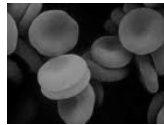


Renale Anämie

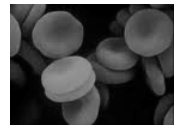
Murau 17.1.2012

UP Dr Sabine Horn
Klinische Abteilung für Nephrologie
Univ. Klinik für Innere Medizin –
Meduni Graz



Erythrozyten (erythros = rot)

- Mittlerer Durchmesser: 7,5 μ m
- Neubildung: im KM 2,5 Mill/sec neugebildet 1%
- Lebensdauer: 120 Tage
- Ca 300 Mio Hb- Moleküle pro Ery
- Hb= 4 Globin + 4 Hämgruppen



Blutfarbstoff

- Blut der Vertebraten (rot)
 - Eisenhaltiges Häm
- Blut der Gliederfüssler
 - Kupferhaltiges Hämocyanin



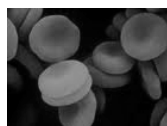
Anämie

- Verringerung von Hämoglobin, Eryzahl u/o Hämatokrit
- WHO:
 - Männer Hb < 13 g/dl
 - Frauen Hb < 12 g/dl
- Abhängig von Alter, Ethnizität, Aufenthaltsort, Medikamenten, Raucherstatus



Anämie

- Retikulozyten
 - Unreife Erys, Maß für Produktion
 - Im Normalfall 0,5-2%



Renale Anämie - Ursachen

- Erythropoetinmangel
- reduzierte Erythrozytenlebensdauer
- Blutverluste
- Veränderungen des Plasmavolumens
- Eisenmangel
- zytokin induzierte Hemmung der Erythropoese
- toxininduzierte Hemmung der Erythropoese
- Parathormoninduzierte Knochenmarkfibrose
- Folsäuremangel



Geschichte

- 1906 stellt Paul Deflandre erstmals die Hypothese auf, dass ein **humoraler Faktor** die Blutbildung regelt.
- Weitere Hinweise für die Richtigkeit der Hypothese lieferten Experimente von Sandor, bei denen die **Blutbildung** in normalen Tieren durch Serum von Tieren **verstärkt** werden konnte, die unter **hypoxischen** Bedingungen gehalten wurden.

Geschichte

- Die beiden finnischen Nephrologen Eva Bonsdorff und Eeva Jalavisto gaben schließlich 1948 diesem Faktor den **Namen Erythropoetin**, kurz EPO.
- Als eigentlicher „Entdecker“ gilt gemeinhin Allan Jacob Ersley der 1953 die ersten fundierten wissenschaftlichen Publikationen veröffentlichte, in denen die Existenz von Erythropoetin zweifelsfrei bewiesen wurde.

Geschichte

- Zur Schlüsselfigur der weiteren EPO-Forschung wurde jedoch Eugene Goldwasser.
- 1954 bestätigten er und seine Arbeitsgruppe von der University of Chicago die Arbeiten Ersleys. Goldwasser und Jacobson konnten zunächst 1957 **indirekt** nachweisen, dass **EPO in der Niere gebildet** wird, und 1977 dann erstmals **humanes EPO** im Milligramm-Maßstab aus dem Harn **isolieren**.
- 1983 gelang Fu Kuen Lin einem Mitarbeiter bei Amgen, die Identifizierung des humanen **EPO-Gens**.

Geschichte

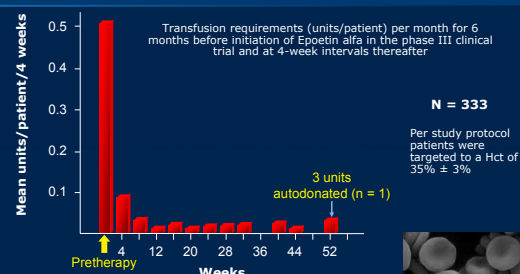
- 1984 berichtete Sylvia Lee-Huang vom New York University Medical Center erstmals von einer erfolgreichen **Klonierung** und Expression von **rek. humanem EPO (rhEPO)** in E. coli, die 1985 dann auch in Säugetierzellen gelang.
- Hierdurch wurde die großtechnische Produktion von rh EPO in geeigneten Mengen möglich.

Erythropoetin-Ersatztherapie mit rHuEPO

- rHuEPO hat die gleiche klinische Wirkung wie endogenes EPO
- hat vor 15 Jahren die Bluttransfusion zur Anämiebehandlung ersetzt
- Verabreichung i.v. oder s.c. mehrmals pro Woche bis zu alle 14 Tage
- 96% Ansprechraten innerhalb von 4-6 Monaten
- signifikante Verbesserung der QoL



Transfusion Requirements Were Significantly Reduced After 2 Months of Therapy With Epoetin alfa



Eschbach JW, et al. Ann Int Med. 1989;111:992-1000.

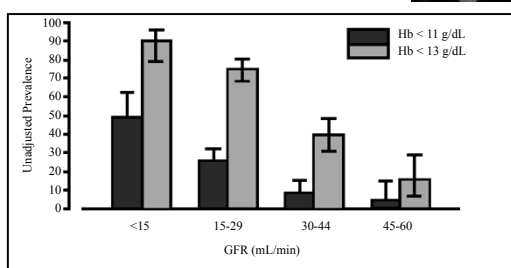
Erythrozytengabe

- Absolut indiziert bei Hb < 6g/dl
- Indiziert bei Hb < 7g/dl
- Bei Symptomen bei Hb < 8-9 g/dl
- „normale“ EKs sind gefiltert
- Bestrahlte EKs nur bei Km-Tx, Hochdosis PCT, Bestrahlung, Frühgeborene

ESAs

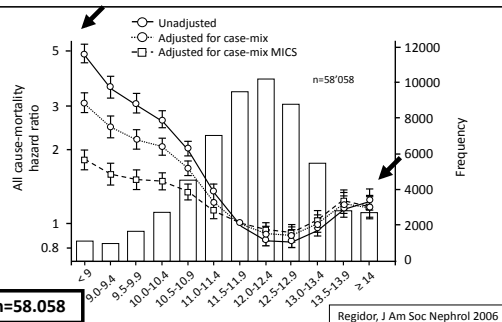
- Humanes EPO ist ein Glycoprotein, MG 34,000
- Epoetin Alpha - Erypo® // Binocrit® (Biosimilar)
- Epoetin Beta – Neo Recormon®
- Epoetin Theta – Eporatio®
- Epoetin Zeta - Retacrit® (zugelassen als Biosimilar)
- Darbepoetin – Aranesp®
 - Dieses enthält durch den Austausch von fünf AS weitere Zuckerseitenketten, wodurch sich der Anteil endständiger Sialinsäuren und hierdurch die Serum T_{1/2} um etwa den Faktor drei erhöht.

Anämie und chronische Niereninsuffizienz

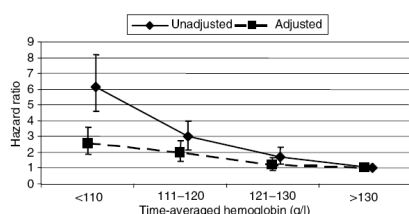


NKF DOQI Guidelines 2002

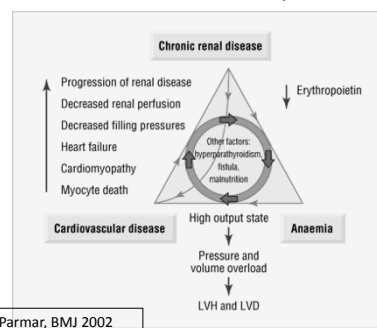
Assoziation zwischen Anämie und Mortalität Dialyse

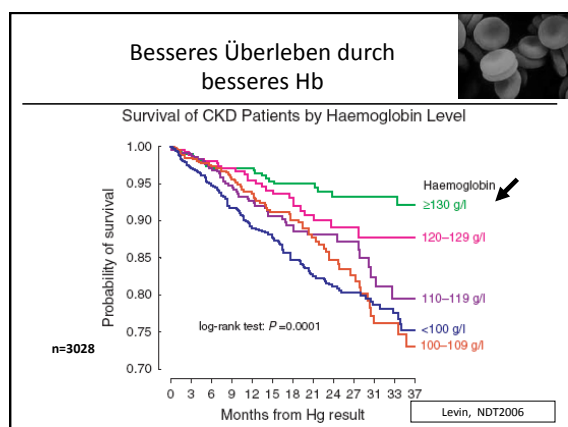


Assoziation Anämie und Risiko für Mortalität chronische Niereninsuffizienz Stadium 3-5

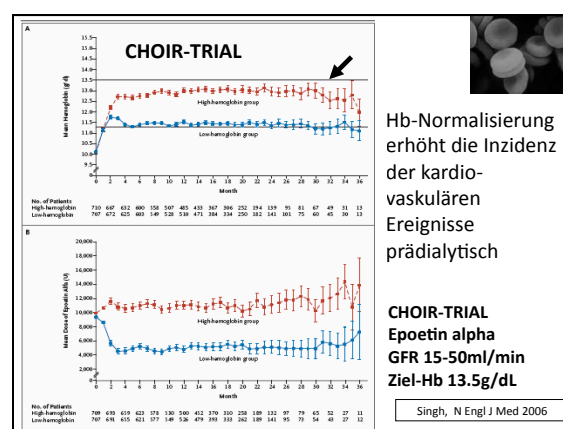
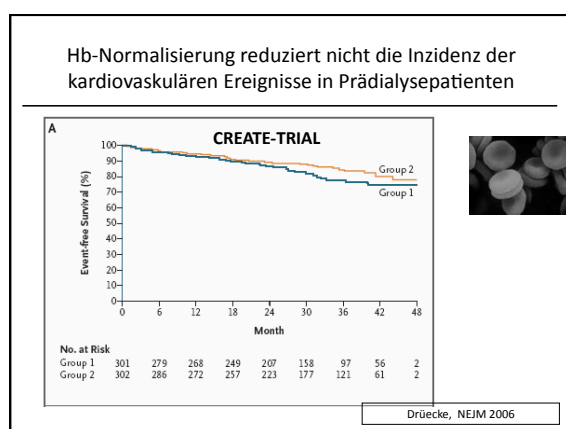
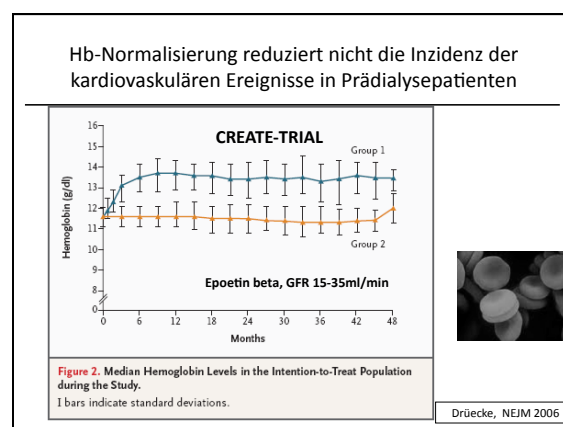
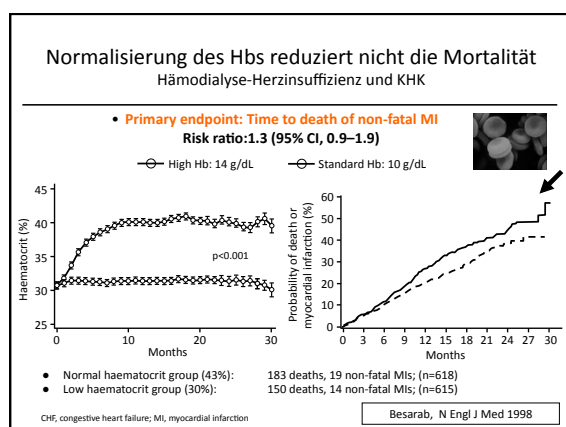


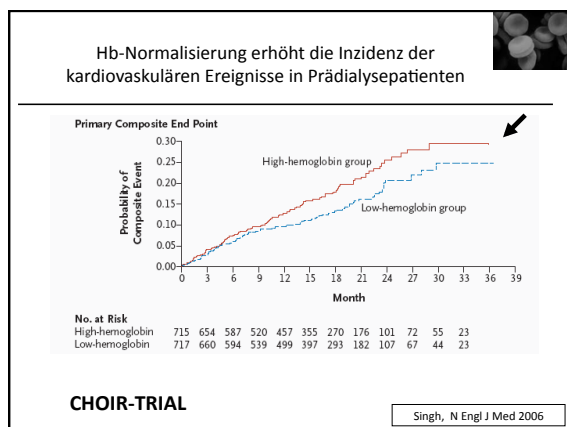
Kardiorenales Syndrom





- Wie ist das Ziel Hämoglobin bei CKD bzw. DialysepatientInnen?



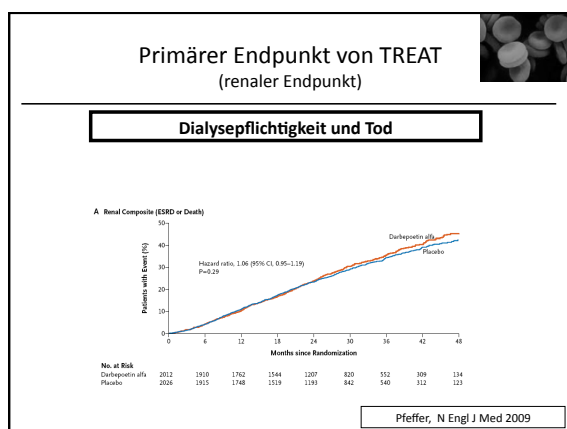
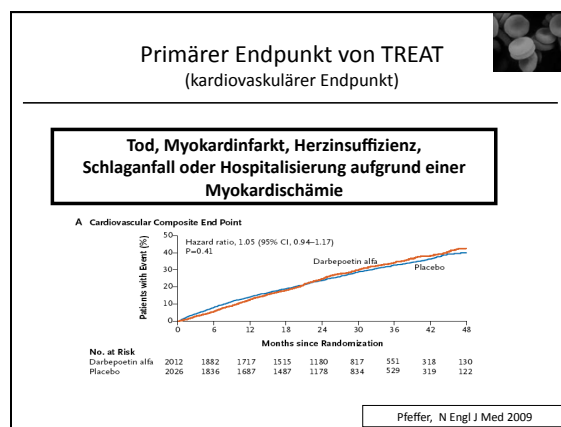
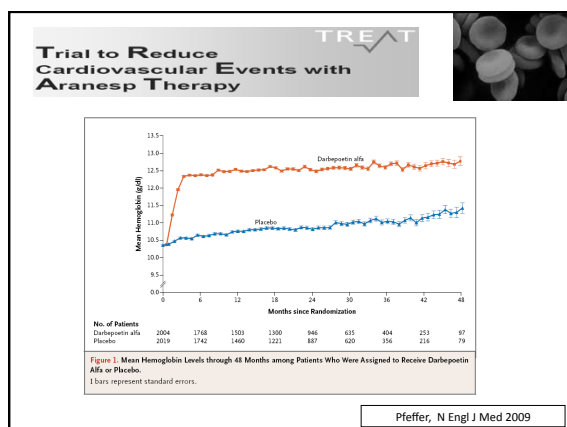


Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the AnaemiaWorking Group of European Renal Best Practice (ERBP) 2008

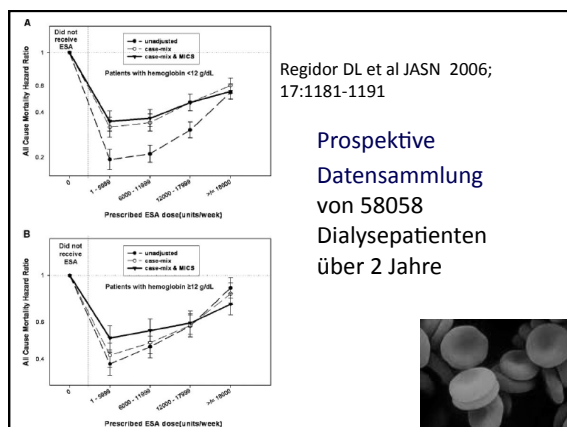
	EBPG 2004	KDOQI 2006/2007	EBPG: anaemia group position, 2008
Definition der Anämie	Hb <11.5 bei Frauen Hb <13.5 bei Männern ≤70a Hb <12 bei Männern >70a	Hb <12 bei Frauen Hb <13.5 bei Männern	Hb <12 bei Frauen Hb <13.5 bei Männern
Zielhämoglobin	11 >14 nicht überschreiten >12 nicht bei kardiovask. Erkrankung	11-12 >13 nicht überschreiten	11-12 >13 nicht überschreiten

* Revision 2007

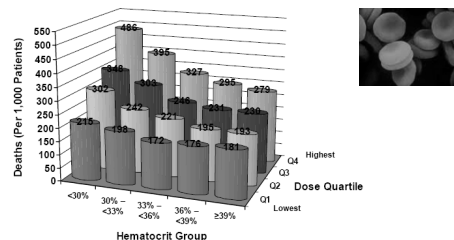
Locatelli, Nephrol Dial Transplant 2009



- ...die durchschnittliche Darbepoetindosis betrug 175µg/Monat, eine Dosis die viermal so hoch ist wie bei der gleichen Population in Europa, und doppelt so hoch bei Dialysepatienten!
 - Risikofaktor ESA-Resistenz, ist ein Faktum, und wurde bereits in einer Sekundäranalyse der CHOIR-Studie vermutet
- Locatelli, Nephrol Dial Transplant 2010



Greater ESA Dose is Associated with Mortality in an Unadjusted Analysis



Konklusion und Empfehlungen – Behandlung der renalen Anämie

- ESA-Behandlung soll mit niedriger Dosis gestartet werden, um eine überschießende Reaktion zu vermeiden. Der Anstieg soll 2g/dl pro Monat nicht überschreiten
- Das Nicht-Ansprechen der ESA-Therapie wird als kontinuierliche Dosis von >20000IU/Woche oder >100IU/kg/Woche eingestuft. Eine solche Situation sollte entsprechend abgeklärt werden
- Das Nutzen-Risiko hinsichtlich einer notwendigen Transfusion sollte sorgfältig evaluiert werden insbesondere vor dem Hintergrund einer möglichen NTX

Locatelli, Nephrol Dial Transplant 2010

Beurteilung des Ferritin

- Ferritin <30ng/ml signalisiert bei Personen mit normaler Nierenfunktion einen absoluten Eisenmangel
Mast, Clin Chem 1998
- Bei CKD-Patienten wird bei einem Ferritin <100ng/ml von einem absoluten Eisenmangel ausgegangen
- Bei CKD5D-Patienten wird bei einem Ferritin <200ng/ml von einem absoluten Eisenmangel ausgegangen
KDOQI, Am J Kid Dis 2006
- Bei Ferritin >500ng/ml muss im Einzelfall entschieden werden, ob die parenterale Eisentherapie fortgesetzt wird (mehr als 50% der CKD5D-Patienten in den USA!)

Kalantar-Zadeh, Clin J Am Soc Nephrol 2006

Eisenbedarf

- Bei CKD-Patienten ohne Hämodialysebehandlung, nach NTX und bei CAPD - Eisenbedarf 200-1000mg/Jahr
- Bei CKD5D-Patienten (Hämodialyse) – Eisenbedarf 1000-3000mg/Jahr
- Bei Frauen ist der Eisenmangel häufiger und ausgeprägter als bei Männern
- Abhängig ist der Eisenbedarf auch von der ESA-Verwendung

Konsensus Schaefer, Wanner, Bahner, Mann & Hörl, NephroNews 2009

Intravenöse Eisentherapie

- Präparate
 - Ferrlecit® = Eisen-(III)-Glukonat-Sucrose
 - Venofer® = Eisen-(III)-Hydroxid-Saccharose
 - Cosmofer® = Eisen-(III)-Hydroxid-Dextran
 - Ferrinject® = Eisen-(III)-Hydroxid-Carboxymaltose
- Stabilität
 - Eisensaccharose (500mg in 3h)
 - Eisendextran (bis zu 20mg/kgKG in 6h)
 - Eisenglukonat (62.5mg in 20-30min)
 - Eisen-Carboxymaltose (bis zu 15mg/kgKG, max 1000mg in 15min)
- Eisen-Carboxymaltose und -dextran können in höherer Dosis und schneller verabreicht werden

Eisenmanagement in der Praxis

Konsensus Schaefer, Wanner, Bahner, Mann & Hörli, NephroNews 2009

- **Anämieabklärung bei Hb <11g/dl**
- **Beurteilung des Eisenhaushaltes**
 - Ferritin >100ng/ml (bei HD-Pat. >200ng/ml), TSAT >20% (ggf. Prozentsatz hypochrome Erythrozyten >10%)
- **Orale Eisentherapie bei mildem Eisenmangel und normalem CRP**
 - Z.B. Eisen(II)-Sulfat mit 100mg „elementarem“ Eisen pro Tag

Eisenmanagement in der Praxis

Konsensus Schaefer, Wanner, Bahner, Mann & Hörli, NephroNews 2009

- **Intravenöse Eisentherapie**
 - Bei Eisenmangel (Ferritin <100ng/ml, HD-Pat <200ng/ml) mit ausgeprägter Anämie (Hb <10g/dl): z.B. Ferrlecit (62.5mg) Venofer (100-200mg), Ferrinject (500-1000mg)
 - Bei Unverträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit von oralem Eisen
 - Bei Inflammation (fehlende Resorption)
- **Berechnung des Eisenbedarfs nach Ganzoni AM (SchweizMedWsch 1970)**
 - Eisendefizit (mg) = [Soll-Hb – Ist-Hb(g/dl)] x Körpergewicht (kg) x 2,4 + Reserveeisen 500mg

Orale Eisentherapie

- Substituiert man den Patienten mit Eisensulfat (Ferrogradumet®) (324mg/Tbl., „elementares“ Eisen 65mg) so benötigt man für eine orale Langzeit-Eisen-Supplementierung von 5000mg Eisen 75 Tbl. (3x1/d für 25 d)
- Bei einer maximalen Resorptionsquote von 10% dauert es 250 Tage das Eisendefizit zu korrigieren (bei 100% Compliance)

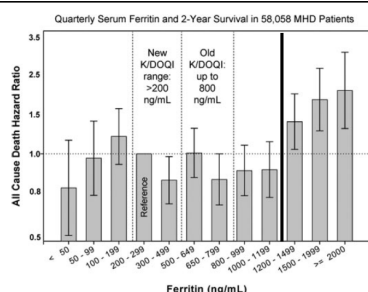
Konsensus Schaefer, Wanner, Bahner, Mann & Hörli, NephroNews 2009

Orale Eisentherapie

- Die intestinale Eisenabsorption wird durch folgende Substanzen gehemmt: Kaffee, Milch, Tee, Cerealien, Softdrinks, Antazida, PPI, Quinolone
- 20% der Patienten klagen über gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Obstipation, Diarrhoe) und 30% der Patienten setzen die Therapie selbstständig ab

Konsensus Schaefer, Wanner, Bahner, Mann & Hörli, NephroNews 2009

Ferritin und Mortalität



Prä-Dialyse/KDIGO

Wie oft BB-Kontrolle?

CKD ohne Anämie:
 nur wenn klinisch indiziert bei CKD 1-2
 jährlich bei CKD 3
 2 x jährlich bei CKD 4-5 ND

CKD mit Anämie ohne ESA-Therapie:
 nur wenn klinisch indiziert bei CKD 1-2
 Alle 3 Monate bei CKD 3-5 ND

Prä-Dialyse/KDIGO

Was abklären?

Bei Patienten mit CKD und Anämie
(unabhängig von Alter und CKD-Stadium):

Blutbild
mit Hämoglobin, MCV, MCH, Leukozyten, Thrombozyten,
Differential-BB
Absolute Reticulozyten-Zahl

Serum Ferritin
Serum Transferrin Sättigung (TSAT)
Serum Vitamin B12 und Folsäure-Spiegel

Prä-Dialyse/KDIGO

Vor ESA Start!

- Andere, korrigierbare Anämie-Ursachen ausschließen
(Eisenmangel, Infekt, Blutverlust).
- Vor- und Nachteile abwägen:
z.B. Blutkonservenbedarf vs. Insult-, Shuntthrombose-, Hypertonierisiko
- Vorsicht bei Patienten mit Zustand nach Insult und/oder Malignom.
- Bei Patienten mit Hb ≥ 10.0 g/dl (≥ 100 g/l) ESA Therapie nicht empfohlen.
- Bei CKD ND Patienten mit Hb < 10.0 g/dl (< 100 g/l) Therapie-Beginn vom Grad des Abfalls, dem Risiko für Bluttransfusionen und dem Vorhandensein von Symptomen abhängig machen!

Prä-Dialyse/KDIGO

ESA-Dosierung?

- Wahl der ESA-Dosierung bei Therapiebeginn unter Einbeziehung des Ausgangs-Hb, Körpergewichtes und der klinischen Begleit-Umstände.
- Adjustierung der ESA-Dosierung in Abhängigkeit von Hb-Änderung, laufender Dosierung und den klinischen Begleitumständen.
- Dosisreduktion besser als Absetzen von ESA bei überhöhten Hb-Werten (Dosierung um 25 - 50% reduzieren).
- Re-Evaluierung der ESA-Dosierung:
Bei akuter oder progressiver Erkrankung, die ein reduziertes Ansprechen verursachen könnte.

Prä-Dialyse/KDIGO

Start-Dosierung!

Epoetine: 60 IE/kg KG
(einmal pro Woche s.c.)

Darbepoetin: 0,75 µg/kg KG
(alle 2 Wochen s.c.)

Prä-Dialyse/KDIGO

Welche ESA's, wie verabreichen?

- Auswahl geeigneter ESA's anhand von Daten zu Pharmakokinetik, Sicherheit, klinischem "Outcome", sowie Kosten und Verfügbarkeit.
- Nur ESA's -inklusive Biosimilars- verwenden, die von unabhängigen Kontroll-Organen zugelassen worden sind (FDA, EMA).
- Für CKD ND Patienten subkutane Gabe empfohlen.

Prä-Dialyse/KDIGO

Zusatztherapie zu ESA's?

- Eisenstatus (TSAT und Ferritin) auch während der ESA-Therapie alle 3 Monate evaluieren.
- Entscheidung über das Fortführen einer Eisen-Therapie alle 3 Monate überdenken.
- Zusatz-Therapien wie Vitamin C, Vitamin D, Vitamin E, Folsäure, L-Carnitin und Pentoxifylline nicht empfohlen.

Prä-Dialyse/KDIGO*Eisengabe?*

Erwachsene CKD Patienten ohne ESA und Eisentherapie sollten

1- 3 Monate orales Eisen erhalten:

- > wenn Korrektur ohne ESA versucht werden soll
- > TSAT $\leq 30\%$ und Ferritin ≤ 500 ng/ml

Erwachsene CKD Patienten mit ESA ohne Eisentherapie sollten

1- 3 Monate orales Eisen erhalten:

- > bei fehlendem Ansprechen auf ESA's
- > TSAT $\leq 30\%$ und Ferritin ≤ 500 ng/ml

Prä-Dialyse/KDIGO*Intravenöse Eisentherapie?*

- Intravenöses Eisen kann als große Einzeldosis oder in mehreren kleineren Dosen gegeben werden.
- Die Datenlage bestätigt einen Vorteil der intravenösen Eisen-Gabe auch beim CKD ND Patienten (etwa 0,3 g/dl Hb). Es ist jedoch abzuwägen, ob der kleine Vorteil Nachteile/Risiken (Anaphylaktoide Reaktion, Phlebitis etc.) aufwiegt.

Anämie-Zielwerte

Neue KDIGO Guidelines (in Review 2012)

Prä-Dialyse

Hb Ziel: >9 10 – 11.5 g/dl

(bisher 11 – 12 g/dl; bei Diabetikern 10 – 12 g/dl)

Klinische Abteilung für Nephrologie

Anämie-Zielwerte

Neue KDIGO Guidelines (in Review 2012)

Dialyse

Hb Ziel: 9 – 11.5 g/dl

(bisher 11 – 12 g/dl; bei Diabetikern 10 – 12 g/dl)

Klinische Abteilung für Nephrologie

Eisen-Monitoring

Erhaltungsphase: Alle 3 Monate

Einstellungsphase: öfter (monatlich)

Eisen-Gabe

Gabe: i.v.

Ziel: Gabe zur Steigerung des Hb bzw. zur Reduktion der ESA-Dosis.

Ferritin $< 500\mu\text{g/l}$ und TSAT $< 30\%$.

Präparat: iv Eisen (Start 400-600mg über 2 Wochen, dann Erhaltungsdosis mit 1x 62.5mg/Woche)

Kein Eisen bei manifester Infektion!

Anämie-Hb Monitoring

Erhaltungsphase: Monatlich

Bei Dosisänderung: Wöchentlich

Bei Hb über dem Zielbereich oder Hb-Anstieg > 1 g/dl innerhalb von 2 Wochen: wöchentlich

ESA-Dosierung

ESA-Beginn: ab Hb 9-10 g/dl

Patienten mit Malignom, Z.n. Malignom oder Z.n. Apoplex: Zurückhaltender ESA-Beginn (ggf. EK-Gabe andenken)

Hb > 13 g/dl: ESA absetzen. Patienten mit hohem Hb ohne ESA – kein Aderlaß!

Hb > 11.5 g/dl: ESA um 50% reduzieren

ESA-Dosierung

ESA-Gabe: i.v. (oder s.c.)

Epoetin- α oder - β : Start 3x40 IE/kg KG/Wo

Darbepoetin: Start 1x0.45 μ g/kg KG/Wo

Epoetin-theta: Start 3x40 IE/kg KG/Wo

Bei Erreichen des Zielwerts 25-50% Dosisreduktion!

Keine Dosisescalation! Steigerung der ESA-Dosis nicht über das 2fache der auf das KG-adaptierten Dosis!

-
- Guidelines are for the population while the doctor is for the patient!

