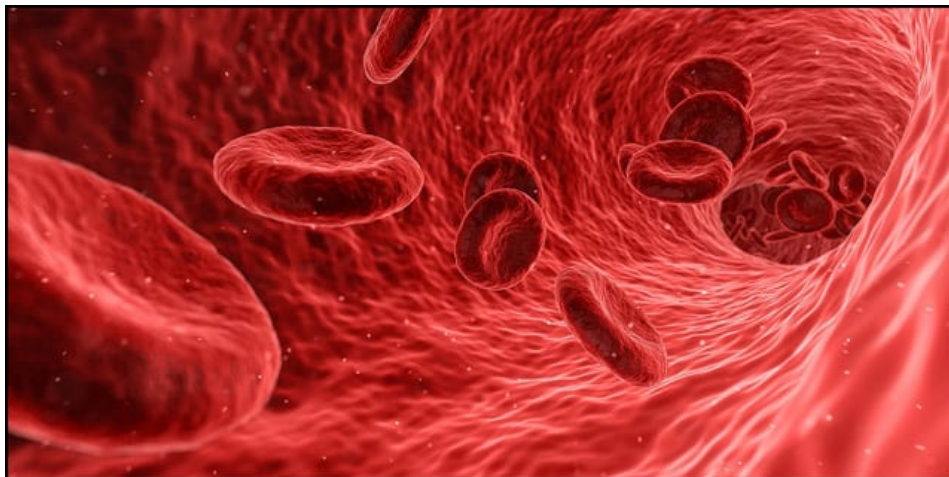


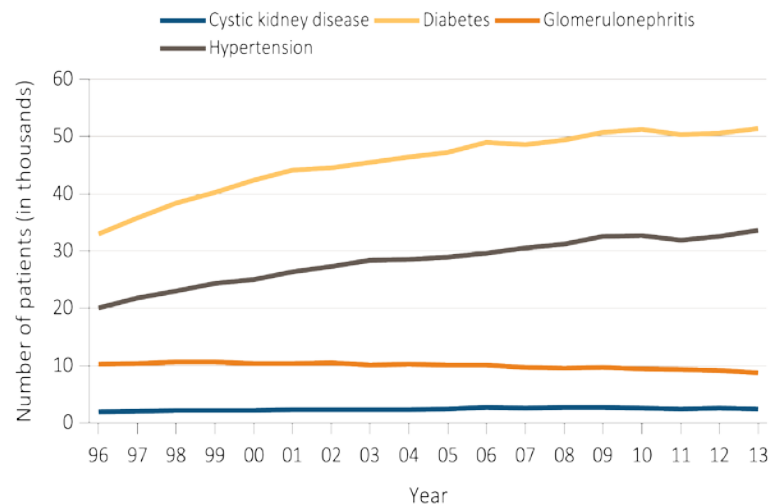
Anemija u hroničnoj bolesti bubrega

Prof. dr Radomir Naumović
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
KBC Zvezdara



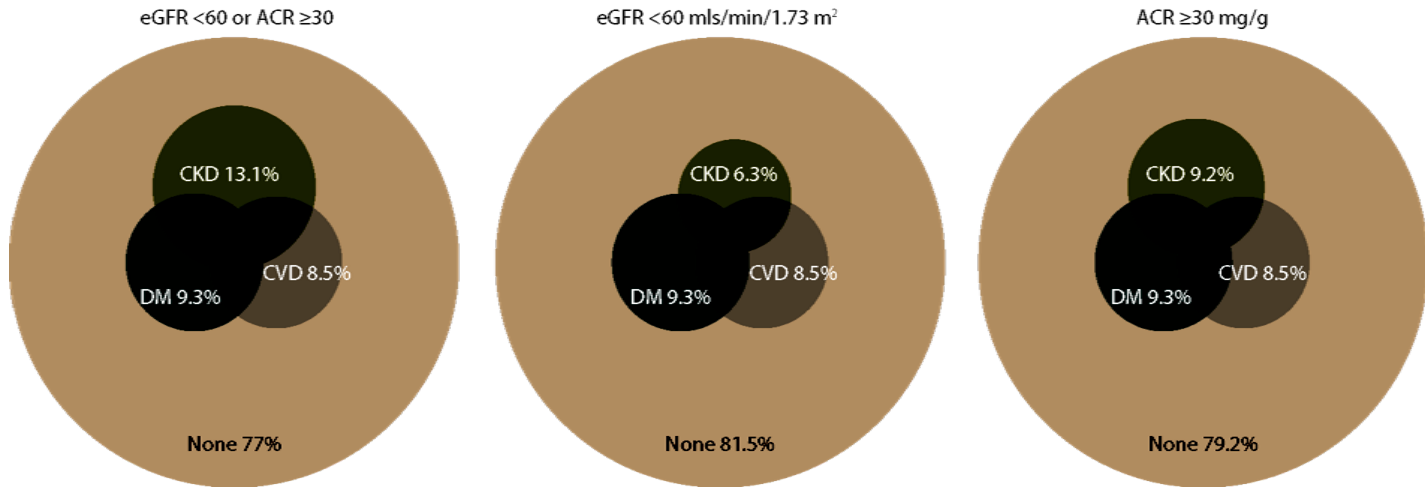
Etiologija ESRD u Srbiji i svetu

Дијагноза <i>Diagnosis</i>	1. дан <i>at day 1</i>		91. дана <i>at day 91</i>	
	pmr	%	pmr	%
Гломерулонефритис <i>Glomerulonephritis</i>	11,4	9,2	10,9	10,1
Пијелонефритис <i>Pyelonephritis</i>	11,9	9,6	9,9	9,2
Ендемска нефропатија <i>Balkan nephropathy</i>	1,8	1,3		
Полицистична болест бубрега <i>Polycystic kidney disease</i>	6,2	5,0	5,6	5,2
Дијабетес Тип 1 / Тип 2 <i>Diabetes Type 1 / Type 2</i>	31,7 10,5 / 21,2	25,6 8,5 / 17,1	28,0 9,7 / 18,3	26,1 9,0 / 17,1
Хипертензија <i>Hypertension</i>	31,2	25,1	27,4	25,5
Реноваскуларна болест <i>Renovascular disease</i>	2,6	2,1	1,9	1,8
Остало <i>Miscellaneous</i>	17,2	12,4	13,2	12,3
Непозната <i>Unknown</i>	12,0	9,7	10,5	9,8

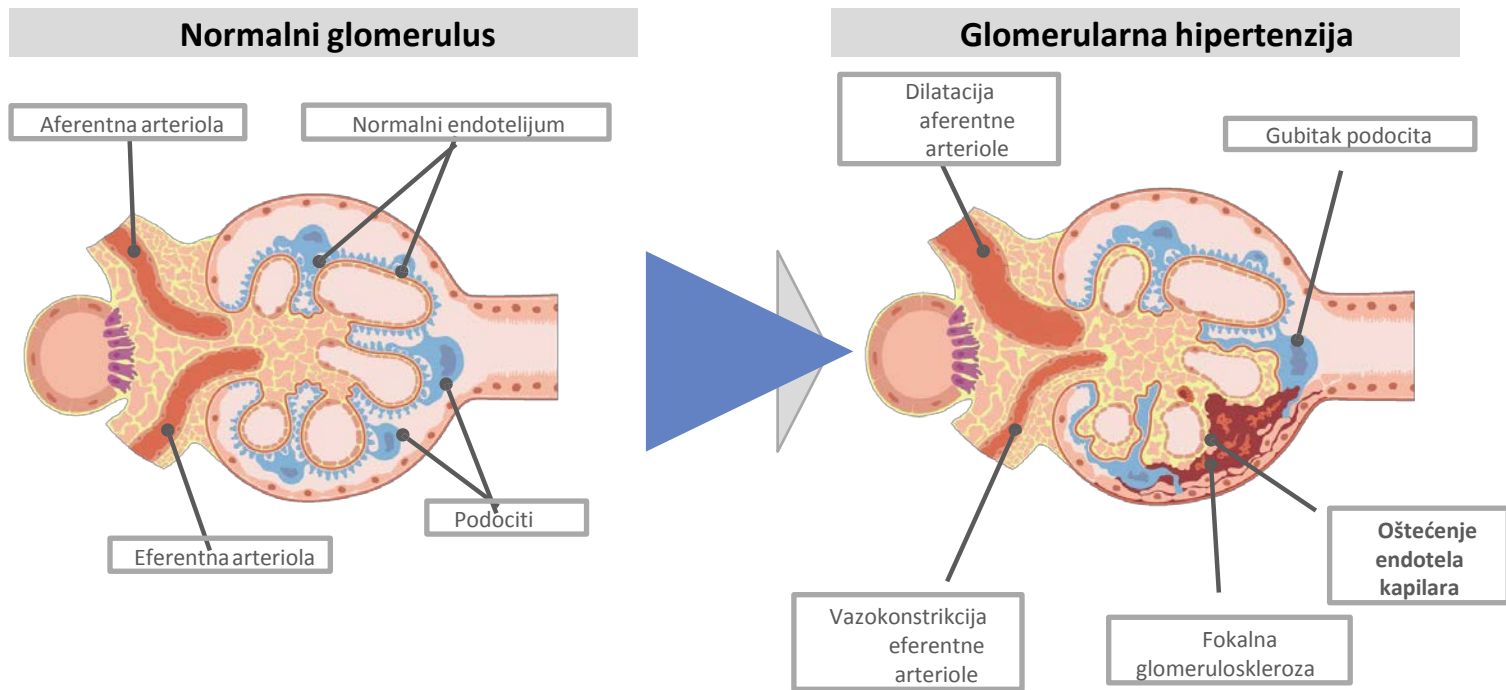


Godišnji izveštaji UNS, 2016.
USRDS 2016.

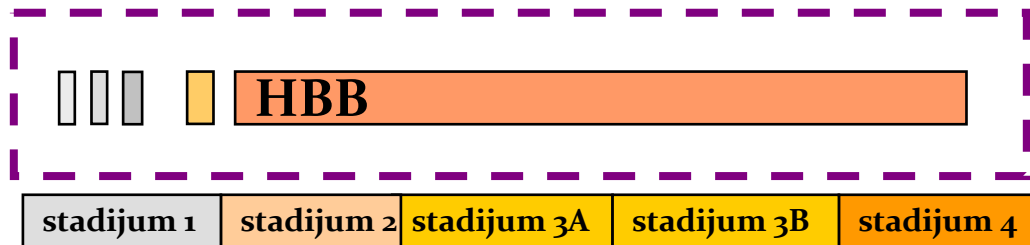
Prevalencija HBB, bolesnika sa dijabetesom, kardiovaskularnim bolestima i HBB



Povišen intraglomerularni pritisak dovodi do oštećenja bubrega



HBB – svetski problem



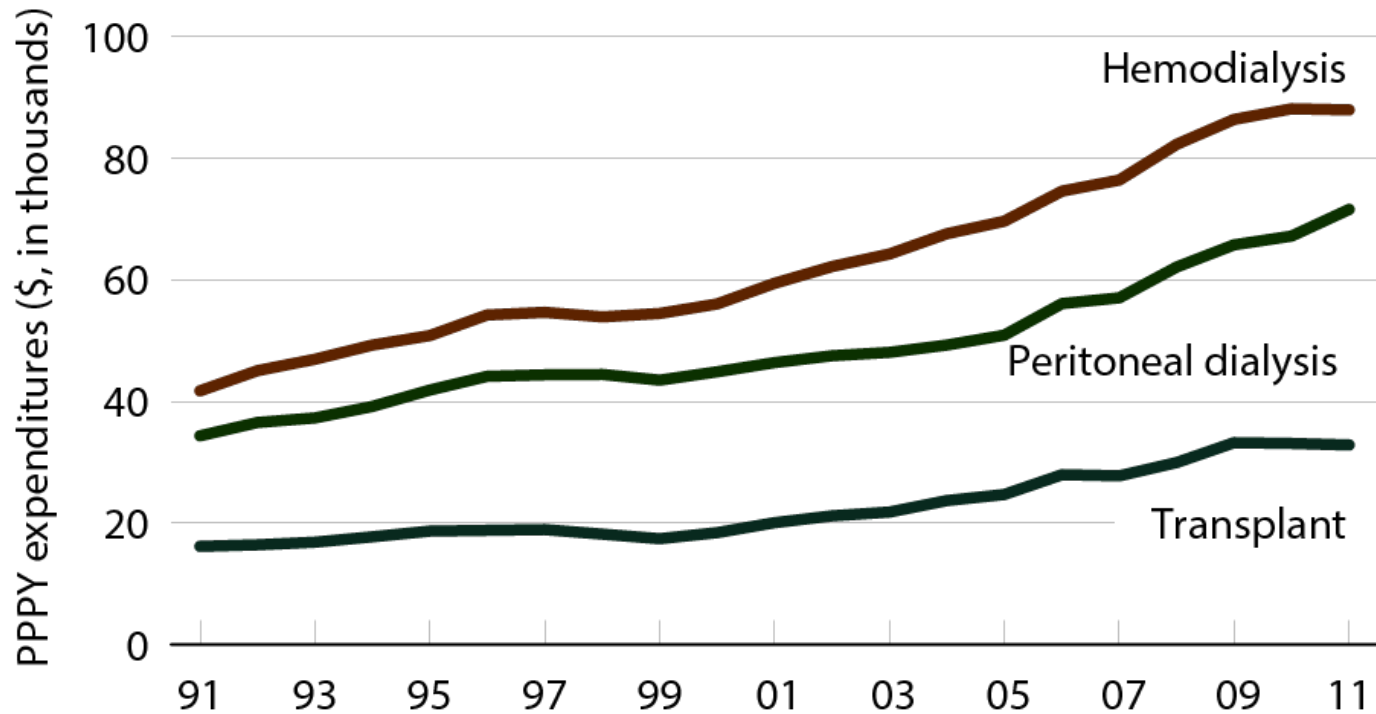
Bolesnici u stad. 1-4 HBB

- Očekivano povećanje prevalence u narednih 10 god. **50x više** ←
- populacija je sve starija
- hipertenzija je bolest modernog doba
- sve je više DM tip 2

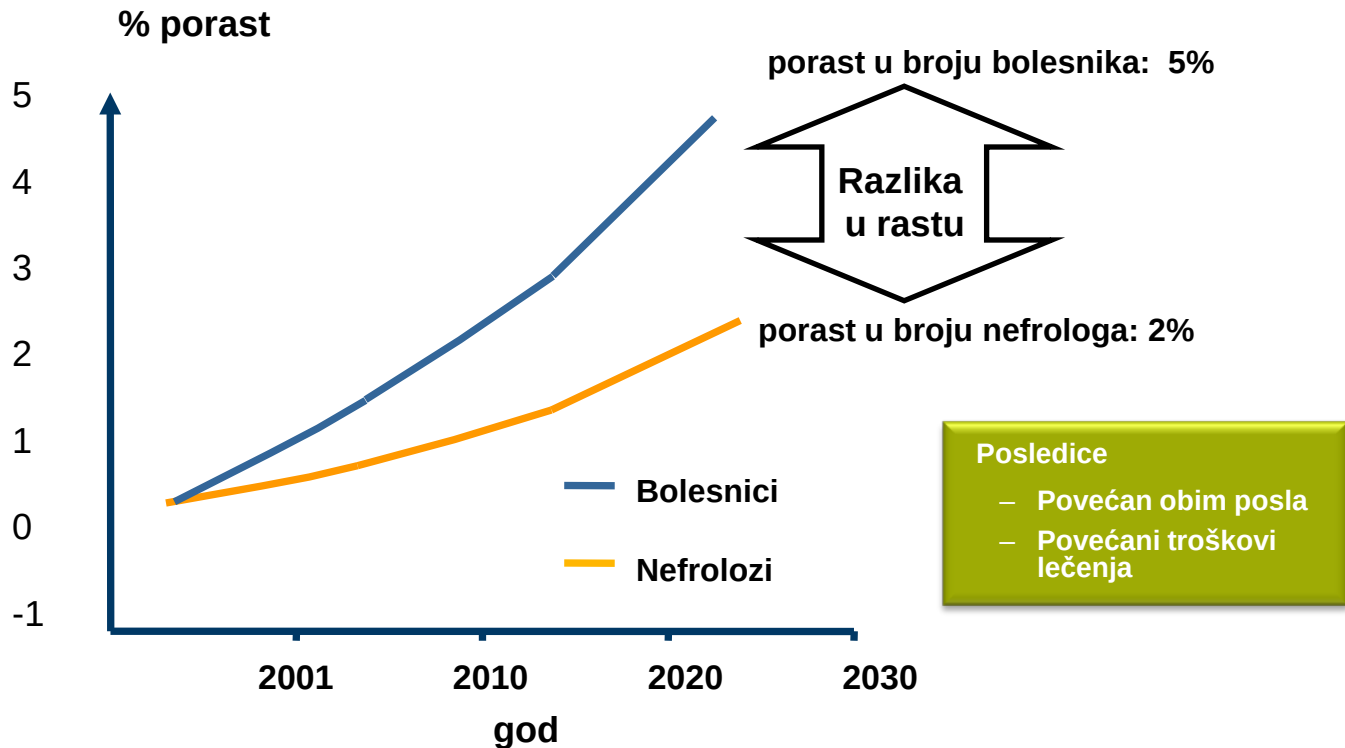
Bolesnici u stadijumu 5

- Incidenca bolesnika koji zahtevaju HD ili Tx se duplirala za poslednjih 15 godina
- >1.7 mil. bolesnika na HD
 - U narednih 10 god. broj će se udvostručiti

Troškovi lečenja bolesnika koji se leče različitim metodama zamene funkcije bubrega

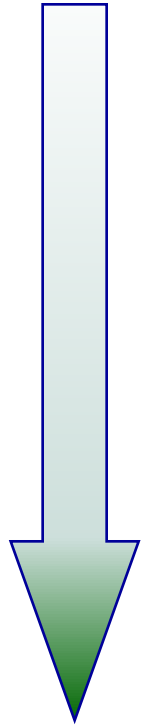


Smanjen obim posla u dijaliznim centrima



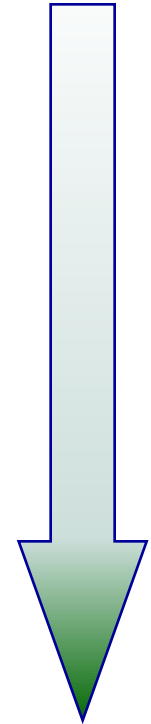
Evolucija znanja o bubrežnoj anemiji

Richard Bright, 1830.



Od momenta kada je prvi put opisana kod bubrežnih bolesnika, saznanja o etiologiji, kliničkim posledicama i terapiji bubrežne anemije su se značajno promenila. Danas se zna da je anemija osnovni simptom bubrežne bolesti, jedan od glavnih faktora progresije bubrežne insuficijencije i osnovni rizik komorbiditeta.

Bledilo bubrežnih
bolesnika



Definicija anemije

Hb < 13g/dL (muškarci)

Hb < 12g/dL (žene)

(Svetska zdravstvena organizacija)

Hb < 13,5g/dL (muškarci)

Hb < 11,5g/dL (žene)

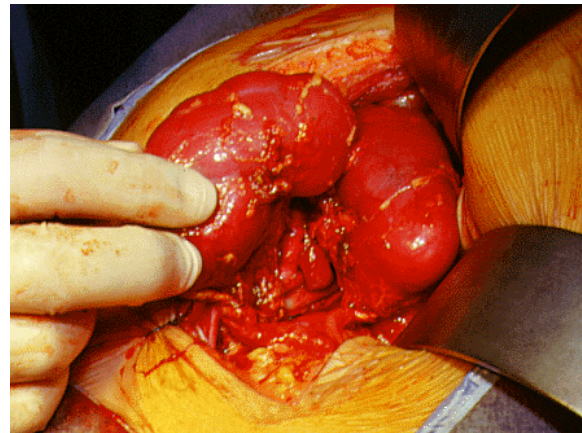
(< 12g/dl za osobe starije od 70god)

(EBPG-European Best Practice Guidelines)

Hb < 13,5g/dL (muškarci)

Hb < 12g/dL (žene)

(NKF/KDOQI)



Anemija i hronična bubrežna bolest



- Prevalenca anemije je veoma visoka kod pacijenata sa HBB,
 - Anemija postaje evidentna u stadijumu 3 HBB
 - Više od 50% pacijenata sa HBB, stadijuma 3-5 ima anemiju
- Anemija je značajno povezana sa **mortalitetom i morbiditetom** kod bolesnika sa HBB
 - Anemija kod bolesnika sa HBB povećava rizik za nastanak **kardiovaskularnih bolesti**
 - Anemija negativno utiče na **kvalitet života** kod bolesnika sa HBB

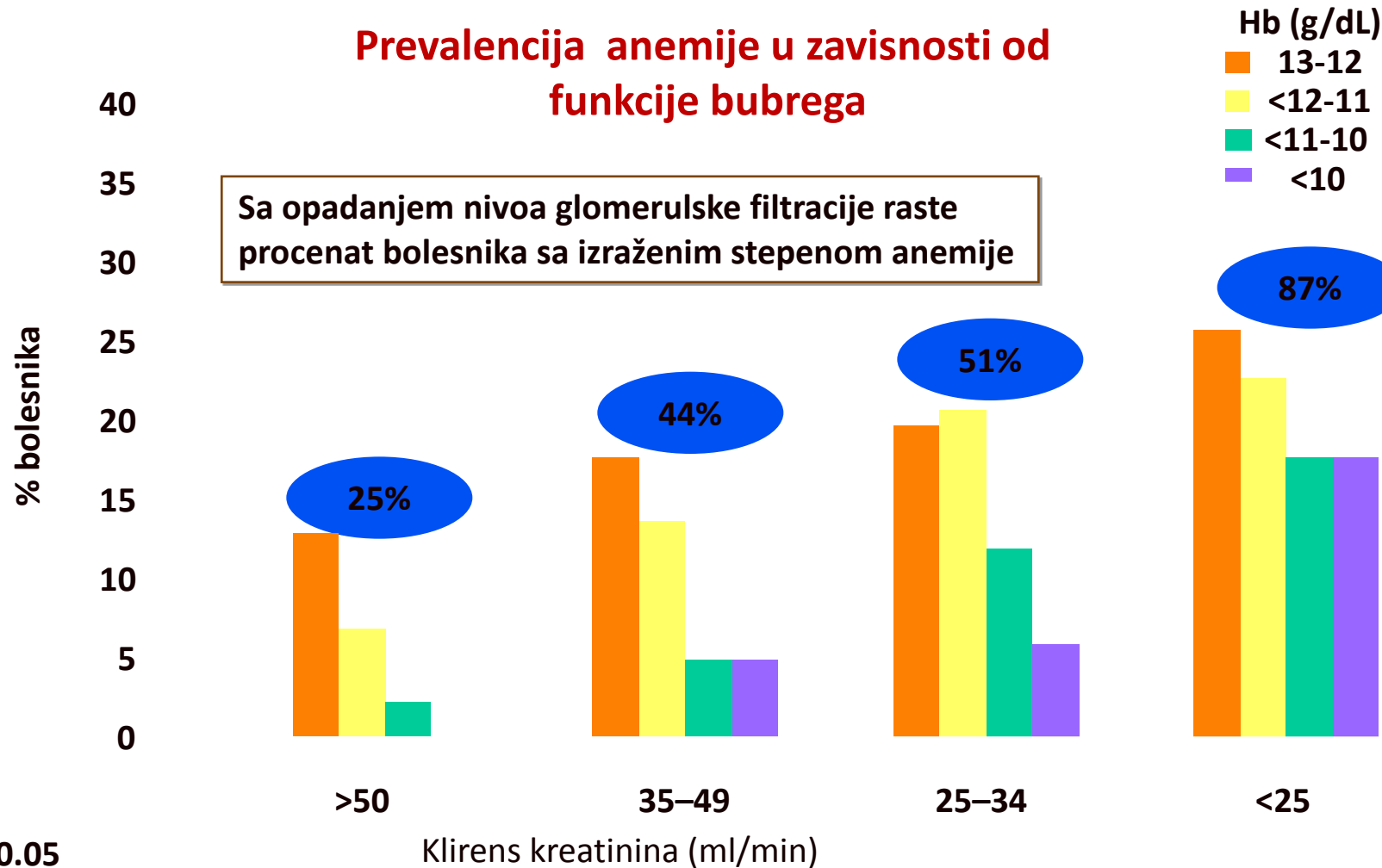
Anemija je rani nalaz u bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom...

...javlja se još u fazi normalne bubrežne funkcije za razliku od bolesnika sa GN

	Dijabetesna nefropatija	Glomerulonefritis
Br. bolesnika	27	26
Proteinurija (g/dan)	1.1 (0.1–5.2)	1.9 (0.3–5.0)
Serumski kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	96 (63–160)	93 (49–180)
Anemični bolesnici*	13	0

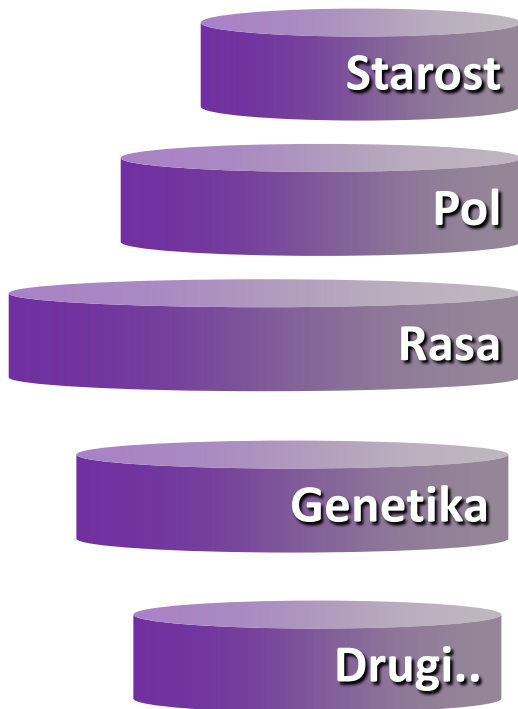
*Anemija = Hb <11.5 g/dl žene, <12.0 g/dl muškarci

Prevalencija anemije u zavisnosti od funkcije bubrega

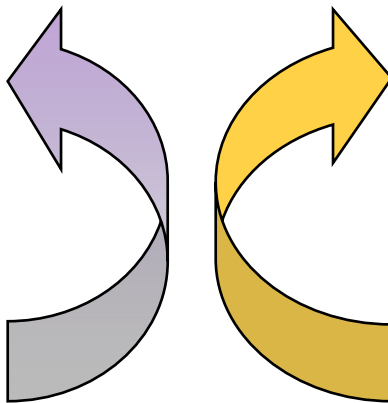
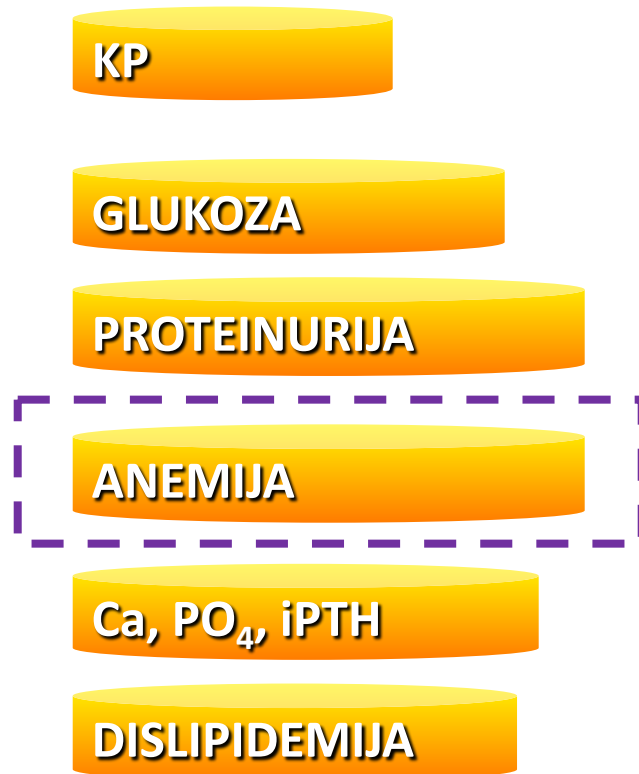


Faktori koji učestvuju u napredovanju HBB

Nekorektibilni



Korektibilni!



Poreklo anemije i pravilnik o lečenju anemije u HBI sa ASE

Poreklo anemije

- Deficit gvožđa
- GIT krvavljenje
- Deficit vitamina B 12
- Hronična inflamacija

Pravilnik o lečenju

- JGF manja od 50 ml/min
- Hb manji od 110 g/L
- Uvodjenje ASE do stabilizacije
Hb na 110 g/L

Najvažniji uzroci anemije u HBI



Homeostaza gvožđa

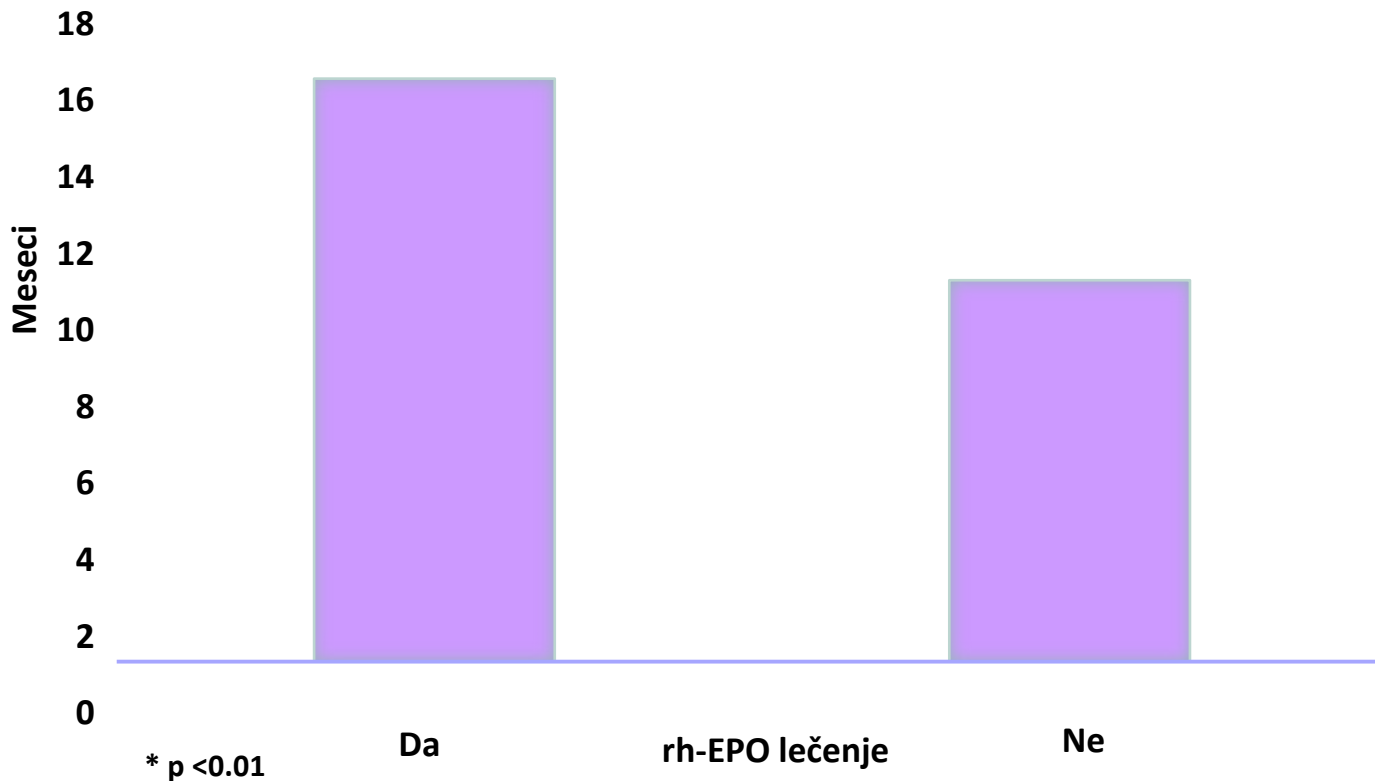
- ❖ Gvožđe se resorbuje u duodenumu
- ❖ Najviše ga ima u mioglobinu i hemoglobinu
- ❖ U organizmu odrasle osobe ima 3-5 g Fe
- ❖ TIBC (*engl. Termin* total iron binding capacity) podrazumeva maksimalnu količinu Fe koju transferin može da veže
- ❖ Anemija hronične bolesti: nizak TIBC i nisko serumsko Fe
- ❖ Hepcidin je važan regulator za ulazak Fe u cirkulaciju, povećan je tokom inflamacije

Šta kažu klinička ispitivanja ?

Anemije i progresija HBI

- Ukoliko je Hb $\geq$ 110 g/L progresija HBI je sporija
- Komorbiditet je veći ukoliko je anemija izraženija

Efekat rh-EPO na vreme do začetka dijalize



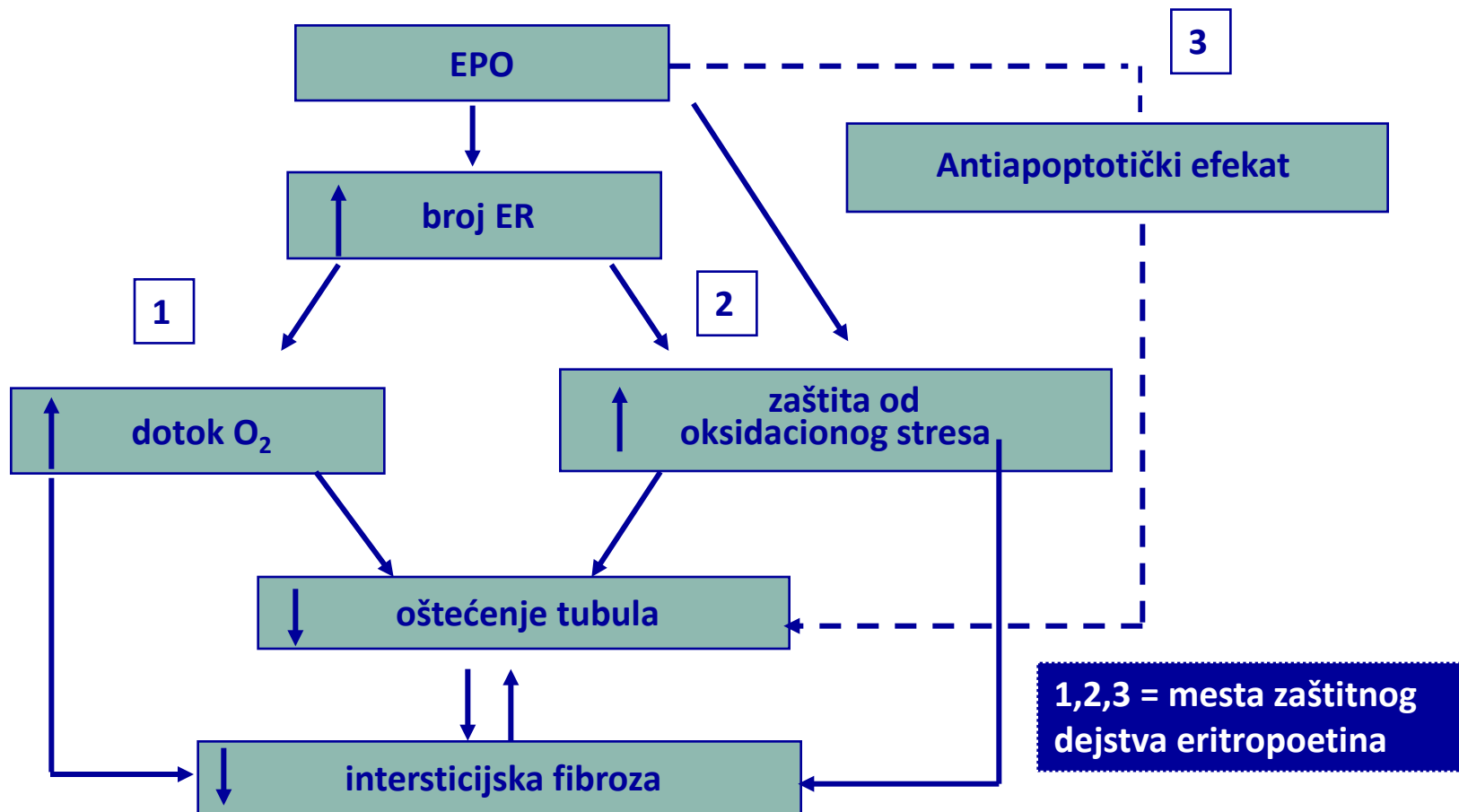
Koristi od predijalizne primene eritropoetina



Korekcija anemije

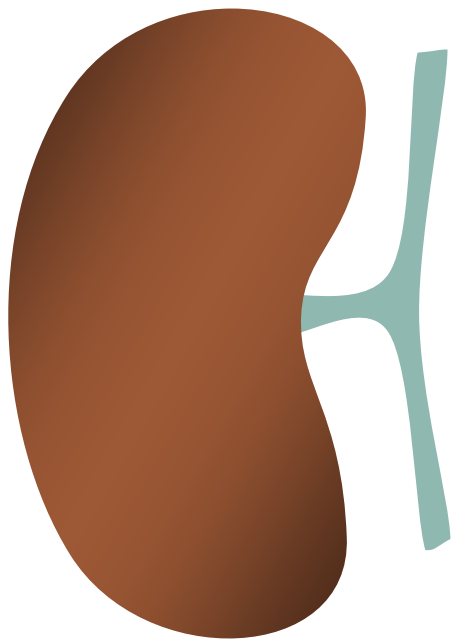
- ↓ Regresija HLK
- ↑ Kognitivna funkcija
- ↑ Tolerancija na napor
- ↑ Kvalitet života

Shematski prikaz nefroprotektivnog dejstva eritropoetina



KV mortalitet je 30 puta veći kod bolesnika sa HBI!!!

Anemija je jedan od važnih korektibilnih faktori rizika oboljevanja bubrega/srca:



Hipertenzija

Proteinurija

Anemija

Dislipidemija

Dijabetes



Korekcija anemije primenom eritropoetina:

Ciljni Hb: 11-12 g/dL

- ❖ Poboljšava fizičku kondiciju, kognitivne sposobnosti i ukupan kvalitet života
- ❖ Smanjuje potrebu za transfuzijama krvi
- ❖ Smanjuje morbiditet i mortalitet
- ❖ Usporava progresiju HBB i odlaže vreme do započinjanja dijaliznog lečenja

Raspoloživi agensi stimulacije eritropoeze

Kalantar-Zadeh Am J Nephrol 2017;45:235-247
(DOI:10.1159/000455387)

INN	Trade name	License holder	Approval	Manufacturing process	Licensed in		
					European Union	United States	Other regions
<i>First generation</i> Epoetin alfa	Epogen®	Amgen	1989	Recombinant DNA technology (in CHO cells)	✓	✓	✓
	Eprex®	Ortho Biotech	1988			✓	
	Procrit®	Amgen	1989			✓	
Epoetin beta	Recormon®	Boehringer Mannheim	1990	Recombinant DNA technology (in CHO cells)	✓		
Epoetin omega	Epomax® Hemax®	Elanex/Baxter	1990	Recombinant DNA technology (in hamster kidney cells)			✓
<i>Second generation</i> Epoetin beta	NeoRecormon®	Roche	1997	Recombinant DNA technology (in CHO cells)	✓		✓
	Darbepoetin alfa	Aranesp®	Amgen	2001	Recombinant DNA technology (in CHO cells)	✓	✓
<i>Third generation</i> Epoetin delta	Dynepo®	Transkaryotic therapies/Shire	2002	Gene activation technology (in HT-1080 cells)	✓	✓	
	Methoxy polyethylene glycol epoetin beta	Mircera®	Roche	2007	Recombinant DNA technology (in CHO cells)	✓	✓
Epoetin alfa (biosimilar)	Binocrit®	Sandoz	2007	Recombinant DNA technology (in CHO cells)	✓		
	Abseamed® Epoetin Alfa Hexal®	Medice Hexal AG					
Epoetin zeta (biosimilar)	Retacrit™ Silapo™	Hospira, a Pfizer company Stada	2007	Recombinant DNA technology (in CHO cells)	✓		✓
Epoetin theta	Biopoin® Eporatio®	Teva RatioPharm	2009	Recombinant DNA technology (in CHO cells)	✓		

INN, international nonproprietary name; NCE, new chemical entity; NME, new molecular entity.

Table 1. Summary of erythropoiesis-stimulating agents

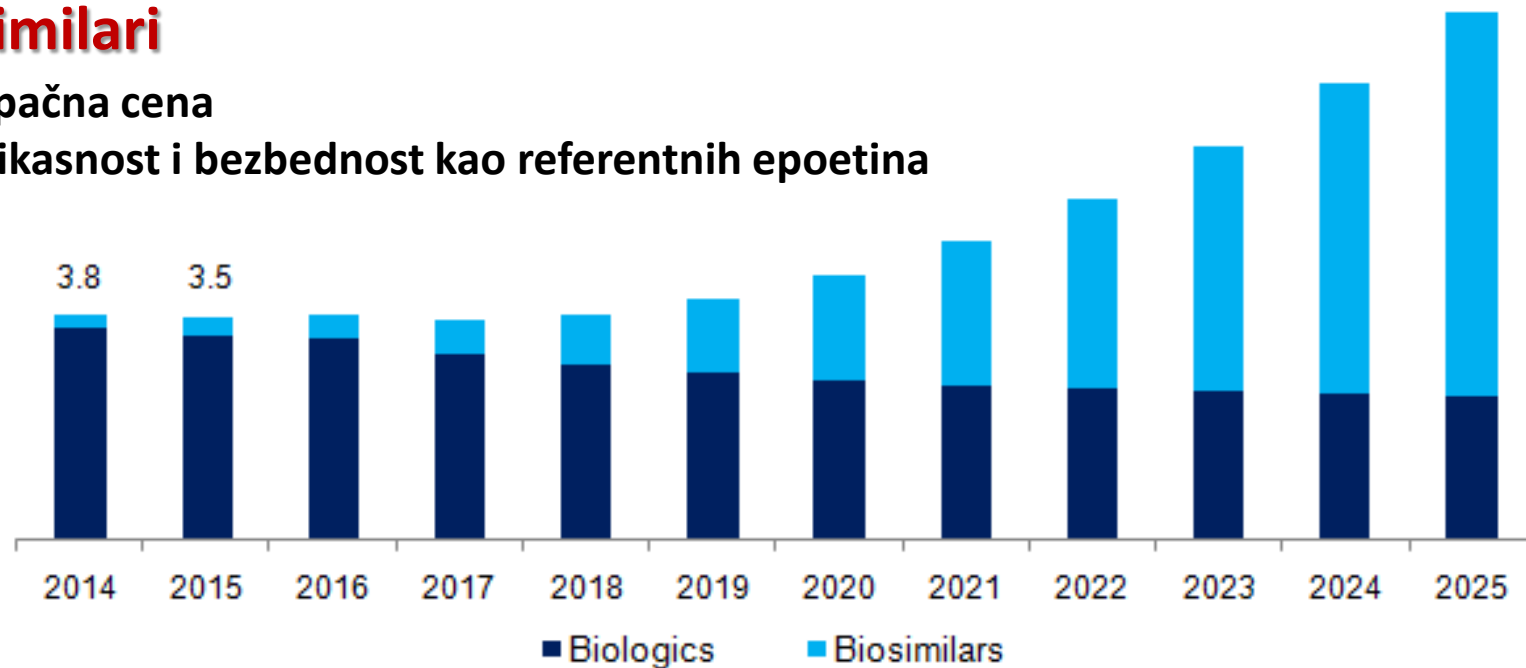
- ❖ Kratkodelujući
- ❖ Srednje-dugo delujući
- ❖ Dugodelujući

BIOLOŠKI LEKOVI

Globalna upotreba bioloških lekova i biološki sličnih lekova

Biosimilarari

- ❖ Pristupačna cena
- ❖ Ista efikasnost i bezbednost kao referentnih epoetina



Vrste ASE i način davanja



- Izbor ASE bazira se na balasu farmakodinamike, sigurnosnog profila, kliničkog ishoda, cene i raspoloživosti leka (1D)
- Savetuje se upotreba samo onih lekova koji imaju odobrenje regulatornih tela (2D)
- Kod HD bolesnika, moguća je upotreba i i.v. i s.c. (2C)
- Kod ND HBB i PD bolesnika, savetuje se s.c. primena ASE (2C)
- Učestalost davanja leka bazira se na stadijumu HBB, efikasnosti terapije, želje i komplijantnosti bolesnika i tipa ASE (2C)

Funkcija alokalema PTA Tx ishod

- ❖ ↑ Kardiovaskularni morbiditet (LVH)
- ❖ ↑ Kardiovaskularni mortalitet
- ❖ ↑ Opšti mortalitet
- ❖ ↑ Rizik za gubitak algrafta

Preživljanje alografta

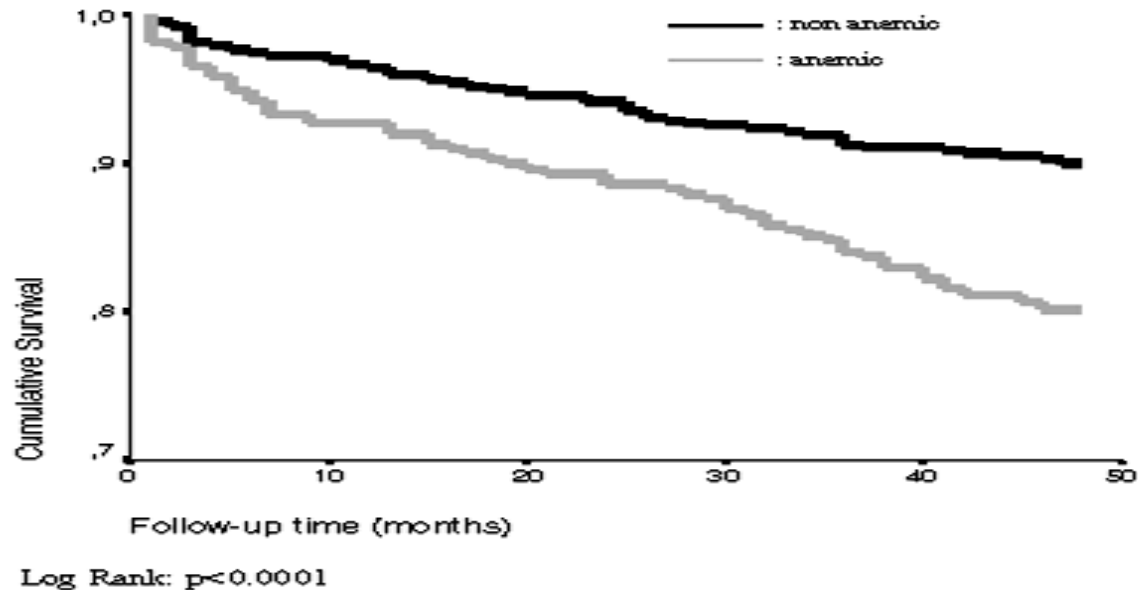
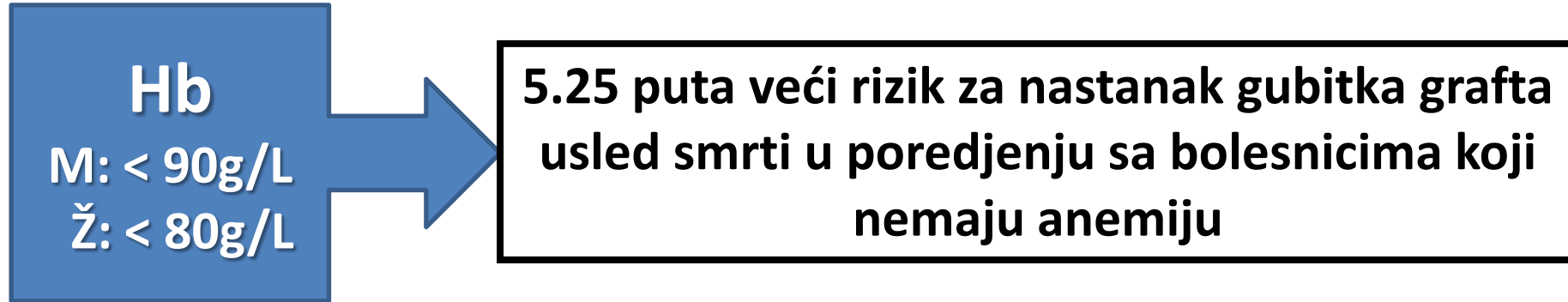


Figure 1: Presence of anemia at enrollment and survival (Kaplan-Meier plot).

PTA i povezanost sa preživljavanjem



Rizik za nastank smrti značajno korelira sa stepenom anemije

Uzroci neadekvatnog odgovora na terapiju

- **Apsolutni ili funkcionalni deficit Fe (korekcija intravenski)**
- **Nekomplijantnost bolesnika**
- **Hronični gubici krvi**
- **Infekcija/inflamacija**
- **Hiperparatiroidizam**
- **Malnutricija**
- **Nedostatak folne kiseline i B₁₂**
- **Hemoliza, maligniteti, hemoglobinopatije, mijelofibroza,**
- **Lekovi (ACEi, blokatori AT1 receptora)**

Moguća neželjena dejstva ASE terapije

Hipertenzija

- ❖ Retka je ukoliko se lek dozira prema uputstvima
- ❖ Pažljiva kontrola krvnog pritiska prilikom otpočinjanja terapije i kod hipertoničara
- ❖ Kod nekih bolesnika je potrebno uvođenje antihipertenziva ili povećanje doze ovih lekova

PRCA

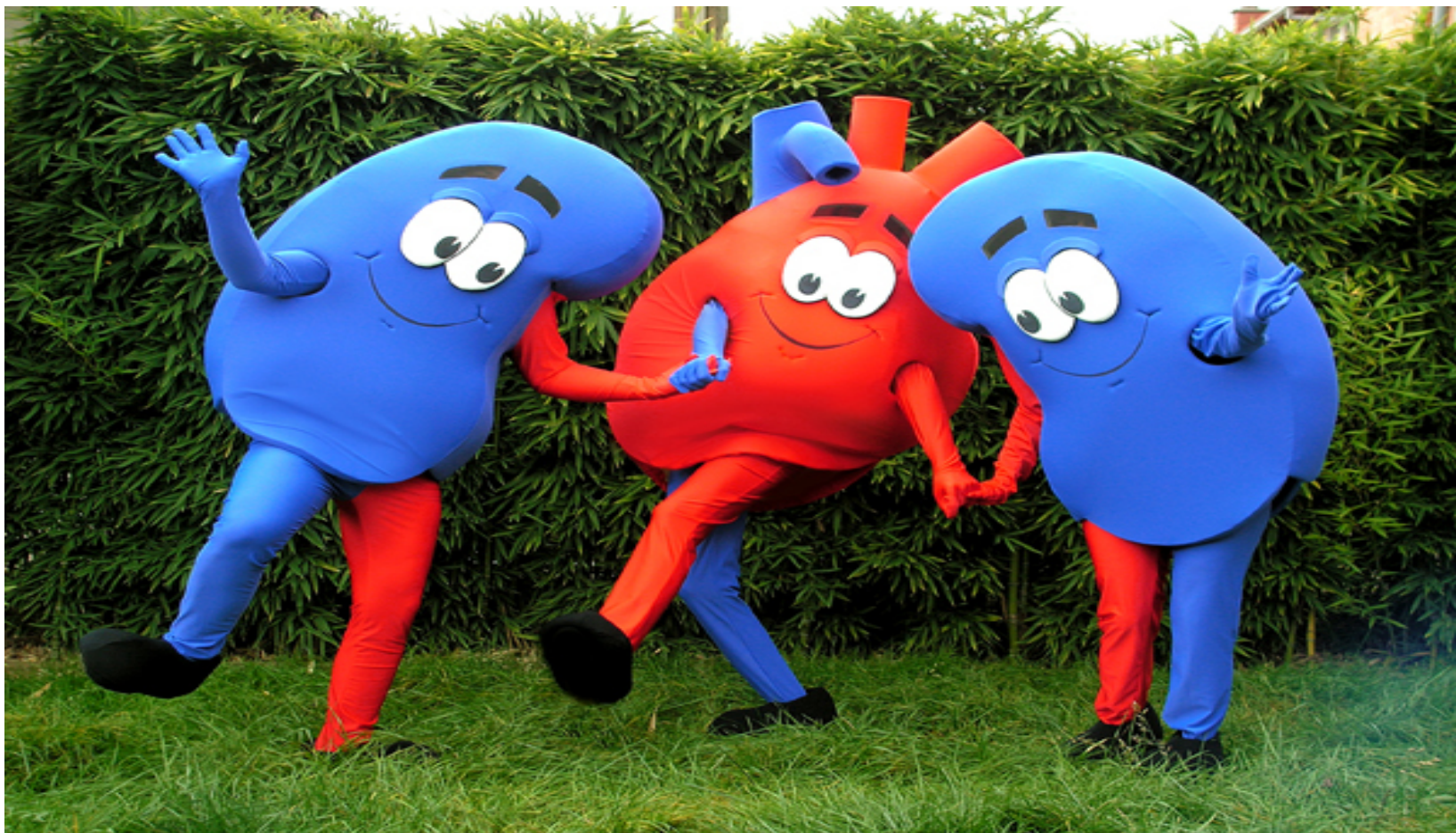
Farmakoekonovski aspekt terapije

Cena lečenja anemija

- lab. analize: 15 \$
- gvožđe: 10-50 \$
- Epo: 250-450 \$

Cena lečenja komplikacija

- 1 bolnički dan: 750-1000\$
- 1 KV događaj: 10.000 \$
- 1 mesec dijalize: 4.000 \$



Hvala na pažnji