

## **RELAZIONE IN MERITO ALLA RICHIESTA DI “ DOCUMENTAZIONE RELATIVA AL DECRETO 15/2009”**

In merito alla scelta terapeutica delle diverse eritropietine in commercio per il trattamento dell'anemia grave dei pazienti in dialisi presso questo centro, i criteri seguiti sono quelli di continuare l'eventuale terapia già in corso, spesso anche prima dell'inizio del trattamento sostitutivo, in pazienti con valori di emoglobina stabili.

Il cambio di una prescrizione precedente è legato esclusivamente alla inefficacia terapeutica, dopo una valutazione dei parametri che possono determinare l'inefficacia del farmaco, qualunque sia l'ESA prescritto, condizione indispensabile per seguire ogni principio di farmaco-economia. Dunque si presta attenzione alla somministrazione di ferro che è indispensabile per una ottimale terapia con l'Eritropoietina in generale. Naturalmente vanno presi in considerazione anche alcuni parametri di natura fisica e clinica: i parametri ematochimici di partenza, l'età anagrafica del paziente, la sua attività lavorativa e/o fisica, la storia anamnestica, la sua patologia renale responsabile dell'IRC e le altre patologie concomitanti che possono mantenere il paziente in uno stato di infiammazione cronica che tende ad inibire o a ridurre la risposta eritropoietica.

Ai pazienti nuovi entrati che necessitano di terapia con eritropoietina si prescrive il biosimilare secondo le indicazioni previste.

Tali considerazioni si evincono anche dal protocollo terapeutico da noi applicato e che deriva dalle Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia. Il regolamento prescrittivo è parte integrante del protocollo per l'accreditamento regionale del Centro, presentato ed approvato in fase di verifica da parte dell'ASL, ed è quello che prevede un'attività ambulatoriale ad accesso diretto per la presa in carico del paziente affetto da insufficienza renale cronica che necessita di trattamento sostitutivo e di un piano farmacologico per la correzione dell'anemia, dell'iperparatiroidismo e dell'iperfosforemia e di cui si invia copia di estratto in allegato.

La prescrizione dei farmaci necessari avviene attualmente sia con moduli cartacei (L.I.T.) che per via telematica, sul portale dell'ASL CE, come stabilito dal Servizio Controllo Interno di Gestione e Sistema Informativo ASL CE.

Anche per i farmaci utilizzati per il trattamento dell'iperparatiroidismo, cioè delle alterazioni del metabolismo calcio-fosforo ci atteniamo ad un protocollo derivato dalle Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia e che è stato da noi aggiornato sulla base dell'utilizzo di farmaci di recente immissione nel prontuario terapeutico (cinacalcet e paracalcitolo).

I dati relativi alle prescrizioni di farmaci fornitici dalla ASL possiamo estrapolarli dalla cartella informatizzata dei pazienti presente nel nostro centro, ma anche da un registro paziente separato che consente di avere un rapido riscontro dei farmaci utilizzati, posologia utilizzata e durata del trattamento

Il Direttore sanitario

Dott.ssa Pina Cuccurullo

# Cedial. Protocollo Interno. Metabolismo Ca-P in dialisi

## **Trattamento delle anomalie del metabolismo Calcio-Fosforo (Ca-P) nel paziente con insufficienza renale cronica (IRC) in fase dialitica.**

**Basato sulle indicazioni di articoli pubblicati nel 2010 dal giornale elettronico educativo della American Society of Nephrology (Uptodate) [1, 2]**

### **Prémesse.**

In corso di IRC il metabolismo Ca-P è profondamente alterato e tende a causare iperparatiroidismo (iperPTH).

I principali fattori responsabili sono 3:

1. IPERFOSFOREMIA
2. RIDOTTI LIVELLI DI 1,25-DIIDROSSIVITAMINA D (1,25OHD3)
3. IPOCALCEMIA

#### **a. Iperfosforemia.**

##### *i. Cause:*

1. Ridotta escrezione renale del fosforo, da ridotta filtrazione glomerulare;

##### *ii. Conseguenze*

1. Stimolo diretto alla secrezione del PTH
2. Tendenza a reagire il calcio circolante
  - a. L'eccesso di fosforo nel sangue favorisce la formazione di complessi insolubili di fosfato di calcio che:
    - i. precipitano nei tessuti molli (vascolari e non)
    - ii. concorrono (insieme alla carenza di vit D attiva) all'ipocalcemia
    - iii. l'ipocalcemia stimola la secrezione di PTH
3. Inibisce la sintesi di 1,25OHD3 contribuendo alla sua carenza.  
*Pertanto, l'iperfosforemia favorisce l'iperPTH attraverso la stimolazione diretta ed indiretta (attraverso l'ipocalcemia) e la mancata inibizione causata dalla carenza di vit D attiva*

##### *Meccanismi "compensatori":*

1. La già menzionata inibizione della sintesi di 1,25OHD3 rappresenta un meccanismo di compenso in quanto riduce l'assorbimento intestinale del fosforo alimentare, anche se indirettamente favorisce l'osteodistrofia, per la concomitante riduzione dell'assorbimento del calcio alimentare e per la mancata inibizione della sintesi di PTH
2. Stimolo alla secrezione del FGF23 (vedi dopo) che riduce il riassorbimento renale del fosforo e, quindi, ne aumenta l'escrezione
3. Stimolo diretto alla secrezione del PTH, che ha azione fosfaturica (compensatoria)

#### **b. Ridotta idrossilazione renale della 25OHD3 per formare la forma più attiva 1,25OHD3.**

La produzione di 1,25OHD3 inizia generalmente a ridursi significativamente quando il GFR scende al di sotto di 40 ml/min [3] ed i livelli divengono estremamente bassi nella fase dialitica della IRC

- i. Le cause della ridotta produzione di 1,25 OHD3 sono:

## CONSEGUENZE CLINICHE

Qualora non si correggano le anomalie fisiologiche del metabolismo Ca-P conseguenti alla IRC si potranno verificare

- un insieme di alterazioni metaboliche denominate nel loro insieme osteodistrofia renale e che sono rappresentate da:
  1. Osteite Fibroso-Cistica: aumentato turnover osseo e difettosa mineralizzazione
    - a. Generalmente asintomatico
    - b. Dolori ossei in una minoranza di pazienti
    - c. Aumentato rischio di fratture
  2. Malattia Adinamica dell'osso: bassa attività osteoblastica ed osteoclastica, con ridotta formazione dell'osso. E' prevalentemente iatrogena, da eccessiva soppressione del PTH. Essa si associa a:
    - a. bassi livelli di PTH sierico
    - b. talvolta livelli elevati di Calcemia
    - c. aumentato rischio di fratture e calcificazioni
  3. Osteomalacia:  
E' spesso sintomatica:
    - a. Dolori ossei, anche forti
    - b. Miopatia
  4. Osteodistrofia Mista: presenza di più delle suddette alterazioni nello stesso paziente (ad es. osteite fibrocistica + osteomalacia; o, anche, osteite fibrocistica+osso adinamico)
- Indipendentemente dall'osteodistrofia uremica, l'iperPTH secondario, si associa ad aumentato rischio di morte cardiovascolare. Infatti:
  - Iperfosforemia, ipocalcemia, ipercalcemia e iperPTH favoriscono la aterosclerosi accelerata, calcificazioni arteriose ed eventi cardiovascolari anche mortali;
  - Tuttavia, alla aumentata presenza di calcificazioni vascolari contribuiscono, spesso cause iatrogene, come l'impiego di dosi elevate di chelanti del fosforo contenenti calcio e vitamina D [4].

## AGENTI FARMACOLOGICI DISPONIBILI

La terapia attuale include la somministrazione di uno o più dei seguenti tipi di farmaci.

- **Chelanti del fosforo**
  - Contenenti calcio
  - Non contenenti calcio
- **Analoghi della vitamina D**
- **Calciomimetico**

Nonostante l'assenza di linee guida chiare sull'argomento, nel programmare la terapia è importante tener conto di due considerazioni generali:

1. Un approccio terapeutico basato principalmente su:
  - a. **elevati dosaggi** chelanti del fosforo a base di calcio e/o
  - b. di analoghi della vitamina D**può associarsi con un maggior rischio di eventi negativi**, in primis calcificazioni arteriose, particolarmente gravi se a carico delle coronarie;
2. Un approccio terapeutico basato preferibilmente su:
  - a. Chelanti del fosforo non contenenti calcio e/o
  - b. Calciomimeticida soli o in combinazione con **bassi dosaggi** di chelanti calcio e analoghi della vit D è **potenzialmente preferibile**

## Chelanti non contenenti calcio

### Sevelamer.

- Esistono 2 formulazioni: idrocloreto (Renagel) e carbonato (Renvela);
- Sono polimeri cationici non-assorbibili che non contengono calcio o alluminio e legano il fosforo attraverso uno scambio ionico;
- Il sevelamer carbonato non riduce la bicarbonatemia, per cui probabilmente diverrà la formulazione preferibile
- Un notevole numero di studi hanno testato l'efficacia del Sevelamer nel ridurre la fosforemia. Il dosaggio attuale è di 3 volte al giorno; un recente studio, tuttavia, ha dimostrato che anche la monosomministrazione giornaliera al pasto principale sia altrettanto efficace. Se confermata, questa possibilità potrebbe aumentare molto la compliance dei pazienti alla terapia; [6]
 

*(BACKGROUND: Patients with renal failure require complex regimens of renal replacement therapies and medications, including ingestion of phosphate-binding agents 3 times daily. Previous studies suggested that sevelamer may provide extended phosphate binding and be effective with once-daily dosing, thus simplifying the phosphate-binder regimen. METHODS: Twenty-four patients were enrolled in this study, 21 of whom were randomly assigned to sevelamer administration at their previously prescribed dose, either once daily with the largest meal or thrice daily with meals, with crossover to the other regimen after 4 weeks. Eighteen patients completed both treatment periods. The primary efficacy measure for which the study was powered is comparison of the effect of once-daily versus standard thrice-daily sevelamer dosing on serum phosphorus level control, determined by using equivalence testing. Secondary efficacy measures are the effects of the 2 regimens on serum calcium level corrected for albumin level, calcium x phosphorus product, albumin, intact parathyroid hormone, total, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, and non-high-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride levels. RESULTS: Once-daily sevelamer was as effective as thrice-daily dosing of sevelamer in controlling serum phosphorus, calcium, calcium x phosphorus product, serum albumin, and serum lipid levels. Bioequivalence was not shown for intact parathyroid hormone, likely because of high variability. Mean serum phosphorus levels were 4.6 +/- 0.3 mg/dL (1.49 +/- 0.10 mmol/L) during thrice-daily dosing and 5.0 +/- 0.3 mg/dL (1.61 +/- 0.10 mmol/L) during once-daily dosing. The average prescribed dose of sevelamer during both treatment regimens was 6.7 +/- 2.4 g. Routine laboratory measures were similar in the 2 groups. Both regimens were well-tolerated. CONCLUSION: Despite concerted patient-directed educational efforts, phosphorus level control in patients with renal failure is suboptimal and contributes to increased mortality risk. Once-daily sevelamer could simplify these regimens and encourage medication compliance, perhaps improving hyperphosphatemia management).*
- Mortalità: nessuna reale differenza tra chelanti con o senza calcio:
  - a. Meta-analisi su 5 studi (2429 pts): rischio simile di mortalità tra sevelamer e sali calcici [7]
  - b. DCOR study. A 3 anni nessuna differenza tra sevelamer e chelanti calcici; una analisi secondaria sugli stessi dati, tuttavia, riportava una minore morbilità col sevelamer [8, 9]
- Progressione calcificazioni vascolari:
  - a. Risultati contrastanti;
  - b. Due studi, "Treat-to-goal" e Rind hanno trovato minore progressione;
  - c. un terzo, il CARE-2, più recente, no [10, 11]
- Effetti sull'istologia dell'osso:
  - Non sembrano esserci differenze sull'istologia dell'osso tra i pazienti trattati con chelanti calcici e/o sevelamer.
  - Qualche studio ha, anzi, riportato un miglioramento con i chelanti calcici

Sulla base di questi dati, l'impiego del sevelamer rispetto ai chelanti del calcio va deciso tenendo conto di

- costi,
- efficacia, in relazione anche alle limitazioni di dosaggio suggerite per il carbonato di calcio, che non consentono di superare i 1500 mg/die di calcio elementare al giorno;
- tipologia del paziente:
  - preferire il chelante non calcico in caso di presenza o di alto rischio di calcificazioni vascolari

3. Conclusioni: **da evitare**, in ogni caso non superare poche settimane di terapia

### Efficacia della dialisi

1. La dialisi standard non rimuove sufficienti quantità di fosforo (non più di 900 mg per seduta) perché il flusso dal compartimento extra- a quello intracellulare è lento e la dialisi dura solo 4 ore; in pratica, nelle 4 ore standard il fosforo non fa in tempo a fuoriuscire dalle cellule per rendersi disponibile per l'eliminazione dal sangue;
2. La dialisi ad alta efficienza non migliora significativamente l'efficacia;
3. Un buon controllo dialitico della fosforemia può essere ottenuto solo con dialisi particolarmente lunghe, tipo la dialisi notturna

### Concentrazione consigliabile di Calcio nel liquido di dialisi

1. Le linee guida KDOQI raccomandano una concentrazione standard di 1,25 mmol/l (ovvero 2,5 mEq/L). Con questa concentrazione non vi è alcun flusso di calcio verso il paziente;
2. Una concentrazione più elevata (1,5 – 1,75 mmol/L) è molto più alta di quella plasmatica ed induce un bilancio positivo di calcio
3. Il suggerimento è quello di usare una concentrazione di 1,25 mmol/L e di non superare gli 1,5 mmol/L.

### Vitamina D e analoghi attivi

#### Ergocalciferolo (vit D "nutrizionale")

1. La prevalenza di carenza di Vit D nutrizionale (< 30 ng/ml) è altissima in dialisi (più che nella popolazione generale)
2. Tuttavia, non vi sono ancora studi che dimostrino effetti benefici della supplementazione con vit D nutrizionale (Dbase) in dialisi
3. D'altra parte, non sono stati neanche riportati effetti tossici con la somministrazione di Vit D nutrizionale in dialisi
4. Pertanto, allo stato attuale non è consigliabile, né sconsigliabile procedere con la supplementazione; sono necessari studi a lungo termine per stabilirne l'utilità

### Analoghi attivi (alfacalcidiolo, calcitriolo, paracalcitolo ed altri non disponibili in Italia)

#### Probabili vantaggi:

- La vit D attiva riduce i livelli di PTH
- La prevenzione dell'iperPTH è più efficace del suo trattamento sulla morbilità e mortalità (in altri termini: prevenire l'iperPTH)
- L'impiego di alfacalcidiolo vs placebo riduce la mortalità
- Vi è una correlazione inversa tra livelli ematici di 25-OHD3 ed 1.25 OHD3 e mortalità;
- In una recente meta-analisi su 3667 pazienti gli analoghi attivi della vit D apparivano efficaci nel migliorare alcuni outcomes clinicamente poco rilevanti, ma non la mortalità o il rischio di fratture

#### Rischi

- Aumentato assorbimento intestinale di calcio e di fosforo con conseguente
  - Iperfosforemia
  - Ipercalcemia
- Aumento del prodotto Ca x P
- Gli analoghi (**TUTTI**) **ad alte dosi** favoriscono le calcificazioni vascolari
- Nonostante i nuovi analoghi della vit D dovrebbero essere in grado di ridurre il rischio di ipercalcemia e iperfosforemia, i trials clinici non hanno dimostrato

## Dose

- La dose ottimale dei vari analoghi della vitamina D non è stata ancora stabilita, e dipende anche dall'impiego contemporaneo di calcio mimetico, dal dosaggio di eventuali chelanti calcici del fosforo, e dalla potenza e selettività dell'analogo-vitD stesso;
- L'approccio è ancor oggi empirico: si somministrano dosi via via crescenti di vit D insieme ai chelanti del fosforo per raggiungere livelli di PTH tra 150 e 300, limitando comunque l'impiego dei chelanti calcici a 1500 mg/die di calcio elementare;
- Questo tipo di approccio è spesso efficace nel ridurre il PTH, ma a spese di un cattivo controllo della fosforemia e della calcemia, il che vanifica i risultati raggiunti;
- L'impiego di alte dosi di vit D è stato ora reso meno necessario dalla disponibilità dei calcio mimetici;
- Dosi più basse o "fisiologiche" di vit D possono raggiungere lo stesso effetto sul PTH con minore probabilità di indurre iperfosforemia ed ipercalcemia, come dimostrato da un recente studio [10]
- Equivalenza dosaggi tra calcitriolo e paracalcitolo

DOSE "FISIOLOGICA"	CALCITRIOLO	PARACALCITOLO
	0.25-0.5 µg/x seduta dialitica	1-2 µ x seduta dialitica
ALTO DOSAGGIO		
	1.5 µg x seduta	3 µg x seduta

## Via di somministrazione

- Studi iniziali non-controllati avevano riportato che la via endovenosa ad alte dosi (1 µg/ev calcitriolo a fine dialisi) fosse più efficace e meglio tollerata della somministrazione orale;
- Studi successivi hanno dimostrato che l'efficacia e la tollerabilità delle due forme di terapia era invece sovrapponibile
- **Conclusioni:**  
non vi sono differenze che facciano preferire la bolo terapia endovenosa rispetto alla terapia per os a dosaggi fisiologici

## Controindicazioni

- Non somministrare analoghi della vit D a pazienti con:
  1. Fosforemia < 5.5 mg/dl
  2. Calcemia < 9.5 mg/dl
  3. PTH < 150 ng/ml
  4. Valutare anche il turnover osseo (es., con fosfatasi alcalina specifica dell'osso e/o osteocalcina)
    - Sono stati descritti casi di osteopatia adinamica anche in pazienti con valori adeguati di PTH, ma in terapia con calcitriolo intermittente [17], il che suggerisce che in alcuni pazienti il calcitriolo possa sopprimere la formazione dell'osso indipendentemente dalla presenza di bassi valori di PTH, attraverso uno stimolo dell'attività osteoblastica

una particolare attenzione (frequenti controlli della calcemia) è necessaria nei pazienti con storia di convulsioni e/o prolungamenti ECGrafici del tratto QT

2. Nausea e vomito

- a Può essere limitato dall'assunzione di cibo
- b Spesso si risolve nel tempo



## • Approccio terapeutico pratico

Lo scopo della terapia è quello di raggiungere gli obiettivi descritti in precedenza; un corretto approccio terapeutico implica la necessità di:

1. Riportare la fosforemia nel range di normalità;
2. Evitare un carico eccessivo di calcio
3. Prescrivere un calcimimetico ai pazienti con PTH elevato
4. Evitare di somministrare analoghi della vitamina D a dosaggi elevati
5. Ridurre la dose di vit D in pazienti con PTH al di sotto di 100 ng/ml
6. Prevenire la progressione dell'iperparatiroidismo

Questo approccio terapeutico si basa sulle opinioni pubblicate nel 2010 sul programma educazione della American Society of Nephrology ed allegato al presente documento. Esso si basa su una strategia terapeutica tesa ad enfatizzare la possibilità di ridurre la mortalità e la morbilità del paziente in dialisi con un regime che normalizzi la fosforemia e controlli i livelli di PTH pur limitando carichi di calcio e la somministrazione di alte dosi di vit D attiva.

### 1. PRIMA FASE

- 1) Ridurre l'introito dietetico di fosforo a circa 900 mg/die, riducendo
  - a. Prodotti caseari
  - b. Legumi
  - c. Cereali
  - d. Molti prodotti conservati
  - e. Coca Cola
- 2) Terapia

### 2. SECONDA fase

Impiego dei chelanti.

Calcemia	Fosforemia	Chelante preferibile
< 9.5	< 5.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbonato di calcio, meno di 1500 mg di calcio elementare/die</li> <li>• Carbonato di Calcio, meno di 1000 mg di calcio elementare, in caso di concomitante terapia con vit D</li> </ul>
>9.5	<5.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nessun chelante, oppure, nei pazienti con calcificazioni vascolari, sevelamer o lantano</li> </ul>
>5.5	>9.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sevelamer o lantano</li> </ul>
<9.5	>5.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbonato di calcio, meno di 1500 mg di calcio elementare/die</li> <li>• Se il fosforo rimane &gt; 5.5, Sevelamer o lantano</li> </ul>

### 3. TERZA Fase

Dopo aver prescritto la dose ottimale di chelanti, valutare se la terapia con chelanti sia sufficiente o sia necessario aggiungere un calcio mimetico o analoghi della vit D:

1. Cronin, R.Q., LD; Berns, LD; Post, TW (2010) *Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease*. UptoDate **Volume**,
2. Quarles, L.C., RE (2010) *Management of secondary hyperparathyroidism and mineral metabolism abnormalities in dialysis patients*. Uptodate **Volume**,
3. Levin, A., et al., *Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease*. *Kidney Int*, 2007. **71**(1): p. 31-8.
4. *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(113): p. S1-130.
5. Navaneethan, S.D., et al., *Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials*. *Am J Kidney Dis*, 2009. **54**(4): p. 619-37.
6. Fischer, D., et al., *Results of a randomized crossover study comparing once-daily and thrice-daily sevelamer dosing*. *Am J Kidney Dis*, 2006. **48**(3): p. 437-44.
7. Tonelli, M., et al., *Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2007. **22**(10): p. 2856-66.
8. Shaheen, F.A., et al., *Efficacy and safety of sevelamer. Comparison with calcium carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients*. *Saudi Med J*, 2004. **25**(6): p. 785-91.
9. St Peter, W.L., et al., *A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data*. *Am J Kidney Dis*, 2008. **51**(3): p. 445-54.
10. Chertow, G.M., et al., *Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. **19**(6): p. 1489-96.
11. Qunibi, W., et al., *A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study*. *Am J Kidney Dis*, 2008. **51**(6): p. 952-65.
12. Indridason, O.S. and L.D. Quarles, *Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients*. *Durham Renal Osteodystrophy Study Group*. *Kidney Int*, 2000. **57**(1): p. 282-92.
13. Martin, K.J., et al., *19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis*. *J Am Soc Nephrol*, 1998. **9**(8): p. 1427-32.
14. Mazess, R.B. and L. Flangovan, *A review of intravenous versus oral vitamin D hormone therapy in hemodialysis patients*. *Clin Nephrol*, 2003. **59**(5): p. 319-25.
15. Sprague, S.M., et al., *Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism*. *Kidney Int*, 2003. **63**(4): p. 1483-90.
16. Cunningham, J. and D. Zehnder, *New Vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms*. *Kidney Int*.
17. Goodman, W.G., et al., *Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy*. *Kidney Int*, 1994. **46**(4): p. 1160-6.
18. Kalantar-Zadeh, K., et al., *Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals*. *Kidney Int Suppl*, (117): p. S10-21.

## TERAPIA DELL'ANEMIA NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

### ANEMIA

Riduzione del 2 % della concentrazione normale di Hb per età e sesso, ovvero quando Hb < 12 g / dl nei maschi adulti e nelle donne in menopausa.

L'**ematocrito (Ht)** è una misura indiretta ; viene calcolato dalla concentrazione di Hb (Tt % = 3 x Hb g / dl).

Viene considerata ottimale la correzione dell'anemia secondaria a IRC mantenendo i valori di Hb nell'intervallo 11 – 12 g / dl (Ht = 33 – 36 %).

Sconsigliato superare Hb > 12 g / dl nei pazienti con patologia cardio-vascolare:

- portatore di protesi vascolare (utile contro Hb post-dialisi)
- diabete mellito con protesi cardiovascolare
- patologia polmonare condizionante ipossiemia
- ancmia falciforme in forma omozigote (Hb ottimale tra 7 e 9 g / dl)

Indagini di base prima dell'inizio della terapia con EPO:

Hb Indici eritrocitari (MCV MCH MCHC) Conta dei reticulociti Metabolismo del ferro Proteina C Reattiva nella fase di induzione della terapia con eritropoietina (EPO) per ogni aumento atteso di 1 g / dl di Hb sono necessari 150 mg di ferro. Nella fase di mantenimento della terapia con EPO il fabbisogno può essere minore (riutilizzo del ferro globuli rossi).

Nell'uremico le perdite gastroenteriche sono di 1 – 2 mg / die.

Nei trattamenti extracorporei si possono calcolare ulteriori perdite di 2 – 3 mg / die.

Iniziare la terapia con EPO dopo che TSAT 20 % e Ferritina 100 g / L.

Non superare stabilmente TSAT > 50 % e ferritina > 500 g / L

Prima di considerare un paziente resistente alla terapia con EPO dovrebbero essere raggiunti livelli di TSAT = 30 – 40 % e di Ferritina = 300 – 400 g / L.

### FERRO

**Somministrare 150 mg / settimana nella fase di induzione della terapia con EPO.**

**Somministrare 50 – 60 mg / settimana nelle fasi di mantenimento.**

Non superare 30 – 60 mg / dose con prodotti a base di Sali a basso peso molecolare (ferro gluconato -- Ferlixit 62,5 mg), riservando dosi maggiori ai pazienti con transferrina > 170 mg / dl.

Diluire il prodotto in soluzione fisiologica ottenendo una concentrazione finale 1 mg / ml.

Infondere lentamente la preparazione diluita e velocità < 2 mg / min.

Determinare TSAT e ferritina e se possibile la percentuale di critroci ipocromici (HRC).

Raggiungere e mantenere livelli di TSAT > 20% e ferritina > 100 micro / L prima di iniziare la terapia con EPO e durante la sua prosecuzione.

Percentuale di eritrociti ipocromici > 6 % come indice di carenza di ferro a livello midollare.

NomeFile: SEZ10

 Redatto - DS	 Verificato - BSO	 Approvato - AU
--	---	--

**ERITROPOIETINA**

La posologia standard di EPO è variabile nell'intervallo 1000 – 30000 U alla settimana ( 25 – 400 U /Kg per taglie di 50 - 70 Kg).

Posologie superiori definiscono uno stato di resistenza alla posologia standard o una patogenesi mista dell'anemia (anemia non solo da IRC).

La velocità di risposta eritropoietica viene valutata su base mensile (4 settimane).

La posologia va aumentata del 50 % se dopo 4 settimane di terapia si registra un aumento di Hb > 1 g / dl.

La posologia va ridotta del 25 % se dopo 4 settimane di terapia si registra un aumento di Hb > 2,5 g / dl oppure si supera l'obiettivo di 12 g / dl.

La posologia va ridotta del 75 % se dopo 2 settimane di terapia si registra un aumento di Hb > 2,5 g / dl oppure si supera l'obiettivo di 12 g / dl.

In seguito alla sospensione della terapia la riduzione attestata di Hb è mediamente di 0,5 g / dl per settimana.

Iniziare la terapia in qualsiasi fase di IRC dopo 2 – 4 mesi di anemia progressiva o persistente dopo aver escluso altre cause dell'anemia.

La via sottocutanea (sc) consente un risparmio medio del 30% di EPO nella metà dei pazienti. In una minoranza di pazienti (20 – 30 %) la via endovenosa (ev) consente un maggior risparmio di farmaco rispetto alla via sc.

Via e. v. per epoetina alfa – via e.v. e s.c. per epoetina beta e darbopoetina alfa.

**CONDIZIONI CRONICHE DI INADEGUATA RISPOSTA ALL'EPO**

Carenze funzionali di ferro.

Malattie infiammatorie: LES, Artrite Reumatoide, Sclerodermia, Amiloidosi, Sarcoidosi, Morbo di Crohn.

Infezioni : Accesso vascolare, broncopneumopatie, diverticolosi intestinali, TBC, endocardite.

AIDS, ulcere degli arti inferiori in diabetici e vasculopatici.

Vasculiti: poliartriti, vasculiti renali, porpora di schoenlein – Henoch.

Neoplasie solide attive, emopatie sistemiche (mieloma).

Malnutrizione, carenze vitaminiche ( vit B 12), acido folico.

Dialisi inadeguata.

Iperparatiroidismo e intossicazione d'alluminio

Perdite croniche di sangue.

Emolisi, emoglobinopatie (alfa e beta talassemia), anemia falciforme.

NomeFile: SEZ10

 Denise Fioravanti Redatto - DS	 Verificato - RSC	 Approvato - AU
---	---	--

Se si evidenzia resistenza all'EPO, dopo esclusione delle condizioni acute e croniche di inadeguata risposta, effettuare il conteggio dei reticolociti, ed eventualmente, dosaggio dell'eritropoietina sierica.

Conferma PRCA mediante aspirato midollare.

In presenza di anticorpi anti-EPO o fondato sospetto di PRCA, evitare la somministrazione di EPO. Dopo conferma della diagnosi, indicazione a terapia mirata (terapia immunosoppressiva).

### PRCA ( PURE RED CELL ANEMIA)

PRCA sospettata in paziente trattato con EPO > 4 settimane e

- improvviso e rapido calo di Hb 0,5 - 1 g / dl / sett o necessità di emotrasfusione
- normale conta piastrinica e leucocitaria
- reticolociti < 10 x 10<sup>9</sup> / l.

Per la conferma della diagnosi di PRCA

- ipoplasia della serie rossa all'aspirato midollare,
- dimostrazione di anticorpi anti-EPO nel siero.

Dopo conferma di PRCA anticorpo-mediata, la terapia con EPO deve essere sospesa e va considerata una terapia immunosoppressiva.

### RACCOMANDAZIONI

Controllare spesso la PA all'inizio del trattamento con EPO.

Iniziare il trattamento e adeguare la posologia dei farmaci antiipertensivi.

In caso di aumento della PA associata a correzione troppo rapida refrattaria ad adeguato trattamento farmacologico o comparsa di encefalopatia ipertensiva.

E' prudente aumentare la sorveglianza dell'accesso vascolare, FAV o protesi sintetica nei pazienti in emodialisi in trattamento con EPO.

Non è in genere necessario un aumento di cparina: tuttavia è prudente non trascurare la valutazione di questo parametro.

**TSAT %** - saturazione transferrinica = % di siti della transferrina occupati dal ferro  

$$\frac{(\text{Ferro} - \text{g / dl})}{(\text{Transferrina} - \text{mg / dl})} \times 1,41 \times 100$$

$$\frac{(\text{Ferro} - \text{g / dl})}{(\text{Transferrina} - \text{mg / dl})} \times 70,9$$

**SIDEREMIA** - 50 - 150 g / L

**FERRITINA** - 10 - 120 g / L ( bambini e donne in età fertile)  
 30 - 300 g / L ( donne in menopausa e uomini)

Nomefile SF710

 Redatto - DS	 Verificato - RSC	 Approvato - AU
--	---	--