

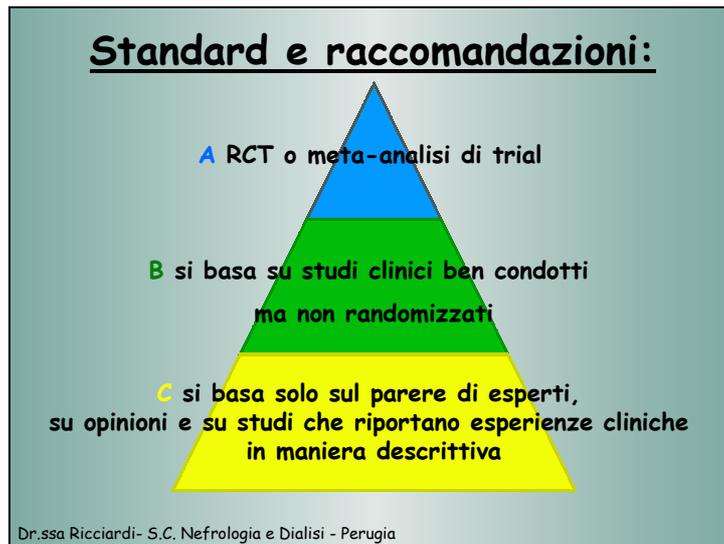
LINEE GUIDA S.I.N. 2003

IL TRATTAMENTO DELL'ANEMIA
NELL'I.R.C.

Dr.ssa Daniela Ricciardi-Perugia

S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

Dr.ssa Ricciardi- S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia



Questa diapositiva ci illustra i livelli di standard e raccomandazioni, su cui si basano le linee guida:

Raccomandazioni A: indicano una solida evidenza scientifica □ trial controllato randomizzato o metanalisi di trial;

Raccomandazioni B: si basano su studi clinici, non randomizzati, ma ben condotti;

Raccomandazioni C: è il livello minimo di evidenza, basandosi solamente sul parere di esperti, su opinioni e/o su studi che riportano in modo descrittivo esperienze cliniche.

Sezioni

- Valutazione dell'anemia
- Obiettivo di correzione dell'anemia
- Utilizzo del ferro
- Somministrazione dell'epoetina
- Inadeguata risposta all'epoetina
- Effetti collaterali della terapia con epoetina

Valutazione dell'anemia

DEFINIZIONE OPERATIVA

- ✓ ↓ del 20% della concentrazione media normale di Hb per età e sesso

ovvero

- ✓ Hb < 11 g/dl prima della pubertà e nelle ? in età fertile^e
- ✓ Hb < 12 g/dl nei ? adulti e nelle ? in menopausa

Lee GR et al, 1993

Dr.ssa Ricciardi- S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

DEFINIZIONE DI ANEMIA

Si definisce anemia una riduzione del 20% della concentrazione media normale di emoglobina per età e sesso, ovvero:

Hb < 11 g/dl nei due sessi prima della pubertà e nelle donne in età fertile

Hb < 12 g/dl nei maschi adulti e nelle donne in età in menopausa.

Lee GR et al, Wintrobe's

Clinical Hematology, 9° ed, Lea & Febiger, 1993; 2303.

La definizione di anemia viene quindi data in base al livello di emoglobina e non di ematocrito, poiché la determinazione dell'emoglobina nei laboratori avviene in modo diretto, mentre quella dell'ematocrito in maniera indiretta.

Valutazione dell'anemia

Fisiopatologia della anemia nell'IRC

- ↓ **secrezione di EPO** con la progressione della malattia renale (funzione renale al 25-30% del normale)
- altre condizioni caratteristiche dell'IRC possono esacerbare l'anemia renale:
 - accumulo di **metaboliti tossici**
 - **emivita** più breve dei GR
 - **perdite ematiche** durante la seduta di emodialisi
 - **restrizione dietetica di proteine**
 - **diatesi emorragica**
 - aumento della suscettibilità alle **infezioni**
 - **ipersplenismo**
 - **tossicità da alluminio**

Dr.ssa Ricciardi- S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

VALUTAZIONE DELL'ANEMIA

La causa principale di anemia in corso di insufficienza renale cronica (IRC) è rappresentato dalla perdita del rene di ogni funzione, incluse quelle di tipo endocrino con conseguente deficit di sintesi di epoetina (EPO). La secrezione di EPO si riduce in modo consensuale alla progressione della malattia renale; in genere si inizia ad osservare la presenza di anemia quando la funzione renale si è ridotta al 25-30% del suo valore normale (VFG, misurata o calcolata secondo al formula di Cockcroft-Gault, pari a 25-30 ml/min). Da segnalare che nei soggetti diabetici si può osservare la presenza di anemia più precocemente (VFG: 45 ml/min). In corso di IRC, possono inoltre essere presenti altre condizioni associate al deficit di EPO, che possono accentuare l'anemia, come una minore emivita dei globuli rossi nel milieu uremico, perdite ematiche dal tratto gastro-enterico (ad. es. gastrite uremica), perdite ematiche durante la seduta di emodialisi, ecc...

Valutazione dell'anemia

Quando iniziare la valutazione dell'anemia?
Raccomandazione B



- Hb < 11 g/dl prima della pubertà e nelle ? in età fertile
- Hb < 12 g/dl nei ? adulti e nelle ? in menopausa

Dr.ssa Ricciardi - S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

La valutazione dell'anemia va iniziata quando si è di fronte ad un paziente con IRC e valori di emoglobina al di sotto dei livelli prima indicati per età e per sesso.
Da segnalare che nei pazienti in emodialisi il prelievo viene abitualmente eseguito prima della seduta emodialitica, dopo l'intervallo lungo.

Valutazione dell'anemia

Strumenti di valutazione dell'anemia

Raccomandazione B

<u>INDAGINI DI BASE, PRIMA DELLA TERAPIA CON EPO:</u> <ul style="list-style-type: none">•Hb•MCV, MCH, MCHC, reticulociti•Metabolismo del ferro•Proteina C reattiva	<u>INDAGINI COMPLEMENTARI :</u> <ul style="list-style-type: none">•Vit. B 12, acido folico•Conta e formula leucocitaria•Test per emolisi (aptoglobina, LDH, bilirubina, test di Coombs)•Elettroforesi sierica ed urinaria•S.O. feci•PTH, allumiemia•B.O.M. (casi particolari)
---	---

Dr.ssa Ricciardi- S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

Indagini di primo livello nella valutazione dell'anemia sono:

gli indici ematologici, per caratterizzare il tipo di anemia. Normalmente in corso di IRC si osserva anemia normocromica normocitica; una microcitosi può essere indicativa di una carenza marziale, di accumulo di alluminio o emoglobinopatie; mentre macrocitosi si può osservare in presenza di deficit di vit. B12 e/o di acido folico, eccesso di ferro e terapia con EPO (poiché si può avere l'immissione in circolo di forme immature e più grandi di eritrociti);

la conta reticulocitaria;

l'assetto marziale;

la proteina C reattiva, per escludere stati flogistici che possano influire sul grado di anemia.

Hillman RS et al, Clinical approach-Anemia. In Red Cell

Manual 5° ed, Hillman RD, Finch CA, 1985; 24

Schaefer RM et al, J Perinat Med, 1995

Le indagini complementari sono volte ad escludere altre cause di anemia, come la presenza di emolisi (sindrome emolitica-uremica), patologie neoplastiche della linea mieloide o linfocitaria, perdite ematiche dal tratto gastro-intestinale...

Valutazione dell'anemia

DIAGNOSI DI ANEMIA SECONDARIA ad I.R.C.

Raccomandazione C

- In assenza di altre cause di anemia, nei soggetti con IRC il deficit di EPO rappresenta il fattore eziologico più verosimile.
- Il dosaggio dei livelli sierici di EPO non è utile.

Lamperi et al, Nephron 1985

Dr.ssa Ricciardi- S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

In conclusione, si pone la diagnosi di *anemia secondaria ad IRC* quando in un paziente con IRC è esclusa la presenza di altre cause di anemia ed, in tal caso, la causa più verosimile dell'anemia sarà il deficit di EPO. In questi pazienti non è raccomandato eseguire il dosaggio dei livelli di EPO: la concentrazione di EPO nei pazienti con insufficienza renale cronica è normalmente aumentata per un meccanismo di compenso, pur oscillando frequentemente entro il range di normalità, ma non rappresentando un sufficiente stimolo alla eritropoiesi. Pertanto il dosaggio dell'ormone in questi pazienti non ci fornisce un parametro aggiuntivo nella guida della terapia con EPO (*Lamperi S et al, Nephron 1985*).

Sezioni

- Valutazione dell'anemia
- Obiettivo di correzione dell'anemia
- Utilizzo del ferro
- Somministrazione dell'epoetina
- Inadeguata risposta all'epoetina
- Effetti collaterali della terapia con epoetina

**Obiettivo di correzione dell'anemia
nei pz con IRC**

- Target Hb: ≥ 11 g/dl.
- Non superare stabilmente valori di 12 g/dl nei pz con manifesta patologia cardiovascolare.



Dr.ssa Ricciardi - S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

OBIETTIVO DI CORREZIONE DELL'ANEMIA NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

L'aumento dei livelli di emoglobina va perseguita perché si accompagna ad una migliore tolleranza all'esercizio fisico, ad un miglioramento della condizione cardiaca, delle funzioni cerebrali e della qualità di vita, ad una riduzione della mortalità e dell'ospedalizzazione (*Locatelli F et al. Nephrol Dial Transplant 1998; Collins et al AJ, J Am Soc Nephrol 2001; Xia H et al, J Am Soc Nephrol 1999*).

Non esiste tuttora un valido e univoco supporto in letteratura che raccomandi la normalizzazione dei livelli di emoglobina, pertanto viene indicato dalle linee guida SIN, come obiettivo di trattamento dell'anemia, un livello di emoglobina compreso tra 11 g/dl e 12 g/dl (*Strippoli GFM et al, The Cochrane Library, 2003; Cody J et al, The Cochrane Library, 2003*).

Analogo target viene raccomandato dalle linee guida K-DOQI (*NKF, K-DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease 2000, Am J Kidney Dis 2001*).

Obiettivo di correzione dell'anemia nei pz con IRC

Raccomandazione A, B, C

Non è raccomandato normalizzare i livelli di Hb:

1. Patologia CV sintomatica, specie con protesi vascolare (A)
2. DM con complicanze CV (B)
3. Patologia polmonare condizionante ipossiemia (C)
4. Anemia falciforme omozigote → Hb 7-9 g/dl (B)
5. Portatori di protesi vascolare (C)

Dr.ssa Ricciardi - S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

Esistono alcune condizioni in cui *non è particolarmente raccomandata* la normalizzazione dei livelli di emoglobina:

Pazienti con *malattie cardiovascolari*, pazienti *diabetici con complicanze cardiovascolari*, pazienti portatori di *protesi vascolari*: esistono timori che la normalizzazione dei livelli di emoglobina in questi pazienti possa aumentare il numero di eventi cardiovascolari e facilitare la trombosi di protesi vascolari.

Pazienti affetti da *malattia polmonare cronica ipossiémica*: non esistono tuttora dati che dimostrino benefici di una correzione a valori di Hb più elevati.

Pazienti con *anemia falciforme omozigoti*: mantenere livelli di Hb totale (HbF + HbS) tra 7 e 9 g/dl, con livelli superiori si osservano infatti più facilmente crisi emolitiche poiché la maggior parte dell'emoglobina sintetizzata è HbS (Rodgers et al, N Engl J Med 1993).

Sezioni

- Valutazione dell'anemia
- Obiettivo di correzione dell'anemia
- Utilizzo del ferro
- Somministrazione dell'epoetina
- Inadeguata risposta all'epoetina
- Effetti collaterali della terapia con epoetina

Dr.ssa Ricciardi - S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

UTILIZZO DEL FERRO

Il ferro è un importante substrato nel processo dell'eritropoiesi e la sua carenza rappresenta il principale fattore limitante l'efficacia della terapia con EPO e del mancato raggiungimento degli obiettivi di trattamento (*Fontanella A et al, Kidney Int, 1994*). Per tale motivo, nella valutazione dell'anemia di un paziente con insufficienza renale cronica è di vitale importanza escludere l'eventuale presenza di una carenza marziale.

Utilizzo del ferro

- La carenza di ferro è il principale fattore limitante l'efficacia dell'epoetina.
- Il bilancio marziale nell'adulto normale è ~ 1 mg/die.
- Pz in HD: perdite marziali di ~ 4-5 mg/die.

Dr.ssa Ricciardi - S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

Il fabbisogno di ferro di un soggetto dipende dalla quantità richiesta per la sintesi giornaliera di emoglobina e dalla quantità di perdite giornaliere; il bilancio marziale in un adulto normale è pari a circa 1 mg/die. Un bilancio negativo del ferro è una condizione che si realizza frequentemente nei pazienti in emodialisi, per i quali si stima che le perdite marziali giornaliere siano pari a 4-5 mg (per aumentate perdite dal tratto gastroenterico, perdite derivate dal trattamento extra-corporeo e dai reiterati prelievi) (*Druecke TB et al, Clin Nephrol 1997*).

Utilizzo del ferro

Raccomandazione A, B

- Nelle fasi di induzione della terapia con Epo, per ogni aumento atteso di 1 g/dl di Hb sono necessari 150 mg di ferro (A).
Ferro richiesto = 150 mg x (Hb voluta - Hb attuale) + perdite stimate (4-5 mg/die)
- Nella fase di mantenimento è minore (~ 30 mg/settimana) (B).

Dr.ssa Ricciardi - S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

Nella fase di *induzione* della terapia con EPO, è necessaria una maggiore dose di ferro, circa 150 mg di ferro per ogni aumento atteso di 1 g/dl di Hb; il fabbisogno di ferro può essere approssimativamente così calcolato:

Esempio:

*se si vuole aumentare il livello di Hb da 8 a 11 g/dl in 3 mesi,
ferro richiesto: 150 mg x 3 = 450 mg in 90 giorni, cioè 5 mg/die,
a cui si devono aggiungere le perdite stimate (4-5 mg/die nel paziente in HD)*

□

fabbisogno giornaliero di circa 10 mg.

Nella fase di *mantenimento* della terapia con EPO può essere sufficiente la somministrazione di una dose di ferro pari a circa 30 mg/settimana.

Utilizzo del ferro

Indicatori dello stato di ferro

Raccomandazione B

- Ferritinemia
- % degli eritrociti ipocromici (carenza di ferro: > 6 %)
- Contenuto di Hb nei reticolociti
- %TSAT

Dr.ssa Ricciardi- S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

Lo stato marziale di un paziente può essere monitorato con i seguenti parametri:

ferritinemia: per monitorare i depositi di ferro;

sideremia: per verificare lo stato del ferro circolante;

transferrina: per valutare il trasportatore ematico;

percentuale di saturazione della transferrina (TSAT): corrisponde alla quota dei siti della transferrina effettivamente legati al ferro

$$\text{TSAT \%} = (\text{Fe/TIBC}) \times 100.$$

RM et al, Nephrol Dial Transplant 1998

Hastka J et al, Clin Chem 1996

Schaefer

Recentemente sono stati introdotti nuovi parametri per la valutazione della captazione e dell'utilizzazione del ferro a livello midollare:

percentuale di eritrociti ipocromici: in condizioni fisiologiche il numero di eritrociti ipocromici è inferiore al 2,5% (pari ad una concentrazione di emoglobina < 28 g/dl); una percentuale superiore al 6% è quindi indicativa di carenza marziale;

contenuto di emoglobina nei reticolociti;

recettori solubili della transferrina;

zinco-protoporfirina.

Baldus M et al, Nephrol Dial Transplant 1996

Cavill J et al, Nephrol Dial Transplant 1996

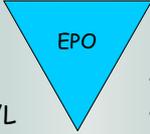
Tessitore N et al, Nephrol Dial Transplant 2001

Utilizzo del ferro

Livelli-obiettivo degli indicatori

Raccomandazione B, C





EPO



C

- TSAT >20%
- Ferritina > 100 $\mu\text{g/L}$

(B)

- TSAT non >50%
- Ferritina non > 500 $\mu\text{g/L}$

(C)

Dr.ssa Ricciardi - S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

Le linee guida SIN raccomandano:

di raggiungere e mantenere livelli di TSAT >20% e di ferritinemia >100 $\mu\text{g/L}$, prima di iniziare la terapia con EPO e durante la sua prosecuzione;

di non superare stabilmente valori di TSAT >50% e di ferritinemia >500 mcg/L.

Utilizzo del ferro

Condizioni patologiche dell'equilibrio del ferro

- **Carenza assoluta:** deplezione di ferro in tutti i distretti.
TSAT < 15%, ferritina < 12 µg/L
- **Carenza funzionale:** TSAT < 20%, ferritina > 100 µg/L (>500 µg/L), GR ipocromici >10% (>3-6%).
- **Sovraccarico:** TSAT > 45%, ferritina > 400 µg/L.

Macdougall, BMJ 1992
Avill, BMJ 1992

Dr.ssa Ricciardi - S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

Condizioni patologiche dell'equilibrio del ferro:	TSAT
Ferritina Carenza assoluta: deplezione di ferro in tutti i distretti, con 3 livelli di gravità: prelatente latente (senza anemia) manifesta (con anemia sideropenica, microcitica)	<15%
<12 mcg/L	
Carenza funzionale: carenza di ferro nelle sedi di utilizzo, quantità normali o anche elevate nei depositi >100 mcg/L (in alcuni studi > 500 mcg/L)	<20%
Sovraccarico: accumulo di ferro in tutti i settori di distribuzione > 400 mcg/L	>45%

Macdougall IC et al, Br Med J 1992

Avill I et al, Br Med J 1992

Punnonen K et al, Clin Chem 1992

Der-Cherng Tet al, Am J Nephrol 1997

Ahluwalia N et al, Am J Kidney Dis 1997

Utilizzo del ferro

Definizioni in dialisi

CARENZA ASSOLUTA:

- TSAT < 20%,
- ferritina < 100 µg/L,
- % GR ipocromici > 6%

Tessitore, NDT 2001

Dr.ssa Ricciardi - S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

Nei pazienti uremici in terapia con EPO non esiste un consenso per quanto riguarda i valori ideali dei parametri dello stato del ferro; si ritiene però che sia opportuno puntare a livelli più elevati rispetto a quelli che caratterizzano lo stato di sideropenia nella popolazione generale. Pertanto, la definizione operativa di carenza assoluta di ferro nei pazienti in dialisi considera i seguenti valori: TSAT < 20%, ferritina < 100 mcg/L e percentuale di eritrociti ipocromici > 6% (Tessitore N et al, *Nephrol Dial Transplant* 2001). Una migliore risposta alla terapia con EPO può quindi essere raggiunta con un ulteriore arricchimento del pool di ferro fino a TSAT pari a 30-40% e ferritina pari a 300-400 mcg/L (Sepand JF et al, *Nephrol Dial Transplant* 1996; Taylor JE et al, *Nephrol Dial Transplant* 1996).

Utilizzo del ferro

Monitorizzazione dello stato di ferro
Raccomandazioni C

- Monitorare TSAT e ferritina
 - ✓ ogni mese nella fase di induzione
 - ✓ ogni 2-3 mesi nella fase di mantenimento

- Determinazione TSAT sempre alla stessa ora

Dr.ssa Ricciardi - S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

Raggiungere e mantenere una situazione di stabilità nell'equilibrio del ferro non è sempre facile poiché possono intervenire numerose variabili, come ad esempio perdite ematiche, nutrizione, risposta midollare, ecc. Per tale motivo è opportuno monitorare lo stato del ferro controllando TSAT e ferritina ogni mese durante la fase di induzione della terapia con EPO, ogni 2-3 mesi durante la fase di mantenimento. La

determinazione di TSAT andrebbe eseguita sempre alla stessa ora **al fine di evitare variazioni legate al ritmo circadiano; inoltre, in caso di elevate dosi di ferro ev (200-500 o > 1000 mg/settimana), è opportuno interrompere la somministrazione della terapia marziale 7-15 giorni prima del controllo ematico, poiché altrimenti la concentrazione ematica misurata potrebbe riflettere l'effetto acuto della terapia somministrata.**

Besarab A et al, Am J Kidney Dis 1999

Nissenson AR et al, Am J Kidney Dis 1999

Roe DJ et al, Am J Kidney Dis 1996

Preparazioni per via parenterale				
Composto	Fe ⁺⁺⁺ gluconato	Fe ⁺⁺⁺ saccarato	Fe ⁺⁺⁺ destrano (non disponibile in Italia)	Fe ⁺⁺⁺ Dextrin (disponibile in Italia per os, im)
Nome commerciale	Ferlixit-40 (ev) Ferlixit (ev)	Ferrum (ev) Ferroven (ev)	InFed (ev)	Intrafer (im) Malto (im, ev)
Dose singola da non superare	62.5 mg	400-500 mg	1 g	1 g
Effetti collaterali	A dosi elevate: •Ipotensione •Insuff. circolat. •Dolori articolari •Dolore epigastrico •Eritema •Dermatite	•Sapore metallico •Mialgie •Artralgie •Reaz. allergiche	•< 1% Anafilassi •2% Ipotensione, tosse, prurito, orticaria •Mal. da siero: - grave 5% - lieve-mod.20%	Mialgie Insuff. respirat. Disturbi GI Reaz. allergiche

Dr.ssa Ricciardi- S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

Per quanto riguarda la via di somministrazione, è giustificato un tentativo di terapia marziale per via orale solo nei pazienti in trattamento conservativo o in dialisi peritoneale. In tal caso bisogna tenere conto che l'assorbimento intestinale di ferro corrisponde a circa il 10 % della quantità assunta (quota somministrata e quota introdotta con la dieta) ed è ridotto se l'assunzione avviene in vicinanza dei pasti o assieme ad altri farmaci (chelanti del fosforo, antiacidi, gastroprotettori).

Nei paziente in trattamento emodialitico, l'assunzione di ferro per os è risultata insufficiente, per cui è necessario ricorrere alla somministrazione per via endovenosa. Esistono diversi tipi di preparati di ferro per via endovenosa: in genere più la molecole è piccola e lineare ed il legame di tipo ionico, come nel caso del gluconato, più è facile la potenziale tossicità da sovrassaturazione della transferrina. Per tale motivo la dose singola massima di gluconato ferrico non dovrebbe essere superiore a 60 mg, o 30 mg in caso di transferrinemia inferiore a 170 mg/dl (*Tessitore N et al, Nephrol Dial Transplant 2001*). Le reazioni allergiche sono più comuni con polimeri ad alto PM, specie se biologici, come il destrano, prodotto non disponibile in Italia. Studi clinici hanno osservato per il *gluconato* effetti tossici ad alte dosi, ma non complicanze mortali, per il *ferro-saccarato* rari episodi allergici e tossicità moderata (sapore metallico, artromialgie), per il *ferro-destrano* reazioni allergiche nel 2% dei casi, malattia da siero lieve-moderata nel 20%, grave nel 5% dei casi, anafilassi a rischio per la vita (0.1-0.6%) e tossicità moderata (artromialgie).

Utilizzo del ferro

Terapia marziale per via ev

Raccomandazioni B,C

- Non superare la dose di **30-60 mg/dose con ferro gluconato (B)**
- Diluizione con **SF 0,9%** con concentrazione finale < 1 mg/ml (C)
- **Infusione lenta** con velocità < 2 mg/minuto (C)

Dr.ssa Ricciardi- S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

In attesa di ulteriori studi comparativi, la modalità di somministrazione raccomandata (raccomandazione C) prevede l'infusione per via e.v. di una soluzione diluita di ferro (62.5 mg di ferro gluconato in 50 ml di SF 0.9% in 30 minuti) con velocità < 2 mg/min. Va però sottolineato che in studi di tipo osservazionale non sono stati riportati effetti collaterali né con la somministrazione di 2 mg/min di una soluzione diluita di ferro (*Nissenson AR et al, Am J Kidney Dis 1999, Navarro JF et al, Am J Nephrol 1996*) né con boli di prodotto non diluito, somministrato in 2 minuti (*Tessitore N et al, Nephrol Dial Transplant 2001*).

Sezioni

- Valutazione dell'anemia
- Obiettivo di correzione dell'anemia
- Utilizzo del ferro
- Somministrazione dell'epoetina
- Inadeguata risposta all'epoetina
- Effetti collaterali della terapia con epoetina

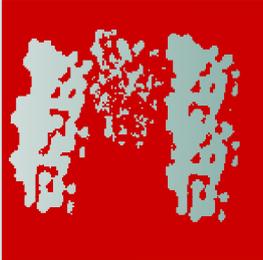
Somministrazione di EPO

Proteine eritropoietiche disponibili

L' EPO è necessaria per la sopravvivenza, la differenziazione e la proliferazione delle cellule BFU-e e CFU-e



rHuEpo 200 UI=1 mcg



αDarbepoetin

Dr.ssa Ricciardi- S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

SOMMINISTRAZIONE DI EPOETINA

Dal 1986 in Italia è disponibile per impiego clinico l'eritropoietina ricombinante umana nelle due diverse forme farmaceutiche: *alfa-eritropoietina* e *beta-eritropoietina*. Più recentemente è stata introdotta la *alfa-darbepoetin*, una molecola ricombinate di nuova generazione ottenuta aumentando il contenuto di carboidrati della molecola. In base al rapporto di massa tra le due molecole, 1 mcg di darbepoetina alfa equivarrebbe a 200 U di epoetina; tale rapporto di conversione si ritiene che possa essere valido per dosi di epoetina fino a 7000-10000 U/settimana (Scott SD, *Pharmacotherapy* 2002).

Somministrazione di EPO

α Darbepoetin

- **si lega allo stesso recettore dell'EPO endogena e della rHuEPO esogena per esercitare il suo effetto biologico**
- **è biochimicamente differente dalla rHuEPO per un maggior contenuto di carboidrati, che ne riduce la velocità di clearance dall'organismo**
- **↑ dell'emivita plasmatica di 2-3 volte → < frequenza di somministrazione rispetto a rHuEPO**

[Egrie 1997, Macdougall 2001](#)

Somministrazione di EPO

Posologia

Raccomandazioni B, C

- ✓ Posologia individuale, notevole variabilità (C)
- ✓ Iniziare la terapia appena **Hb < 11 g/dl** (C)

4000-10000 UI/sett rHuEpo		20-50 mcg/sett α Darbepoetin
------------------------------	---	--

- ✓ Target Hb 11-12 g/dl (B)

Dr.ssa Ricciardi - S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

La posologia della terapia con EPO presenta una notevole variabilità individuale, per cui non esistono dei parametri che possano aiutare ad individuare la posologia da utilizzare. Inoltre la dose necessaria di EPO varia in rapporto all'obiettivo di Hb da raggiungere, allo stato marziale del paziente, alla via e al ritmo di somministrazione di EPO. Poiché la correzione dell'anemia si ottiene con ogni combinazione di dose-via-ritmo di somministrazione con un'ampia finestra terapeutica, la somministrazione migliore è quella che permette di raggiungere il target emoglobinico con la minore dose (*Besarab A et al, Henrich WL, Ed. Principles and practice of dialysis 2° edn, Williams & Wilkins, 1999; Locatelli F et al, Kidney Int 2001*). Generalmente, la terapia con EPO andrebbe iniziata per valori di Hb inferiori a 11 g/dl, avendo prima escluso altre possibili cause di anemizzazione. Nella maggior parte dei pazienti con anemia lieve-moderata (Hb 8-10 g/dl) si raggiunge il target di Hb di 11-12 g/dl in 2 mesi con dosi di 4000-10000 U/settimana di epoetina, ovvero 20-50 mcg/settimana di darbepoetin alfa.

La abitudine di esprimere la posologia di EPO in base al peso corporeo nell'adulto non è consigliata perché priva di valore clinico; essa infatti viene semplicemente mutuata dalla letteratura dove è usata per la valutazione statistica dei dati.

Somministrazione di EPO

Posologia standard di mantenimento

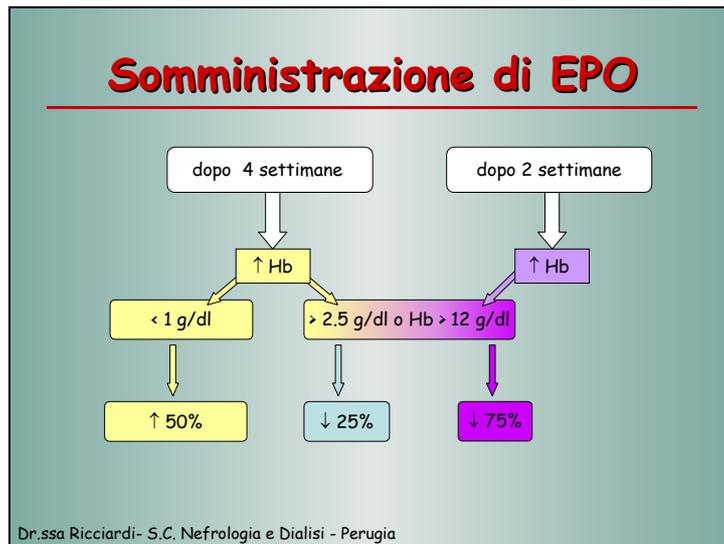
Epoetina 1000-30 000 UI/sett
 α Darbepoetin 5-150 mcg/sett



Hb 11-12 g/dl in 90-95% pz con IRC

Dr.ssa Ricciardi - S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

La posologia di EPO necessaria nella fase di mantenimento è inferiore rispetto a quella usata nelle fase iniziale di correzione dell'anemia. La dose standard tra 1000 e 30000 U/settimana (5-150 mcg/settimana) permette di raggiungere il target emoglobinico di 11-12 g/dl nel 90-95% dei pazienti con anemia da insufficienza renale cronica (Valderrabano F et al, *Nephrol Dial Transplant* 2003, Eschbach JW et al, *Ann Intern Med* 1989, K-DOQI 2000, *Am J Kidney Dis* 2001). Nei pazienti in emodialisi la dose mediana è di circa 6000-8000 U/settimana (Eschbach JW et al, *Ann Intern Med* 1989, K-DOQI 2000, *Am J Kidney Dis* 2001). Ovviamente la posologia standard è valida in presenza di uno stato marziale ottimale sia durante la fase di induzione della risposta che durante la fase di mantenimento.



Non sono stati eseguiti studi clinici controllati che abbiano verificato la validità delle indicazioni di titolazione della dose di EPO fornite dalle schede tecniche. Come orientamento generale, le linee guida SIN consigliano:

di aumentare la dose del 50% se, dopo 4 settimane di terapia, si ha un aumento di Hb inferiore a 1 g/dl;
 di ridurre la posologia del 25% se, dopo 4 settimane di terapia, si ha un incremento di Hb > 2.5 g/dl

di ridurre la dose del 75% se, dopo 2 settimane di terapia, si osserva un aumento di Hb > 2.5 g/dl

o si raggiunge un valore di Hb superiore a 12 g/dl;

o si raggiunge un valore di Hb superiore a 12 g/dl.

Nephrol Dial Transplant 2003

Nephrol Dial Transplant 2001

Kidney Int 2001

Locatelli F et al,

Maccougall IC et al,

Locatelli F et al,

Somministrazione di EPO

Verifica dell'obiettivo Hb
Raccomandazioni C

- **Fase di induzione:** verificare Hb e reticolociti ogni 2 settimane
- **Fase di mantenimento:** verificare Hb e reticolociti ogni mese
- **Pz stabili:**
 - IRC: verifica ogni 2-3 mesi
 - dialisi: verifica ogni 2 mesi

Riposta ottimale dopo variazioni posologia:
↑ Hb di 0,5 g/dl/settimana= 2 g/dl/mese (DOQI 2000)

Dr.ssa Ricciardi - S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

Durante la fase di induzione della terapia con EPO, sono raccomandati controlli della concentrazione di Hb 1-2 volte al mese, mentre nella fase di mantenimento si ritiene sufficiente un controllo mensile. Oltre a monitorare il livello di emoglobina, è utile la periodica determinazione della conta reticulocitaria, poiché permette di rilevare l'eventuale comparsa di anemizzazione da anticorpi anti EPO, condizione caratterizzata proprio da una drastica riduzione dei reticolociti (riduzione Hb > 1 g/dL/settimana, conta reticulocitaria < 1%) (Eckardt KU et al, *Nephrol Dial Transplant* 2003).

Nei pazienti con una dose-risposta stabile possono essere sufficienti controlli ogni 2 mesi in dialisi ed ogni 2-3 mesi in terapia conservativa: infatti, in condizioni di stabilità, la concentrazione di Hb dipende dalla quota prodotta dal midollo e dalla sopravvivenza dei globuli rossi (circa 2-3 mesi).

Somministrazione di EPO

Vie di somministrazione

Raccomandazioni A, B

➤ Alfa EPO: e.v.		
➤ Beta EPO: e.v., s.c. (A)	→ dose:	s.c.<e.v.
➤ Darbepoetin alfa: e.v., s.c.(B)	→ dose:	e.v.=s.c.

Dr.ssa Ricciardi - S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

A partire dal Dicembre 2002 l'utilizzo di epoetina alfa per via sottocutanea è controindicato nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica. Tale restrizione è stata eseguita dal Ministero della Salute italiano, come da altri Governi nazionali europei, in conseguenza di precedenti segnalazioni di anticorpi anti-eritropoietina associati con il quadro clinico di Aplasia pura della serie rossa in pazienti con insufficienza renale cronica e trattati con epoetina (Casadevall N et al, *N Engl J Med*, 2002; Gershon SK et al, *N Engl J Med* 2002; Eckardt KU et al, *Nephrol Dial Transplant* 2003); tale regolamento non comprende il trattamento di altre condizioni di anemia.

Le vie di somministrazioni della terapia con epoetina possono essere così schematizzate:

endovenosa per alfa-epoetina,

endovenosa e sottocutanea per beta-epoetina e alfa darbepoetina.

Per quanto riguarda il dosaggio, la via s.c. permette un risparmio di circa il 15-30% per la beta-epoetina (Kaufman JS et al, *NEJM* 1998;

Tonelli M et al, *Kidney Int* 2003), mentre non esiste differenza di posologia tra la via s.c. e quella e.v. per l'alfa-darbepoetin (Macdougall IC, *Nephrol Dial Transplant* 2001).

Per quanto riguarda altre vie di somministrazione, quella intra-peritoneale richiede dosi maggiori rispetto alle vie e.v. e s.c. ed è pertanto non consigliata, mentre la via intra-muscolare non è ancora stata sfruttata.

Sezioni

- Valutazione dell'anemia
- Obiettivo di correzione dell'anemia
- Utilizzo del ferro
- Somministrazione dell'epoetina
- Inadeguata risposta all'epoetina
- Effetti collaterali della terapia con epoetina

Inadeguata risposta all'EPO

Raccomandazioni B, C

☞ Resistenza all'EPO: obiettivo di correzione dell'anemia non ottenuto con "posologia standard"

✓ Condizioni acute:
in previsione di eventi acuti anemizanti
↑ posologia EPO del 30 % (C)

✓ Condizioni croniche (B)

Dr.ssa Ricciardi - S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

INADEGUATA RISPOSTA ALL'EPOETINA

La risposta all'epoetina può essere variabile e dipendere anche da eventuali comorbidità del paziente (*Stivelman JC, Semin Nephrol 1989*); per cui in uno stesso Centro la percentuale di pazienti con risposta inadeguata può variare nel tempo, a parità di obiettivo di Hb e di modalità di somministrazione di epoetina e di ferro.

Speso non è ben chiaro il confine tra inadeguata risposta all'EPO e resistenza all'EPO, che sono così definite:

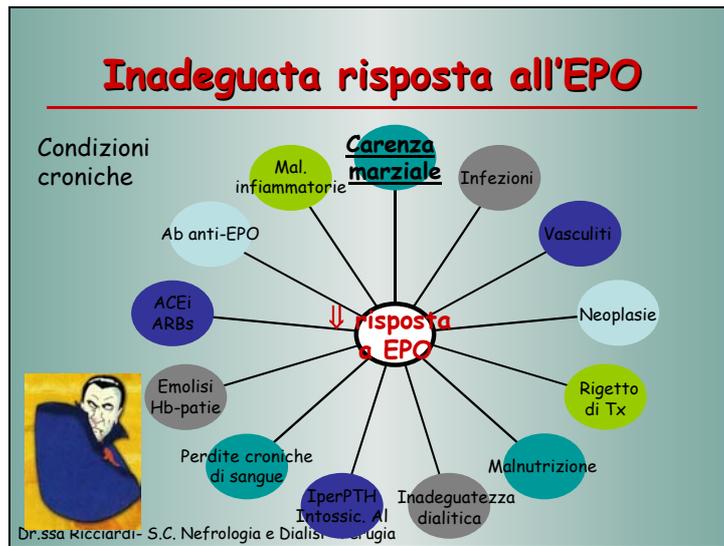
Inadeguata risposta all'epoetina: risposta ottenuta con aumento della posologia di epoetina;

Resistenza all'epoetina: quando non si riesce a raggiungere il livello desiderato di Hb somministrando la posologia standard di epoetina, ovvero la dose efficace nella maggior parte dei pazienti con la stessa forma di anemia.

La soglia di resistenza alla terapia con EPO dipende quindi sia dal target fissato di correzione dell'anemia che dalla percentuale desiderata di pazienti che raggiungono e mantengono l'obiettivo.

Un'inadeguata risposta all'epoetina può essere dovuta a condizioni acute e croniche.

Eventuali cause di anemizzazione acuta, in assenza di variazioni di posologia della terapia con EPO, possono essere: emorragie, alterazioni metaboliche tissutali da alterata perfusione, infezioni, stati flogistici. Se possibile, in previsione di eventuali condizioni acute anemizanti, si consiglia di aumentare la dose di EPO di circa il 30%.



La causa più comune di resistenza all'epoietina è la carenza di ferro, che è la prima cosa da verificare ed eventualmente da correggere. Successivamente, se lo stato marziale è adeguato ma vi è comunque un'inadeguata risposta a dosi ottimali di epoietina, è necessario ricercare e se possibile correggere altre cause:

Malattie infiammatorie (LES, artrite reumatoide, sclerodermia, amiloidosi, sarcoidosi, morbo di Crohn), **infezioni** (dell'accesso vascolare, peritoniti in CAPD, broncopneumopatie, diverticolosi intestinale...), **neoplasie** (solide attive, emopatie sistemiche): sono condizioni caratterizzate dalla produzione e dalla liberazione di citochine (TNF, IL-1) con attività inibitrice sull'eritropoiesi (Kuhn K et al, *Contrib Nephrol* 1988; Roodman Gd et al, *Adv Exp Med Biol* 1989; Panzetta G et al, *Giorn Ital Nefrol* 1998). Inoltre, è spesso associata una condizione di carenza funzionale di ferro (Beguin J et al, *Blood* 1993).

Vasculiti: poliarteriti, vasculiti renali, porpora di Schoenlein-Henoch.

Rigetto di trapianto.

Malnutrizione, carenze vitaminiche (vit. B 12, acido folico): vitamina B 12 ed acido folico sono essenziali per la sintesi di Hb e la loro carenza si associa generalmente a macrocitosi. Non vi sono evidenze che la terapia con EPO richieda supplementi con queste vitamine, anche se alcuni studi hanno dimostrato che l'assunzione di folati può migliorare la risposta all'EPO e che pazienti con livelli di folati nel range all'inizio della terapia possano poi sviluppare macrocitosi e resistenza in assenza di adeguati supplementi (Pronai W et al, *Nephron* 1995). Infine, nella valutazione di una macrocitosi si deve considerare che può anche essere osservata dopo epoietina (presenza in circolo di grandi reticolociti immaturi) e nel sovraccarico di ferro (Klemm A et al, *Clin Nephrol* 1994).

Dialisi inadeguata: è accettato che riduce l'eritropoiesi midollare e la sopravvivenza in circolo dei globuli rossi. Resta da verificare se diversi trattamenti extracorporei offrano vantaggi nella risposta all'EPO (Ifudu O et al, *N Engl J Med* 1996).

Iperparatiroidismo e intossicazione di alluminio: nelle forme più gravi di queste condizioni si può osservare resistenza all'epoietina. In particolare, il PTH può agire sia determinando la comparsa di osteite fibroso-cistica, dove si ha la sostituzione di elementi dell'eritrono con tessuto fibroso, sia con un effetto diretto di inibizione sulla sintesi di EPO endogena.

L'intossicazione da alluminio non è di per sé causa di resistenza ma può rallentare la risposta all'EPO (Rao DS et al, *N Engl J Med* 1993).

Perdite croniche di sangue: si associa generalmente a deficit marziale.

Emolisi, emoglobinopatie (alfa e beta talassemia, anemia falciforme): pazienti affetti da talassemia necessitano di dosi maggiori di EPO, nell'anemia falciforme è preferibile mirare ad un target inferiore di Hb (Hb<9 g/dl) per non aggravare le crisi emolitiche.

Utilizzo di **ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II**: è possibile che tali farmaci esercitino un'inibizione dell'eritropoiesi nell'uremico e quindi siano causa di una minore efficacia dell'epoietina; ma non tutti gli studi concordano sull'esistenza di questo effetto di ACE-i e ARB né sull'eventuale meccanismo d'azione (Albitar S et al, *Nephrol Dial Transplant* 1998, Le Meur Y et al, *Am J Kidney Dis* 2001, Abu-Alfa AK et al, *Nephrol Dial Transplant* 1997). Non è quindi giustificato non utilizzare questi farmaci a livello clinico, rinunciando alla loro azione cardioprotettiva e, nei pazienti in terapia conservativa, nefroprotettiva, per una loro potenziale lieve inibizione dell'eritropoiesi.

Formazione di **anticorpi anti-eritropoietina**.

Inadeguata risposta all'EPO

APLASIA PURA DELLA SERIE ROSSA

- Dopo 4-60 mesi (media 7 mesi) dall'inizio del trattamento con EPO
- Anemia grave e rapida (> 1 g/dl/sett)
- Drastica \downarrow conta reticolocitaria
- Rapido \uparrow TSAT e ferritina
- Aspirato midollare: scomparsa degli eritroblasti ($<5\%$)
- Ricerca Ab antiEPO

Eckardt et al., NDT 2003

Dr.ssa Ricciardi- S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

Se si verifica resistenza alla terapia con EPO, una volta escluse le altre condizioni acute e croniche di inadeguata risposta all'EPO, va indagata l'eventuale presenza di aplasia pura della serie rossa (PRCA), che è una condizione rara caratterizzata da anemia grave con necessità di emotrasfusione associata alla produzione di anticorpi anti-eritropoietina. La diagnosi va sospettata quando si osserva un'aumentata resistenza all'azione dell'EPO, con rapida anemizzazione (>1 g/dL/settimana), *diminuzione progressiva dei reticolociti* ($<1\%$), associate a un rapido aumento di TSAT e ferritina, in assenza di variazioni di leucociti e piastrine. La diagnosi potrà essere confermata con l'aspirato midollare, il quale mostra la quasi completa assenza degli eritroblasti ($<5\%$, con blocco della maturazione), e con la dimostrazione di anticorpi anti-eritropoietina (Eckardt KU et al, *Nephrol Dial Transplant* 2003). La determinazione degli anticorpi anti-EPO va eseguita solo dopo la conferma della diagnosi con l'aspirato midollare. L'incertezza sulla efficienza diagnostica del dosaggio degli anticorpi e l'estrema rarità dei casi rendono improponibile la ricerca sistematica di anticorpi anti-EPO in tutti i pazienti trattati (Eckardt KU et al, *Nephrol Dial Transplant* 2003). In caso di diagnosi confermata si consiglia di prendere in considerazione l'indicazione a terapie mirate (terapia immunodepressiva, trapianto renale).

Inadeguata risposta all'EPO

Trasfusione di sangue nel pz uremico

Raccomandazione C

Indicazioni:

1. anemia acuta, grave e sintomatica
2. resistenza all'EPO
3. PRCA



Dr.ssa Ricciardi- S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

Le indicazioni alle emotrasfusioni nei pazienti con IRC sono:

anemia acuta, grave e sintomatica,
resistenza all'EPO, in particolare nella PRCA.

La necessità delle trasfusioni è diminuita dopo l'introduzione dell'epoetina. Le emotrasfusioni andrebbero limitate ai casi di emorragia acuta ed ai casi di mancata correzione dell'anemia cronica per resistenza all'epoetina (*Audet AM et al, Ann Intern Med 1992*). Si raccomanda inoltre l'adozione di norme per ridurre il rischio di sensibilizzazione (ad es. emazie filtrate) nei pazienti candidati al trapianto.

Sezioni

- Valutazione dell'anemia
- Obiettivo di correzione dell'anemia
- Utilizzo del ferro
- Somministrazione dell'epoetina
- Inadeguata risposta all'epoetina
- Effetti collaterali della terapia con epoetina

Effetti collaterali della terapia con epoetina

- Progressione dell'IRC 🖱️
- Ipertensione arteriosa sistemica 🖱️ Controllare PA
- Convulsioni 🖱️ Non è c.i. in caso di anamnesi pos. per convulsioni
Encefalopatia ipertensiva
- Trombosi accesso vascolare 🖱️ Sorveglianza
accesso vascolare, protesi
- Dose eparina 🖱️
- Ridotta adeguatezza dialitica 🖱️ •↑ introito alimentare
•se Ht > 40%
- PRCA
- Altri: < accuratezza diagnostica
CEA, αFP

Dr.ssa Ricciardi- S.C. Nefrologia e Dialisi - Perugia

EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA CON EPO

Gli effetti collaterali della terapia con epoetina riportati nei primi studi clinici non sono stati successivamente dimostrati in modo chiaro e definitivo.

Progressione dell'IRC: La correzione dell'anemia con EPO non accelera la progressione dell'insufficienza renale cronica (Bellizzi V et al, *Nephrol Dial Transplant* 1998; Albertazzi A et al, *J Artif Organs* 1998; Furuland H et al, *Nephrol Dial Transplant* 2003).

Ipertensione arteriosa sistemica: circa il 20-30% dei pazienti affetti da IRC trattati con EPO sviluppano ipertensione o necessitano di un aumento della posologia della terapia antiipertensiva (K-DOQI 2000, Am J Kidney Dis 2001). Si consiglia di:

controllare spesso la pressione arteriosa all'inizio del trattamento con EPO,

iniziare il trattamento o adeguare la posologia dei farmaci antiipertensivi,

ridurre la dose di EPO in caso di aumento della pressione arteriosa associata a una correzione troppo rapida dell'anemia,

interrompere la terapia con EPO in caso di ipertensione refrattaria ad adeguato trattamento farmacologico o comparsa di encefalopatia ipertensiva.

Convulsioni: studi recenti hanno riportato un tasso di incidenza di convulsioni nei pazienti emodializzati trattati con EPO pari al 3%, contro una frequenza del 5% nei pazienti non

trattati con EPO (Laupacis A, *Semin Nephrol*, 1990). Il rischio di convulsioni potrebbe essere limitato ai pazienti che sviluppano encefalopatia ipertensiva. La somministrazione di EPO non è controindicata nei pazienti con una storia pregressa di convulsioni.

Trombosi accesso vascolari: non ci sono studi che abbiano dimostrato un aumentato rischio di trombosi dell'accesso vascolare, particolarmente delle fistole artero-venose, nei pazienti in terapia con EPO; ed inoltre nella maggior parte degli studi i pazienti di controllo non erano adeguati. Tuttavia in uno studio randomizzato controllato l'incidenza di trombosi degli accessi vascolari protesici è risultata maggiore nei pazienti con normale Ht (42%) rispetto a quelli con Ht più basso (30%) (Besarab A et al, *N Engl J Med* 1998). Quindi le linee guida SIN ritengono prudente aumentare la sorveglianza dell'accesso vascolare, fistola artero-venosa o protesi sintetica, nei pazienti in emodialisi in trattamento con EPO, soprattutto nei casi a maggiore rischio per esaurimento del patrimonio vascolare, ipotensione ed eccessiva disidratazione intradialitica.

Dose di eparina: i pazienti emodializzati trattati con EPO non richiedono generalmente più eparina, tuttavia è prudente valutare l'opportunità di un aumento della dose.

Ridotta adeguatezza dialitica: si consiglia di adeguare la dose dialitica agli aumentati apporti alimentari che possono seguire la correzione dell'anemia od eventualmente alla riduzione dell'efficienza, se dovesse verificarsi, in presenza di Hb elevata.

Aplasia pura della serie rossa.

Altri effetti: l'accuratezza diagnostica dei marker discariocineticici CEA ed alfaFP può essere ridotta nei pazienti in emodialisi in trattamento con EPO, che può infatti stimolare la produzione cellulare ed il rilascio di questi markers (Bellizzi V et al, *J Lab Clin Med* 1997).