

## Hemodiyaliz hastalarında intravenöz kalsitriolden oral kalsitriole geçiş: etkili, güvenilir ve maliyet etkin dönüşüm

*Switch form intravenous calcitriol to oral calcitriol: potent, safe and cost-effective management*

Me Mehmet Emin Demir<sup>1</sup>, İrfan Karahan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yeniüzyıl Üniversitesi, Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Gaziosmanpaşa, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Kronik böbrek hastalığında D-vitamini tedavisi verilmesi gerekebilmektedir. İntravenöz (i.v.) ilaç uygulamaları tablet formlara göre oldukça maliyetlidir. Bu çalışmayla i.v. kalsitriol kullanan uygun hastaları oral formla değiştirerek kısa dönem sonuçlarını sunmayı amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya merkezimizde en az üç aydır hemodiyaliz programında olan 115 hasta dahil edildi. Son üç aydır i.v. kalsitriol kullanan, malnütrisyonu, aktif enfeksiyonu, uzun süre hastane yatışı gerektirecek tıbbi bir sorunu olmayan, haftada üç kez hemodiyaliz seanslarına uyumu tam olan hastalar dahil edildi. Son üç ay içerisinde hedef parathormon (PTH) 150-600 pg/ml, serum fosfor <5,6mg/dl, kalsiyum <9,5mg/dl altında olacak şekilde i.v. kalsitriol dozları düzenlenmişti ve bu dozlar yine mevcut parametrelere göre oral formlarla değiştirildi. Hastalar üç ay oral form, üç ay i.v. form olmak üzere altı ay süreyle izlendi. Üç aylık ortalama kalsiyum, fosfor, PTH, KTV, albümin, hemoglobin, alkalen fosfataz (ALP), C-reaktif protein, kalsiyum x fosfor değerleri i.v. ve oral formlar arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışma 25 erkek (%56,8), 19 (%43,2) kadın toplam 44 hasta ile tamamlandı. Hemodiyaliz hastalarının yaklaşık %56'sı D vitamini almaktaydı. Oral D vitamini kullanımı %0 idi. 3 aylık izlem sonunda i.v. formdan oral forma geçiş ile serum PTH, kalsiyum ve fosfor değerlerinde istatistiksel anlamlı bir değişim olmadı (sırasıyla p=0,94; 0,64; 0,47).

**Sonuç:** Çalışma ile i.v. kalsitriol formlardan oral formlara dönülmesi; etkili, güvenilir ve maliyet etkin bulundu. Bu yaklaşım, seçilmiş uygun hastalarda göz önünde bulundurulabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemodiyaliz, maliyet-etkinlik, D vitamini

### ABSTRACT

**Aim:** To give vitamin D treatment in chronic kidney disease is required. Intravenous (i.v.) drug applications tablet. It is quite costly compared to forms. In this study, i.v. calcitriol short-term replacement of appropriate patients using oral form.

**Material and Method:** At least three months in our center 115 patient undergoing hemodialysis program were included. Last three months i.v. using calcitriol, malnutrition, active infection, does not have a medical problem requiring hospitalization for a long time, patients who are fully adherent to hemodialysis sessions three times a week was included. Target parathormon (PTH) in the last three months 150-600 pg/ml, serum phosphorus <5.6mg/dl, calcium <9.5mg/dl i.v. calcitriol doses were regulated and oral forms. Patients received oral form for three months and i.v. including form six months ago. It was followed. Three months average calcium, phosphorus, PTH, KTV, albumin, hemoglobin, alkaline phosphatase (ALP), C-reactive protein, calcium, phosphorus required i.v. and oral forms. Patients received oral form for three months and i.v. including form six months ago It was followed. Three months average calcium, phosphorus, PTH, KTV, albumin, hemoglobin, alkaline phosphatase (ALP), C-reactive protein, calcium x phosphorus required i.v. and oral forms were compared.

**Results:** Twenty-five male and 19 female, totally 44 hemodialysis patients completed the process, % 56 of all hemodialysis patients were receiving vitamin D. Oral form usage rate was % 0. After switching to oral vitamin D, patients were followed-up for 3 months. Serum PTH, calcium and phosphorus levels did not change significantly (p=0,94; 0,64; 0,47 respectively).

**Conclusion:** Switching from iv vitamin D to oral vitamin D is effective and safe in hemodialysis patients. This the approach may be considered in selected eligible patients.

**Keywords:** Hemodialysis, cost-effectivity, vitamin D

**Sorumlu Yazar:** Mehmet Emin Demir, Yeniüzyıl Üniversitesi, Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Merkez Mah., Çukurçeşme Cd., No: 51, 34245, Gaziosmanpaşa, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** demirmehmetemin@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 05.02.2019 **Kabul Tarihi:** 31.05.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.522745

**Cite this article as:** Demir ME, Karahan İ. Hemodiyaliz hastalarında intravenöz kalsitriolden oral kalsitriole geçiş: etkili, güvenilir ve maliyet etkin dönüşüm. J Health Sci Med 2020; 3(1): 7-11.

## GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığının en önemli komplikasyonlarından biri kemik mineral bozukluklarıdır. Hastalığın erken evrelerinden itibaren fosfor, D vitamini, FGF-23, kalsiyum ve parathormonun da dahil olduğu kompleks bir ilişki içinde bozukluk (hiperfosfatemi, hipokalsemi, D vitamini eksikliği, FGF-23 artışı ve parathormon (PTH) yüksekliği) ortaya çıkmaya başlar ve evre ilerledikçe bu bozukluklardan bir ya da bir kaçının görülme sıklığı artar. Hemodiyaliz hastalarının hemen tamamında çeşitli derecelerde kemik mineral bozuklukları görülür. Sekonder hiperparatiroidinin vücuttaki olumsuz etkilerini engellemek ve D vitamini eksikliğini tamamlamak için hastalara D vitamini tedavisi verilmesi gerekmektedir (1).

Türk Nefroloji Derneği 2016 kayıtlarına göre sekonder hiperparatiroidi başlıca sebep olmak üzere tüm nedenlere bağlı D vitamini kullanımı sıklığı hemodiyaliz hastaları arasında yaklaşık %55'tir (**Tablo 1**). Kore'de %42, bu da kabaca 30.000 hemodiyaliz hastasının çeşitli formlarda d-vitamini kullandığı anlamına gelir (2).

**Tablo 1.** Sekonder hiperparatiroidinin tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar (TND 2016 kayıtları)

	n	%
Kullanmayan/Not using	2.939	41.83
Kullanan/Using	4.087	58.17
Oral D vitamini/Orol vitamin D	195	4.77
İntravenöz D vitamini/Intravenous vitamin D	1.899	46.46
D vitamini analogu/Vitamin D analog	997	24.40
Kalsimimetik/C alcimimetics	358	8.76
D vitamini + Kalsimimetik/Vitamin D + Calcimimetics	286	7.00
D vit. analogu + Kalsimimetik/Vit. D analog + Calcimimetics	352	8.61
Toplam/Total	7.026	100.00

Dünya çapında uygulamalara baktığımızda D vitamini uygulamalarının ülkemizden büyük oranda farklılıklar gösterdiğini görmekteyiz. Fransa'da nefrologlar aylık 100.000IU oral kolekalsiferol uygulayarak 25(OH)-D vitamini düzeyinde %85'ten fazla normalleşme sağlamaktadır (3). Belçika'da her 15 günde bir 25.000 IU ile 12 ayda tüm hastaların >30 ng/ml hedefine ulaşabildiği bildirilmiştir. Dahası etkinliği daha da arttırmak için uygulamalar hemodiyaliz seanslarında DOT (directly observed therapy) şeklinde sağlık personeli tarafından verilmiştir (4).

İlaç uygulamalarında etkinlik ve güvenlik yanında maliyet de önemli bir faktördür ve pek çok kılavuz bu çerçevede yorumlanır. İntravenöz (i.v.) ilaç uygulamaları tablet form-

lara göre oldukça maliyetlidir. Hemodiyaliz hastalarında özellikle iv uygulamalar yüksek maliyetlerine rağmen oral uygulamalara göre daha sık yapılmaktadır. Özellikle i.v. D vitamini uygulamalarının kısa ve uzun dönem sonuçlarının oral uygulamalardan üstünlüğü gösterilememiş olmasına rağmen ciddi bir sıklıkla tercih edilmektedir. Bu çalışmada toplamda altı ay olmak üzere en az üç aydır i.v. kalsitriol kullanan uygun hastaların oral formla değiştirilerek üç aylık takip sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Çankırı ilinde hemodiyalize giren ve tek nefrolog tarafından tedavileri düzenlenen 115 hasta dahil edildi. Son 6 aydır iv kalsitriol kullanan, malnütrisyonu, aktif enfeksiyonu, uzun süre hastane yatışı gerektirecek tıbbi bir sorunu olmayan, haftada 3 kez 4 saat hemodiyaliz seanslarına uyumu tam olan hastalar dahil edildi. Son 6 ay içerisinde hedef PTH 150-600 pg/ml, serum fosfor<5,6 mg/dl, kalsiyum<9,5mg/dl altında olacak şekilde KDIGO 2012 kılavuzlarına göre i.v. kalsitriol dozları düzenlenmişti ve bu dozlar yine mevcut parametrelere göre oral formlara değiştirildi. Hastalar 6 ay izlendi. Mortalite ve morbiditeler not edildi. 6 aylık ortalama kalsiyum, fosfor, PTH, KTV, albümin, hemoglonin, alkalen fosfataz, kalsiyum x fosfor değerleri i.v. ve oral formlar arasında karşılaştırıldı.

**İstatistiksel Yöntem:** Veriler standart sapma ± yüzdeler ve sayısal olarak tanımlanarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı basıklık-çarpıklık testi ile analiz edildi. -1,5 ve + 1,5 aralığındaki veriler parametrik bunun dışındakiler nonparametrik kabul edildi. Bunun dışında grafiksel ve dağılım testlerinden de yararlandı. Parametrik veriler paired T test ile nonparametrik veriler Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Veri kümeleri SPSS versiyon 17 paket programı kullanılarak değerlendirildi. p<0,05 (%95 güven aralığında) anlamlı kabul edildi.

**Etik Durum:** Hastane lokal etik kuruldan çalışma için izin alındı. Çalışma için Çankırı Devlet Hastanesi'nden verilerin kullanımı ile ilgili izin alındı (Onay No: 2018-11-30, 244).

## BULGULAR

Dosya taramaları yapılan hastalardan uygun kriterlere sahip 65 hasta çalışmaya dahil edildi. İ.v. D vitamini kullanımı hasta popülasyonumuzda %56 saptandı. İzlemede; 2 hasta tolerans sorunları nedeniyle tekrar iv forma döndü, 3 hasta exitus oldu, 8 hasta mevsimsel geçici yer değiştirmeler nedeniyle farklı hemodiyaliz merkezlerinde de tedaviler aldıkları için dışlandı, 4 hasta araya giren enfeksiyonlar nedeniyle ve 4 hasta da ilacın kesilmesini gerektirecek ciddi hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve PTH baskılanması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma 25 erkek (%56,8), 19 (%43,2) kadın toplam 44 hasta ile tamamlandı. İntravenöz ve Oral D vitamini gruplarının karşılaştırılması **Tablo 2'** de verilmiştir.

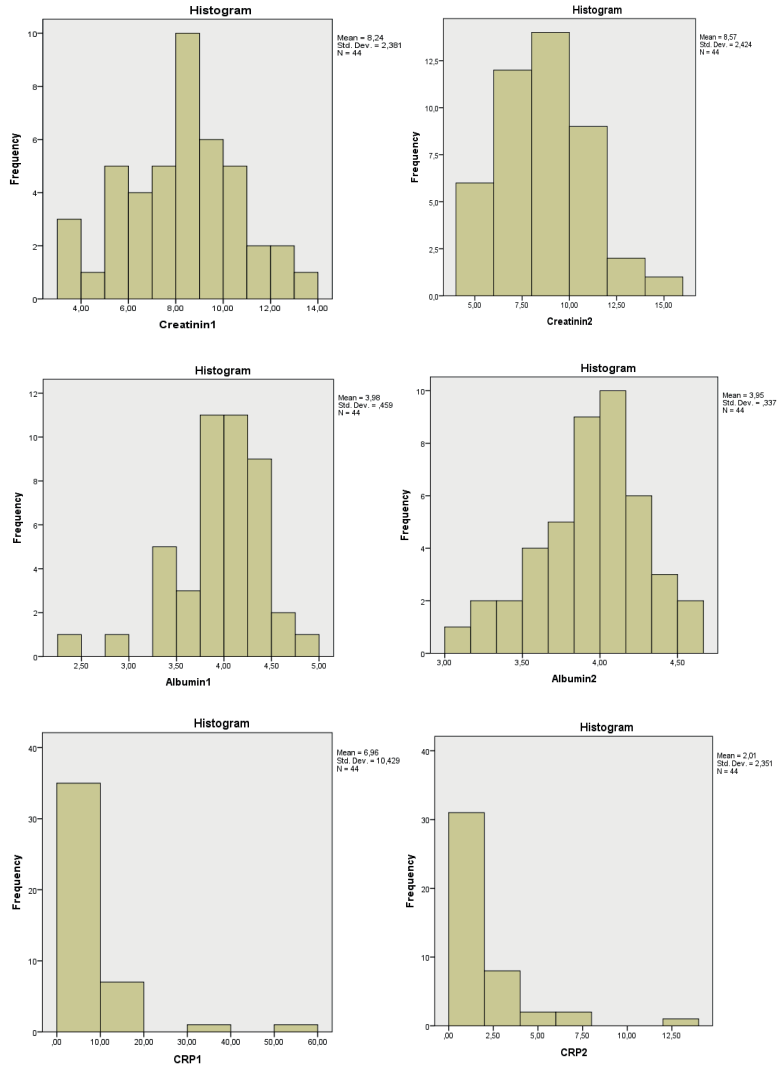
Çalışma hastalarının yaklaşık %82'sinde damar erişim yolu olarak arteriyovenöz fistül kullanılmaktaydı (**Tablo 3**).

**Tablo 2.** Hastaların tanımlayıcı özellikleri ve intravenöz kalsitriol ile oral kalsitriol kullanımı sonrası test edilen parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	İv kalsitriol, n=44	Oral kalsitriol, n=44	Anlamlılık düzeyi
Yaş, yıl	58,13±11,97		
Cinsiyet, E/K	25/19		
Kreatinin	8,24±2,38 mg/dl	8,57±2,42 mg/dl	p=0,122
Albümin	3,97±0,45 g/dl	3,95±0,33 g/dl	p=0,499
Fosfor	4,84 ±1,24 mg/dl	4,95±0,80 mg/dl	p=0,475
Kalsiyum	8,80 ±0,66 mg/dl	8,90 mg/dl (7,16-11,43)	p=0,641
Parathormon	347 U/l (39-1396)	353 U/l (55-1723)	p=0,940
1,25-OH Vitamin D düzeyi	32,895±12,85 ng/dl	35,056±9,88 ng/dl	p=0,256
ALP	138 mg/dl (33-512)	146 mg/dl (72-679)	p=0,487
KTV	1,44±0,23	1,51±0,21	p<0,05
CRP	6,96 mg/dl (0,23-58,40)	2,01 mg/dl(0,17-13)	p<0,001
HGB	10,84±1,22	10,99(8,8-15,1)	p=0,278
Ferritin	903±391,30 mg/dl	859±339,71 mg/dl	p=0,404
Ca X P > 55, n	13/31	15/29	p<0,05
Ca X P > 72, n	5/39	2/42	p=0,608
P > 5,6, n	16/28	9/35	p<0,05
Ca > 9,5, n	6/38	4/40	p<0,05

**Tablo 3.** Hastalarda ki vasküler erişim yolları

Vasküler giriş	n	Sıklık %
Fistül	36	81,8
Tünelli	7	15,9
A-V Greft	1	2,3
Toplam	44	100,0



**Resim 1.** Kreatinin, albümin ve CRP değerlerindeki değişim.

Hastaların izlemde kas kitlesi kaybı, malnütrisyon tablosunda olup olmadığı ve enfeksiyon varlığı kreatinin, CRP ve albümin değerleri ile izlendi (**Resim 1**).

## TARTIŞMA

Sekonder hiperparatiroidi (sHPT) kronik hemodiyaliz tedavisi almakta olan hastalarda görülen, KBH ile ilişkili en ciddi komplikasyonlardan biridir. İyi fosfor kontrolü ile beraber PTH'yı hedef değerlerde tutmak KBH hastalarında kemik mineral dengesini korumak için önemlidir. PTH'yı hedef değerlerde tutmak ve/veya D vitamini eksikliğini tedavi etmek amacıyla oral-i.v. D vitamini preparatları, D vitamini analogları ve sinekalset kullanılabilir. Çalışmalar tüm bu preparatların benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmanın saptadığı bulgularla, PTH'yı baskılamak amacıyla verilen intravenöz D vitamini preparatlarını daha ucuz olan oral formlara değişimin ve sonuçlarının maliyet etkin olduğunu düşündüren bulgular elde edilmiştir.

Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre Türkiye'de 58.635 hemodiyaliz hastası bulunmakta ve bu hastaların %57,4'si çeşitli nedenlerle D vitamini kullanmaktadır. Oral D vitamini kullanan kişilerin oranı intravenöz D vitamini ve/veya intravenöz D vitamini analogu kullanan kişilere göre 10 kat daha azdır (sırasıyla %6,8 ve %65,5) (5). Bu durum maliyet açısından oldukça önemli sorun oluşturmaktadır. Daha da önemli bir problem, özellikle serum PTH düzeyini düşürmek amacıyla verilen PTH düşürücü ilaçların (oral D vitamini, i.v. D vitamini, D vitamini analogları) hasta sağ kalımı üzerine olumlu etkilerini destekleyen verilerin zayıflığıdır (1,6). 2003 yılında yayımlanan ve 21 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde progresif PTH artışı dahil tüm durumlarda oral ve i.v. D vitamini formlarının PTH'yı benzer etkinlikle düşürebildiğini bildirmiştir. İ.v. formların üstün olduğunu gösteren çalışmalarda ise oral dozlara karşın daha yüksek i.v. dozlarla çalışmanın yapıldığı ve sonuçların bu haliyle değerlendirmenin sorun oluşturacağı vurgulanmıştır (7). Bu metaanalizde vurgulanan bir diğer noktada çalışmalarda ki hasta tedavi kolunda ki vaka sayılarının az olduğudur. En yüksek vaka sayısı 25 olarak bildirilmiştir.

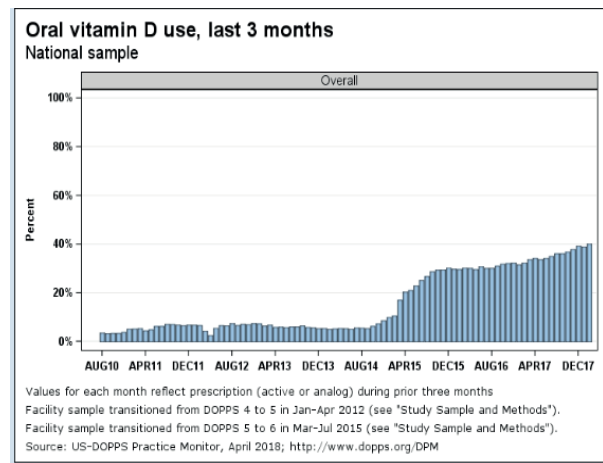
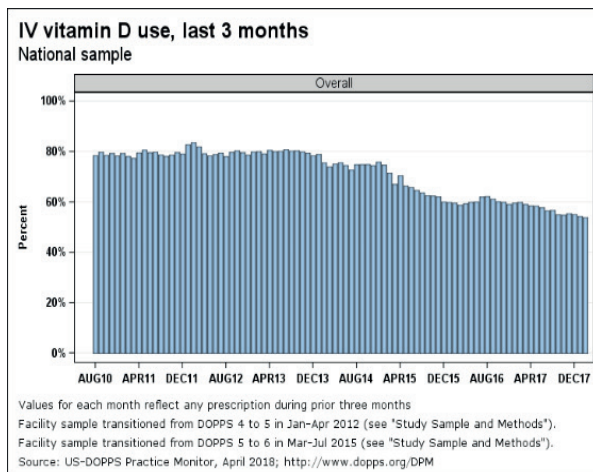
Oral formların iv formlara karşı maliyet etkin olduğunu gösteren az sayıda çalışma vardır. Lessard ve arkadaşları (8) 88 hemodiyaliz hastasında i.v. alfakalsidiolden oral forma geçiş sonrası benzer tedavi etkinliği elde ettiklerini, dahası yıllık 197.678 Amerikan doları ve 25 hemşire çalışma günü tasarrufu yaptıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamız 2014 yılında yürütüldü, 2014 yıl için Amerikan doları ortalaması 2,1 Türk Lirası kabul edildiğinde 44 hasta için kabaca 33,000 Amerikan Doları tasarruf sağlandı.

USRDS 2017 ve DOPPS (The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study 2018) kayıtları incelendiğinde Amerika Birleşik Devletlerinde de 2014 yılından itibaren i.v. D vitamini kullanımının ciddi bir düşüş trendi içinde olduğu görülmektedir (**Resim 2**). Buna karşın, oral D vitamini kullanımı ise yükseliş trendindedir. Türkiye'de bu yönde bir eğilim henüz bildirilmemiştir.

Hiperkalsemi ve hiperfosfatemi D vitamini kullanımında istenmeyen sonuçlardır. Mazess ve arkadaşlarının (7) derleminde 10 çalışmada hiperfosfatemi ve hiperkalsemi benzer bulunmuş, 2 çalışmada oral form 1 çalışmada i.v. form daha çok hiperkalsemiye neden olmuş. Ciddi hiperfosfateminin görüldüğü üç çalışmada ise i.v. ve oral form arasında bir fark bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda da i.v. ve oral formlar arasında serum kalsiyum ve fosfor değerleri benzer bulundu.

Literatürler i.v. ve oral formlar arasında etkinlik açısından net bir fark ortaya koyamamasına rağmen klinik pratikte iv formların bu kadar çok tercih edilmesi ile ilgili nedenler şunlardır;

- Hemodiyaliz hastalarının günlük kullanmak zorunda olduğu çok sayıda ilaç bulunması nedeniyle i.v. formu olan ilaçları tercih ederek günlük oral ilaç yükünü azaltma çabası,
- Yalnız yaşayan, Alzheimer veya demansı olan veya tedavi uyumsuz hastalara D vitamini verme ihtiyacının genelleştirilmesi,
- Oral formlarla ilgili bazı sık GİS yan etkiler,
- İ.v. formların daha güçlü PTH baskılaması ile ilgili zayıf verilerin yorumlanmasında ki güçlükler



**Resim 2.** Amerika Birleşik Devletleri'nde hemodiyaliz hastalarında D vitamini kullanım trendi (Grafikler [www.dopps.org](http://www.dopps.org) sitesinden alınmıştır.)



- İ.v. formun reçete edilmesi önünde engellerin olmaması
- Çıkar ilişkileri?
- İ.v. formların daha az kardiyovasküler olay, daha iyi enfeksiyon kontrolü ve santral bazı olumlu etkileri ile ilgili verilerin varlığı (9).

Çalışmamızın kısıtlı yanı takip süresinin kısa olması olabilir. Ancak D vitamininin PTH üzerine olan etkisi (serum kalsiyum üzerine etkileri ve direk paratiroid bezindeki reseptörleri ile) üçüncü ayda maksimum düzeye ulaşır. Dünyada da benzer tasarımıdaki çalışmalar da genellikle üç aylık periyotları içermektedir (10-12).

## SONUÇ

Hemodiyaliz hastalarında D vitamini eksikliği veya sekonder hiperparatiroidinin tedavisinde D vitamini replasmanı yapılmaktadır. Güncel kılavuzlarda i.v. D vitamininin oral forma güvenlik ve etkinlik olarak üstün olmadığı vurgulanmakla birlikte çeşitli nedenlerle klinik pratikte i.v. form tercih edilmektedir. Çalışmamızda i.v. kalsitriol formların oral formlara değiştirilmesi ve kısa dönem sonuçlarının benzer olması; daha pahalı olan i.v. formların oral forma değiştirilmesi etkili, güvenilir ve maliyet etkin olabileceğini düşündürmektedir. Uygun hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

## MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkara dayalı ilişkisi yoktur

## KAYNAKLAR

1. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2017; 70: 737-51.
2. Kim G, Choi B, Cha D. Serum calcium and phosphorus levels in patients maintenance hemodialysis: A multicentre study in Korea. *Kidney Res Clin Pract* 2014; 33: 52-7.
3. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Monthly cholecalciferol administration in hemodialysis patients: A simple and efficient strategy for vitamin D supplementation. *Nephrol Dial Transpl* 2009; 24: 3799-805.
4. Delanaye P, Cavalier E, Fafin E. Efficiency of delivery observed treatment in hemodialysis patients: the example of the native vitamin D therapy. *J Nephrol* 2016; 29: 99-103.
5. Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey. Ministry of Health and Turkish Society of Nephrology Joint Report, 2017.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 1-130.
7. Mazess RB, Elangovan L. A review of intravenous versus oral vitamin D hormone therapy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2003; 59: 319-25.
8. Lessard M, Oimet D, Leblanc M. Comparison of oral and intravenous alfacalcidol in chronic hemodialysis patients. *BMC Nephrology* 2014; 15-27.
9. Tanaka S, Ninomiya T, Taniguchi M. Comparison of oral versus intravenous vitamin D receptor activator in reducing infection-

related mortality in hemodialysis patients: the Q Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31: 1152-60.

10. Chandler PD, Agboola F, Ng K et al. Reduction of parathyroid hormone with vitamin d supplementation in blacks: a randomized controlled trial. *BMC Nutr*. 2015; 1: pii: 26.
11. Lotito A, Teramoto M, Cheung M, Becker K, Sukumar D. Serum parathyroid hormone responses to vitamin d supplementation in overweight/obese adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients* 2017; 9: pii: E241.
12. Thimachai P, Supasynhd O, Chaiprasert A, Satirapoj B. Efficacy of high vs. conventional ergocalciferol dose for increasing 25-hydroxyvitamin d and suppressing parathyroid hormone levels in stage III-IV CKD with vitamin D deficiency/insufficiency: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2015; 98: 643-8.