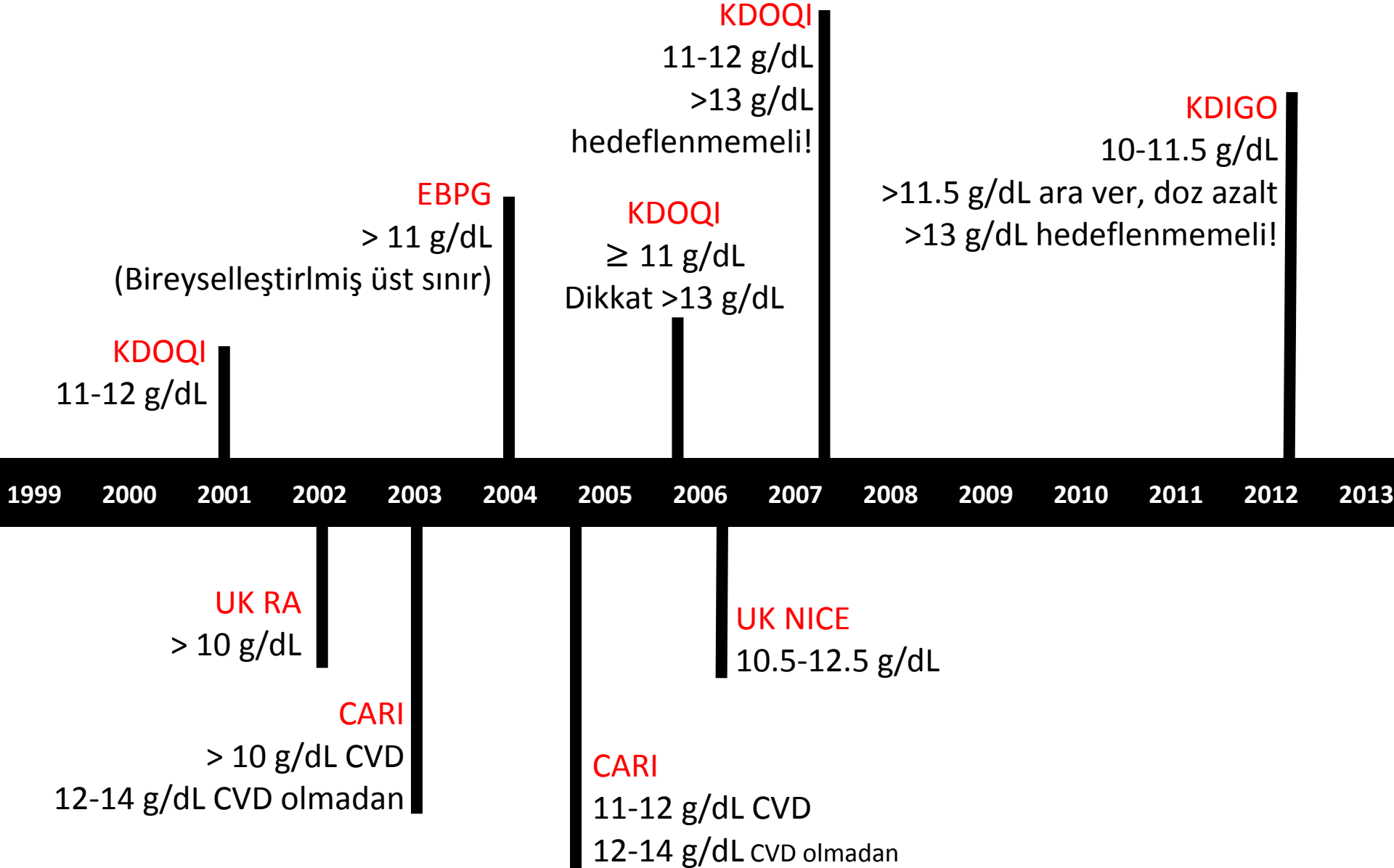
^aCI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; MICS, malnutrition-inflammation complex syndrome.

Renal Anemi Tedavisi

Klinik alıřmalar ve Uygulamaya Etkisi

Kılavuzlara Göre Renal Anemi Tedavisi

Optimal Tedavi Hedefi



KDIGO 2012

Göze Çarpan Değişiklikler

- Tedaviyi bireyselleştirin!
- Tedavinin artı ve eksilerini hesap edin!
- Normal Hgb değerleri KBH'da sakıncalı olabilir!
- Hgb>13g/dL'ye izin vermeyin!
- Hgb değişkenliğini önemseyin!
- Kanser veya inme öyküsü olanlarda ESA kullanırken dikkatli olun!
- PRCA → ESA tedavisini durdurun!

TANI

Anemi araştırırken hangi testleri isteyelim?

- Her KBH hastasında anemi araştırması başlangıç tetkikleri (NG)
 - Tam kan sayımı
 - Mutlak retikülosit sayımı
 - Serum ferritin düzeyi
 - Serum transferrin saturasyonu (TSAT)
 - Serum vitamin B₁₂ ve folat düzeyleri

KBH Anemi

ESA başlarken

- ESA başlarken ve sürdürürken olası fayda ve zarar dengesine göz atın (1B)
 - Olası fayda:
 - Kan transfüzyonundan kaçınarak elde edilen fayda
 - Anemiye bağlı semptomların giderilmesi
 - Olası zarar:
 - İnme
 - Damar erişim kaybı
 - Hipertansiyon

KBH Anemi

ESA başlarken

- ESA kullanırken (eğer kullanırsanız) çok dikkatli olunacak hastalar:
 - Aktif kanseri olan hastalar (özellikle kür bekleniyorsa) (1B)
 - Kanser öyküsü (2C)
 - İnme öyküsü (1B)

KBH Anemi

ESA başlarken

- Diyalize girmeyen erişkin KBH hastalarında Hgb>10 g/dL → ESA başlamayın (2D)
- Diyalize girmeyen erişkin KBH hastalarında Hgb<10 g/dL → ESA başlama kararınızı bireyselleştirin (2C)
 - Anemik semptomların varlığı
 - Hgb düzeyinin azalma hızı
 - Daha önce demir tedavisine verdiği cevap
 - Kan transfüzyonu riski
 - ESA tedavisinin getireceği risk

KBH Anemi

ESA başlarken

- Erişkin evre 5 KBH diyaliz hastalarında:
 - ESA tedavisine Hgb 9-10 arasında başlayın (2B)
 - Hgb 9'un altına düşmekten kaçının (2B)
- Hayat kalitesinde iyileşme olabilecek bazı hastalarda Hgb > 10 düzeyinde de ESA başlanabilir (NG)

ESA Seçimi

KDIGO 2012

ESA seçerken farmakodinami, güvenilirlik bilgisi, klinik verileri, maliyeti ve bulunabilirliği arasında bir denge gözetilmeli (1D)

Sadece bağımsız denetleme kuruluşları tarafından onaylanmış ESA'ların kullanılın (1D)

'Kopya' ESA Versiyonları:
Ancak gerçek 'benzer' eşdeğer ürünler kullanılmalı.(1D)

ESA'ya yanıtsızlık

Başlangıçta Yanıtsızlık

Uygun dozda verilmesine rağmen ilk ayın sonunda yanıt yok!

Sonradan Yanıtsızlık

Önceden stabil olduğu ESA dozunun %50 fazlasına çıkılmasına rağmen Hgb düzeyleri hedefte değil!

Bu hastalarda ESA dozunu başlangıç dozunun 2 katından daha fazla artırmaktan kaçının (2D)

Neden yanıtsız olduğunu araştırın!

ESA'ya Yanıtsızlık

Olası Anemi Nedenleri

Düzeltilemez	Belki düzeltilbilir	Kolayca düzeltilbilir
Hemoglobinopatiler	İnfeksiyon / İnflamasyon	Demir eksikliği
Kemik iliği bozuklukları	Yetersiz diyaliz	Vit B12 / Folat eks.
	Hemoliz	Hipotiroidi
	Kanama	ACEi / ARB
	Hiperparatiroidizm	Tedaviye uyumsuzluk
	PRCA	
	Malignite	
	Malnutrisyon	

KDIGO 2012

ESA'ya Yanıtsızlık

Aneminin düzeltilebilir nedenlerini gözden geçirin!

Gerçek veya fonksiyonel demir eksikliğinde **demir tedavisi** Hgb'i genellikle yükseltir

B12 ve/veya folat eksikliğinin düzeltilmesi anemiye düzeltebilir

Eşlik eden inflamatuvar bir süreç varsa, bunun düzeltilmesiyle Hgb de yükselir (Örn: enfeksiyonlar)

Ağır sekonder hiperparatiroidi ESA direncine yol açabilir

KBH Anemi

ESA'ya devam ederken

- Erişkinlerde Hgb > 11.5 g/dL üzerine ESA kullanılmasını genelde önermiyoruz (2C)
- Hayat kalitesinde iyileşme olabilecek bazı hastalarda Hgb düzeyi 11.5'u aşmak üzere tedavi bireyselleştirilebilir (riskleri kabullenerek) (NG)
- Erişkinlerde Hgb>13 g/dL hedef alınmamalı (1A)

KBH Anemi

Adjuvan Tedaviler

- ESA tedavisine ek androjen kullanmayın (1B)
- ESA tedavisine ek olarak C/D/E vitaminleri, L-carnitine, pentoksifilin ve folik asit kullanılmasını önermiyoruz (2D)

KBH Anemi

Eritrosit Transfüzyonu

- Kronik anemi tedavisinde, bilinen risklerinden dolayı, mümkün olduğunca tercih edilmemeli (1B)
- Organ nakline uygun hastalarda allosensitizasyon riskinden dolayı özellikle kaçınılmalı (1C)

KBH Anemi

İvedi Tedavi

- Belirlenmiş akut durumlar eritrosit transfüzyonu gerektirebilir (2C)
 - Hastanın durumu aneminin hızla düzeltilmesini gerektiriyorsa (akut kanama, unstabil koroner arter hastalığı)
 - Preoperatif hızlı Hgb yükselişi gerektiğinde

KBH Anemi

Eritrosit Transfüzyonu

- Belli hastalarda, fayda/zarar deęerlendirmesi yapılabilir:
 - ESA tedavisi etkisizse (hemoglobinopatiler, Ki yetmezliği, ESA'ya direnç)
 - ESA tedavi riskinin belirgin olduğu durumlar (malignite, inme varlığı veya hikayesi)
- KBH kronik anemi tedavisinde hastanın semptomatik olduğu bir Hgb eřięinde uygulanabilir (2C)

KBH Anemi

PRCA

- ESA tedavisi alan hastada 8 haftadan uzun süreyle aşağıdaki gelişmeleri tespit ederseniz PRCA araştırın (NG)
 - Hgb düzeyinde ani ve hızlı düşüş (0.5-1 g/dL/hafta) veya 1-2 haftada bir kan transfüzyonu gerekmesi VE
 - Normal trombosit ve lökosit sayısı VE
 - Mutlak retikülosit sayısı <10.000/ μ l

KBH Anemi

PRCA

- PRCA gelişen hastalarda ESA tedavisini durdurun (1A)
- PRCA gelişen hastaları tedavi etmek üzere **peginesatid** kullanın (1B)

Peginesatide

- Ölümler ve ağır hipersensitivite → Geri çekildi!

The image is a screenshot of the U.S. Food and Drug Administration (FDA) website. At the top, it displays the U.S. Department of Health and Human Services logo and the FDA logo with the tagline "Protecting and Promoting Your Health". Navigation links include "A to Z Index", "Follow FDA", and "FDA Voice Blog". A search bar is present with the text "Search FDA". Below the navigation bar, there are tabs for "Home", "Food", "Drugs", "Medical Devices", "Radiation-Emitting Products", "Vaccines, Blood & Biologics", "Animal & Veterinary", "Cosmetics", and "Tobacco Products". The main content area is titled "Safety" and includes a breadcrumb trail: "Home > Safety > MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program > Safety Information >". The primary headline is "Omontys (peginesatide) Injection by Affymax and Takeda: Recall of All Lots - Serious Hypersensitivity Reactions". Below the headline, it states "[Posted 02/23/2013]" and "AUDIENCE: Patients, Healthcare Professionals, Nephrology, Hematology". The "ISSUE" section reads: "Affymax, Inc. and Takeda Pharmaceutical Company Limited along with the U.S. Food and Drug Administration (FDA) are informing the public of a voluntary recall of all lots of OMONTYS® (peginesatide) injection to the user level as a result of new postmarketing reports regarding serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, which can be life-threatening or fatal." A partial sentence at the bottom of the image reads: "To date, fatal reactions have been reported in approximately 0.00% of patients following the first dose of intravenous".

A microscopic view of several red blood cells (erythrocytes) against a dark red background. The cells are biconcave discs, with one cell in the center being more prominent and in focus. The surface of the cells shows a fine, textured pattern. The lighting creates a sense of depth, with some cells appearing closer and more detailed than others in the background.

Teşekkürler