

Kronik Bir Hastalığa Farklı Bir Bakış



Prof. Dr. Tefik Ecdar
İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
Liv Hospital Vadistanbul

Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Evrelemesi

Böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozuklukların olması

Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri (Herhangi birinin 3 aydan uzun süre olması gerekir)	
Böbrek Hasarı Göstergeleri	<ul style="list-style-type: none">• Albüminüri (≥ 30 mg/24 saat; albümin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g)• İdrar sedimenti bozuklukları• Tubuler hasara bağlı elektrolit bozuklukları ve diğer bozukluklar• Böbrek histolojisinde bozukluklar• Görüntüleme yöntemleri ile saptanan yapısal bozukluklar• Böbrek transplantasyonu hikayesi
GFR'nin Azalması	GFR < 60 mL/dk./1.73 m ² (Evre 3a-5)

Prognosis of CKD by GFR
and Albuminuria Categories:
KDIGO 2012

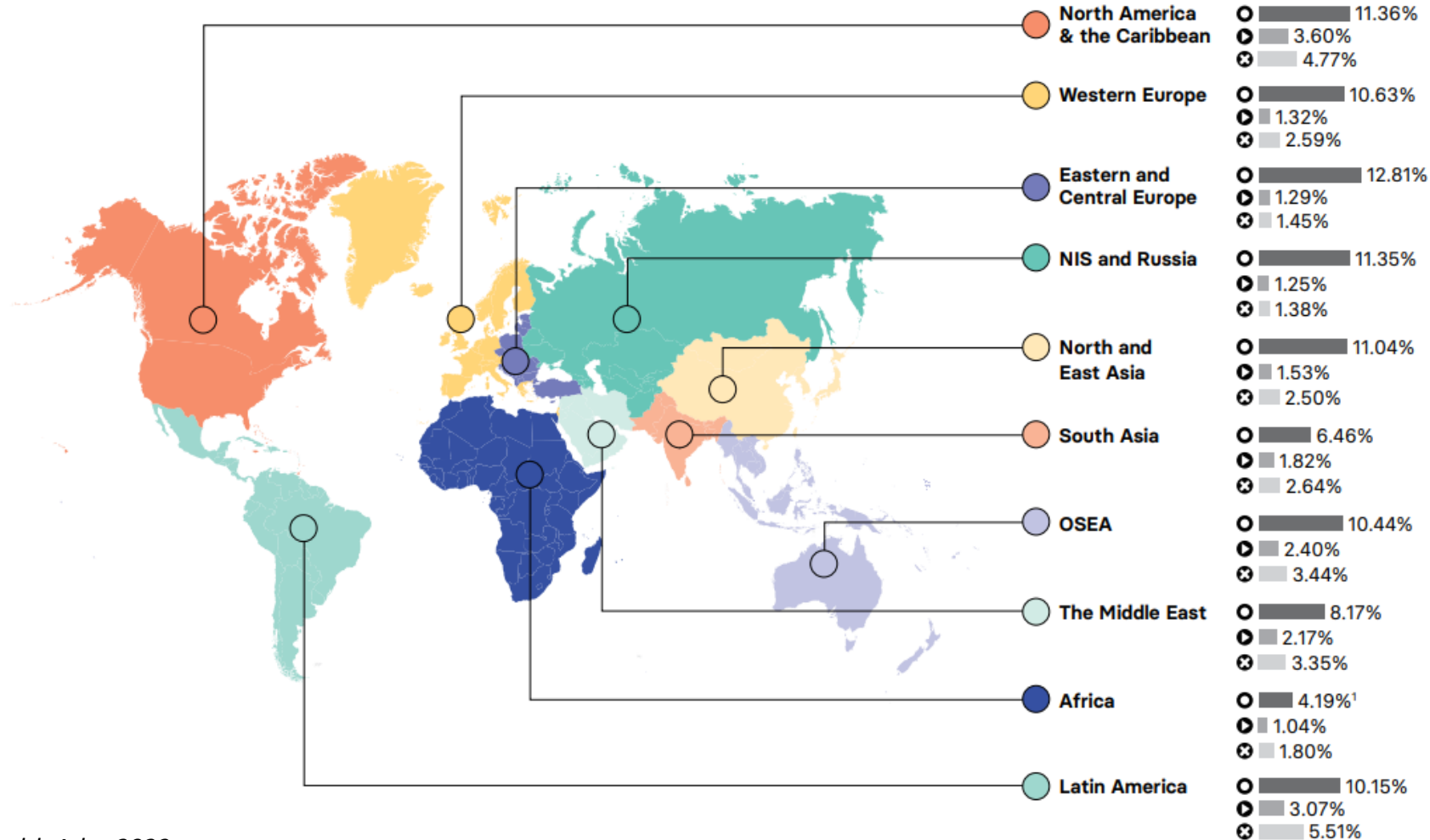
				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥ 90	Green	Yellow	Orange
	G2	Mildly decreased	60-89	Green	Yellow	Orange
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Yellow	Orange	Red
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Orange	Red	Red
	G4	Severely decreased	15-29	Red	Red	Red
	G5	Kidney failure	< 15	Red	Red	Red

Kronik Böbrek Hastalığının Prevalansı

Map 3.1 | CKD prevalence, DALYs attributed to CKD, death attributed to CKD

○ CKD prevalence ● DALY attributed to CKD ☼ Death attributed to CKD

Ortanca prevalans: %9.5



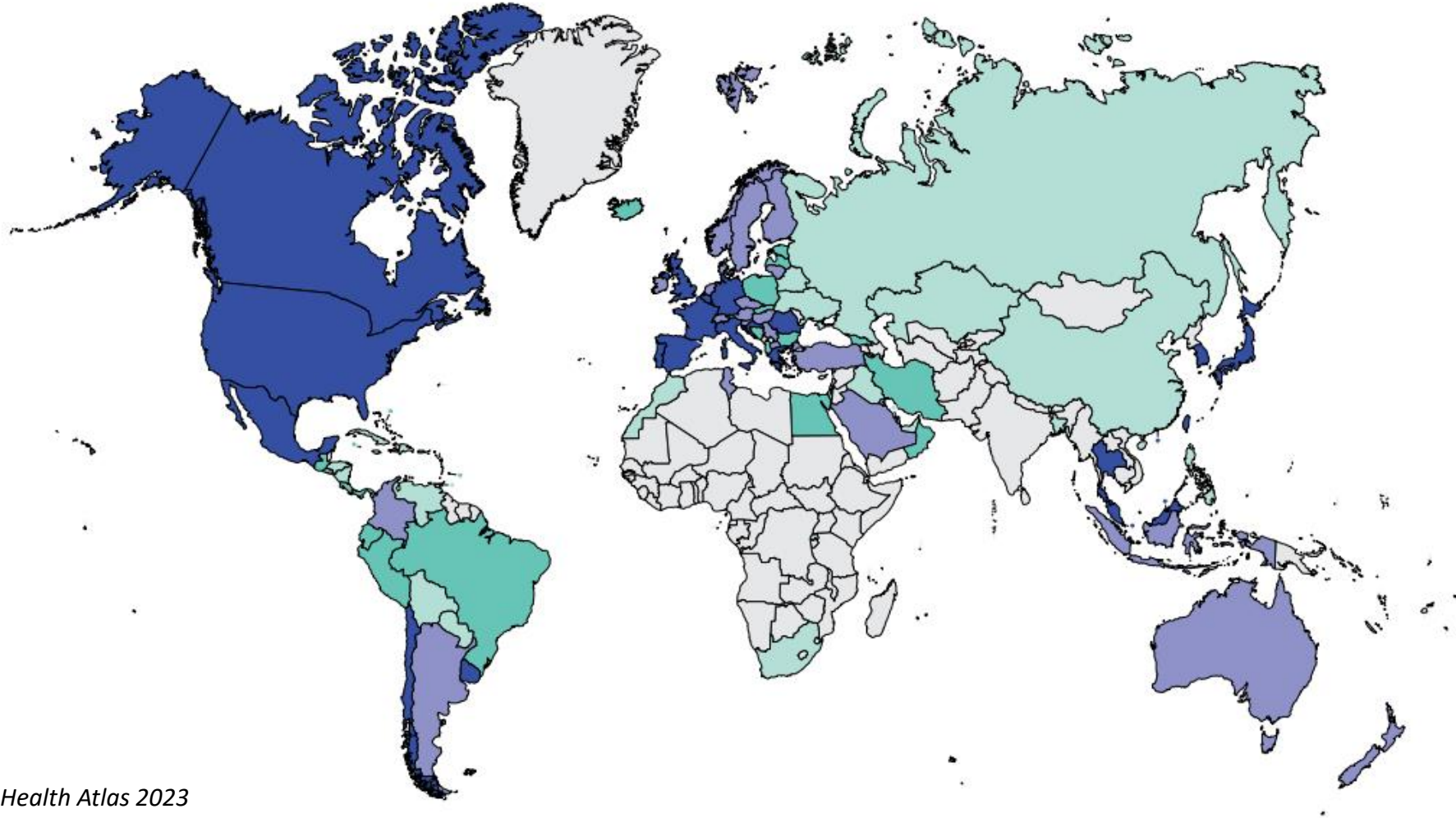
Evre V Kronik Böbrek Hastalığının Prevalansı

Map 3.5 | Global prevalence of treated kidney failure

Rate per million population (pmp), age ≥ 18 years

■ <556 pmp ■ 556.0–822.7 pmp ■ 822.8–1113.9 pmp ■ ≥ 1114 pmp ■ Data not reported

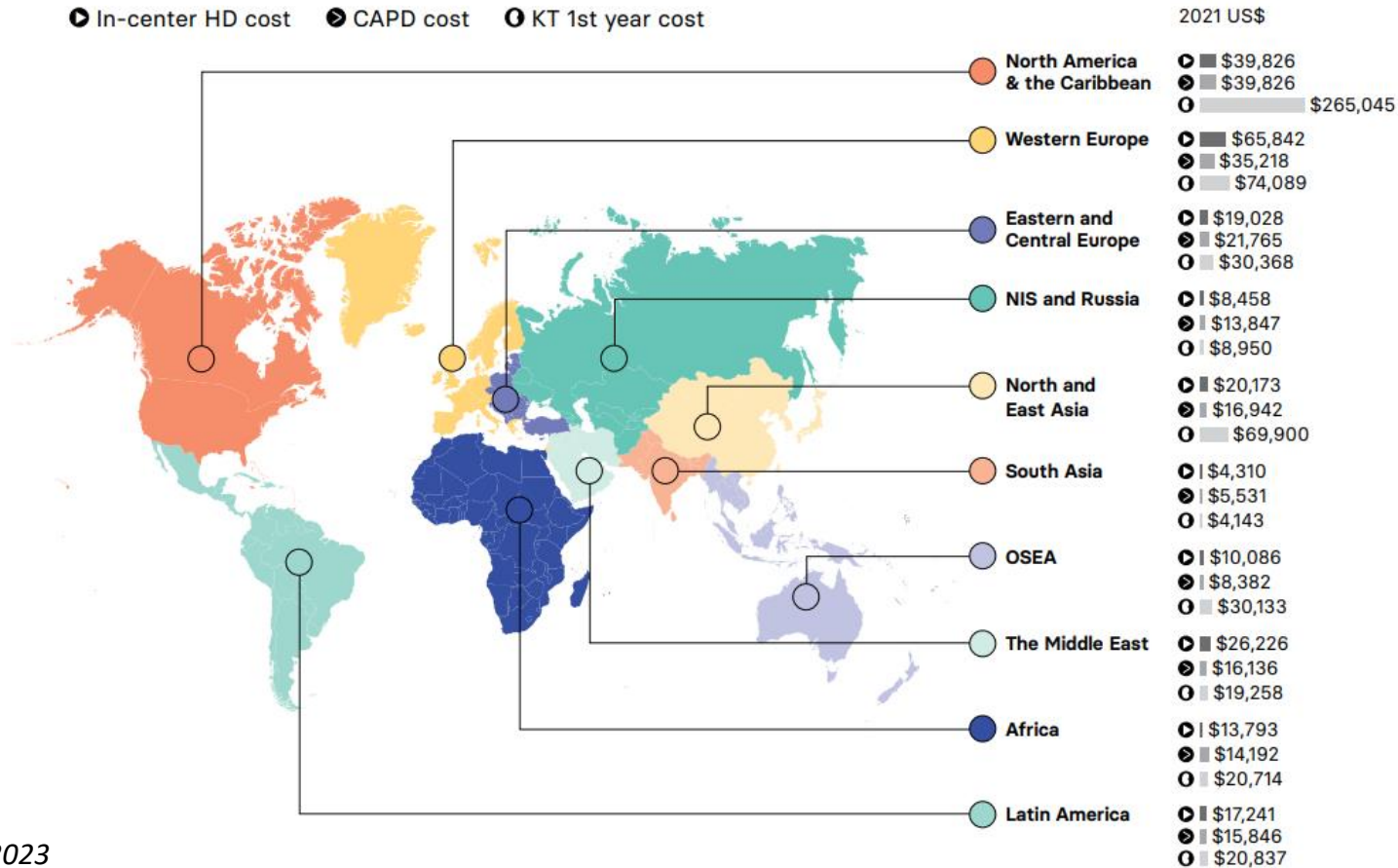
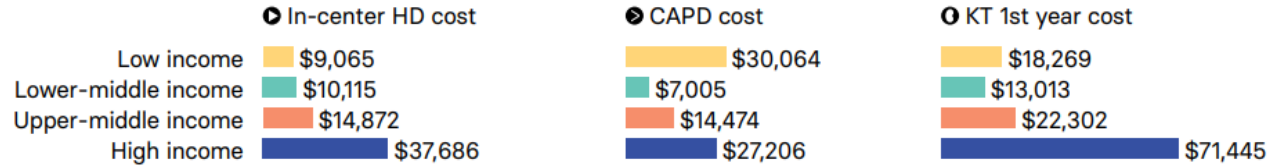
Ortanca prevalans: 823 mnb



Renal Replasman Tedavilerinin Maliyeti

Figure 3.1 | Median cost of KRT

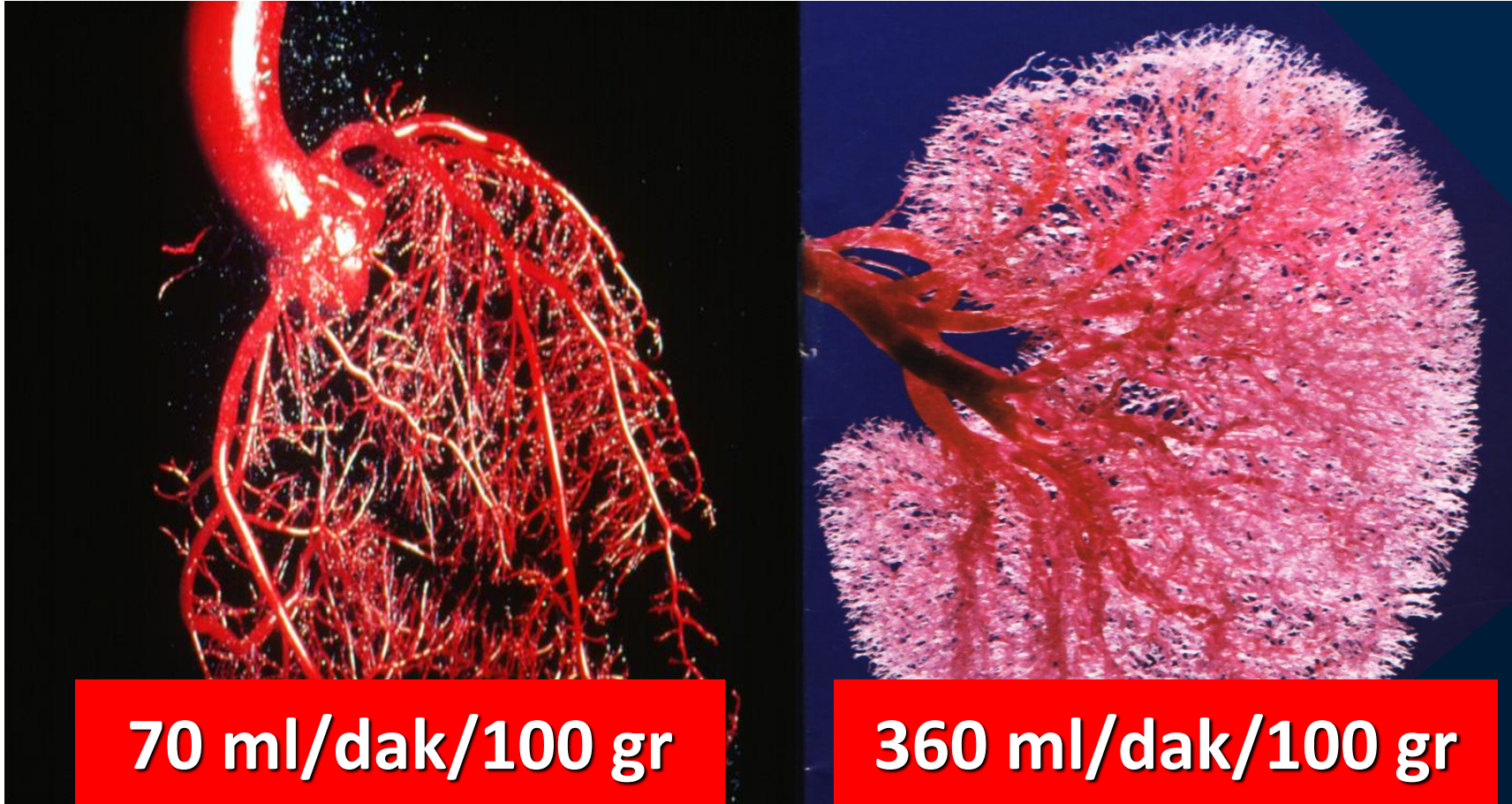
(2021 US\$)



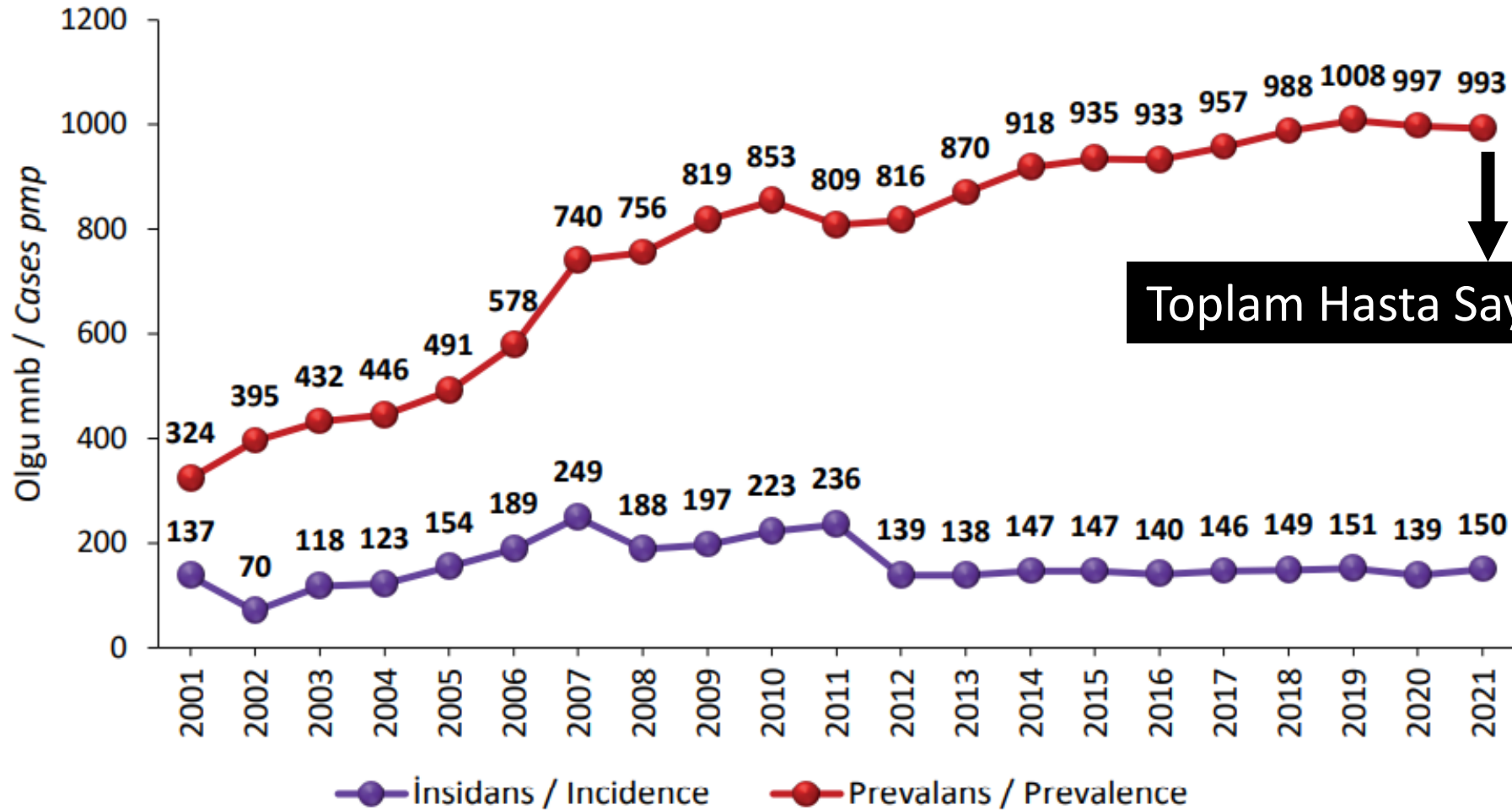
Aşağıdakilerden hangisi böbrek sağlığımızın korunması için almamız gereken önlemlerden biridir?

- a) Ayaklarımızı üşütmemek
- b) Sigara içmemek
- c) Aşırı çay ve kahve tüketiminden kaçınmak
- d) Günde en az 2.5 litre su içmek
- e) Rafine tuz yerine kaya tuzunu tercih etmek

Böbrekler Birim Doku Başına En Fazla Kanlanan Organlardır



Türkiye’de RRT Gerektiren Son Dönem Böbrek Hastalığının İnsidansı ve Prevalansı



SDBH Olan 84,000 Hasta

Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 1862–1871
doi: 10.1093/ndt/gfq656
Advance Access publication 4 November 2010

A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT study

Erişkin Popülasyonun %15.7'si

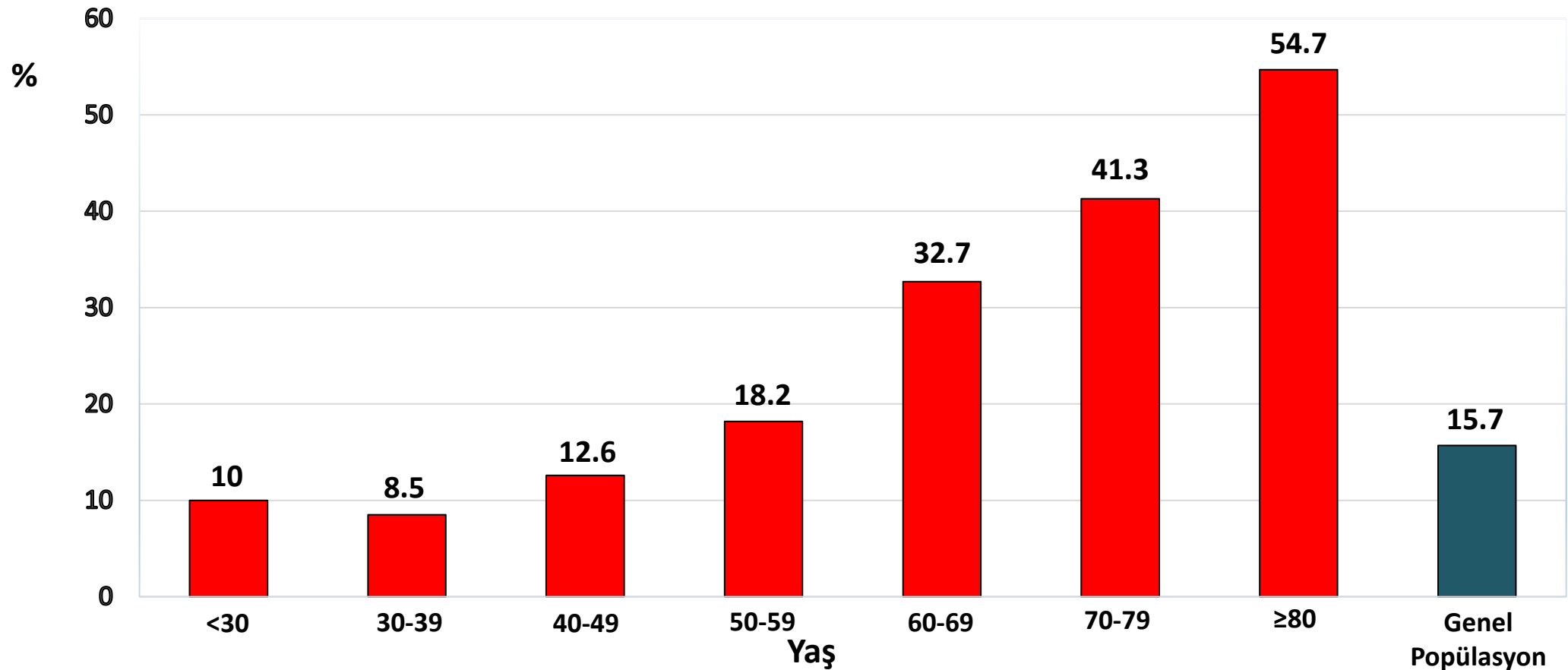
Department of Medicine, Erciyes University Medical Faculty, Kayseri, Turkey, ³Nephrology Division, Department of Medicine, Gazi University Medical Faculty, Ankara, Turkey, ⁴Nephrology Division, Department of Medicine, Ankara University Medical Faculty, Ankara, Turkey, ⁵Nephrology Division, Department of Medicine, Hacettepe University Medical Faculty, Ankara, Turkey, ⁶Nephrology Division, Department of Medicine, Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty, Istanbul, Turkey, ⁷Nephrology Division, Department of Medicine, Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Istanbul, Turkey, ⁸Nephrology Division, Department of Medicine, Dicle University Medical Faculty, Diyarbakir, Turkey, ⁹Nephrology Division, Department of Medicine, Dokuz Eylül University Medical Faculty, Izmir, Turkey, ¹⁰Nephrology Division, Department of Medicine, Ege University Medical Faculty, Izmir, Turkey and ¹¹Nephrology Division, Goztepe Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

KBH: Böbrekte hasar bulgularının varlığı ve/veya GFR'de (basitleştirilmiş MDRD formülü ile hesaplanan) azalma

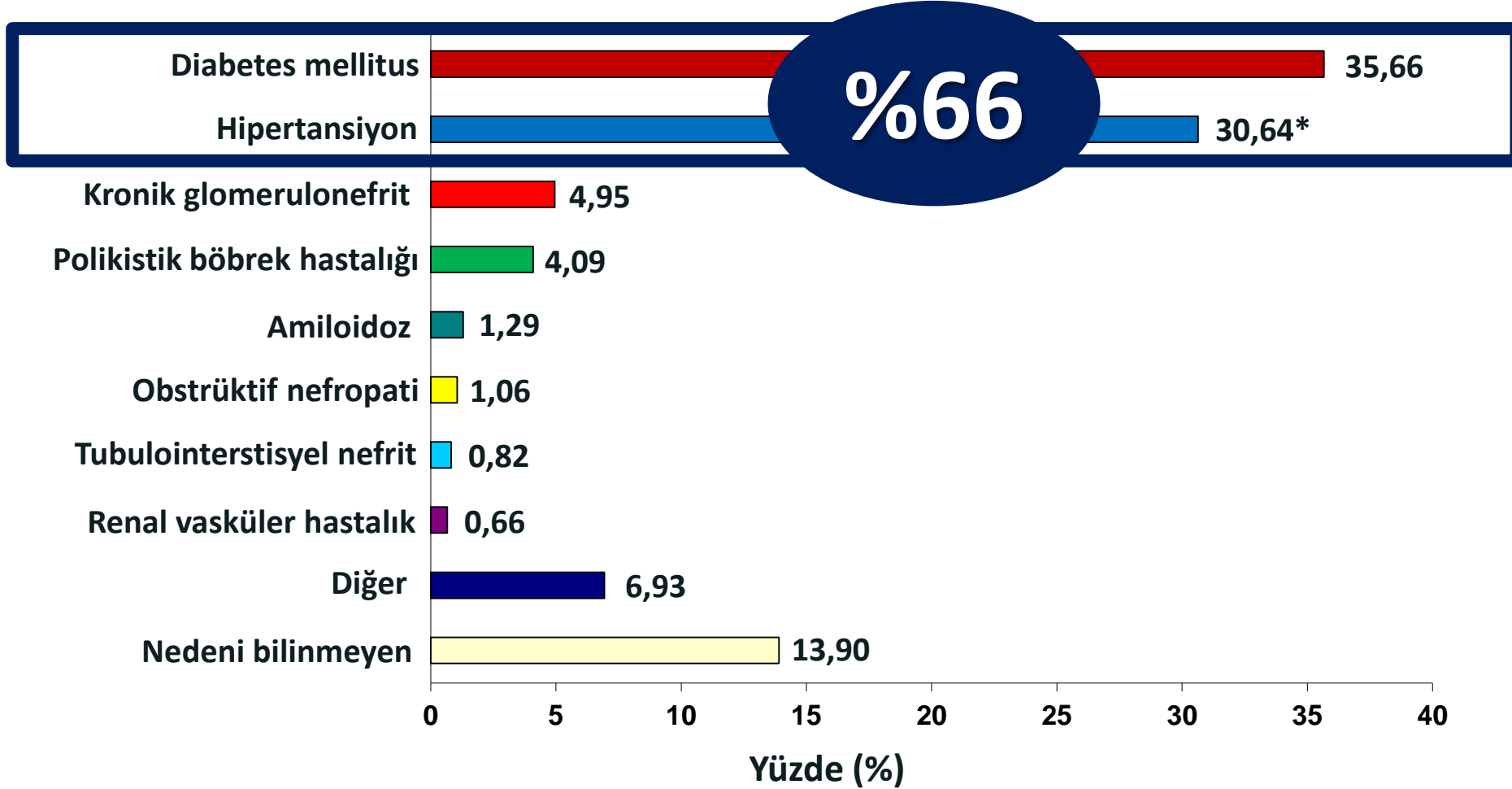
CREDIT Çalışması

(Chronic REnal Disease In Trkey)

Değişik Yaş Gruplarında Kronik Böbrek Hastalığının Prevalansı



Türkiye'de Hemodiyaliz Hastalarında Böbrek Yetersizliğinin Nedenleri

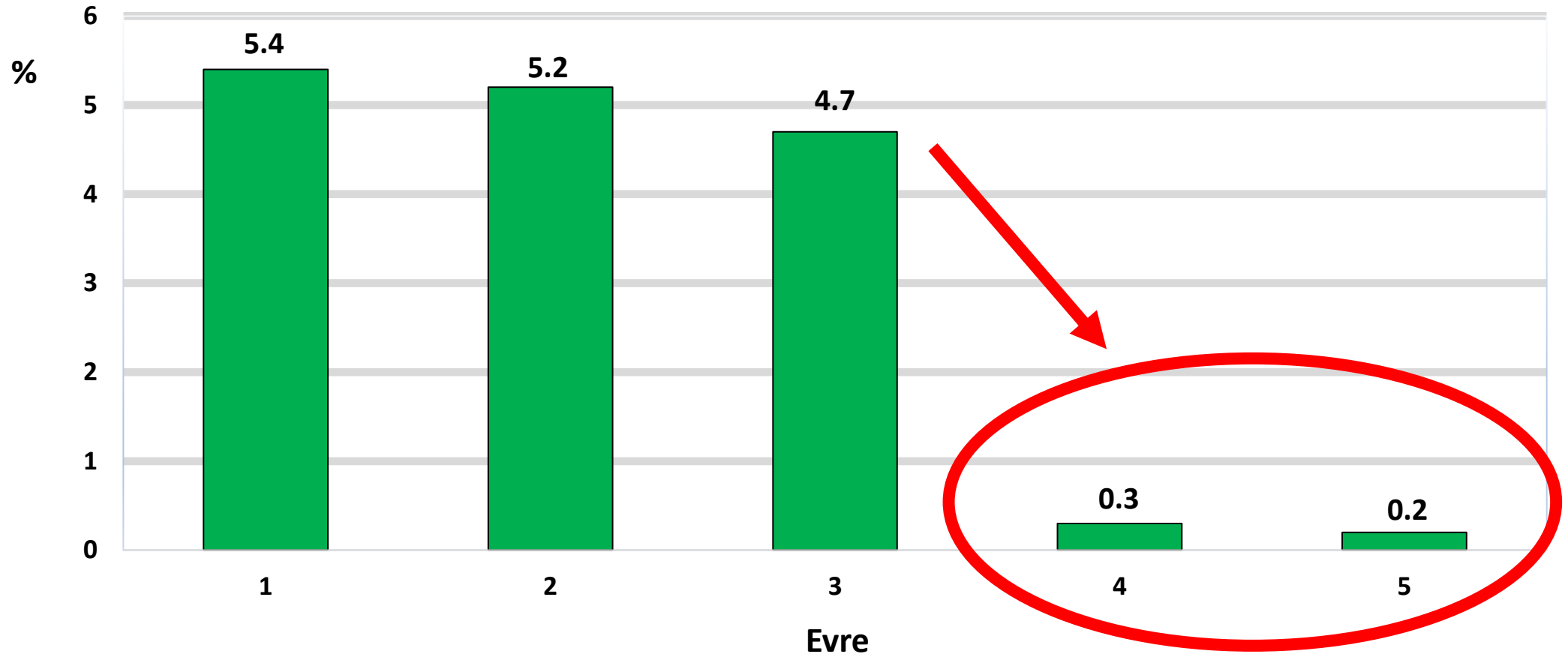


*Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

CREDIT Çalışması

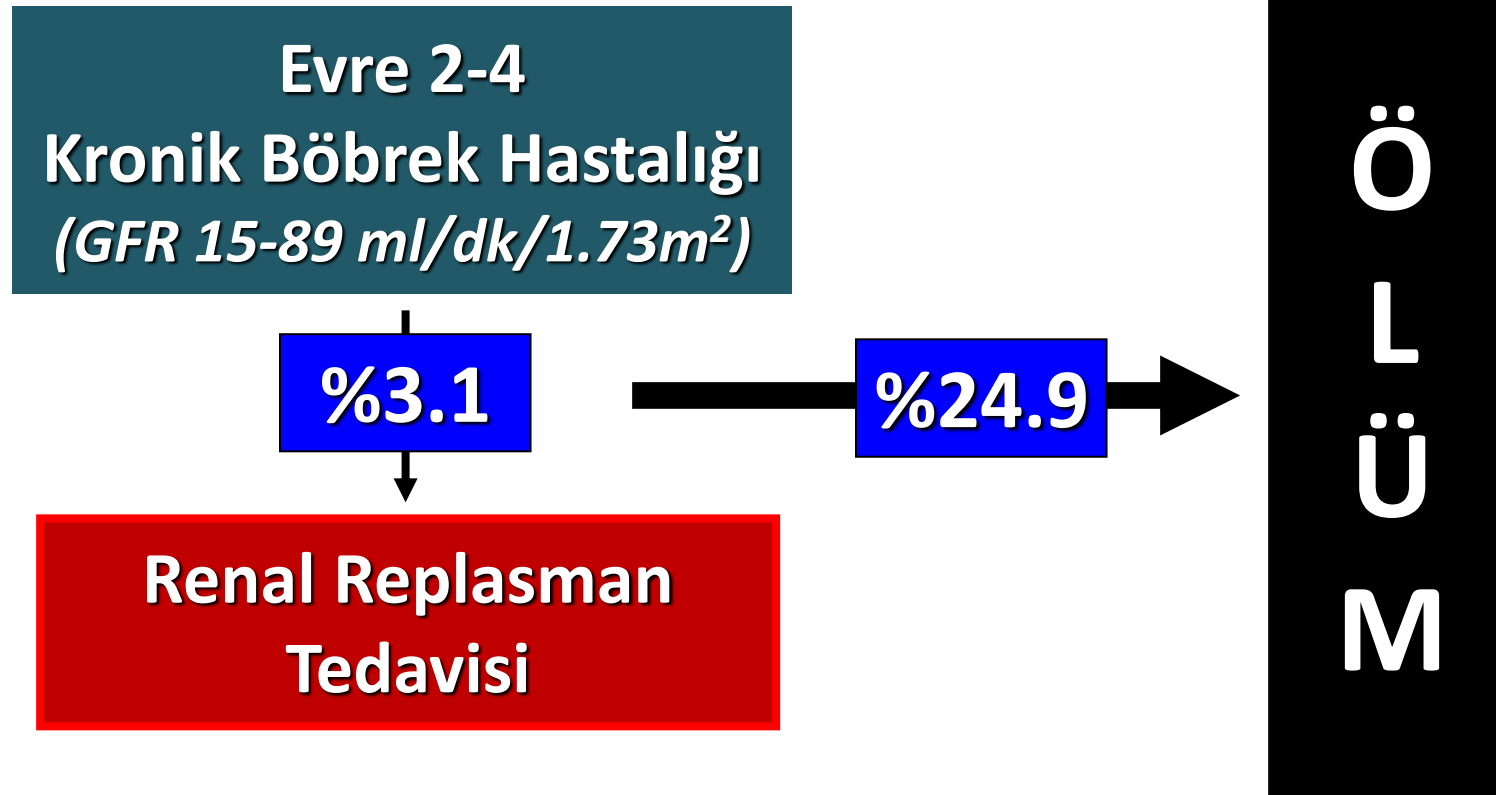
(Chronic REnal Disease In Trkey)

Kronik Böbrek Hastalığının Evrelerinin Prevalansı



Kronik Böbrek Hastalığının Doğal Seyri

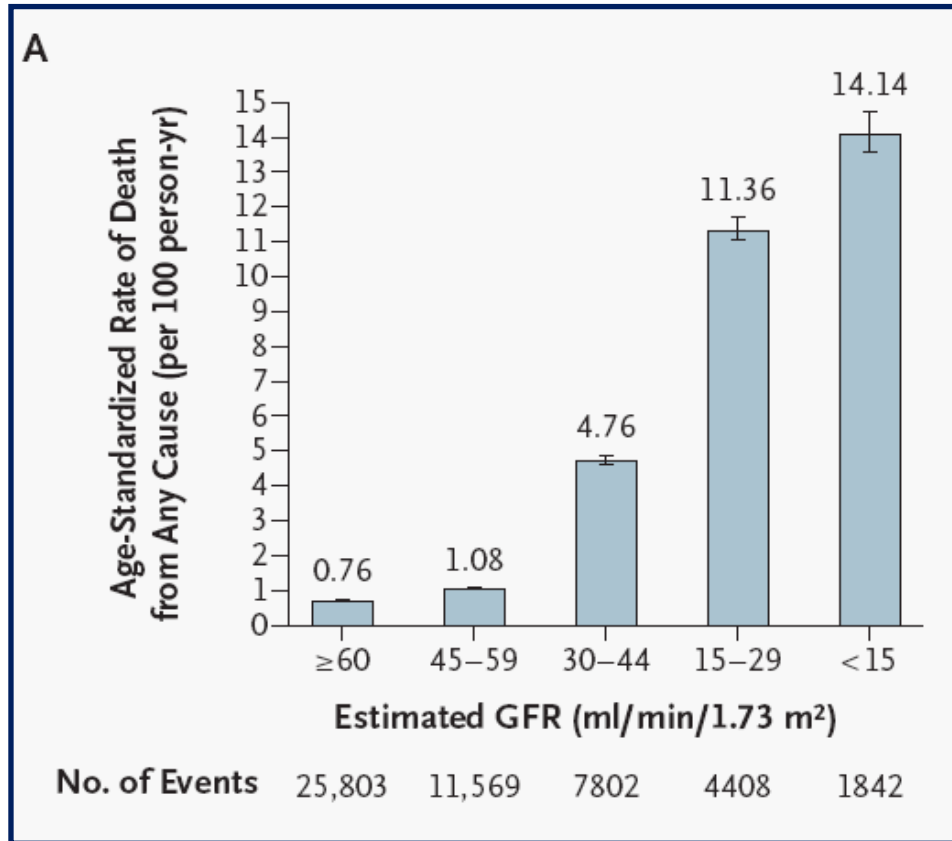
27,998 Hastanın* 5.5 Yıl Boyunca Takibi



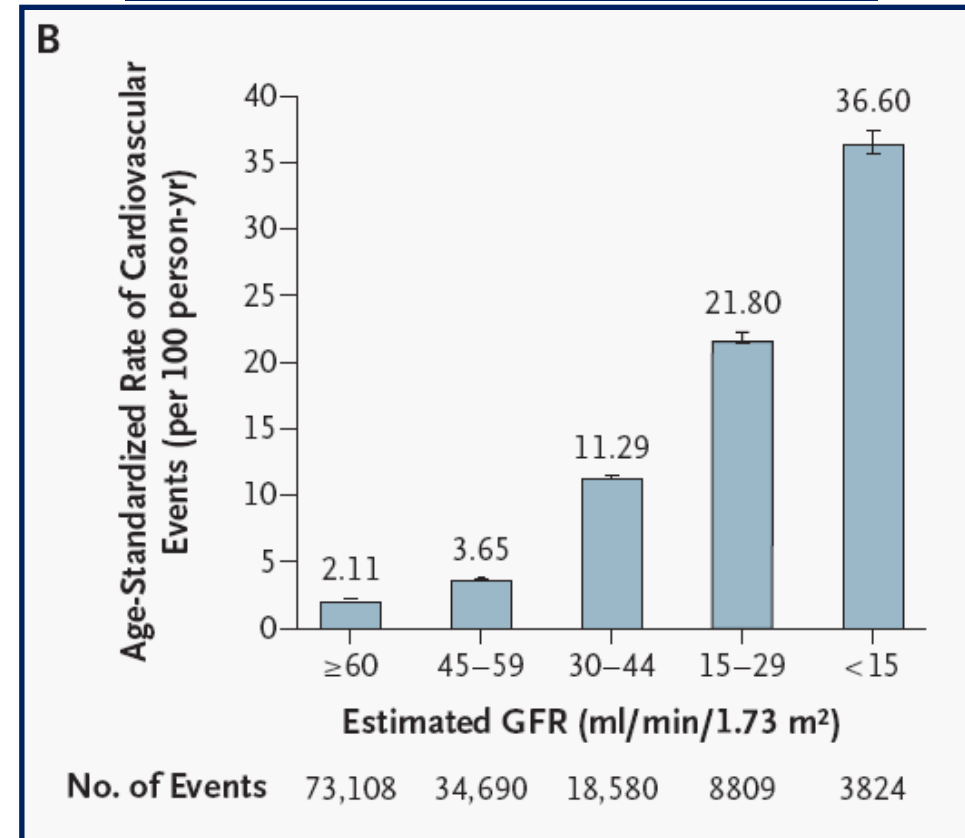
Kronik Böbrek Hastalığında Morbidite ve Mortalite

The Kaiser Permanente Renal Registry (n=1,120,295)

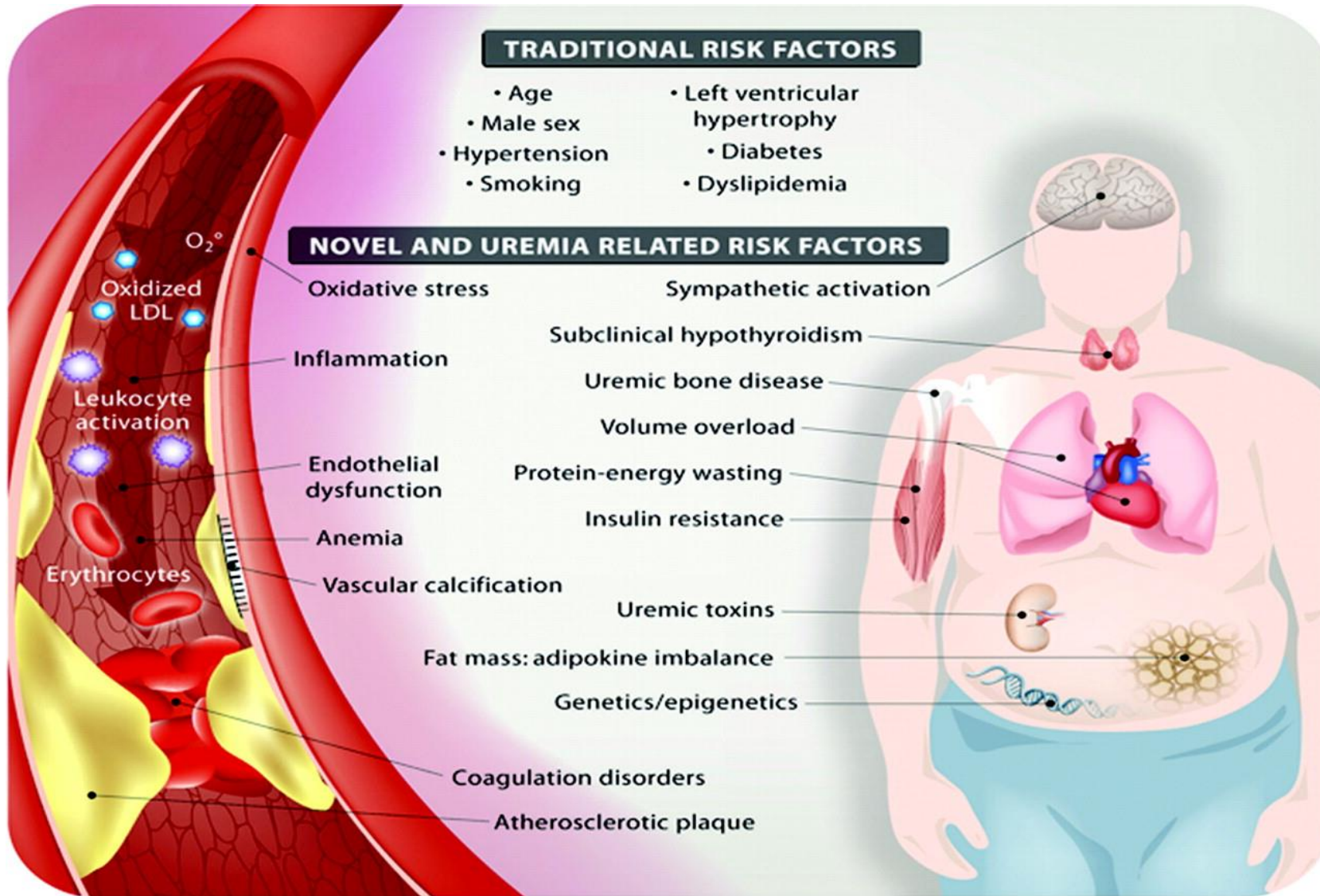
Ölüm



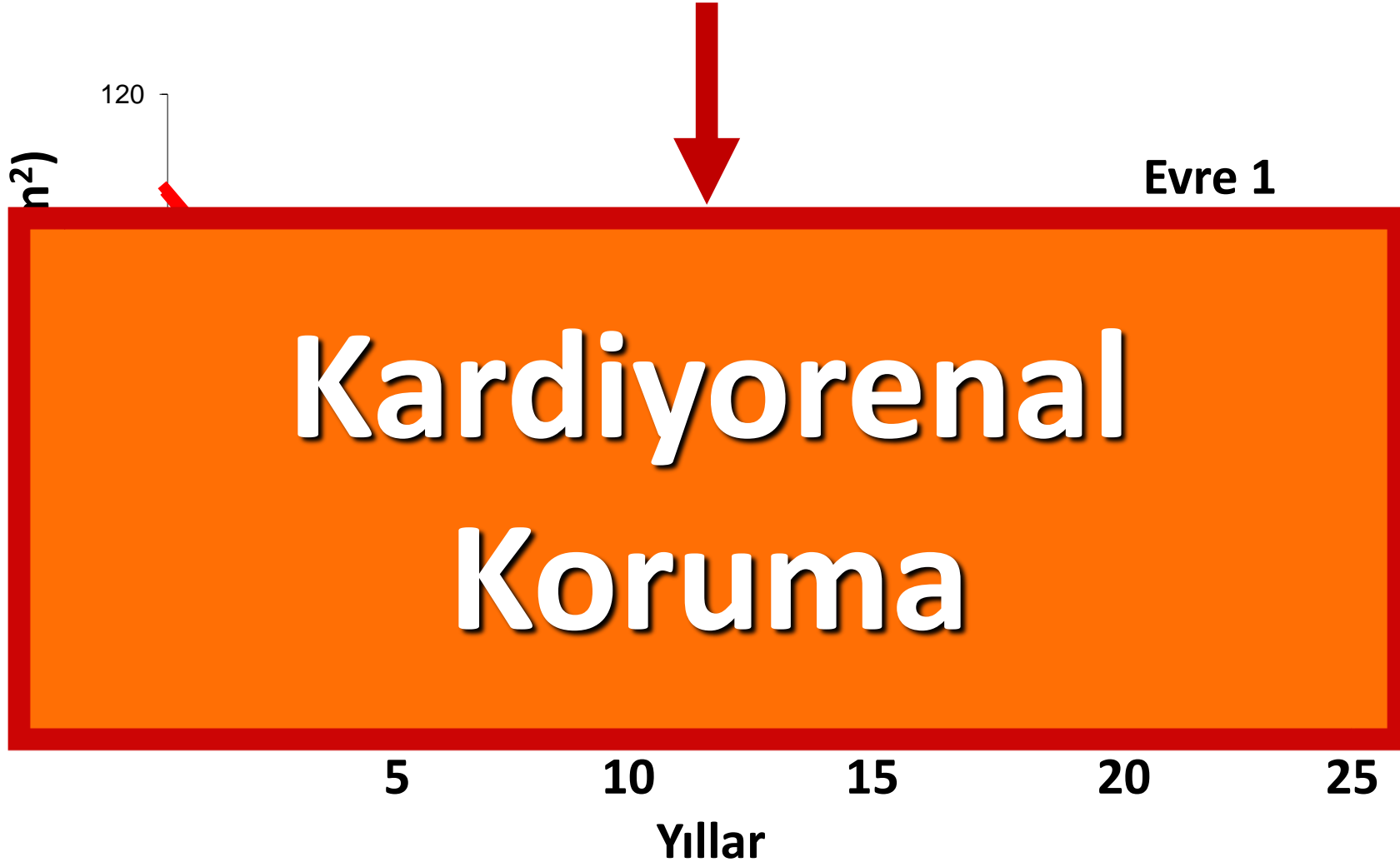
Kardiyovasküler Olaylar



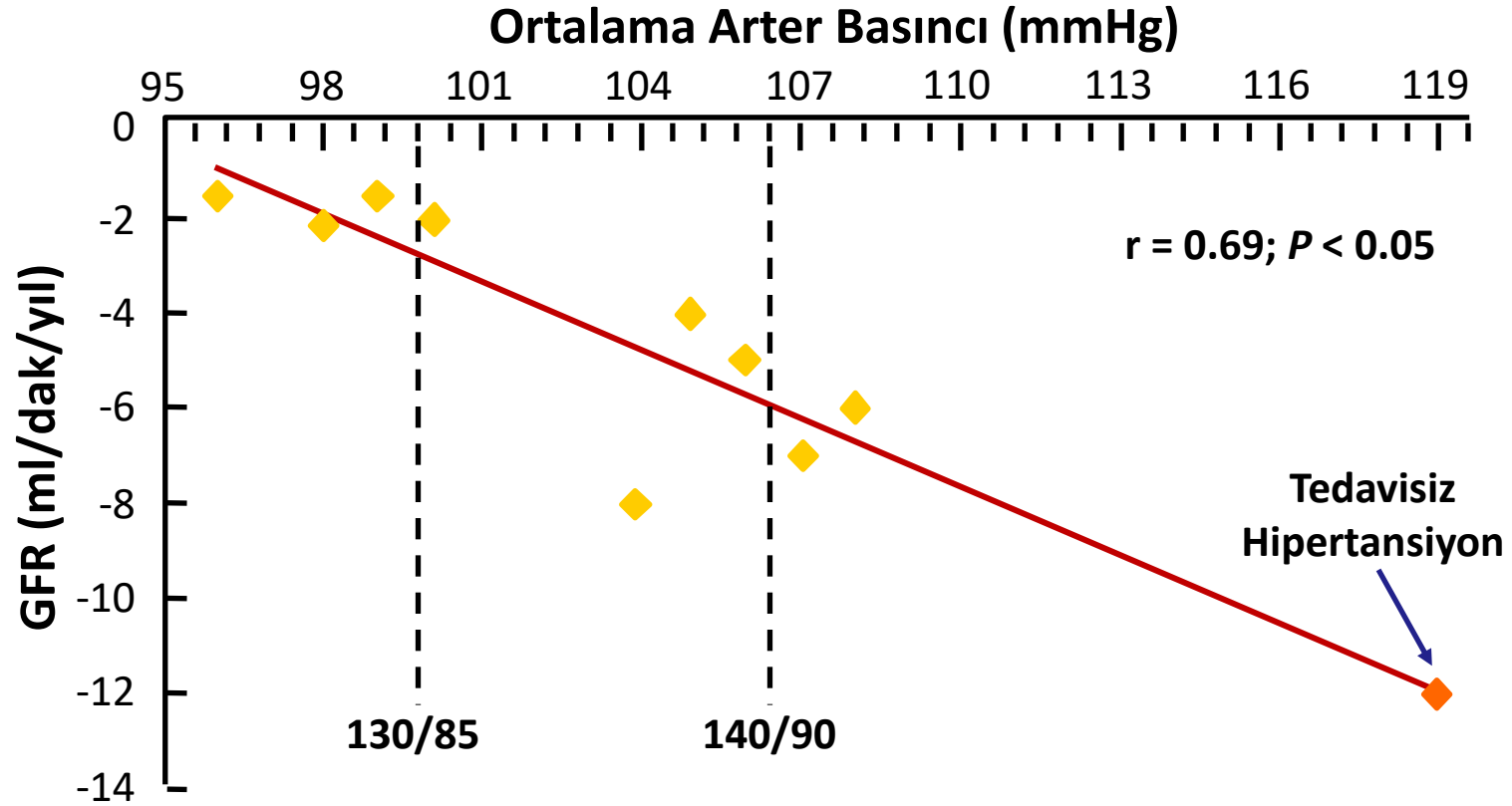
Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Risk Faktörleri



Kronik Böbrek Hastalığında Hedef



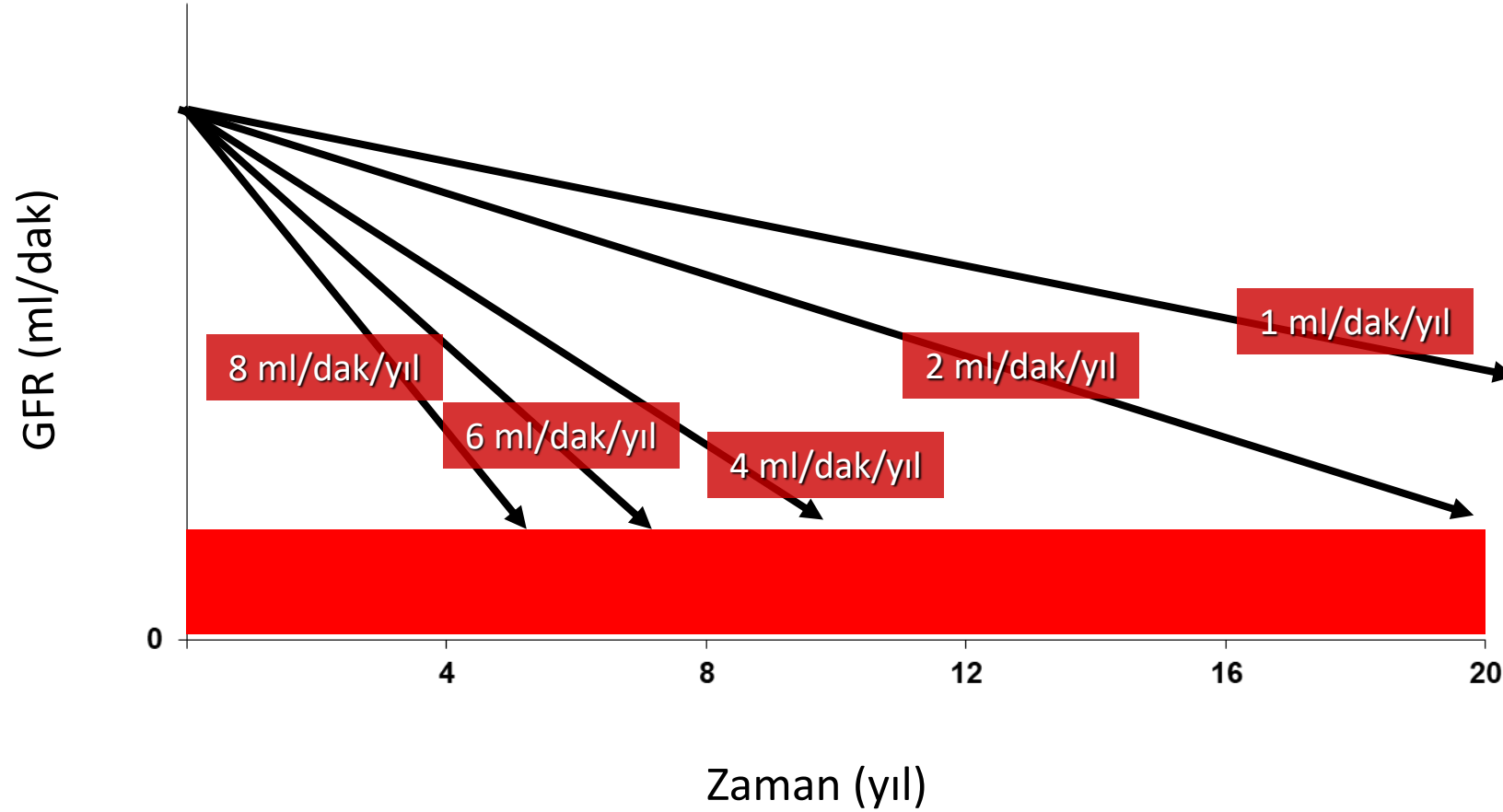
Kronik Böbrek Hastalarında Kan Basıncı ve Yıllık GFR Kaybı




Parving HH, et al. Br Med J. 1989.
Viberti GC, et al. JAMA. 1993.
Klahr S, et al. N Eng J. Med 1994.
Hebert L, et al. Kidney Int. 1994.
Lebovitz H, et al. Kidney Int. 1994.

Maschio G, et al. N Engl J Med. 1996.
Bakris GL, et al. Kidney Int. 1996.
Bakris GL. Hypertension. 1997.
The GISEN Group. Lancet. 1997.

Böbrek Hastalığının İlerleme Hızı



Kronik Böbrek Hastalığı Erken Tanınmalı!




Determine at-risk individuals and populations

Test for CKD in individuals with hypertension, diabetes, and/or cardiovascular disease

Consider other factors including

- Demographics, older age, race/ethnicity
- Other systematic diseases that impact kidneys
- Genetic risk factors
- Environmental exposures




Detection and diagnosis of CKD

Measure kidney function

- Serum creatinine
- Serum Cystatin C if available for more accurate staging

Measure kidney injury

- Urine albumin-to-creatinine ratio (UACR)
- Urine dipstick if UACR not available



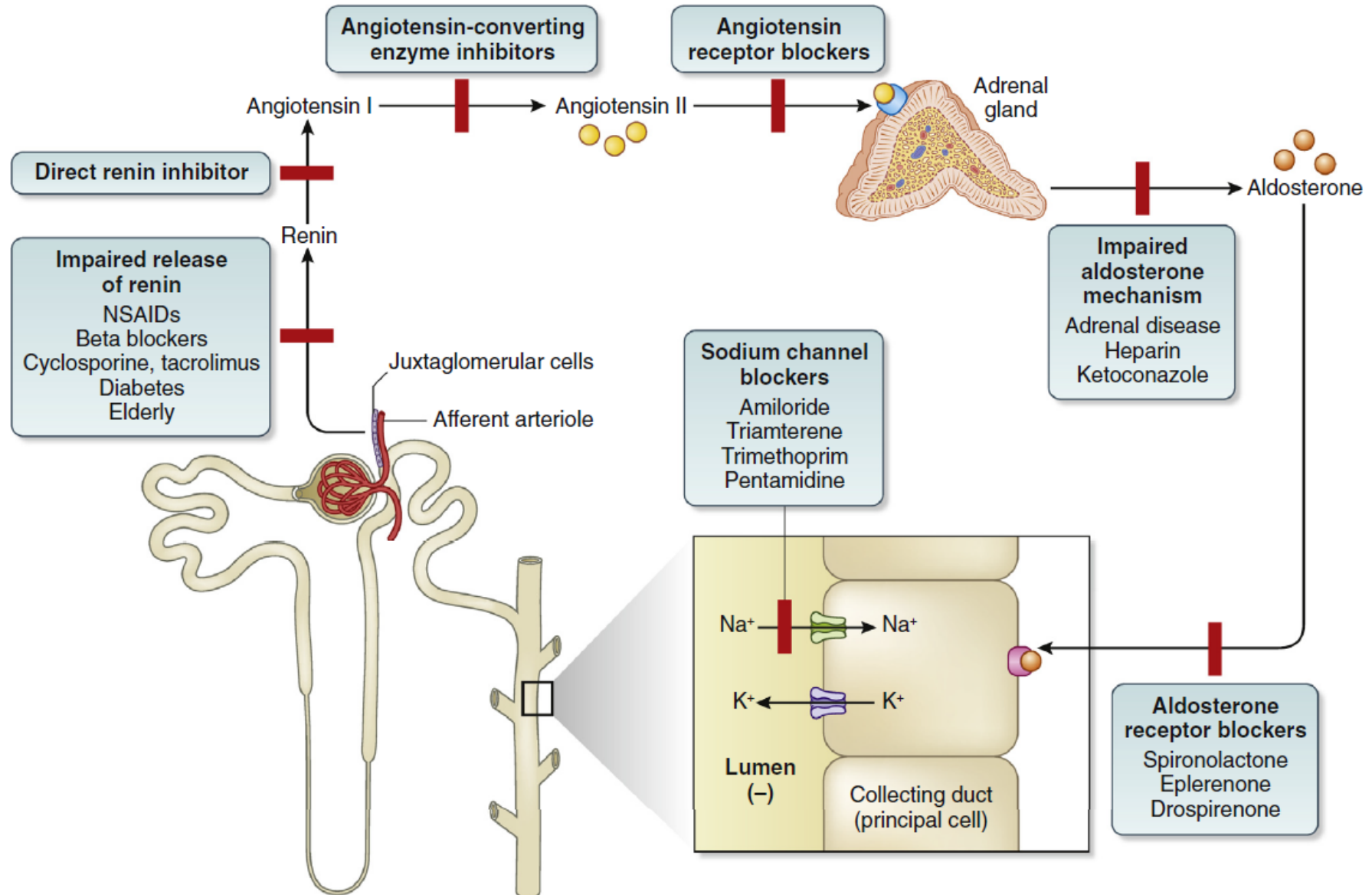
Individualized evaluation

Based on individualized risk of progression

Risk reduction for CKD and CVD progression and complications

- Lifestyle modifications (e.g., physical activity, maintenance of healthy weight, lower sodium intake)
- Smoking cessation
- Optimize blood pressure control
- Optimize glycemic control
- SGLT2 inhibitors
- **RAAS inhibition**
- Statins
- Treat metabolic acidosis
- Treat underlying cause of CKD
- Avoid kidney toxins (e.g., NSAIDs)
- Adjust dosing of medications based on eGFR

Renin-Angiotensin-Aldosterone Sistemi ve Renal Potasyum Atılımı



Hiperkalemi (Hiperpotasemi)

[K⁺] >5.0 mmol/L

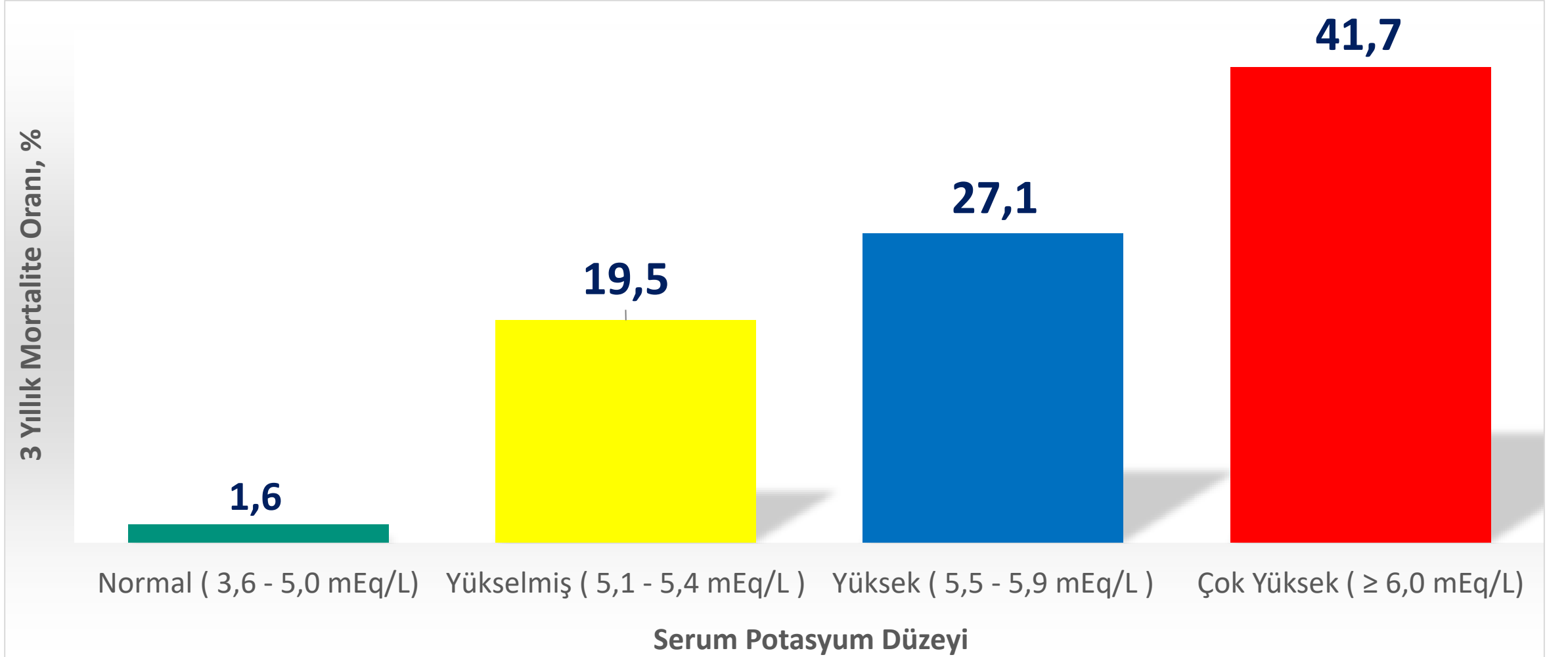
- Yatan hastaların % 1 – %10'unda görülür.

Sıklıkla belirti vermez.

Aniden ortaya çıkabilir.

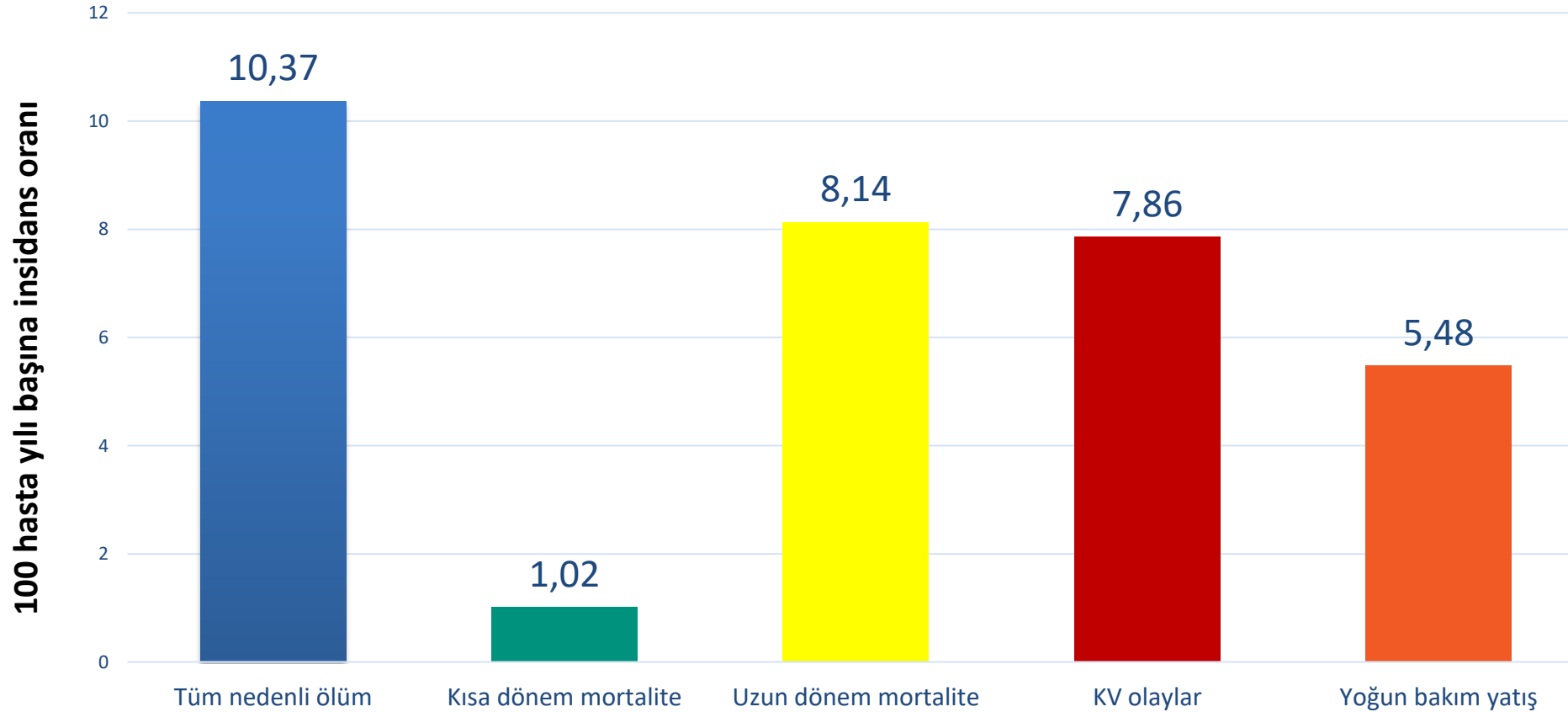
Ölümcül olabilir.

Serum Potasyum Düzeyi Arttıkça Ölüm Oranları Artmaktadır



Hiperkalemi Kısa Dönem ve Uzun Dönem Mortalite ile İlişkilidir

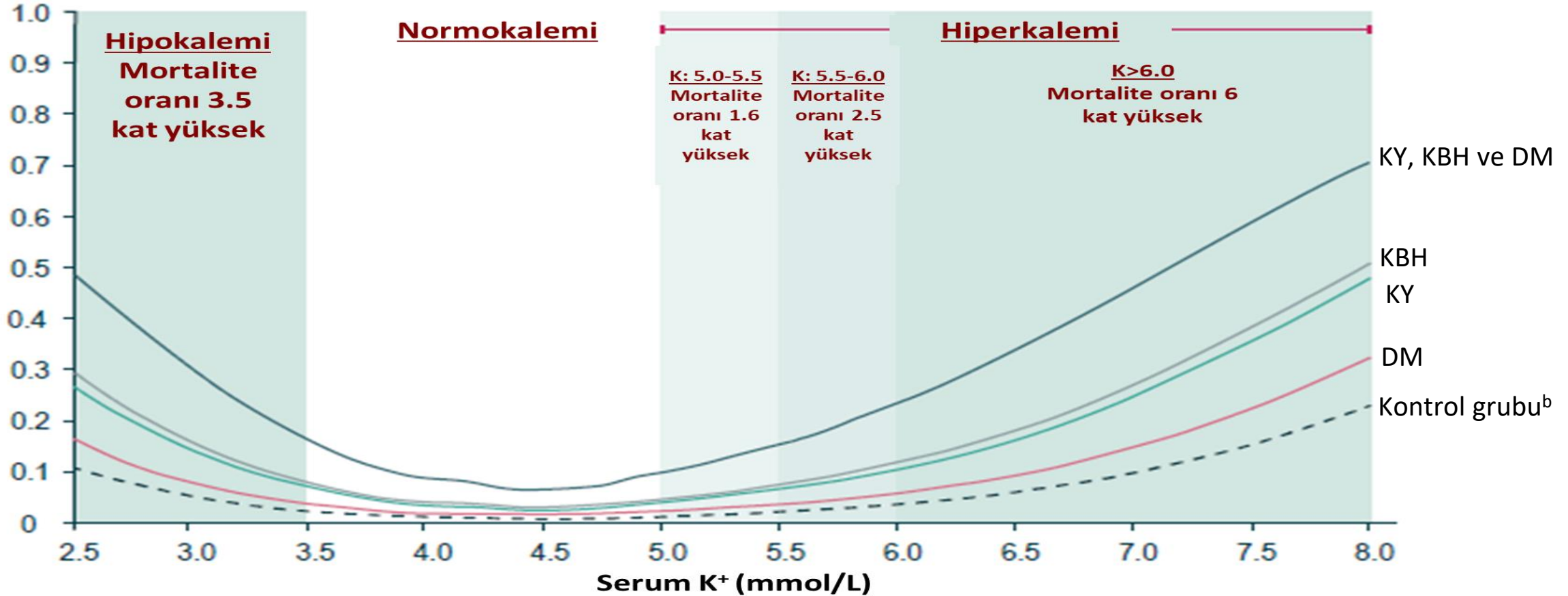
- 93,667 Hasta; Ortalama takip süresi 3.27 yıl; Ortanca yaş 64
- Ortalama potasyum düzeyi: 5.29 mmol/L



* Kısa dönem < 30 gün; Uzun dönem >30 gün

Hiperkalemi ile İlişkili Mortalite Riski Ek Hastalıkların Varlığında Daha da Yükselir

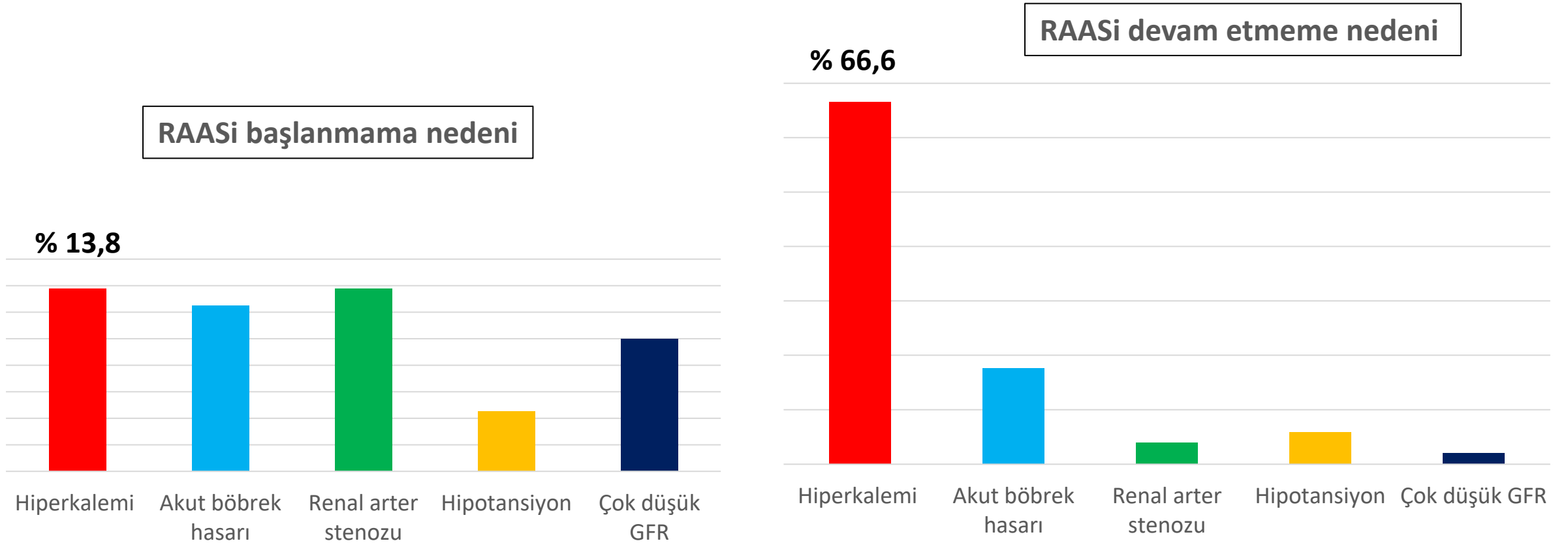
18 aylık bir dönem boyunca serum potasyum düzeyi ve mortalite arasındaki ilişki (N=911.698)^a



^aABD'de coğrafi olarak çeşitlilik içeren bir popülasyondan elde edilen tıbbi kayıtların retrospektif analizi; ^bBilinen KY, KBH, DM, KVH veya HTN bulunmayan bireylerden oluşan kontrol grubu KBH, kronik böbrek hastalığı; KVH, kardiyovasküler hastalık; DM, diabetes mellitus; KY, kalp yetersizliği; HK, hiperkalemi; HTN, hipertansiyon. Collins AJ, et al. Am J Nephrol 2017;46:213-221

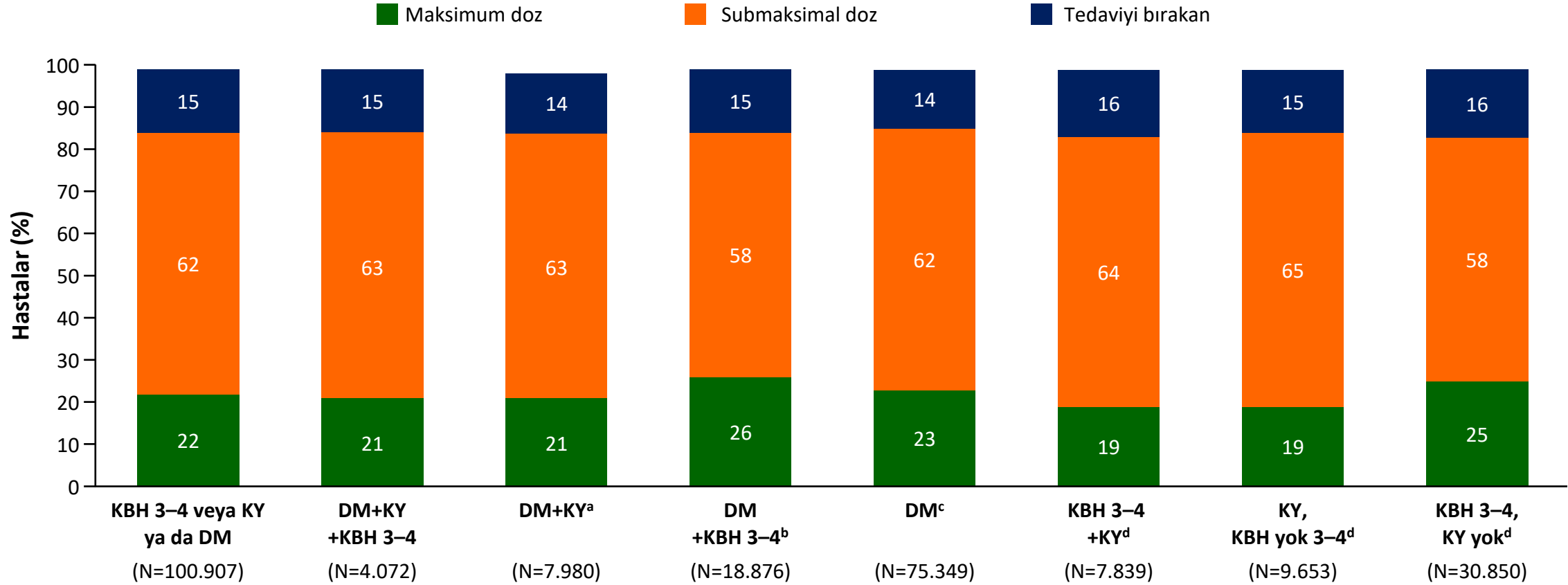
Hiperkalemi Kronik Böbrek Hastalarında RAASi Başlanmamasında ve Tedavinin Devam Ettirilmemesinde Önemli Nedendir

Ortalama 22 ay takip edilen 279 kronik böbrek hastası
Başlangıç ortalama GFR: 33.3 ml/dk/1.73m² ve K⁺: 4.73 mEq/L



Kardiyorenal Riski Yüksek Olan Hastaların Çoğu İdeal Dozda Renin-Anjiyotensin-Aldosteron İnhibitörü Almamaktadır

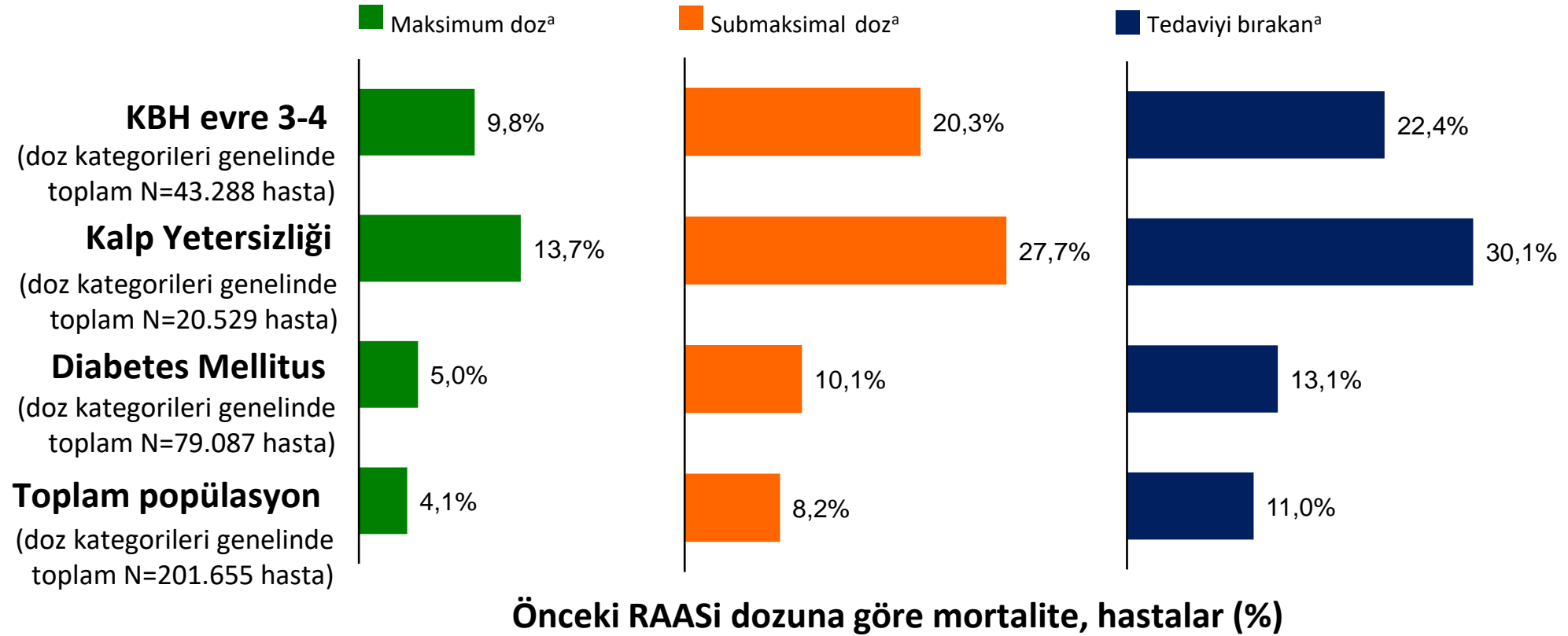
RAASi doz düzeylerinin komorbidite grubuna göre dağılımı¹



Retrospektif bir ABD çalışmasında, 5 yıllık bir periyotta en az 1 RAASi inhibitörü reçete edilen hastalar; veriler hastanelerde sağlanan hizmetlerin yanı sıra muayenehane ve ayakta tedavi koşullarını da içermektedir.^aKomorbidite grubunda KBH evre 3 ila 4 hariç tutulmamıştır; ^bKomorbidite grubunda KY hariç tutulmamıştır; ^cKomorbidite grubunda KBH evre 3-4 veya KY hariç tutulmamıştır; ^dDM, bu komorbidite gruplarında hariç tutulmamıştır. KBH, kronik böbrek hastalığı; DM, diabetes mellitus; KY, kalp yetersizliği; RAASi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörü
Epstein M, et al. *Am J Manag Care* 2015;21:S212-S220

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron İnhibitörü Tedavisinin Suboptimal Dozu Mortalitenin İki Katına Çıkmasına Neden Olmaktadır

Retrospektif bir ABD çalışmasında, 5 yıllık bir periyotta en az 1 RAASi reçete edilen hastalar; veriler hastanelerde sağlanan hizmetlerin yanı sıra muayenehane ve ayakta tedavi koşullarını da içermektedir.



^aMaksimum doz RAASi tedavisi alanlarda, dahil etme kriterleri, indeks tarihinden önce 12 aylık verilerin bulunmasını gerektirmiştir
KBH, kronik böbrek hastalığı; RAASi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörü
Epstein M, et al. *Am J Manag Care* 2015;21:S212–S220

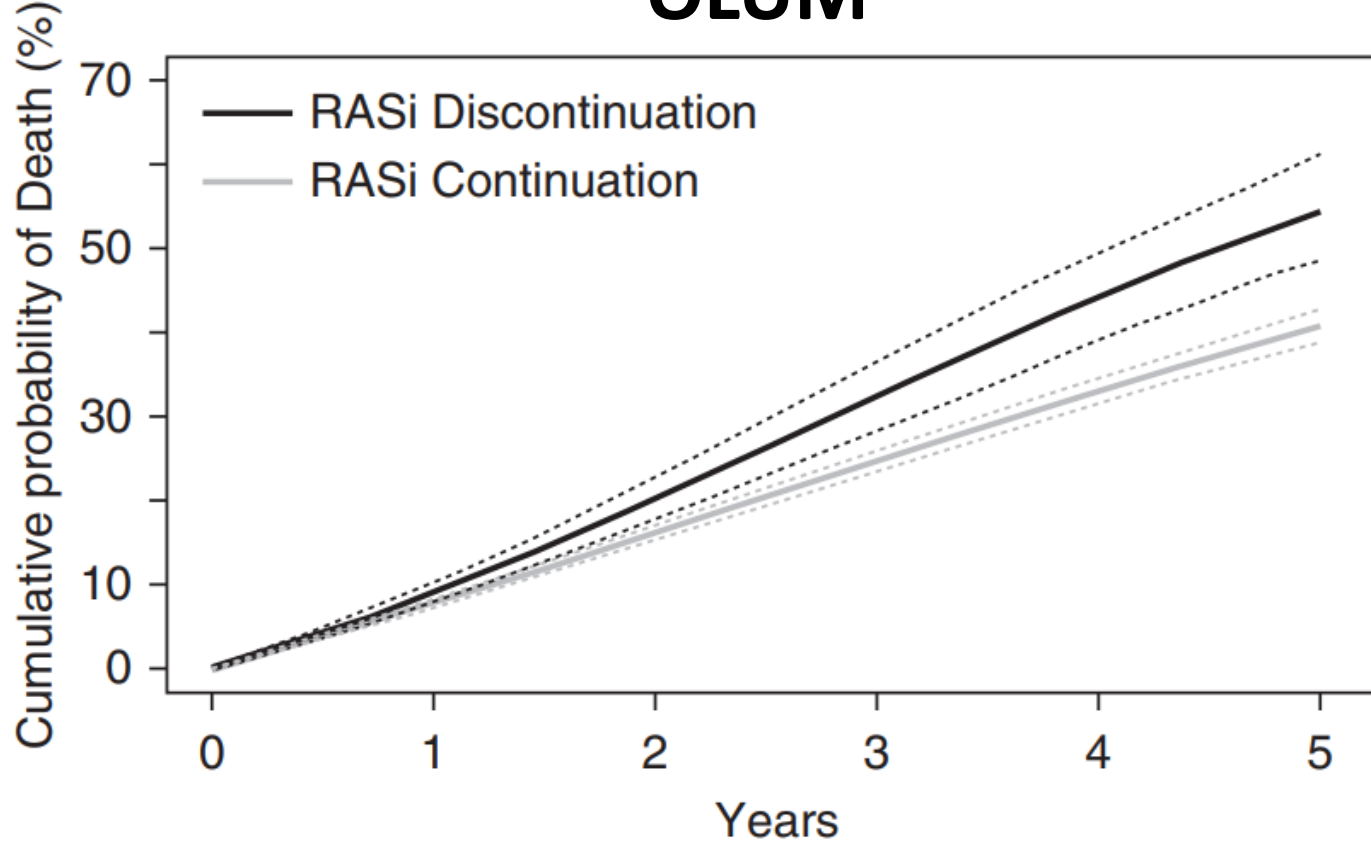
Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study

İsveç Böbrek Kayıt Sistemi (2007 – 2017)

- Nefrologlar tarafından RAS inhibitörü tedavisi altında takip edilirken evre 4 KBH (tGFH <30 mL/dk./1.73 m²) gelişen hastalar
- RAS inhibitörü tedavisine devam edilmesi ile RAS inhibitörü tedavisinin 6 ay içinde kesilmesinin riskleri karşılaştırıldı.
- Riskler:
 - 5 yıl içinde tüm nedenlere bağlı ölüm
 - Majör advers kardiyovasküler olaylar
 - Renal replasman tedavisine başlanması

Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study

ÖLÜM

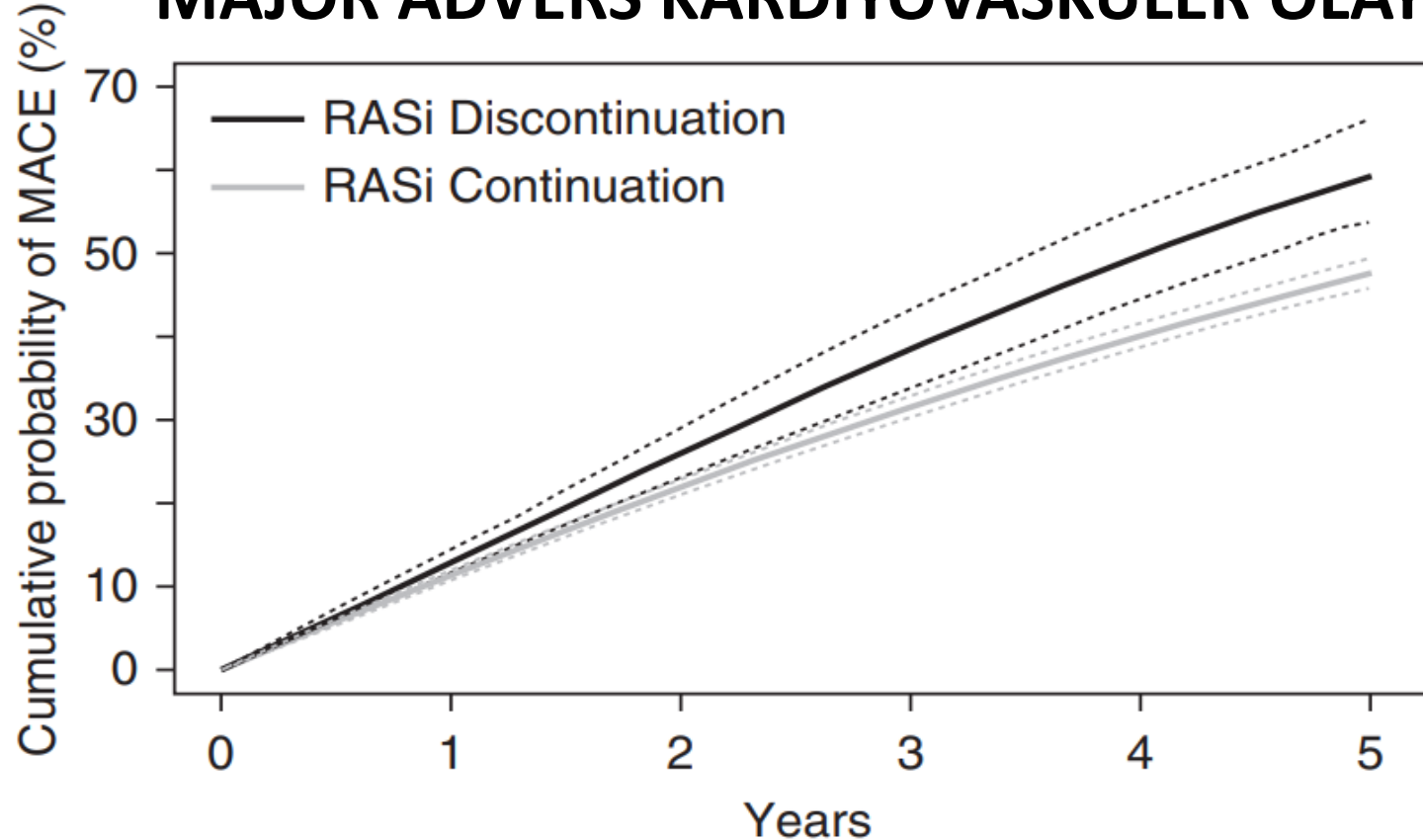


5 YILLIK ÖLÜM RİSKİ

RASi kesilenler: %54.5; RASi devam edilenler: %40.9

Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study

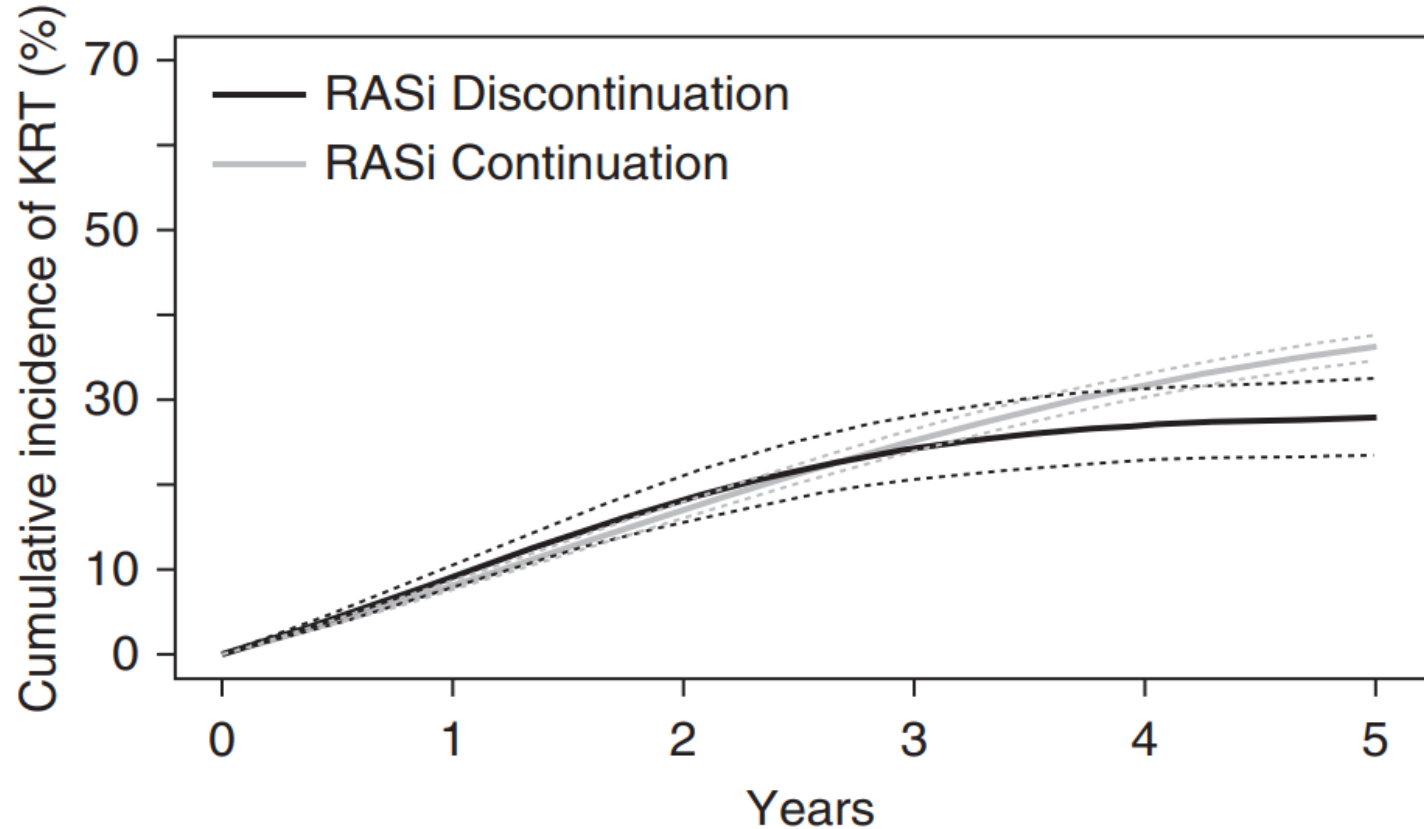
MAJÖR ADVERS KARDİYOVASKÜLER OLAY



5 YILLIK MAJÖR ADVERS KARDİYOVASKÜLER OLAY
RASi kesilenler: %59.5; RASi devam edilenler: %47.6

Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study

RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ



5 YIL İÇİNDE RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ GEREKSİNİMİ
RASi kesilenler: %36.1; RASi devam edilenler: %27.9

DASH Diyeti Gibi “Kalp İçin Sağlıklı” Diyetlerin Sodyum İçeriği Düşük Fakat Potasyum İçeriği Yüksekdir

K⁺ içeriği zengin meyveler



K⁺ içeriği zengin sebzeler



K⁺ içeriği zengin olan diğer gıdalar

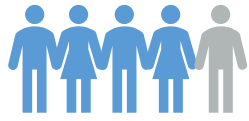


DASH, Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyet Yaklaşımları

1. Mayo Clinic. Sample menus for DASH diet. Available at: <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/nutrition-and-healthy-eating/in-depth/dash-diet/art-20047110> (Accessed February 2019); 2. National Kidney Foundation. Available at: https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-7271_ABG_Hyperkalemia_Card_P11b.pdf (Accessed February 2019)

Diyetle Potasyum Alımının Kısıtlanması Çoğunlukla Hiperkalemi Tedavisinde Yetersiz Kalmaktadır¹⁻⁴

Yapılan bir ankette, hekimler (n=438) diyetle K⁺ alımının azaltılmasını önerdi.^{5,a}



%80

KBH (diyalize giren) ve
hiperkalemisi olan hastalar



%64

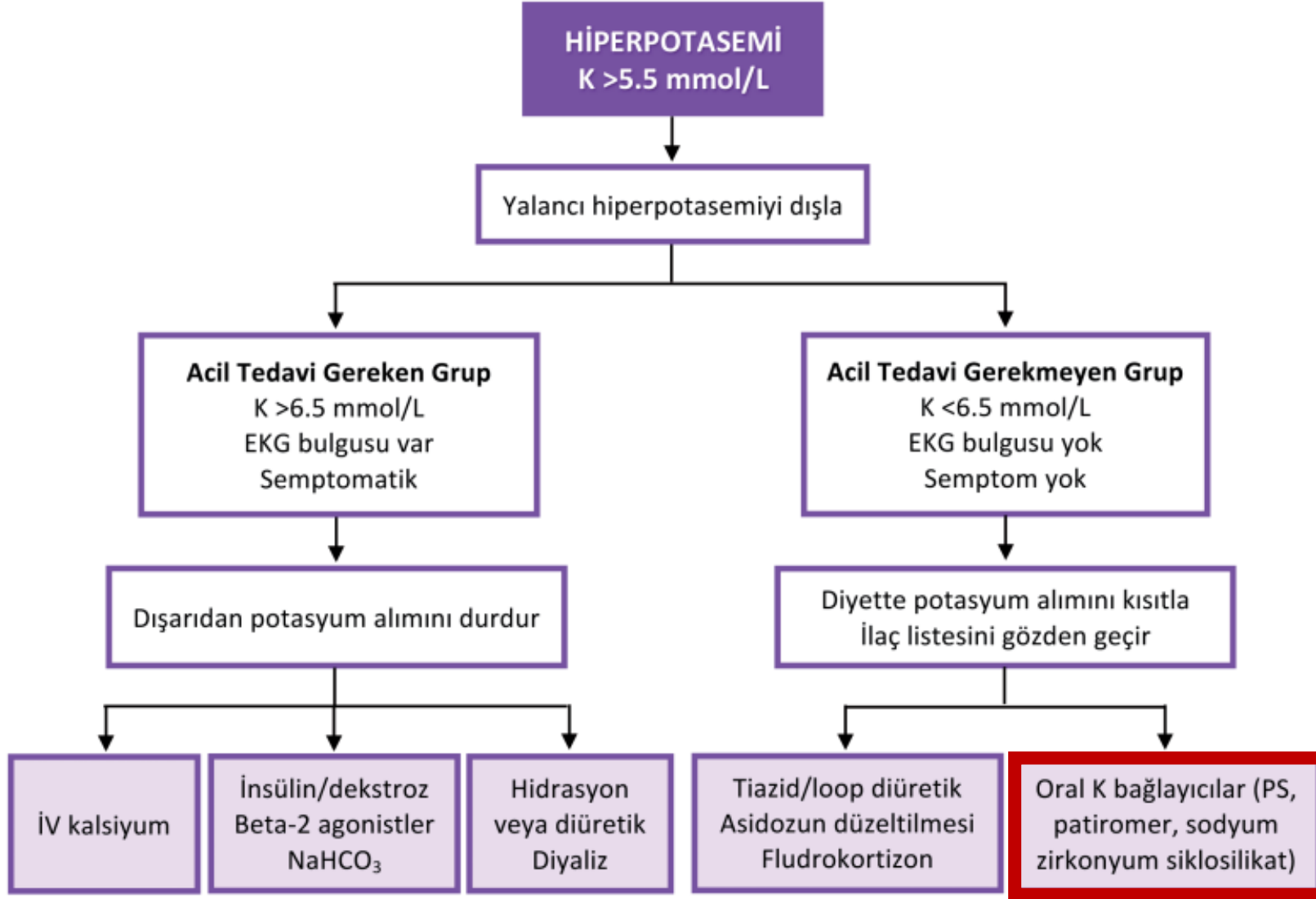
KBH (non-diyaliz) ve hiperkalemisi olan
hastalar

- Diyet potasyumunun kısıtlanması yoluyla hiperkalemi yönetimi stratejisinin etkililiğine dair **yüksek kaliteli kanıt eksikliği** vardır^{1,2}
- Düşük K⁺ diyeti hastaları önemli besinlerden yoksun bırakabilir ve **kalp sağlığı için önerilen diyetle çelişebilir**^{3,4}
- KBH hastalarında diyet düzenlemelerine **uyulması ve bunun sürdürülmesi zordur**^{3,4,6-9}

^a438 nefrolog, PCPs, endokrinologlar, kardiyoloğlar ve hematologlar; Hiperkalemi K⁺ >5.0 mmol/L olarak tanımlandı; Mevcut akut böbrek hasarı veya böbrek tansplantasyon öyküsü olmayan yetişkin KBH hastaları.⁵
KBH = Kronik böbrek hastalığı; PCP = primary care physician.

1. Palmer BF et al. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(3):744-762; 2. Ikizler TA et al. *Am J Kidney Dis.* 2020;73(3)(suppl 1):S1-S107; 3. Clase CM et al. *Kidney Int.* 2020;97(1):42-61; 4. Clegg DJ et al. *Kidney Med.* 2020;2(4):476-487; 5. Tafesse E et al. Poster presented at: ASN Kidney Week 2019; November 5-10, 2019; Washington, DC. TH-PO235; 6. KDIGO Diabetes Work Group. *Kidney Int.* 2020;98(4S):S1-S115; 7. Palmer SC et al. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(4):559-573; 8. Tafesse E et al. Poster presented at: ASN Kidney Week 2018; October 26, 2018; San Diego, CA. TH-PO231; 9. Morris A et al. *J Ren Nutr.* 2020;30(6):556-560.

Orta ve Şiddetli Hiperpotasemide Tedavi Algoritması



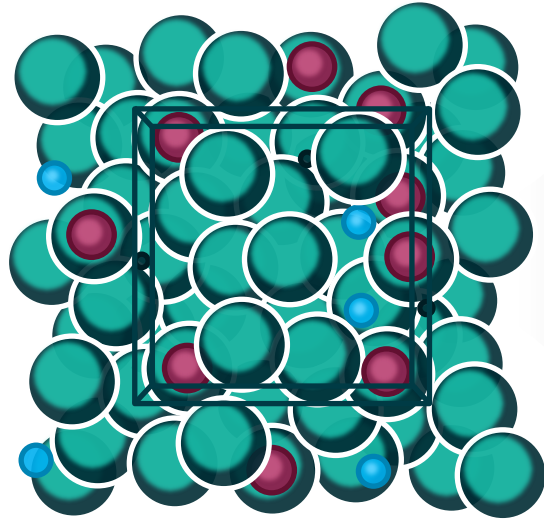
Potasyum Bağlayıcıların Özellikleri

	Sodyum Polistiren Sulfonat (SPS)	Sodyum Zirkonyum Siklosilikat (SZC)
Onay tarihi	1958	ABD: 2018; AB: 2019
Mekanizma	Spesifik olmayan sodyum katyon değişim reçinesi, ayrıca kalsiyum ve magnezyumu da bağlayabilir	Son derece seçicidir; seçici olarak K ⁺ iyonlarını yakalar
Başlangıç	1–2 saat	1 saat
Başlangıç dozu	Günde 3-4 kez 15 g	Günde üç kez 10 g (başlangıç dozu); Günde bir kez 5 g (idame)
Bölge	Kolon	Tüm gastrointestinal kanal

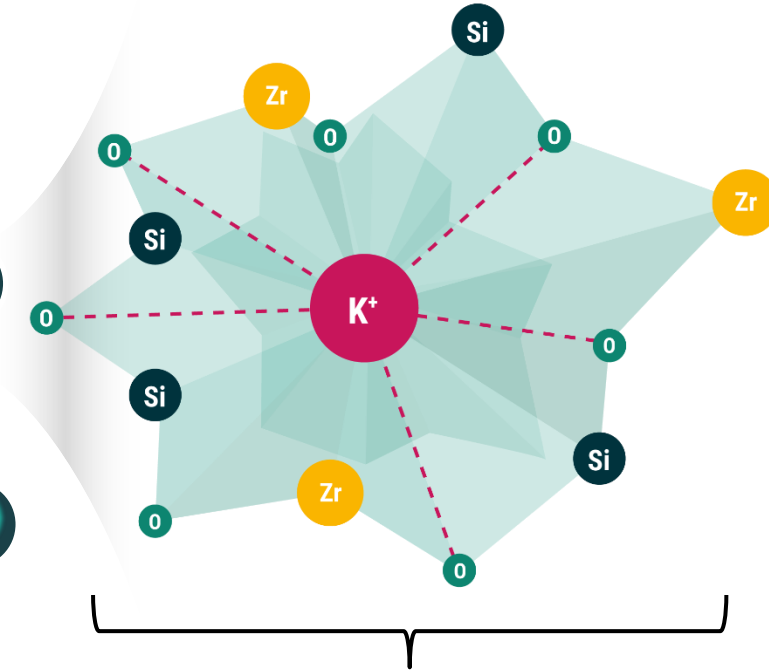
SPS, ilaç üreticilerinin ürünlerinin etkililiğini kanıtlamasını gerektiren 1962 tarihli Kefauver-Harris İlaç Değişikliklerinden önce FDA (ABD Gıda ve İlaç Dairesi) onayı almış bir ilaçtır
Chaitman M, et al. *P T* 2016;41:43–50; 2. Sanofi. Resonium A EU Summary of Product Characteristics 2018; Sterns RH, et al. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:733–735; Garimella PS, Jaber BL. *Am J Kidney Dis* 2016;67:545–547; AstraZeneca AB. LOKELMA[▼] EU Summary of Product Characteristics 2019

Sodyum Zirkonyum Siklosilikat (SZS)'ın Kristal Yapısı

SZS, yetişkinlerde hiperkalemi tedavisi için endikedir¹



Kimyasal formül:
 $H_6Na_2O_9Si_3Zr^{+2}$



Ortalama bağlanma bölgesi genişliği:
3 Å

Temel moleküler özellikler:^{1,3}

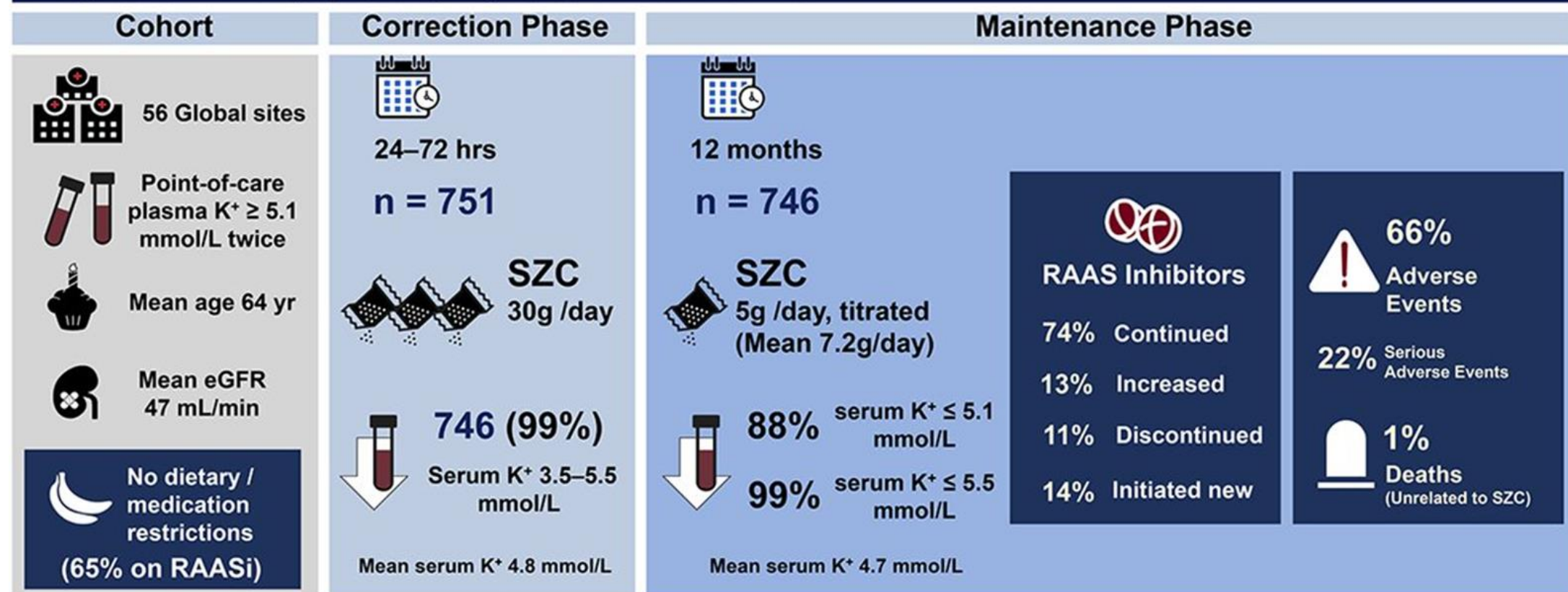
- İnorganik kristalli zirkonyum silikat bileşiğidir
- Polimer değildir.
- Çözünmez, oldukça karardır ve suda genişmez
- Sistemik emilime uğramaz
- Yüksek K^+ afinitesi vardır^a
- Na^+ ve H^+ iyonlarını K^+ ile değiştirir

^aIn vitro aktivite her zaman klinik etkililiğe eşit değildir; şekiller yalnızca örnekleme amaçlıdır

1. AstraZeneca AB. LOKELMA[™] EU Summary of Product Characteristics 2019; 2. US National Institutes of Health National Center for Biotechnology Information PubChem Open Chemistry Database. Compound summary: sodium zirconium cyclosilicate (CID 91799284). Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/91799284#section=Top> (Accessed February 2019); 3. Stavros F, et al. *PLoS One* 2014;9:e114686

Efficacy and Safety of Long-Term Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) for Hyperkalemia

Prospective, Multicenter, Open-label, Single-arm, Two-Part Phase 3 Trial

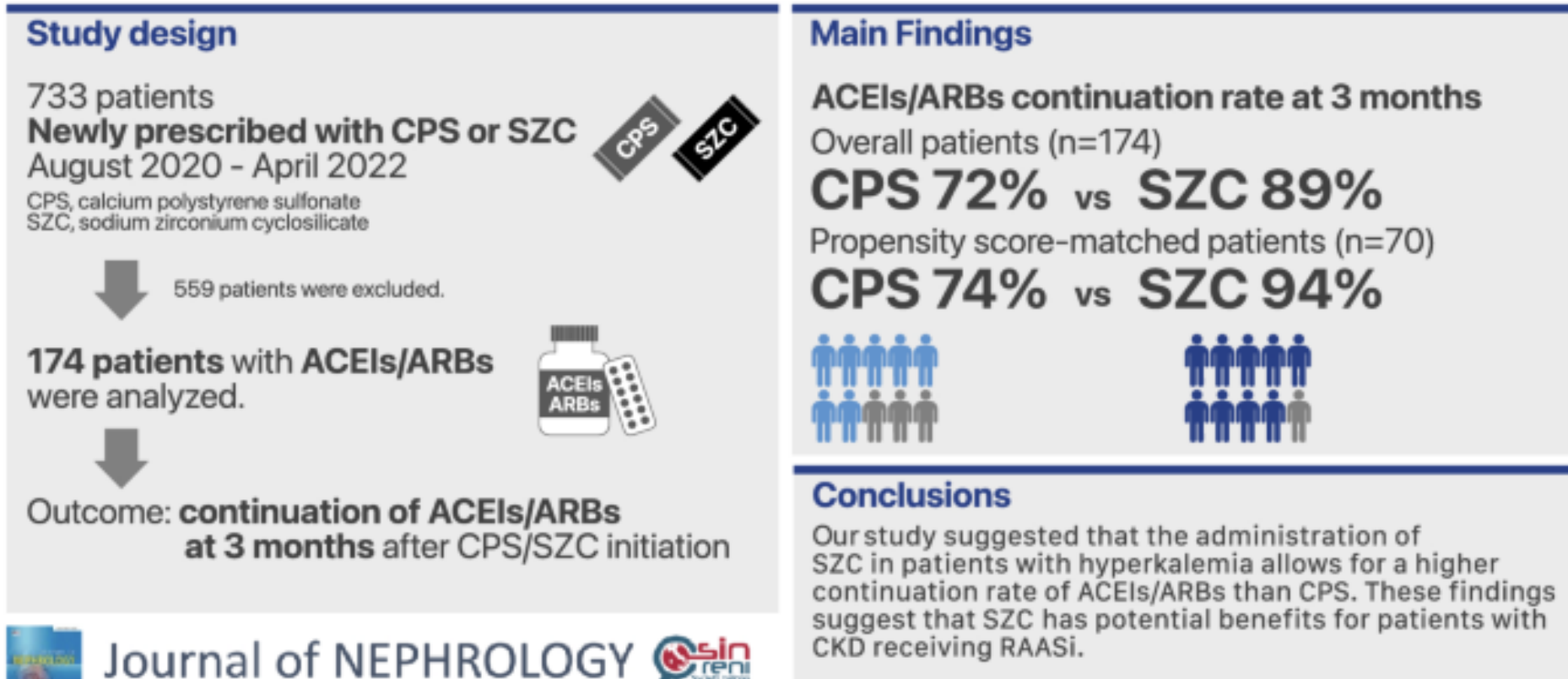


Conclusions: After achieving normokalemia, individualized once-daily SZC was associated with maintenance of normokalemia without substantial RAASi changes for ≤ 12 months.

Bruce Spinowitz, Steven Fishbane, Pablo Pergola, Simon Roger, et al. *Sodium Zirconium Cyclosilicate Among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study*. CJASN doi: 10.2215/CJN.12651018. Visual Abstract by Divya Bajpai, MD, PhD

Sodium zirconium cyclosilicate reconciles management of hyperkalemia and continuity of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: a retrospective observational study

Wakana Kimura¹, Shun Minatoguchi², Tomohiro Mizuno³, Shigehisa Koide¹, Hiroki Hayashi¹, Midori Hasegawa¹, Daijo Inaguma⁴, Naotake Tsuboi¹





The value of maintaining normokalaemia and enabling RAASi therapy in chronic kidney disease

Marc Evans¹, Eirini Palaka², Hans Furuland³, Hayley Bennett^{4*}, Cecilia Linde⁵, Lei Qin⁶, Phil McEwan^{4,7} and Ameet Bakhal⁸

Abstract

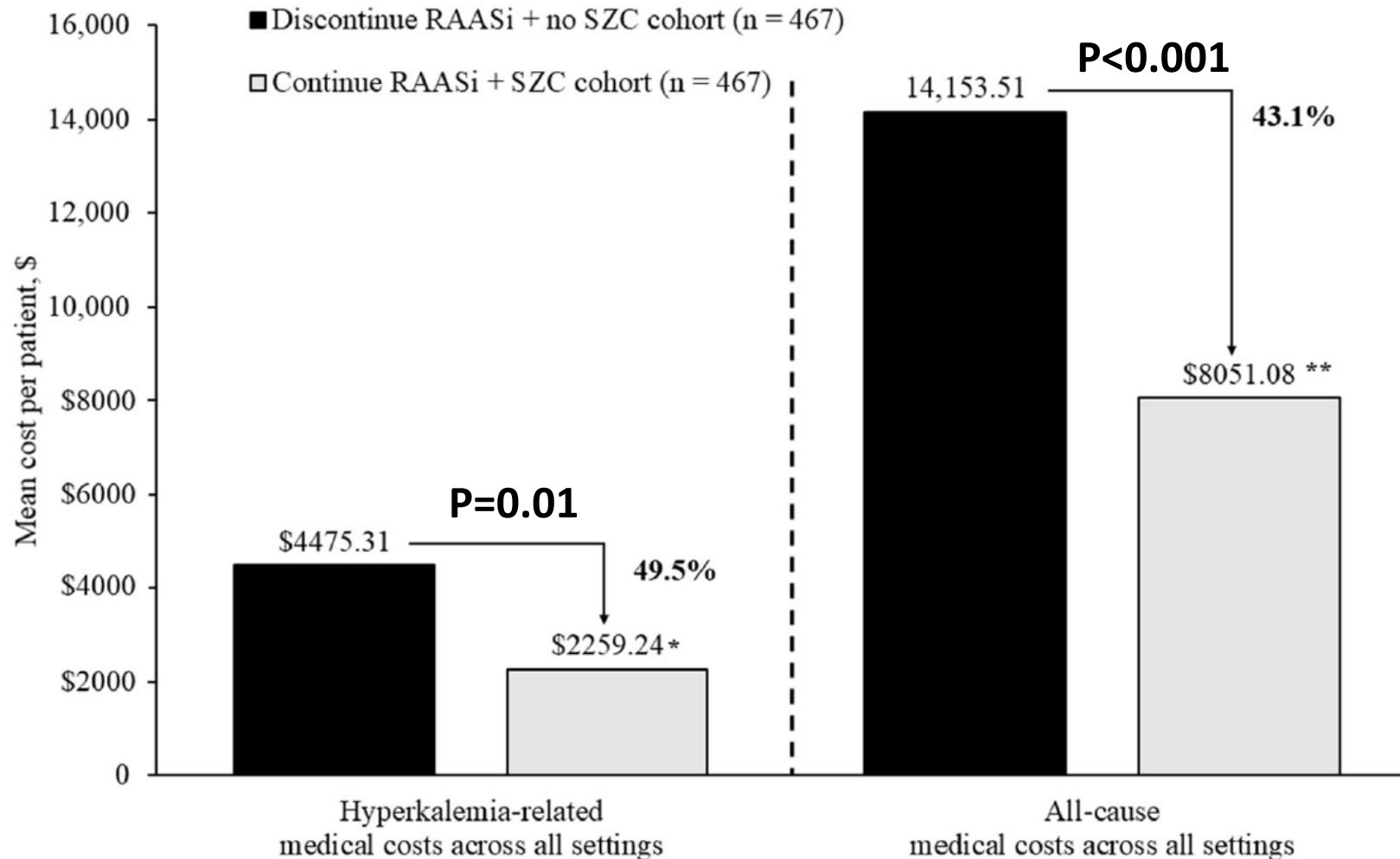
Background: People with chronic kidney disease (CKD) are at an increased risk of developing hyperkalaemia due to their declining kidney function. In addition, these patients are often required to reduce or discontinue guideline-recommended renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor (RAASi) therapy due to increased risk of hyperkalaemia. This original research developed a model to quantify the health and economic benefits of maintaining normokalaemia and enabling optimal RAASi therapy in patients with CKD.

Methods: A patient-level simulation model was designed to fully characterise the natural history of CKD over a lifetime horizon, and predict the associations between serum potassium levels, RAASi use and long-term outcomes based on published literature. The clinical and economic benefits of maintaining sustained potassium levels and therefore avoiding RAASi discontinuation in CKD patients were demonstrated using illustrative, sensitivity and scenario analyses.

Results: Internal and external validation exercises confirmed the predictive capability of the model. Sustained potassium management and ongoing RAASi therapy were associated with longer life expectancy (+ 2.36 years), delayed onset of end stage renal disease (+ 5.4 years), quality-adjusted life-year gains (+ 1.02 QALYs), cost savings (£3135) and associated net monetary benefit (£23,446 at £20,000 per QALY gained) compared to an absence of RAASi to prevent hyperkalaemia.

Conclusion: This model represents a novel approach to predicting the long-term benefits of maintaining normokalaemia and enabling optimal RAASi therapy in patients with CKD, irrespective of the strategy used to achieve this target, which may support decision making in healthcare.

Impact of Sodium Zirconium Cyclosilicate Plus Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitor Therapy on Short-Term Medical Costs in Hyperkalemia: OPTIMIZE II Real-World Study



SONUÇLAR

- Kronik böbrek hastalığı tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur ve tüm ülkeler için büyük bir ekonomik yük oluşturmaktadır.
- Kronik böbrek hastalığı olan hastaların kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski yüksektir.
- Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörlerinin kronik böbrek hastalarının diyalize gidiş süresini uzattığı ve ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir.
- Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda RAAS inhibitörleri hiperkalemi riskini artırır.
- Hiperkalemi, ölümcül olabilecek ciddi bir elektrolit bozukluğudur.
- Hastalar tarafından iyi tolere edilebilen yeni kuşak potasyum düşürücü ilaçlar (sodyum zirkonyum sikloslikat) RAAS inhibitörlerinin kullanımını kolaylaştırmaktadır.
- Sodyum zirkonyum sikloslikat'ın kullanılmasının kronik böbrek hastalarında maliyeti-etkin olduğu gösterilmiştir.



Sabrınız için teşekkür ederim...