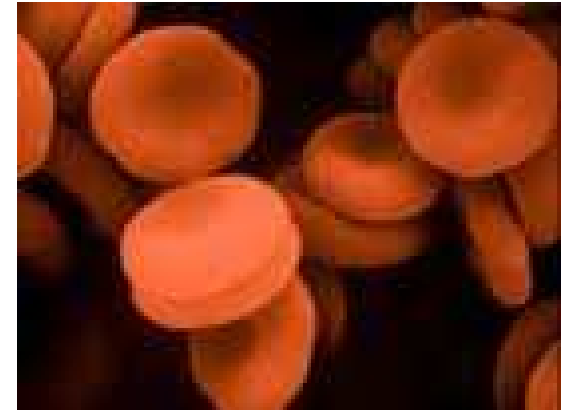




Anämie

UP Dr Sabine Horn

Klinische Abteilung für Nephrologie und
Hämodialyse

Univ. Klinik für innere Medizin -Meduni Graz

Erythrozyten (erythros = rot)

- Mittlerer Durchmesser: 7,5 μm
- 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



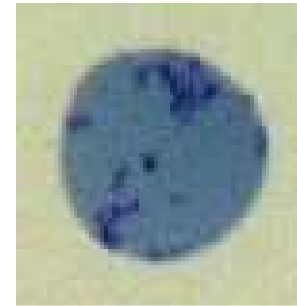
Anämie

- 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%



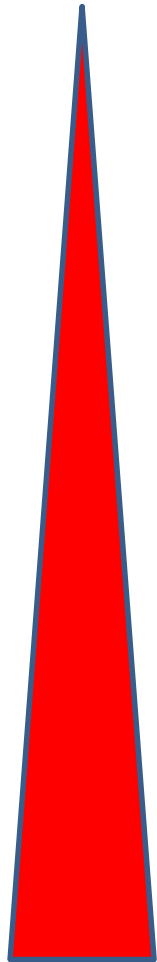
Ursachen Anämie

- Verminderte RBC Produktion
- Gesteigerter RBC Abbau
- Blutverlust



Ursachen Anämie

- Verminderte RBC Produktion
 - Eisenmangel
 - Anämie bei chronisch inflammatorischen Erkrankungen (Eisenverwertungsstörung)
 - KM Erkrankungen
 - Aplasie
 - PRCA
 - MDS
 - Tumordinfiltration
 - Reduktion von Hormonen ,die auf die Blutbildung wirken
 - EPO
 - Hypothyreose
 - Hypogonadismus
 - B12 / Folsäuremangel

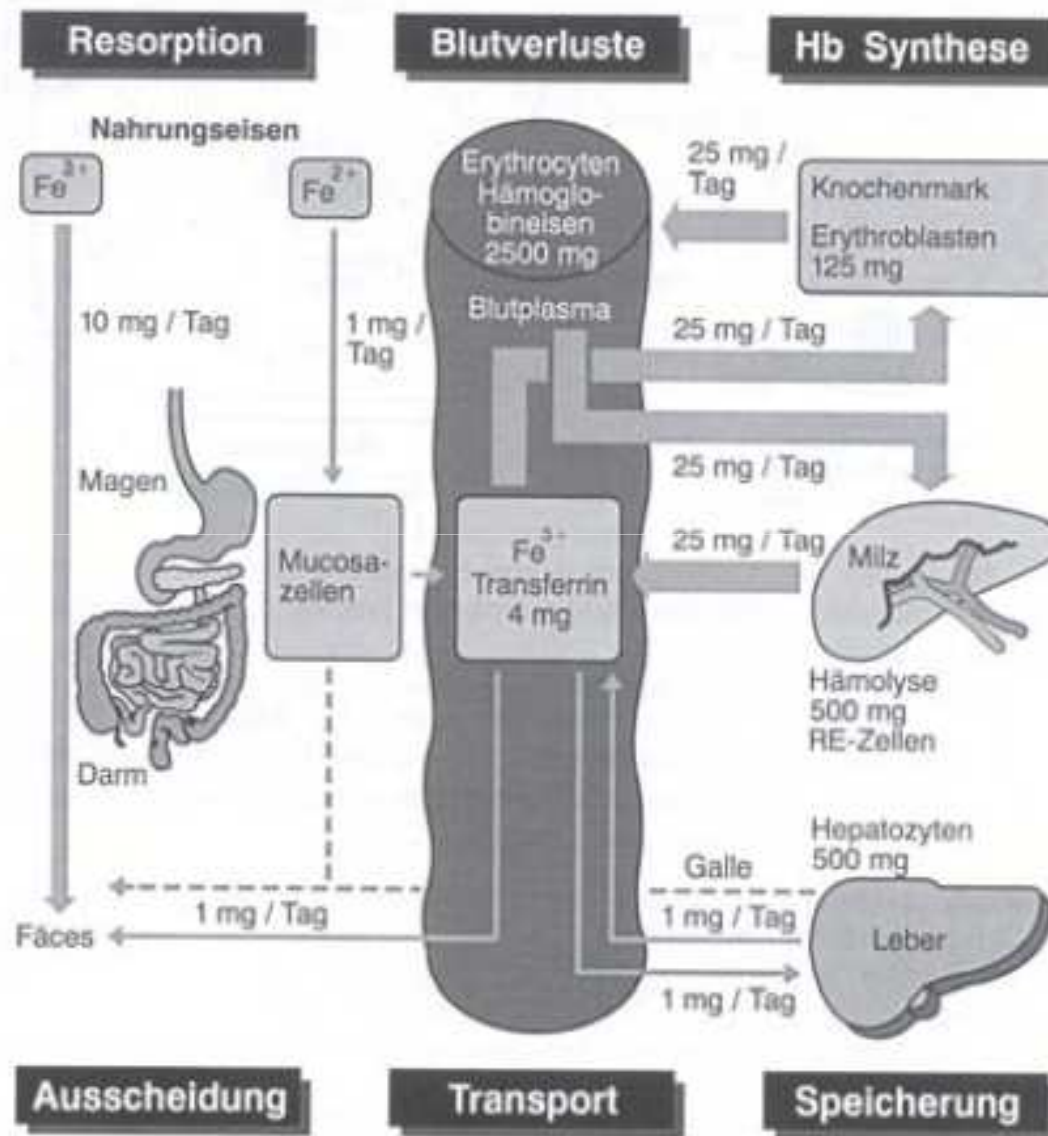


Ursachen Anämie

- Gesteigerter RBC Abbau
 - Angeborene hämolytische Anämien
 - Sichelzellanämie
 - Thalassämia major
 - Sphärozytose
 - Erworbenen hämolytische Anämien
 - Coombs positiv
 - TTP/HUS
 - Malaria
- Blutverlust



Eisenstoffwechsel



Stadieneinteilung beim Eisenmangel

Stadien des Eisenmangels	Normalzustand	Speichereisen-mangel	Eisen-defiziente Erythropoese	Eisenmangel-anämie
Speichereisen (30%)				
Erythron-Eisen (70%) (in Erythrozyten enthalten, Funktionseisen)				
Knochenmarks(speicher)eisen [0-6+]	2 - 3 +	0 - 1 +	0	0
Sideroblasten [%]	40 - 60	40 - 60	< 10	< 10
Serum-Ferritin [µg/l], Frauen	20 - 200	< 20	< 20	< 10
Männer	30 - 300	< 30	< 30	< 10
Eisenresorption	normal	erhöht	erhöht	erhöht
Eisenbindungskapazität (TEBK) [%]	20 - 50	< 30	< 15	< 10
Zinkprotoporphyrin (ZPP) [µmol/mol Hb]	normal	normal	> 40	> 100
Erythrozytenmorphologie	normal	normal	Anisozytose	mikrozytär
Ery-Volumen (MCV) [fl]	82 - 100	82 - 100	< 85	< 80
Ery-Hb (MCH) [pg]	27 - 34			< 27
Hämoglobin (Hb) [g/dl], Frauen	12 - 15		< 13	< 11
Männer	13 - 17		< 14	< 12

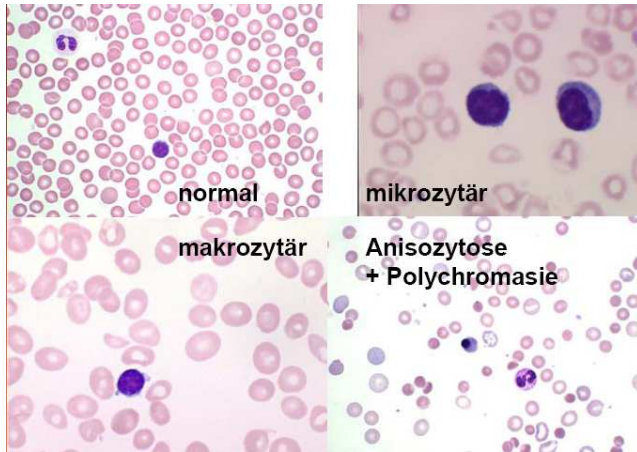
modifiziert nach Kaltwasser in: Innere Medizin, Hrsg. Klassen, Diehl, Kochsiek , Urban&Fischer



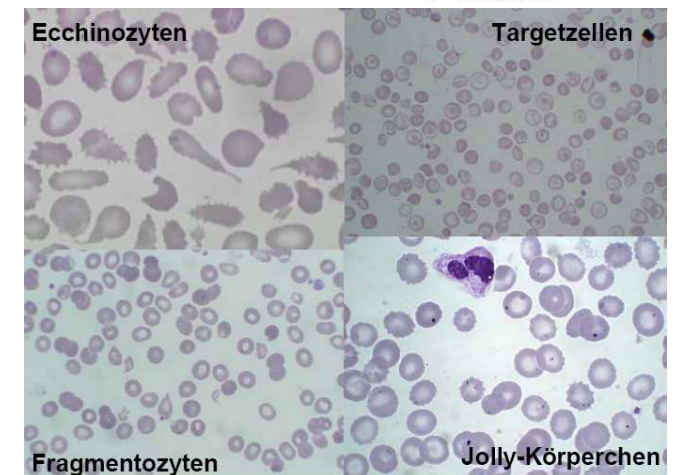
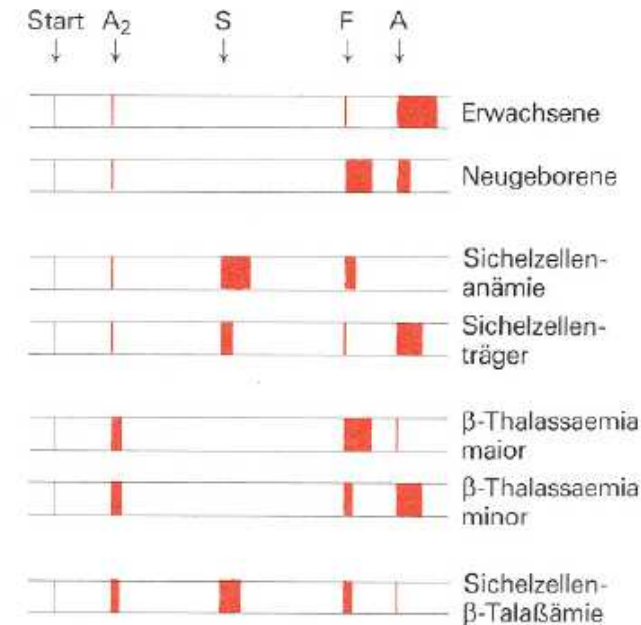
Laborprogramm bei Anämie

- Einfaches Programm
 - Maschinelles Diff. – BB
 - Retis
 - Eisen, Ferritin, TSAT
 - Folsäure, B12
 - Haptoglobin, LDH, Thrombozyten
 - CRP
 - Schilddrüse
 - Kreatinin

Laborprogramm bei Anämie



- Erweitertes Programm
 - Händisches Diff
 - Schistozyten ?
 - Zinkprotoporphyrin, RetiHb, % hypochrome Erys
 - Freies Hb
 - Coombstest
 - Hb- Elektrophorese
 - CMV, Parvo B19
 - Blutausdruck oder „dicker Tropfen“
 - Milzsonographie
 - Yamshidi
 - Tumore???



Renale Anämie - Ursachen

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



Renale Anämie

- Bereits im 18. Jahrhundert gibt es in der Malerei Darstellungen von blassen Patienten, deren Urin als Hinweis auf das Vorliegen einer Nierenkrankheit gerade sehr sorgfältig untersucht wird
- die erste medizinische Beschreibung des Zusammenhangs zwischen Nierenerkrankung und Blutarmut erst aus dem Jahr 1839: Der englische Arzt Sir Robert Christison wies eine zunehmende „Entfärbung“ des Blutes bei Patienten mit der Bright'schen Erkrankung (Glomerulonephritis)

Renale Anämie

- Danach geriet die Anämie als Folge einer Nierenerkrankung bei den Medizinern wieder in Vergessenheit
- in den 50er Jahren wurde das Serum von anämischen Tieren anderen mit einer Spritze verabreicht und zeigte eine erythropoietische Wirkung

Eisenmangelanämie

- Beruht im wesentlichen auf vier Ursachen
 - Erhöhter Eisenverlust (z.B. Blutungen (0.4mg „elementares“ Eisen pro ml Vollblut))
 - Verminderte Eisenzufuhr mit der Nahrung (<1mg Eisen pro Tag)
 - Verminderte intestinale Eisenabsorption (z.B. Hepcidin-vermittelt bei Inflammation)
 - Vermehrter Eisenbedarf (z.B. unter ESA-Therapie)

Eisenmangelanämie

Tab. 1: Hinweise auf einen Eisenmangel

- MCV < 80 fl
- MCH < 28 pg
- hypochrome Erythrozyten > 10 %
- Retikulozyten-Hämoglobin < 26 pg
- Ferritin < 20 µg/l bei Männern und < 15 µg/l bei Frauen
- Transferrin-Sättigung < 15 % (starke Schwankungen)
- Transferrin-Rezeptor unter ESF-Therapie nicht anwendbar

Quelle: Leitlinie Eisenmangel und Eisenmangelanämie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, www.dgho.de

Tab. 2: Eisenmangel bevor/unter Therapie mit erythropoeseestimulierenden Faktoren (ESF)

Absoluter Eisenmangel

Ferritin: CKD 1–5: < 100 µg/l,
CKD 5D: < 200 µg/l

Funktioneller Eisenmangel

Transferrin-Sättigung < 20 % und
Ferritin normal bis erhöht

Funktioneller und absoluter Eisenmangel

Hypochrome Erythrozyten > 10 %,
Retikulozyten-Hb: < 29 pg

Quelle: www.meduniwien.ac.at/sops/kliniken

Geschichte

- 1906 stellt Paul Deflandre erstmals die Hypothese auf, dass ein humoraler Faktor die Blutbildung regele.
- 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 Erslevs. 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

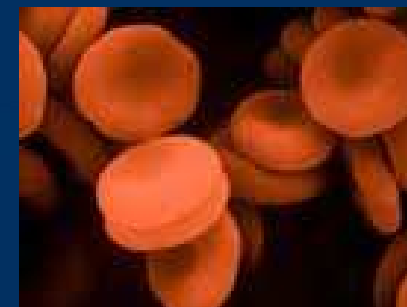
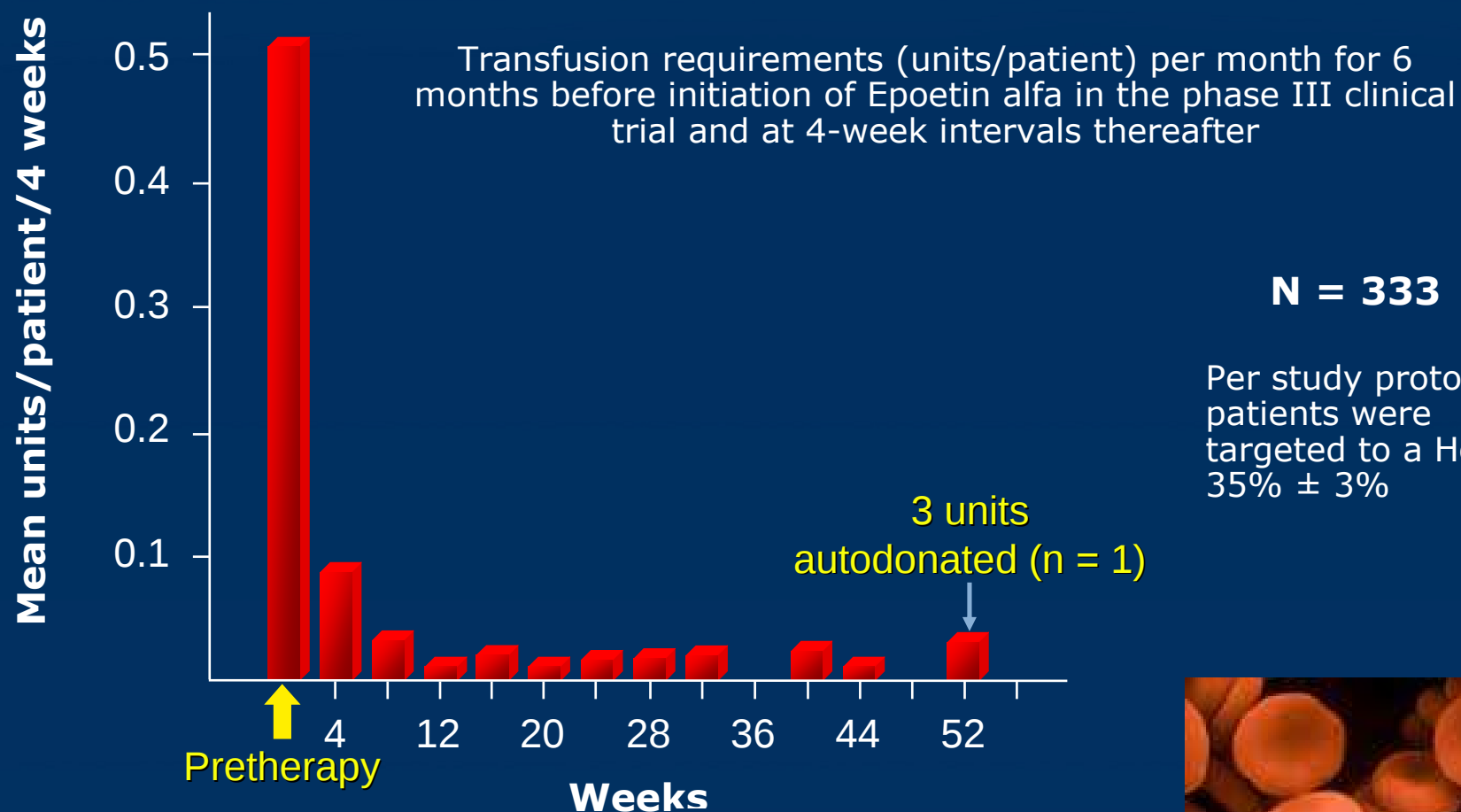
- 1984 berichtete Sylvia Lee-Huang vom New York University Medical Center erstmals von einer erfolgreichen Klonierung und Expression von rek. humanem EPO (rhEPO) in E. coli, die 1985 dann auch in Säugetierzellen gelang.
- Hierdurch wurde die großtechnische Produktion von rh EPO in geeigneten Mengen möglich.

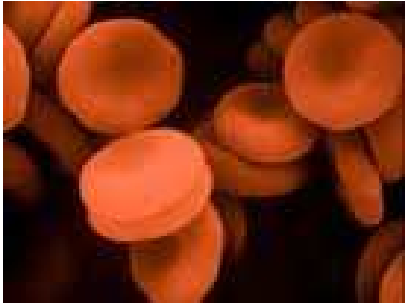
Erythropoetin-Ersatztherapie mit rHuEPO

- rHuEPO hat die gleiche klinische Wirkung wie endogenes EPO
- hat vor 15 Jahren die Bluttransfusion zur Anämietherapie 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





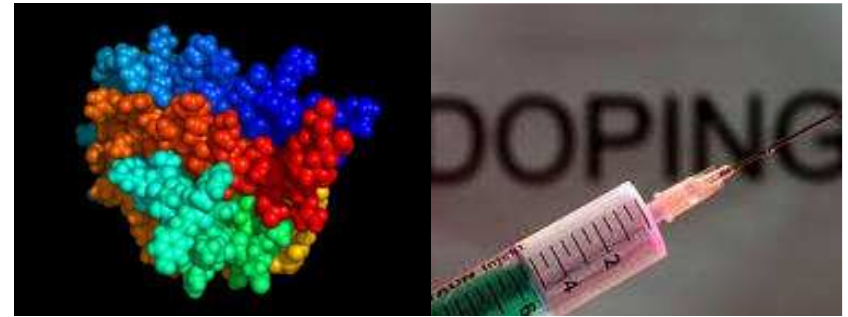
Erythrozytengabe

- Absolut indiziert bei $\text{Hb} < 6\text{g/dl}$
- Indiziert bei $\text{Hb} < 7\text{g/dl}$
- Bei Symptomen bei $\text{Hb} < 8-9\text{ g/dl}$

- „normale“ EKs sind gefiltert
- Bestrahlte EKs nur bei Km-Tx, Hochdosis PCT, Bestrahlung, Frühgeborene

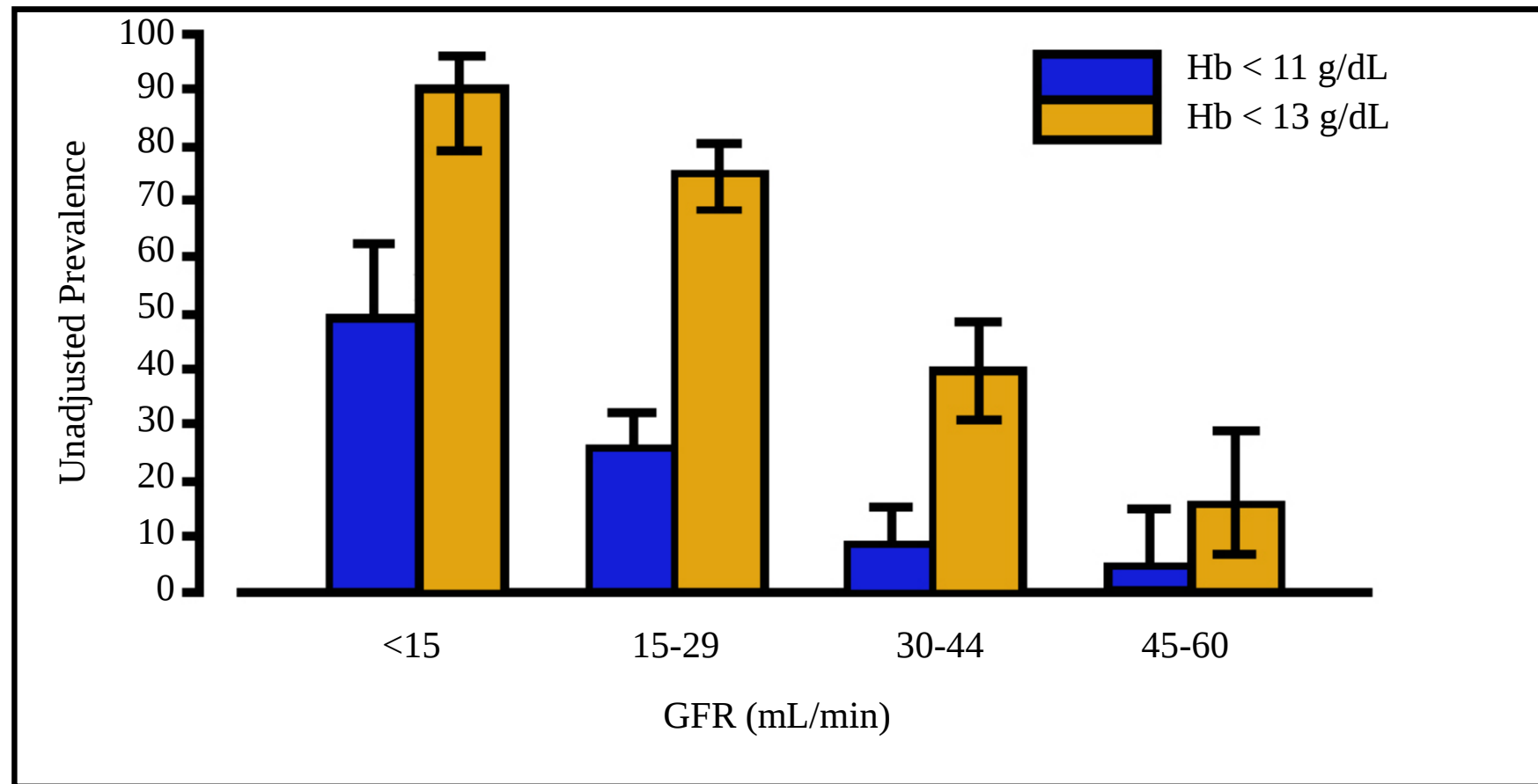
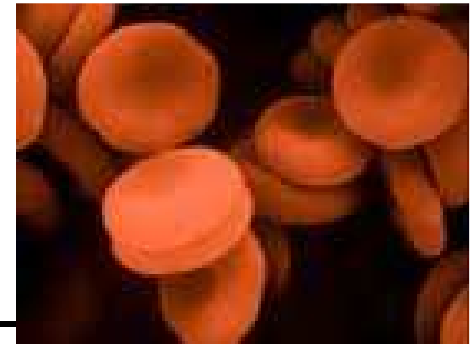


ESAs



- 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.

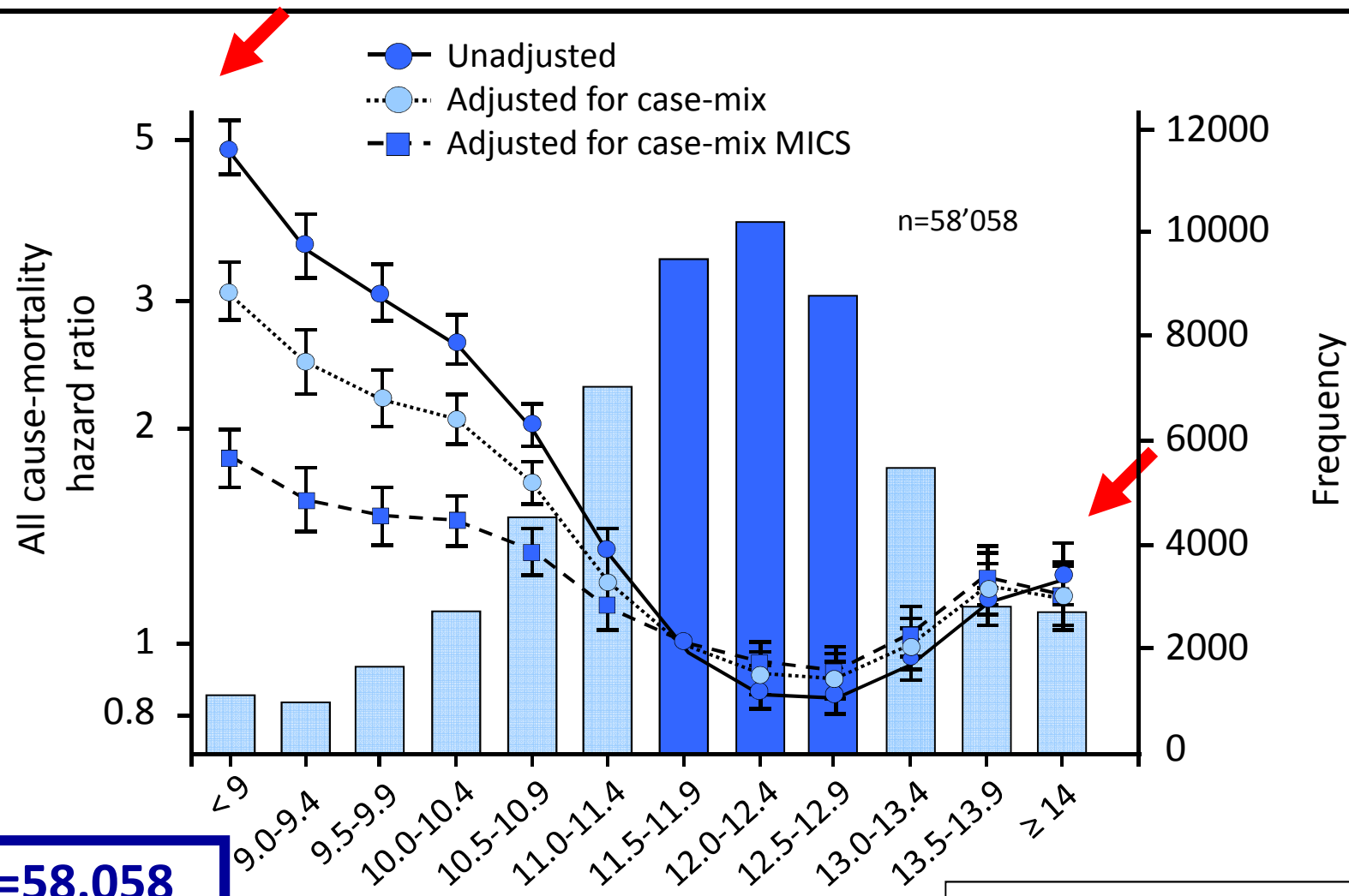
Anämie und chronische Niereninsuffizienz



NKF DOQI Guidelines 2002

Assoziation zwischen Anämie und Mortalität

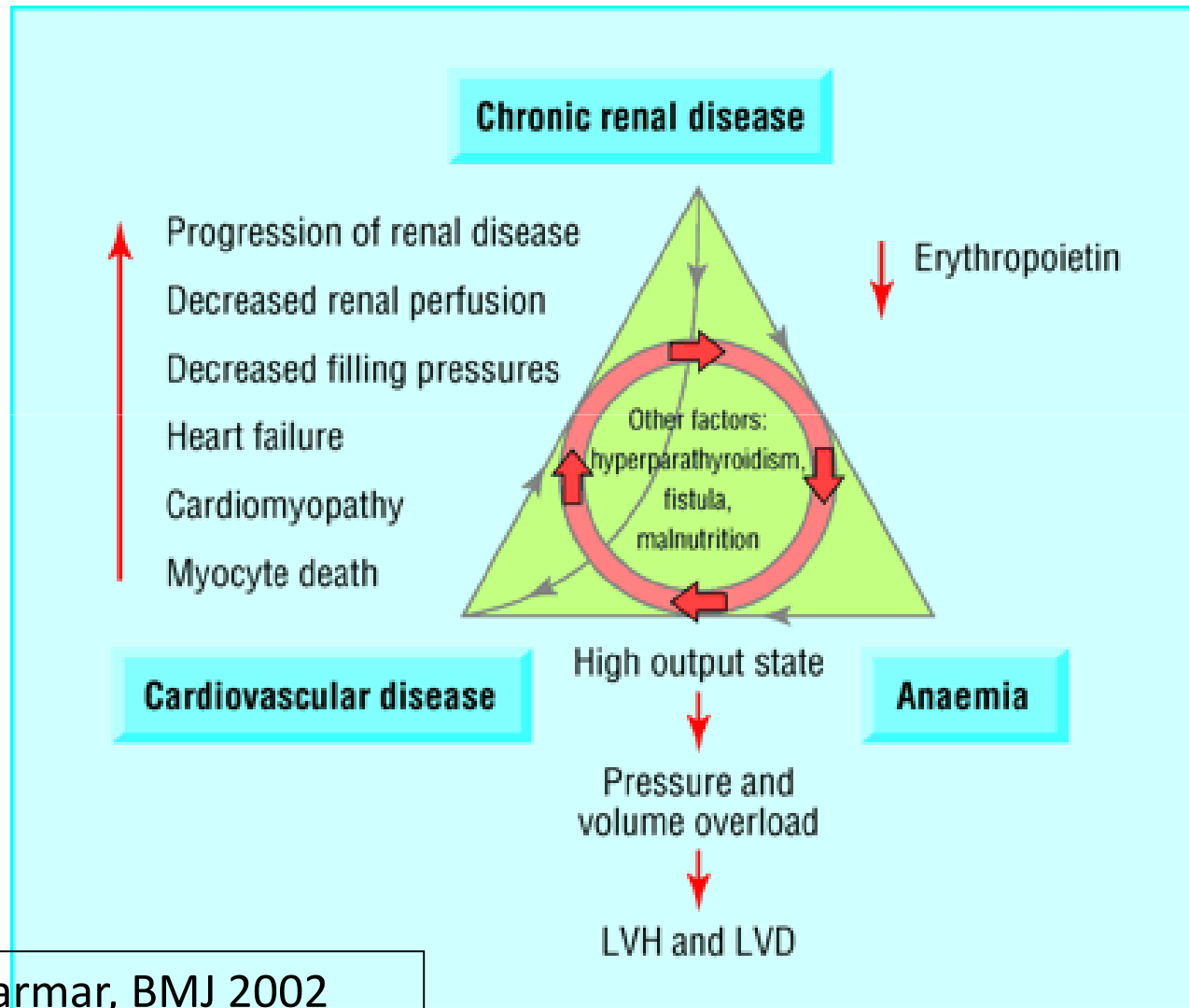
Dialyse



n=58.058

Regidor, J Am Soc Nephrol 2006

Kardiorenales Syndrom



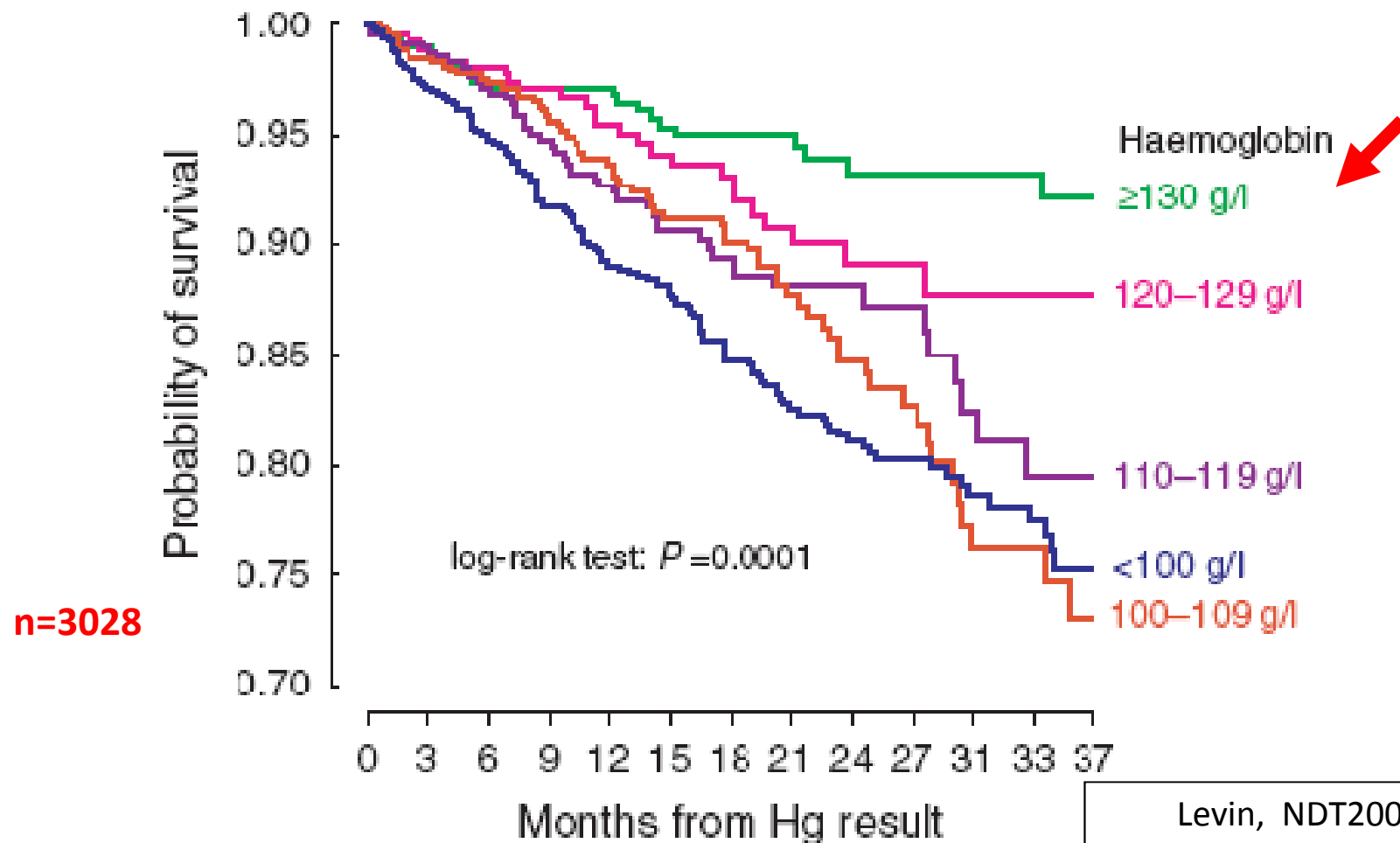
Parmar, BMJ 2002



Besseres Überleben durch besseres Hb



Survival of CKD Patients by Haemoglobin Level

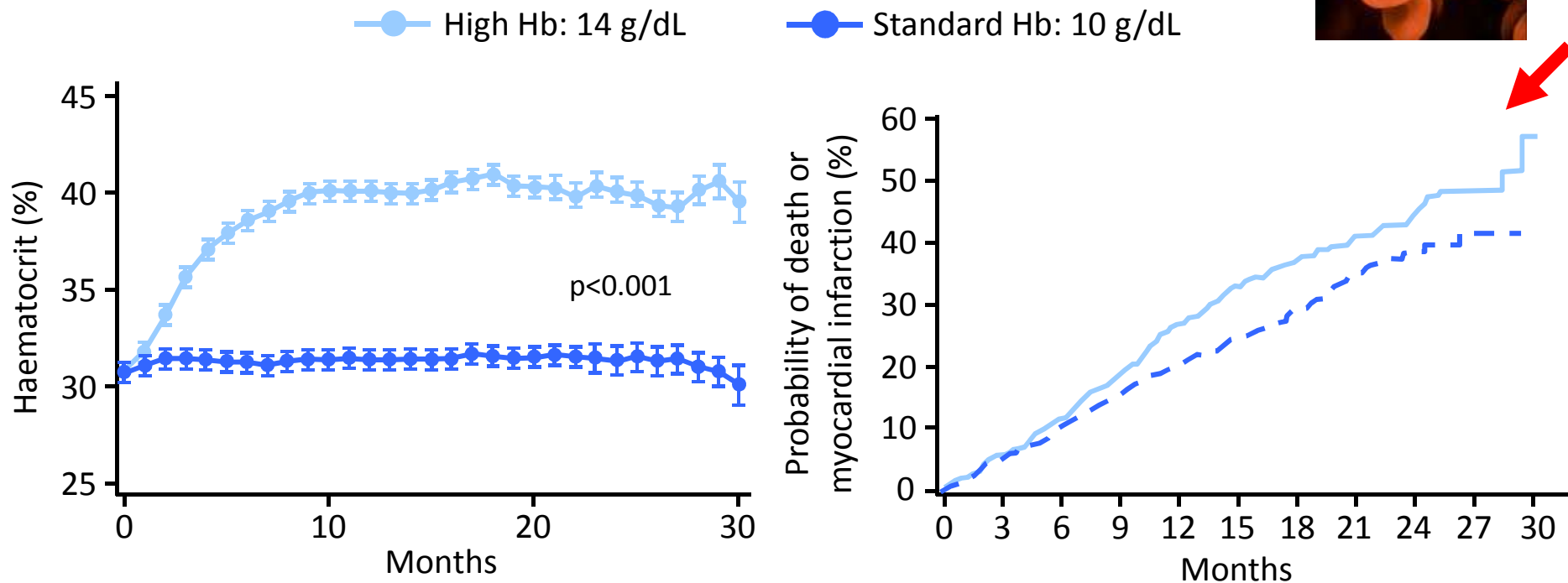


- Wie ist das Ziel Hämoglobin bei CKD bzw. DialysepatientenInnen?

Normalisierung des Hbs reduziert nicht die Mortalität

Hämodialyse-Herzinsuffizienz und KHK

- **Primary endpoint: Time to death of non-fatal MI**
Risk ratio: 1.3 (95% CI, 0.9–1.9)



- Normal haematocrit group (43%): 183 deaths, 19 non-fatal MIs; (n=618)
- Low haematocrit group (30%): 150 deaths, 14 non-fatal MIs; (n=615)

CHF, congestive heart failure; MI, myocardial infarction

Besarab, N Engl J Med 1998

Hb-Normalisierung reduziert nicht die Inzidenz der kardiovaskulären Ereignisse in Prädialysepatienten

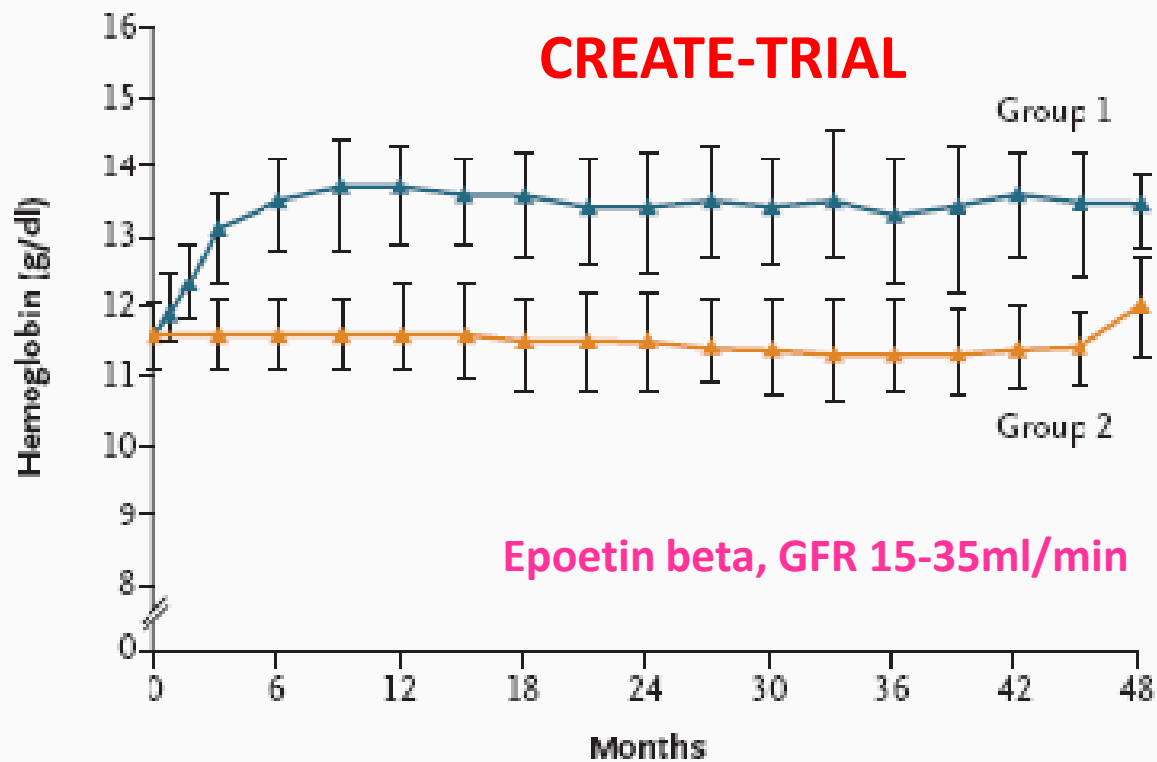
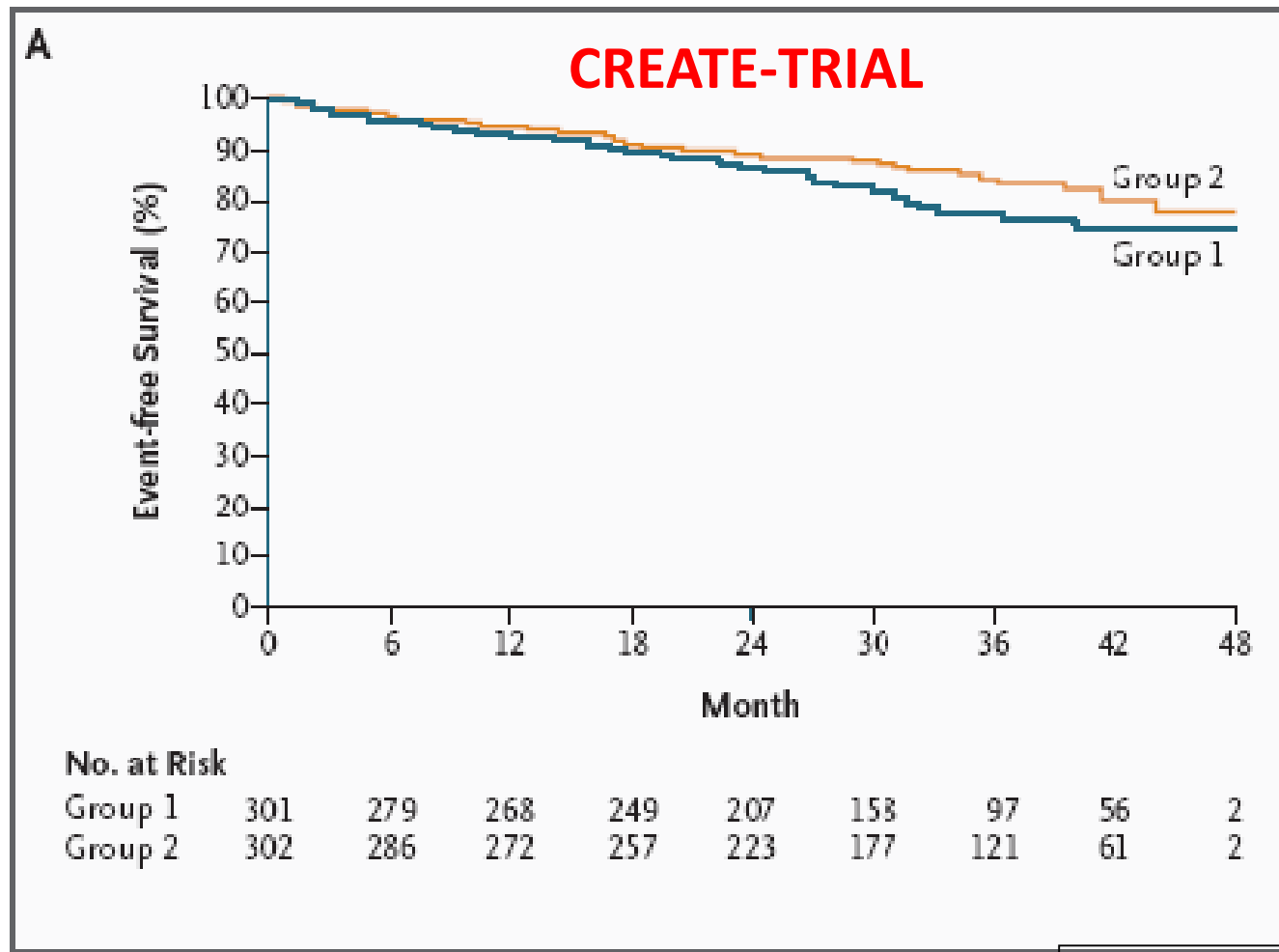


Figure 2. Median Hemoglobin Levels in the Intention-to-Treat Population during the Study.

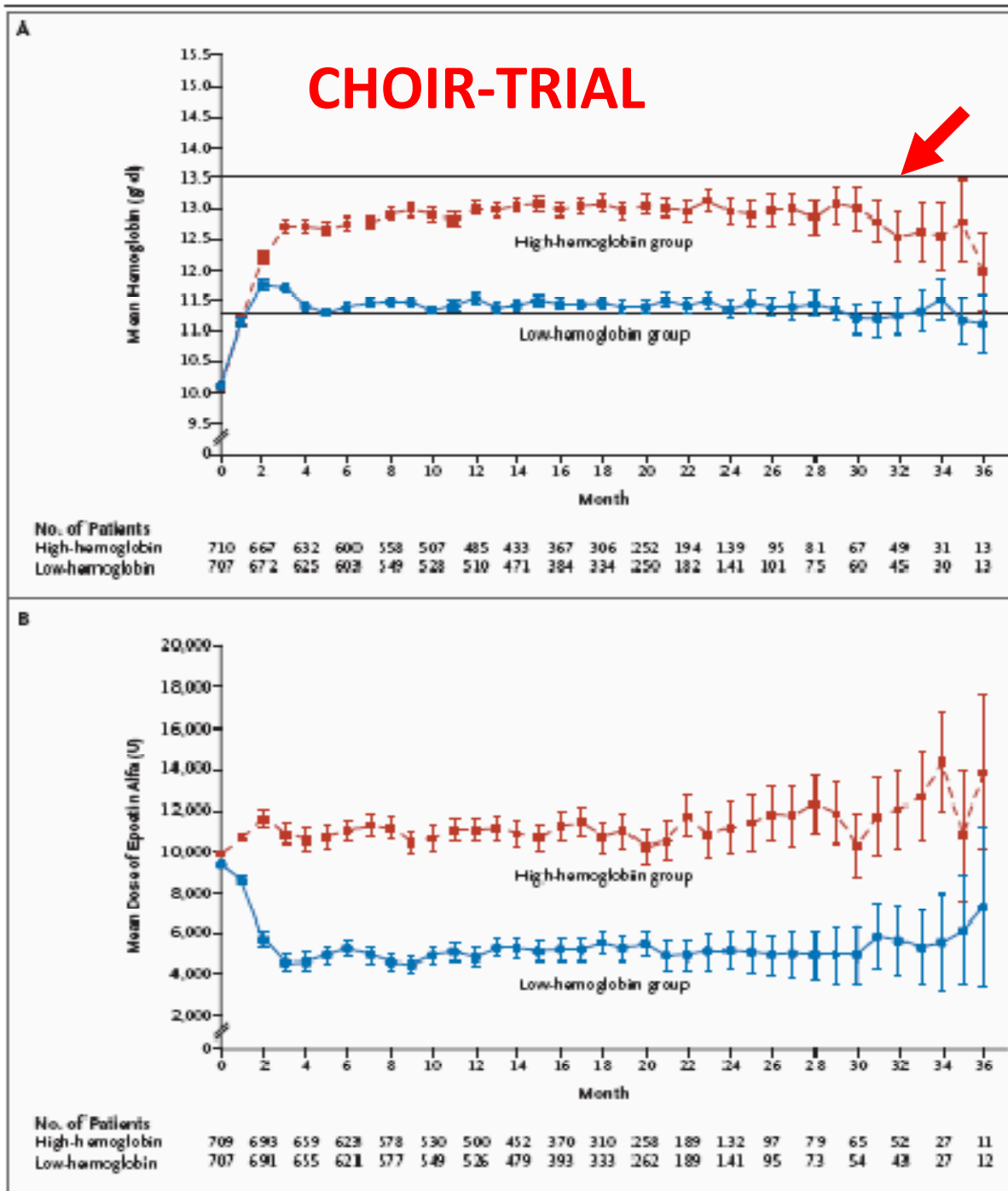
I bars indicate standard deviations.



Hb-Normalisierung reduziert nicht die Inzidenz der kardiovaskulären Ereignisse in Prädialysepatienten



Drüecke, NEJM 2006

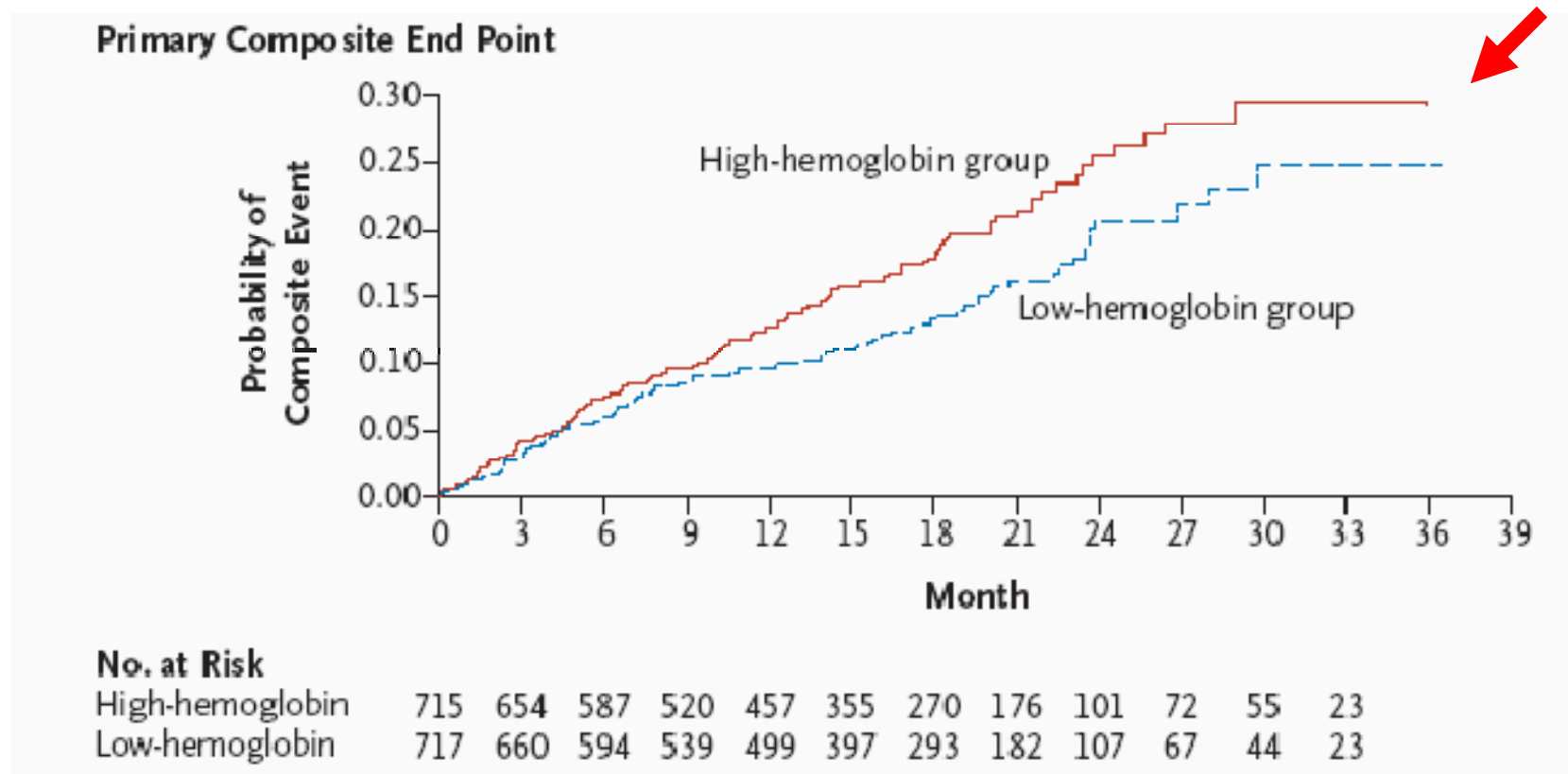


Hb-Normalisierung
erhöht die Inzidenz
der kardio-
vaskulären
Ereignisse
prä-dialytisch

CHOIR-TRIAL
Epoetin alpha
GFR 15-50ml/min
Ziel-Hb 13.5g/dL

Singh, N Engl J Med 2006

Hb-Normalisierung erhöht die Inzidenz der kardiovaskulären Ereignisse in Prädialysepatienten



CHOIR-TRIAL

Singh, N Engl J Med 2006

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

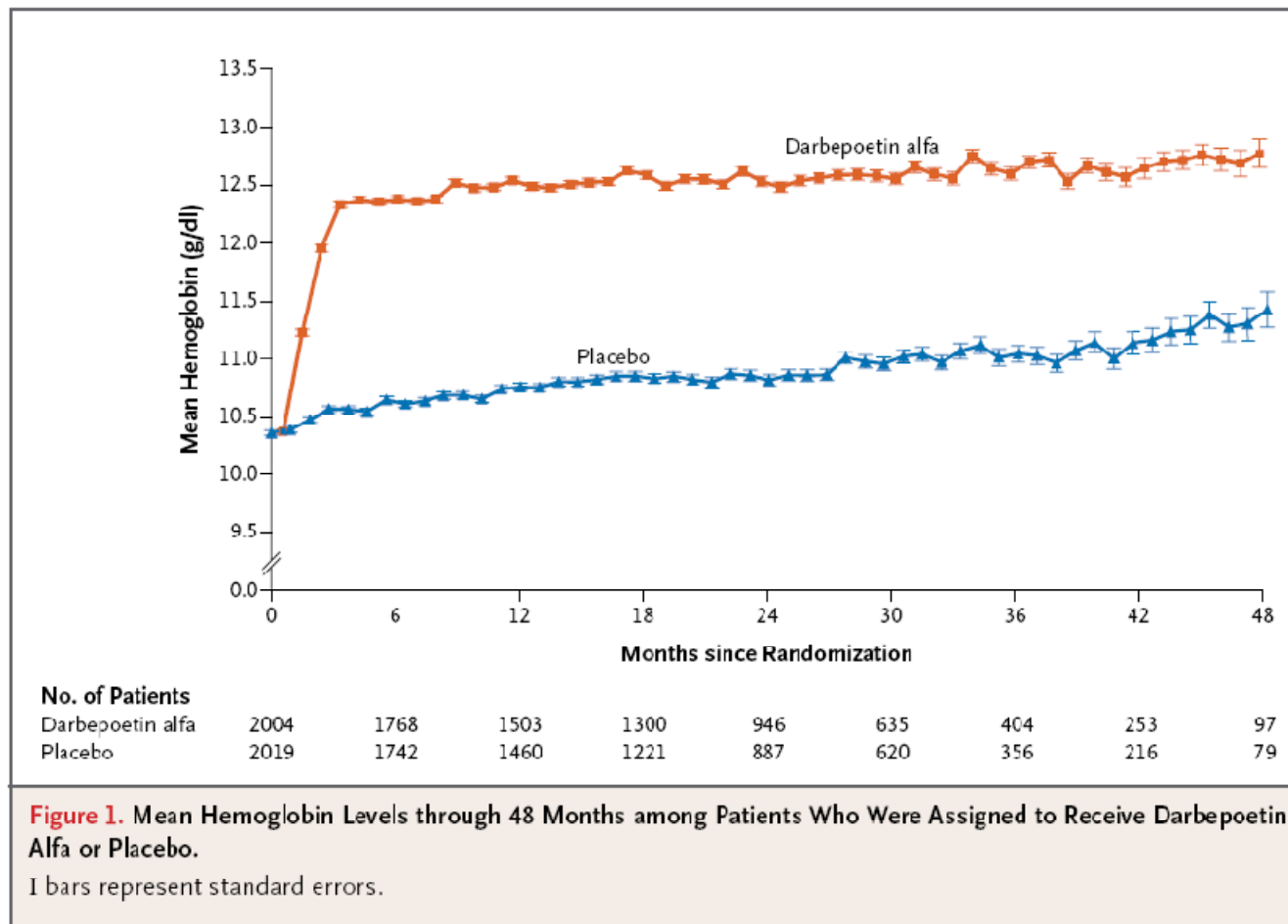
	EBPG 2004	KDOQI 2006/2007	EBPG: anaemia group position, 2008
Definition der Anämie	Hb <11.5 bei Frauen Hb <13.5 bei Männern ≤70a Hb <12 bei Männern >70a	Hb <12 bei Frauen Hb <13.5 bei Männern	Hb <12 bei Frauen Hb <13.5 bei Männern
Zielhämoglobin	11 >14 nicht überschreiten >12 nicht bei kardiovask. Erkrankung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

* Revision 2007

Locatelli, Nephrol Dial Transplant 2009

Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy

TREAT



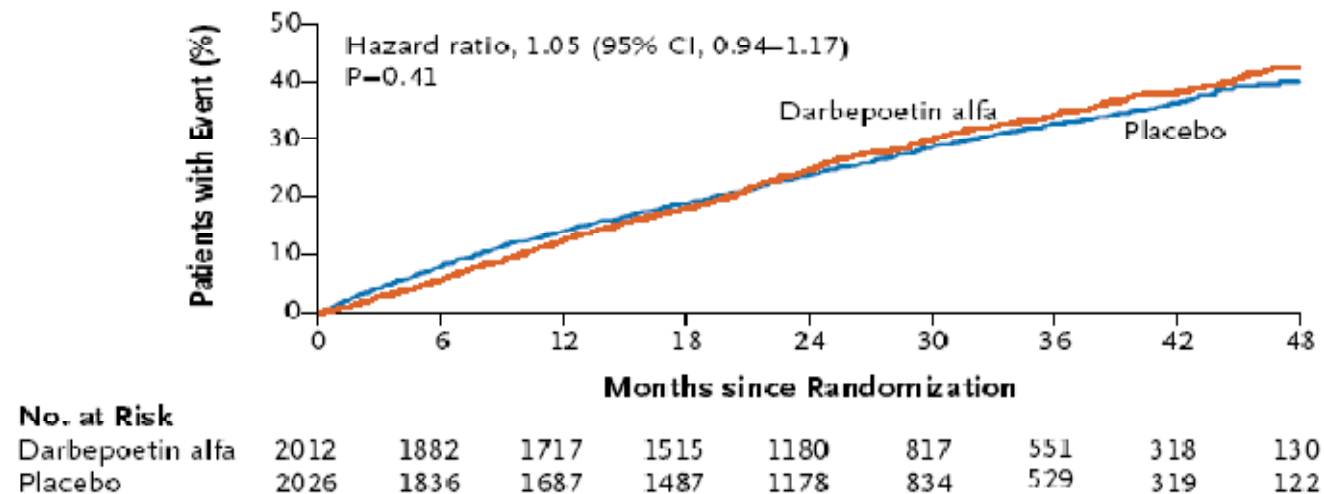
Pfeffer, N Engl J Med 2009

Primärer Endpunkt von TREAT (kardiovaskulärer Endpunkt)



**Tod, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz,
Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer
Myokardischämie**

A Cardiovascular Composite End Point

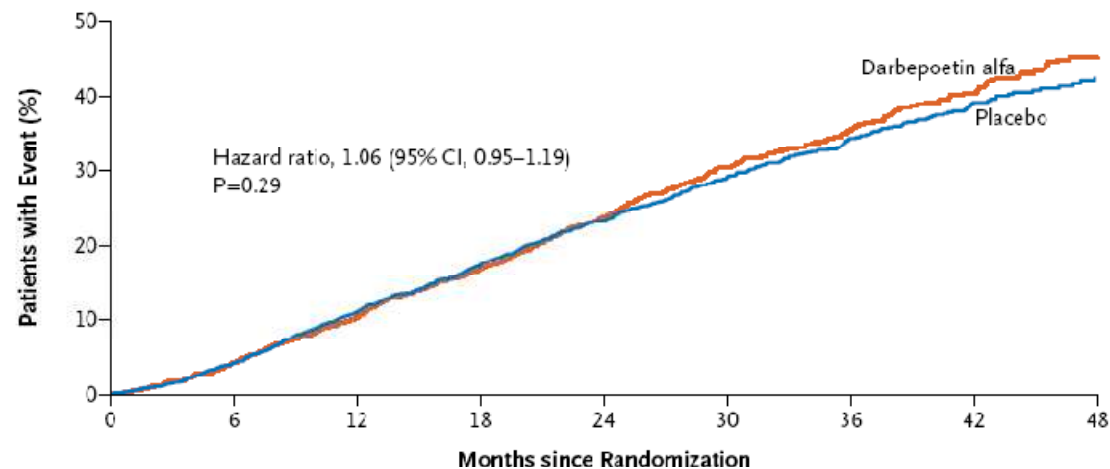


Primärer Endpunkt von TREAT (renalder Endpunkt)



Dialysepflichtigkeit und Tod

A Renal Composite (ESRD or Death)



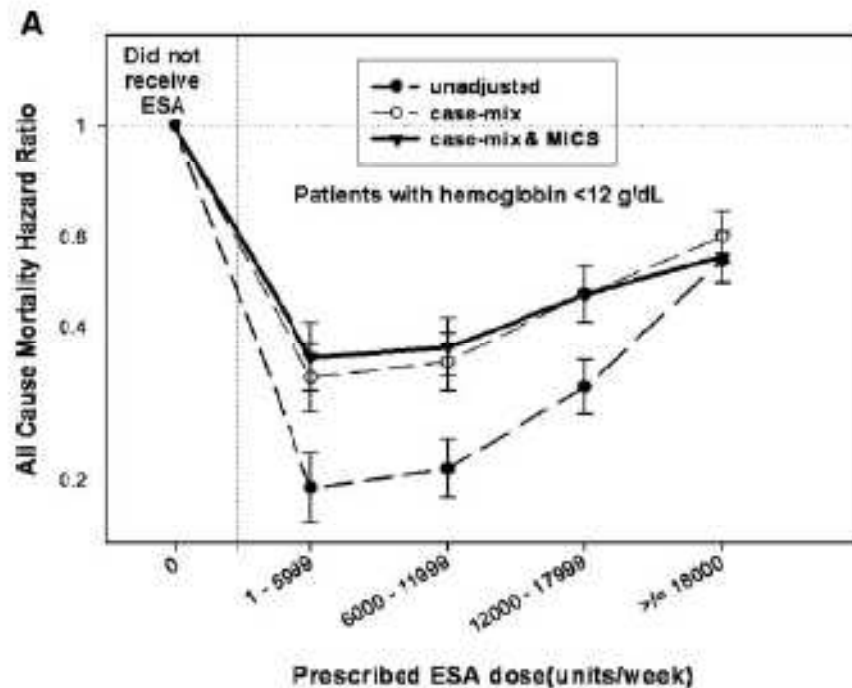
No. at Risk

Darbepoetin alfa	2012	1910	1762	1544	1207	820	552	309	134
Placebo	2026	1915	1748	1519	1193	842	540	312	123

Pfeffer, N Engl J Med 2009

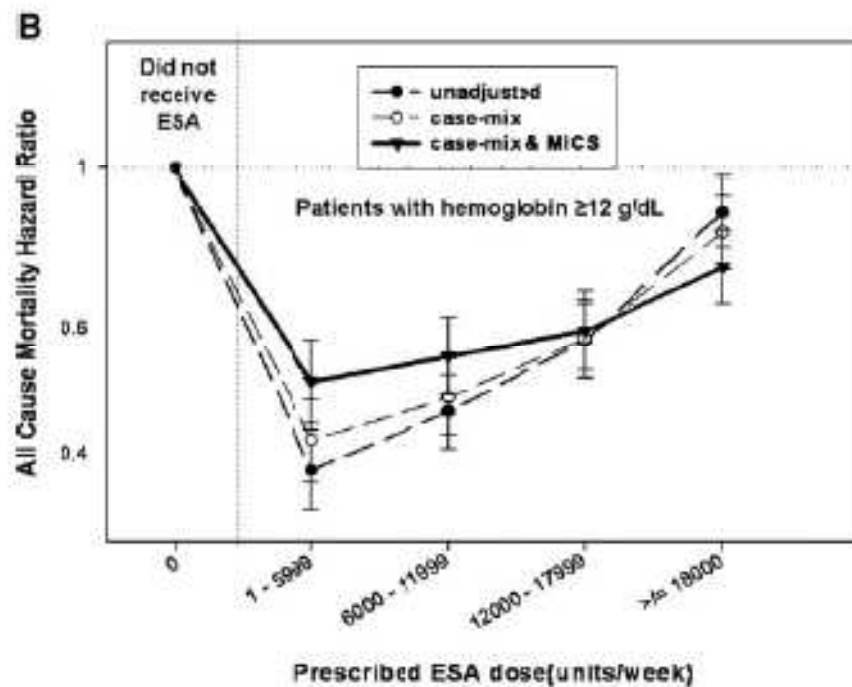


-
- ...die durchschnittliche Darbepoetindosis betrug 175µg/Monat, eine Dosis die viermal so hoch ist wie bei der gleichen Population in Europa, und doppelt so hoch bei Dialysepatienten!
 - Risikofaktor ESA-Resistenz, ist ein Faktum, und wurde bereits in einer Sekundäranalyse der CHOIR-Studie vermutet

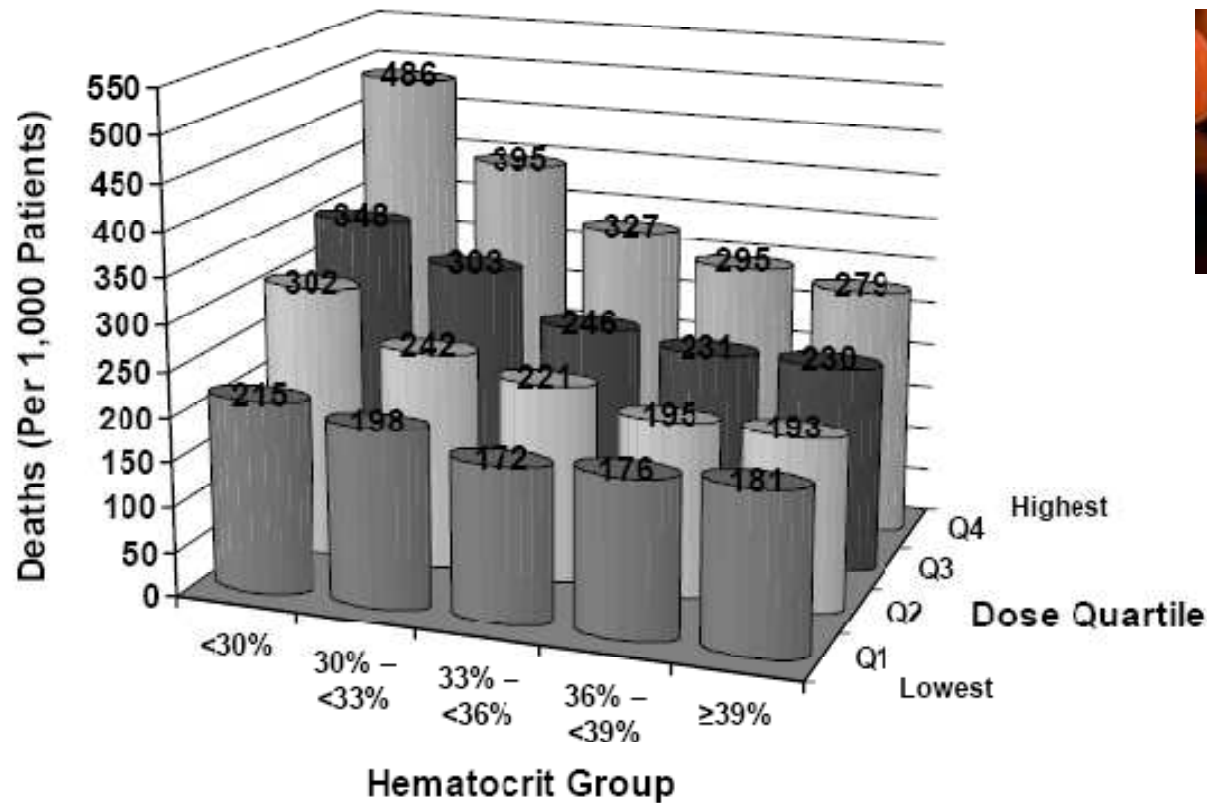


Regidor DL et al JASN 2006;
17:1181-1191

Prospektive
Datensammlung
von 58058
Dialysepatienten
über 2 Jahre



Greater ESA Dose is Associated with Mortality in an Unadjusted Analysis



Zhang, *Am J Kidney Dis*, 2004.

Dose quartiles: Q1, 1388 to 7905 U/week; Q2, >7905 to 13,377 U/week; Q3, >13,377 to 22,068 U/week; Q4, >22,068 U/week.



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

Beurteilung des Ferritin



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

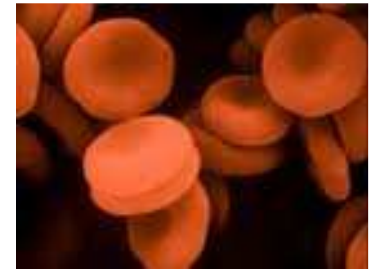
Intravenöse Eisentherapie



- 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

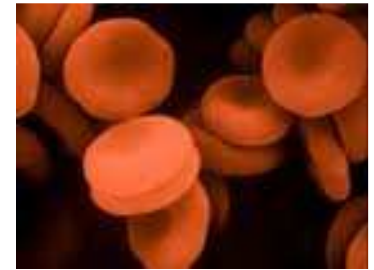
Konsensus Schaefer, Wanner, Bahner, Mann &
Hörl, NephroNews 2009



- **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 &
Hörl, 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 (SchweizMedWschr 1970)**

- Eisendefizit (mg) = [Soll-Hb – Ist-Hb(g/dl)] x Körpergewicht (kg) x 2,4 + Reserveeisen 500mg

Orale Eisentherapie



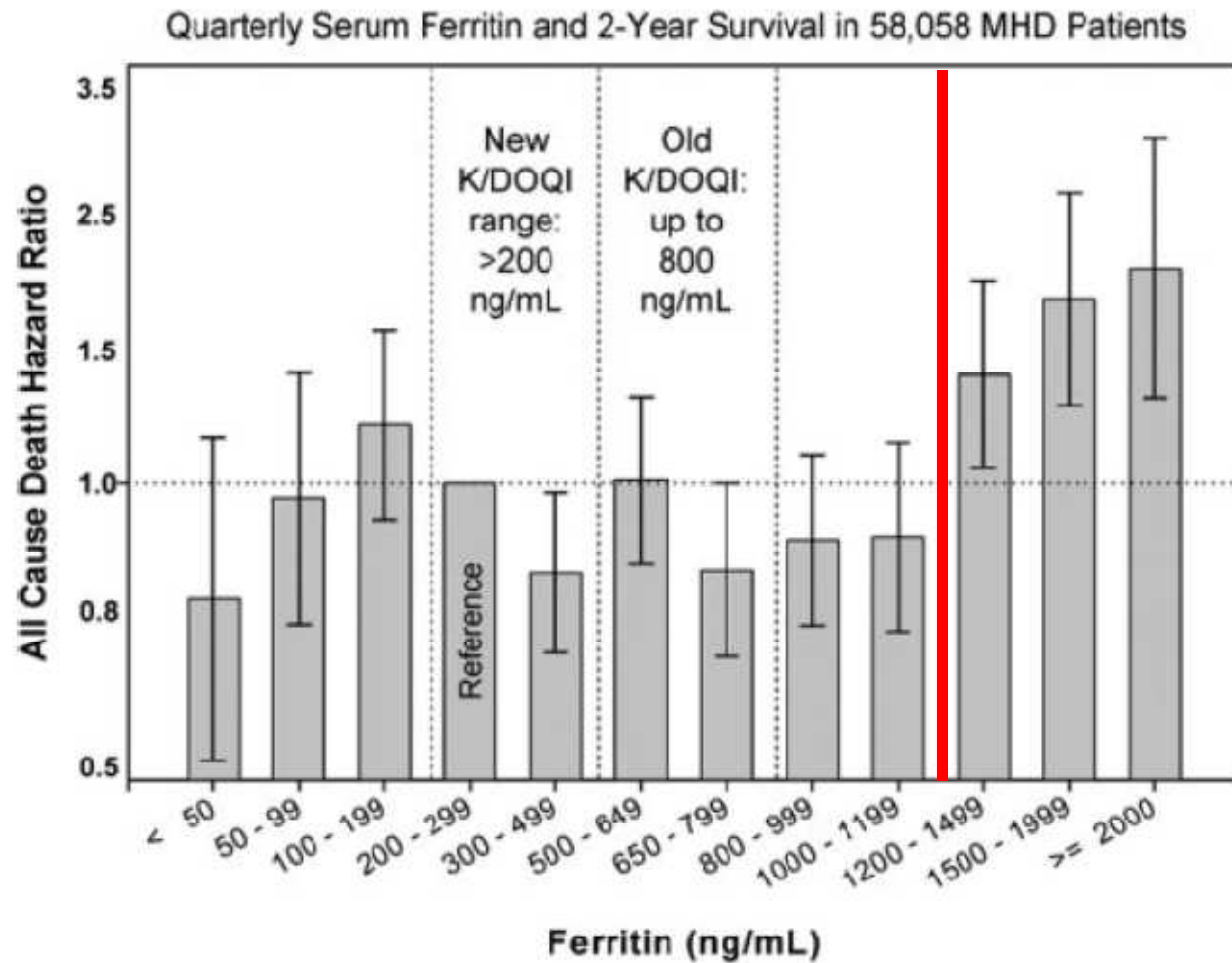
- Substituiert man den Patienten mit Eisensulfat (Ferrogradumet[®]) (324mg/Tbl., „elementares“ Eisen 65mg) so benötigt man für eine orale Langzeit-Eisen-Supplementierung von 5000mg Eisen 75 Tbl. (3x1/d für 25 d)
- Bei einer maximalen Resorptionsquote von 10% dauert es 250 Tage das Eisendefizit zu korrigieren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

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

Ferritin und Mortalität



Kalantar-Zadeh, Clin J Am Soc Nephrol 2006

Renale Anämie

Prädialyse

- **Ziel Hb-Anstieg**

- <1g/dl innerhalb von 2 Wochen

- **ESA-Dosierung**

- Subcutan
- **Epoetin α oder β** : Start 60IE/kg Körpergewicht und Woche, Anpassung mit 50% Erhöhung oder Reduktion; bei Erreichen des Zielbereiches individuell angepasste Dosisreduktion um 25-50%
- **Darbepoetin**: Start mit 1x 0.45 μ g/kg KG/Woche oder 1 x 0.75 μ g/kg KG alle 2 Wochen, Anpassung mit 50% Erhöhung oder Reduktion; bei Erreichen des Zielbereiches individuell angepasste Dosisreduktion um 25-50% oder Verdoppelung des Intervalls
- **Pause der ESAs**: Hb über Zielbereich oder Anstieg >1g/dl innerhalb von 2 Wochen; bei Wiedererreichen des Zielbereiches Wiederbeginn mit letzter Dosis – allerdings um 25% reduziert
- **Dosisanpassung** frühestens alle 2 Wochen (nach mindestens 2 Messungen)

Renale Anämie

Hämodialyse

- **Zielwert Hb**

- **Hb-Ziel** >10g/dl und <12g/dl

- **Hb-Monitoring**

- **Erhaltungsphase:** monatlich, nach langem Intervall
- **bei Dosisänderung:** wöchentlich nach langem Intervall
- **bei Hb über Zielbereich oder Hb-Anstieg >1g/dl innerhalb von 2 Wochen:** wöchentlich nach langem Intervall

Renale Anämie Hämodialyse

- **Ziel Hb-Anstieg**

- <1g/dl innerhalb von 2 Wochen

- **ESA-Dosierung**

- Intravenös
- **Epoetin α oder β** : Start 3x40IE/kg Körpergewicht und Woche, Anpassung mit 50% Erhöhung oder Reduktion; bei Erreichen des Zielbereiches individuell angepasste Dosisreduktion um 25-50%
- **Darbepoetin**: Start mit 1x 0.45 μ g/kg KG/Woche, Anpassung mit 50% Erhöhung oder Reduktion; bei Erreichen des Zielbereiches individuell angepasste Dosisreduktion um 25-50% oder Verdoppelung des Intervalls
- **Pause der ESAs**: Hb über Zielbereich oder Anstieg >1g/dl innerhalb von 2 Wochen, bei Wiedererreichen des Zielbereiches Wiederbeginn mit letzter Dosis – allerdings um 25% reduziert
- **Dosisanpassung** frühestens alle 2 Wochen (nach mindestens 2 Messungen)

