

ERİTROPOETİNE DİRENÇLİ RENAL ANEMİNİN TEDAVİSİNDE İNTRAVENÖZ DEMİR UYGULAMASI

INTRAVENEOUS IRON TREATMENT IN ERYTHROPOIETIN RESISTANT ANEMIA

Meltem Aylı, Deniz Aylı*, Veli Atalay**, Cüneyt Ensari*, Başol Canbakan**, Süreyya Adanalı**

Ankara Numune Hastanesi Hematoloji Kliniği. * Acil Yardım ve Travmatoloji Hastanesi Nefroloji Kliniği,

** Ankara Numune Hastanesi Nefroloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Kronik renal yetmezlikli hastalarda anemi tedavisinde eritropoetine direnç büyük bir problemdir. Eritropoetine direncin ana sebeplerinden biri demir eksikliği anemisi'dir. Demir eksikliğinin oral demir preparatlarıyla tedavisi, eritropoetin (Epo) tedavisi sırasında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle bu grup hastalarda alternatif olarak IV demir tedavisi önerilmektedir. Biz de çalışmamızda Epo tedavisine dirençli olgularda IV demir uygulamasının etkinliğini araştırdık. Çalışmaya 3 aydan beri Epo tedavisi alan ortalama hematokrit (Htc) düzeyi % 22,8±3, transferrin saturasyonu % 23,3±4 ve serum ferritin düzeyi 189,5±53 ng/dl olan 20 hasta dahil edildi. Tedavide dirence sebep olabilecek diğer nedenlere bağlı olgular çalışma dışı bırakıldı. Olgulara haftada 3 kez 100mg demir sükröz (Venofer ampul) 3 ay süreyle uygulandı. Tedavinin üçüncü ayında Htc değeri % 31,28±3,0 ferritin düzeyi 311,7±101 Transferrin saturasyonu %34,7±0,8'e yükseldi (p<0.001).

Eritropoetine dirençli anemisi olan renal yetmezlikli olgularda I. V. demir tedavisinin herhangi bir komplikasyon oluşturmaksızın güvenle kullanılabilmesi kanaatine varıldı.

Anahtar Kelime : Eritropoetin, intravenöz demir uygulaması

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliğinde ortaya çıkan aneminin en büyük sebebi eritropoetin sentezindeki azalmadır (1,2). Eritrosit ömrünün kısalması, üremik toksinler, alüminyum intoksikasyonu, gastrointestinal

SUMMARY

In patients with chronic renal failure, erythropoietin (EPO) resistance is a great problem in treatment of anemia. One of the main reason of EPO resistance is iron deficiency anemia. Iron deficiency treated with oral iron preparations is frequently not sufficient and leads to unsatisfactory results in EPO treatment. In this group of patients it's claimed that intravenous (IV) iron treatment has succesful results. Here, we search for iron deficiency anemia in Epo resistant patients and the effectiveness of I.V. iron treatment in iron deficient patients.

Twenty patients, showing resistance to treatment for 3 months of EPO and oral iron preparations, with mean hematocrit value 22,8±3 %, mean transferrin saturation value 23,3±4 % and mean serum ferritin value 189,5±53 ng/dl were included in this study. After ruling out the other reasons of EPO resistance, we administered 20 patients WOnig iron hydroxysucrose complex for 3 times a week for a period of 3 months. After the end of third month mean hematocrit value increased to 31,28±3,0 %, mean transferrin saturation increased to 34,7±0,8 %, and mean serum ferritin increased to 311,7±101 ng/dl (p<0,0J).

The statistically significant increase in Htc values shows intravenous iron treatment in anemia of patients with CRF using EPO is successful and confidential way of increasing the success of EPO treatment.

Key words: Erythropoietin, Intravenous iron therapy

sistemden demir emilimini azaltan ilaç kullanımı, sekonder hiperparatiroidizme bağlı eritropoetin baskılanması, gastrointestinal ve diğer sistemlerden kanama ile kan kaybı, hemodiyaliz esnasında diyalizör içinde kan kalması, biyokimyasal ve hematolojik tetkik

amacı ile sık kan alınması ve demir depolarındaki yetersizlik anemiyi şiddetlendiren diğer sebeplerdir.

Rekombinan human Eritropoetin (rHuEPO) uygulaması sırasında %3-17 oranında tedaviye cevap alınmamaktadır (I). Bu cevapsızlığın en önemli sebeplerinden biri de diyaliz hastalarında kaybedilen demirin yerine konulmaması, sonuçta demir eksikliğinin gelişimidir.

Kronik böbrek yetmezliğinde artan demir ihtiyacını oral demir tedavisi ile karşılamak, yüksek doz demire gereksinim göstermesi nedeni ile gastrointestinal intoleransa neden olmakta ve absorpsiyonunun azalması, ilaç etkileşimi, hastaların düzensiz ilaç kullanımı gibi sebeplerle optimal bir tedavi sağlanamamaktadır. Bu nedenle alternatif olarak intravenöz demir tedavisi pek çok çalışmada önerilmektedir (3-7).

Bu çalışmada uzun süredir rHuEPO kullanan ve rHuEPO dirençli anemisi olan hastalarda, direnç oluşturan diğer sebepler ekarte edilerek, hastalarda intravenöz demir tedavisinin etkin ve güvenilir bir tedavi olup olmadığını araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Fresenius 4008 B marka hemodiyaliz makineleri ile değişik yüzey alanlı sentetik membranlar kullanılarak haftada 3 kez ortalama 4 saat süre hemodiyaliz uygulanan, standart heparinizasyon verilen ve 3 aydır her diyalizde 50-100 u/kg eritropoetin ve oral demir kullanan 151 hastanın 25'sinde eritropoetine cevapsızlık tespit edilmiştir. 5 olgunun incelemesinde iki olguda sekonder hiperparatiroidizm üç olguda folik asit yetersizliğine bağlı megaloblastik anemi saptanarak çalışma dışı bırakıldı. Demir eksikliği düşünülen 20 hasta ise (11 kadın, 9 erkek, yaş ortalaması: 47,8±11,5 yıl) ise çalışmaya dahil edildi. Çalışma süresince olgulara aynı dozda subkutan Epo (Recormon, Eprex) uygulamasına devam edildi. Tedavi sırasında haftalık Htc değeri %4 den fazla artan yada hedef Htc (%30) değerine ulaşılan olguların Epo dozları azaltılarak IV demir uygulamasına aynı dozda devam edildi. Hastalara verilen oral demir preparatları kesilerek, yerine intravenöz demir hidroksi sukroz (Venofer ampul) kompleksi tedavisi başlamıştır. Serum ferritin düzeyi 300 ng/ml, transferrin saturasyonu %25 nin altındaki 15 olguya 100 mg her diyaliz sonu 100ml % 5 dextroz içinde 15 dakikada toplam doz 1200 mg olana dek uygulandı. Daha sonra doz yarıya indirilerek tedavi 3 aya tamamlandı. Ferritini 300 ng/ml üzerinde ve transferrin saturasyon yüzdesi %25'in üzerinde olan 5 hastaya haftada 3 kez 50 mg demir hidroksi sukroz kompleksi tedavisi 3 ay boyunca devam edildi.

Tüm olgularda tedavi öncesi hematokrit, serum demir bağlama kapasitesi, serum ferritin düzeyleri ölçümlendi. 15 günde bir hemoglobin, ortalama eritrosit volümü (MCV), hematokrit takibi ve her ay serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeylerine bakıldı, transferrin saturasyon indeksi (demir/demir bağlama kapasitesinin yüzde ifadesi olarak hesaplandı).

Sonuçlar, ortalama +/- standart sapma olarak verildi. Elde edilen bulguların istatistiksel analizi student t testi ile yapıldı.

BULGULAR

Üç aylık tedavi sonunda, ortalama hematokrit değerinde, serum ferritin de ve transferrin saturasyon yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı yükselmeler görüldü. 9 hastada hematokrit düzeyi %30'un üzerine 8. haftada ulaşıldı ve uygulanan Epo dozun yarısı dozla tedaviye devam edildi. Hematokriti %25'in altında kalan ve maksimum Epo dozuna rağmen yeterli yanıt alınamayan 2 olgu ikinci ayın sonunda çalışmadan çıkarıldı.

Tedavi sonrası hematokrit değerini 22.8 ± 3 'dan 31.28 ± 3 'e yükseldiği tespit edildi. Hematokrit değerindeki bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Serum demiri ortalama 54.65 ± 22.8 g/dl'den 73.7 ± 12.8 g/dl'e yükseldi. Serum ferritin değeri tedavi öncesi $189,5 \pm 53$ ng/ml'den tedavi sonrası 311.7 ± 101 ng/ml'e yükseldi. Transferrin saturasyon yüzdesi 23.3 ± 4 'den $34,28 \pm 0.8$ değerine yükseldi. Serum demir ve serum ferritin, transferrin saturasyon yüzdesindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

Serum demir bağlama kapasitesi tedavi öncesi 213.9 ± 68.08 g/ dl, tedavi sonrası 193.3 ± 63.98 g/dl olarak saptandı. Ortalama eritrosit hacmi tedavi öncesi $80,15 \pm 8,7$ fl/dl, tedavi sonrası $85,1 \pm 57,7$ IL/dl olarak bulundu. Her ikisinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktu ($p > 0.05$). Üçüncü ayın sonunda iki hastanın hematokrit değerinde değişme gözlenmedi. 18 hastanın hematokrit değeri yükseldi. Tedaviye cevap alınamayan her iki hastanın transferrin saturasyon yüzdesinde öncesine göre düşme tespit edildi.

TARTIŞMA

Halen ülkemizde son dönem böbrek yetmezi iki i hemodiyaliz ve SAPD (ayaktan sürekli periton diyalizi) tedavisi uygulanan yaklaşık 12000 civarında hasta bulunmaktadır. Bu hastaların % 20'sinde eritropoetine direnç olduğu tahmin edilmektedir. Bazı çalışmalarda, eritropoetin kullanılan hastaların yaklaşık %3-17'inde tedaviye direnç olduğu tespit edilmiştir (1,2,3).

Eritropoetin tedavisine direnç, standart tedavi dozundan daha düşük doz eritropoetin kullanımı, alta yatan bir inflamasyon nedeniyle eritropoetin inhibe edilmesi, alüminyum intoksikasyonu, sekonder hiperparatiroidizm, folik asit ve B12 vitamini yetersizliği, hemoliz, C vitamini ve demir eksikliği nedeniyle gelişmektedir (2).

Bizim çalışmamızda eritropoetin tedavisine direnç oluşturan diğer nedenlere bağlı olgular çalışma dışı bırakılarak eritropoetin tedavisine cevap alınamamış 25 hastadan 20'inde cevapsızlığın nedeni demir eksikliği olarak düşünülerek intravenöz demir tedavisi uygulanmıştır. Sağlıklı kişilerde günlük 1 mg olan demir kaybı, normal gıda ile alınan demir ile karşılanabilmektedir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda demirin gastrointestinal sistemden absorpsiyonu azalmakta, ayrıca gastrointestinal sistemden ve diğer sistemlerden olan kan kaybı, tetkik amaçlı sık kan alınması, hemodiyaliz esnasında diyalizörde kalan kan ve fistül iğnesi giriş yerinden olan kanamalar da günlük demir kaybını arttırmaktadır (2-5 mg /gün) (2,3,7,8). İlave olarak, eritropoetin kullanımı da demir ihtiyacını arttırmaktadır (2,5,6,9,10).

Bir çalışmada serum ferritin seviyesi 200g/L olan ve eritropoetin tedavisi gören hastalarda Fe 59 kullanılarak, eritropoetin gastrointestinal sistemden demir absorpsiyonunu arttırmadığı tespit edilmiştir (12).

Yapılan çalışmalarda intravenöz demirin yaygın uygulama şekli toplam 1000 mg demir dextran preparatının ardışık 10 diyaliz seansında 100 mg uygulaması şeklindedir (12,15,). Bazı çalışmalarda ise bu şekilde demir depolan doldurulduktan sonra küçük dozlar da intravenöz idame tedavisinin yapılmasının uygun olacağı belirtilmiştir (8,12,13,15,16). Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda diğer çalışmalara benzer şekilde iki kısma ayrılarak, serum ferritin düzeyi 300 ng /ml altında olan ve transferrin saturasyon yüzdesi % 25'in altında olan 15 hastaya, haftada 3 kez 100 mg demir sükröz tedavisi intravenöz uygulandı (toplam doz 1200mg). Serum ferritinini 300 ng/ml üzerinde olan ve transferin saturasyon yüzdesi %25 üstünde olan 7 hastaya , haftada 3 kez 50 mg demir hidroksi sükröz 3 ay boyunca uygulandı Benzer çalışmaların olduğu literatürlerle paralel olarak üçüncü ayın sonunda hemotokrit değeri ortalama $22,8 \pm 3$ 'den $31,28 \pm 3$ 'e, serum demiri ortalama $54,65 \pm 22,8$ ug/dl'den $73,7 \pm 12,8$ ug/dl'e, serum ferritin düzeyi ortalama $189,5 \pm 53,1$ ng/ml'den $311,7 \pm 101$ ng/ml seviyesine yükselmiştir. Transferrin saturasyon yüzdesi $23,3 \pm 3$ 'dan $34,7$ 'e yükselmiş ve tespit edilen sonuçlar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p0.05) Bir çok çalışmada çalışma süresi 3 ayın üzerindedir (12,14,15).

Biz iki hastada intravenöz demir tedavisine rağmen eritropoetin tedavisine cevap alamadık. Her iki hastada da ferritin düzeyleri çok yükseldi biz bu olguları akut enfeksiyon şüphesi ile çalışma dışı bıraktık. İntravenöz demir kullanımı sırasında, demir yüklenmesi ve anafaksi riski yönünden dikkatli olunmalıdır. I.V. demir tedavisi alan olgularımızın hiç birinde yan etki ortaya çıkmadı.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada, diğer çalışmalara paralel olarak intravenöz demir tedavisinin, eritropoetin kullanan son dönem böbrek yetmezlikli hastaların anemisinin tedavisinde, eritropoetin tedavisinin başarısını arttırmada etkili ve güvenilir bir yol olduğu kanısına vardık.

Bu nedenle oral demir tedavisi ile anemisi düzeltilemeyen veya oral tedaviye uyumsuz hastalarda, özellikle serum ferritin ve transferrin saturasyon yüzdesinin düşük olduğu durumlarda, intravenöz demir tedavisinin bunun hem maddi hem de zaman kaybını önleyebileceği sonucuna vardık. Kronik böbrek yetmezlikli olgularda, bu tür çalışmaların daha da yaygınlaştırılarak konvansiyonel tedavi protokolüne alınabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Stevens J.M, Kurtz A.Eckardt KV, Vineatls C.G : Anamia in Chronic Renal failure. In Cameron S.Davison A.M Griinfeld J.P.Keer D.Eberhard (eds). Oxford textbook of Clinical Neprology . New-York 1992. 1344-1360.
2. Cappelini M.D, Bruntti C, Feo D.T: Uremia Inhibitors of Erythropoietin. AmJ.Neprol 1992; 12,9-13.
3. Grutzmacker P, Tjobanelis T, Toth P, Werner E: **Effecc**t of recombinant human erythropoietin on iron balance in maintenance hemodialysis, theoretical, considerations clinical experience and consequences.Clin.Nephrol 1992;38 Supp:192-197.
4. York S: Current perspectives iron management during therapy with recombinant human erythropoietin. Ann.J.1993. 20(6) ;645-650.
5. Fishbane S, Frei G.L,Measeka J:Reduction in Recombinant human erythropoitein doses by the use of chronic intravenous iron supplementation .Am.J.Kidney Dis. Jul 1995;26(1);41-46.
6. Nyvad O, Danielson H, Madsen S: intravenous iron-sucrase complex to reduce epoetin demand in dialysis patients .The Lancet. 1995 (11):344; 1305-1306.
7. Silverberg D, İana A. Peer G. Kaplan E, Ami Cevi B, Frank N, Steindruch S, Blum M: İntravenos iron suplemention for the treatment of anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not on dialysis .Am j Kidney. 1996:2:27-28.

8. El Reshaid K, Johnny KU, Hakim A, Kamel H, Sebeta A, Hovroni H, Konyike FB. Erythropoietin treatment in hemodialysis patients with iron overload: *Acta haematol* 1994;91(3). 130-135
9. Watson A. Iron management during treatment with recombinant human erythropoietin in chronic renal failure. *J Clin Pharmacol* 1993 :13(12); 1134-1138.
10. Barosi G, Merlo C, Palestca P, Liberato N.C, Guearmone R, Didio F, Piazza V, Salvadeo A. Variations in erythropoiesis and serum ferritin during erythropoietin therapy for anemia of end-stage renal disease. *Acta haematol.* 1993;90(1); 13-18.
11. Brunati C, Poperno A, Guastoni C, Perrino MC, Civati G, Teatini U, Perego A. Erythrocyte ferritin in patients on chronic hemodialysis treatment. *Nephron* 1990;54; 219-223.
12. Sunder PG, Hörl W. Iron **metabolism** and iron substitution during erythropoietin therapy. *Clin Invest.* 1994;72; 11-15.
13. Fishbane S, Lyon RI. The Utility of zinc protoporphyrin for predicting the need for intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(3);426-432
14. Rosenlof K, Kiviwori SM, Granhagen Risca C, Teppo AM, Smiles MA. Iron availability is transiently improved by intravenous iron medication in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1995 43(4);249-255.
15. Casati S, Campite M, Ponticelli C. Correction of anemia with recombinant human erythropoietin despite Low Serum ferritin. *Nephrol Dial Transplant* 1991(6)452-456.
16. Macdougall C. How to get the best out of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant.* 1995 (10);85-91.