

DIALCA s.r.l.
EMODIALISI e NEFROLOGIA



Centro certificato
UNI EN ISO 9001:2008

Sede legale e operativa

Caiazzo (CE) 81013 via Cattabeni
tel. 0823 862464 fax 0823 615892

e-mail: dialca@virgilio.it P.IVA 0223460617

RELAZIONE IN MERITO ALLA RICHIESTA DI " DOCUMENTAZIONE RELATIVA AL DECRETO 15/2009"

In merito alla scelta dei farmaci stimolanti la eritropoiesi (ERITROPOIETINE) la prassi seguita è quella di continuare la terapia già precedentemente in atto da prescrizione ospedaliera se precedente all'inizio del trattamento sostitutivo o da prescrizione di altre strutture di emodialisi.

Il cambio di una prescrizione precedente è legato solo alla inefficacia terapeutica dimostrata, anche con eventuali modifiche posologiche.

Intanto si presta molta 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, anche se è spesso necessario aumentarne la posologia iniziale per arrivare all'obiettivo previsto.

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 forniti 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 (vedi copia).

Anno 2010 - Nel corso dell'anno solo in due soggetti si è ritenuto necessario modificare la tipologia di Epo per ottenere un risultato positivo ed in altri due casi si è dovuta aumentare la posologia per gravi perdite ematiche da interventi chirurgici; in molti pazienti la terapia è stabile (riepilogo anno 2010).

I trimestre 2011 - Nel primo trimestre circa la terapia con Eritropoietina si è avuta una stabilità della prescrizione posologica; solo in due pazienti si è operata una modifica posologica ma solo in senso riduttivo, e senza nessun cambio di farmaco (riepilogo I trimestre 2011).

Coiazzo 23/03/11

DIALCA
EMODIALISI E NEFROLOGIA
DOTT. PASQUALE STANZIALE
NEFROLOGO - DIR. RESPONSABILE
Esp. Medici CE n° 1342

Dialca. 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]

Premesse.

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:

DIALCA s.r.l.
VIA G.B. CATTABENI
81013 CAIAZZO (CE)
P. IVA 02234660617

DIALCA
EMODIALISI E NEFROLOGIA
Dott. PASQUALE STANZIALE
NEFROLOGO - DIR. RESPONSABILE
Ord. Medici CE n° 1342

1. Progressiva perdita del parenchima renale funzionante
2. Inibizione della sintesi causata dalla iperfosforemia
3. Aumento nel siero dei livelli di FGF-23.

L'FGF (acronimo di Fibroblast Growth Factor)-23 è un fattore circolante prodotto dagli osteociti che:

- a. inibisce il riassorbimento renale del fosforo (pertanto ha una azione fosfaturica)
- b. Inibisce l'attività dell' 1α idrossilasi renale (e, quindi, della produzione di $1,25\text{OHD}_3$). I livelli circolanti di FGF-23 aumentano di pari passo alla perdita della funzione renale ed è un incremento fisiologicamente finalizzato a ridurre l'assorbimento del fosforo alimentare in risposta all'incremento della fosforemia

ii. Le conseguenze dei ridotti livelli di $1,25\text{OHD}_3$ sono:

1. Mancato stimolo dei Vit. D receptors (VDR) nella ghiandola paratiroidea: la stimolazione di questi recettori **sopprime** la trascrizione nella ghiandola del PTH. La mancata stimolazione dei VDR, pertanto, indirettamente promuove la sintesi di PTH. Pertanto, bassi livelli di vit D stimolano la sintesi di PTH
2. Ridotto assorbimento intestinale del calcio e del fosforo alimentare, con conseguente riduzione della tendenza all'iperfosforemia (che è un evento positivo) ed all'ipocalcemia (che è un evento negativo);

c. **Riduzione della Calcemia** ed attivazione del Calcium Sensing Receptors (CaSR)

La cause della ipocalcemia sono:

1. Ridotto assorbimento intestinale da carenza di $1,25\text{OHD}_3$
2. Iperfosforemia (che riduce soprattutto il calcio ionizzato)

Le conseguenze:

L'ipocalcemia stimola i CaSR espressi nelle paratiroidi; la stimolazione dei CaSR rappresenta un potente stimolo alla secrezione del PTH

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].

TARGETS SUGGERITI DA LINEE GUIDA INTERNAZIONALI.

Esistono 2 linee guida che hanno suggerito gli obiettivi da raggiungere nei pazienti in dialisi. Le più recenti sono le KDIGO (2009).

Attualmente, i suggerimenti delle KDIGO non sono condivisi da tutti gli esperti. Molti di essi, infatti, ritengono i targets delle K/DOQI del 2003 più adeguati.

I target **biochimici** suggeriti dagli articoli presi in considerazione in questa relazione riflettono sostanzialmente i vecchi targets delle K/DOQI.[2].

Essi sono riportati nella seguente tabella

Parametro	Valore minimo	Valore massimo	Frequenza controllo	Note
PTH intatto	150	300	3 mesi	
Fosforemia	3,5	5,5	1 mese	
Calcemia (corretta per l'albuminemia)	8,4	9,5	1 mese	
Vit D (25 OH)	30 ng/ml	60 ng/ml	6 mesi	

Per una valutazione più adeguata del metabolismo calcio-fosforo, tuttavia, oltre agli indici biochimici riassunti in tabella, occorre prendere in considerazione anche la presenza di calcificazioni vascolari ed il rischio cardiovascolare cui esse contribuiscono. Pertanto, è necessario praticare all'ingresso in dialisi ed annualmente le seguenti indagini:

- a. Rx laterale dell'addome; in caso di presenza di calcificazioni, echocolorodoppler vasi arteriosi addominali;
- b. Ecocardiogramma
- c. In caso di sospetto di calcificazioni estese: TAC

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. Calciomimetici
da soli o in combinazione con **bassi dosaggi** di chelanti calcici e analoghi della vit D è **potenzialmente preferibile**

CHELANTI DEL FOSFORO

L'iperfosforemia si associa ad un significativo incremento della mortalità tra i pazienti in dialisi. Questo dato è stato dimostrato in modo inequivocabile.

Nella scelta del chelante, è opportuno sottolineare fin d'ora quanto segue:

- Non ci sono evidenze che riportino una minore mortalità tra i pazienti che assumono chelanti calcici o non calcici (sevelamer o lantano)
- Alcuni dati hanno riportato una minore, ma non clinicamente rilevante incidenza di calcificazioni vascolari nei pazienti che ricevevano sevelamer rispetto a quelli che ricevono chelanti calcici; tuttavia, non vi è alcuna evidenza che ciò si traduca in un miglioramento degli outcomes clinici più importanti;
- Non vi sono differenze alla biopsia ossea tra sevelamer, lantano e chelanti calcici [5].

PERTANTO, allo stato attuale, la SCELTA OTTIMALE DEL CHELANTE deve dipendere solo da:

1. Livelli di calcio sierico;
2. Livelli del PTH;
3. Presenza di calcificazioni vascolari;
4. Presenza di osso adinamico (biopsia ossea)
5. Effetti collaterali (tollerabilità del prodotto)

Chelanti contenenti calcio.

- I Sali di calcio, anche quando vengono somministrati insieme ai pasti, funzionano sia come chelanti che come sorgente di calcio;
- I Sali di calcio disponibili sono il calcio carbonato ed il calcio acetato. In Italia il calcio è disponibile prevalentemente come carbonato.
- A differenza del calcio acetato, il calcio carbonato si scioglie solo a PH acido. Molti pazienti con IRC avanzata hanno acloridria gastrica o prendono antiH2: ciò può ridurre l'efficacia chelante del carbonato di calcio;
- E' molto importante conoscere la quantità di calcio elementare contenuta nelle formulazioni in vendita:

o Prodotto	o Calcio Composto	o Calcio Elementare
o Cacit 1000	o 2500 mg	o 1000 mg
o Cacit 500	o 1250	o 500
o Phoslo (generico)	o 667 mg (acetato)	o 169

Il calcio acetato ha una maggiore capacità di chelare il fosforo, ma l'incidenza di ipercalcemia è simile a quella del carbonato, proprio per la maggiore biodisponibilità del calcio nel calcio acetato.

Per evitare bilanci calcici troppo positivi, che possano tradursi in una maggiore incidenza di calcificazioni, è buona regola, nei pazienti che assumono anche analoghi della vitamina D, non somministrare più di 1500 mg di calcio elementare al giorno.

La dose deve essere tenuta su questi livelli o anche più bassi soprattutto in caso di

- ipercalcemia,
- calcificazioni arteriose,
- bassi livelli di PTH (< 150 pg/dL) e malattia adinamica dell'osso.

Chelanti non contenenti calcio

Sevelamer.

- Esistono 2 formulazioni: idrocloruro (Fenogal) e carbonato (Tonivola);
- 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

- l'associazione di basse dosi di carbonato di calcio e sevelamer può essere un ottimo compromesso nella maggior parte dei pazienti
- Effetti sui parametri biochimici
 - Sevelamer vs Ca Carbonato:
 - a. Stessa efficacia nel ridurre la fosforemia
 - b. Minore incidenza di ipercalcemia
 - c. Minore incidenza di livelli di PTH bassi
 - d. Tendenza all'acidosi metabolica
 - Sevelamer carbonato (renvela) vs Sevelamer idrocloruro (renagel)
 - a. Stessa efficacia nel ridurre la fosforemia
 - b. Livelli più alti (in media +1,3 mEq/L) di bicarbonatemia con il carbonato di sevelamer

Lantano

Metallo raro con ottime proprietà di chelare il fosforo.

- Elevato costo terapeutico, assimilabile al sevelamer.
- Pertanto, esso andrebbe limitato (in alternativa al sevelamer) a:
 - Pazienti con ipercalcemia (>9,5)
 - Utilizzo come farmaco di associazione al calcio carbonato nel caso (frequente) in cui non si riesca a controllare la fosforemia con il dosaggio massimo di 1500 mg/die di calcio elementare
- un vantaggio relativo rispetto al sevelamer potrebbe essere il minor carico di compresse da assumere (con possibile migliore compliance da parte del paziente)

rispetto ai chelanti a base di calcio:

- non disponibili dati attendibili sulla mortalità e sulle calcificazioni
- nessun beneficio significativo sull'istologia ossea
- minore incidenza di ipercalcemia
- minori livelli di PTH
- stessa efficacia sulla fosforemia (a 6 mesi la fosforemia risultava controllata nel 65% dei casi sia col lantano che col calcio carbonato)
- Effetti collaterali:
 - Gastrointestinali, i più frequenti (incidenza simile tra carb.calcio e lantano)
 - Nessuna evidenza di tossicità epatica
 - Conseguenze dell'accumulo del lantano in vari organi:
 - Mancano studi a lungo termine
 - Dati preliminari a 4 anni non hanno evidenziato epatotossicità

Lantano o Sevelamer ?:

I dati attuali, ancora carenti, limitano i criteri di scelta tra i due farmaci a:

1. Analisi dei costi
2. Tollerabilità individuale da parte del paziente

Idrossido di Alluminio

1. Ottimo chelante, penalizzato però dal progressivo accumulo dell'alluminio nei tessuti. In particolare, l'accumulo di alluminio potrebbe tradursi in:
 - Osso
 - Osteomalacia Vit.D-resistente
 - Anemia microcitica, refrattaria ai trattamenti convenzionali
 - Muscoli scheletrici
 - Dolori ossei e muscolari
 - SNC
 - Demenza
2. Nessun dosaggio sufficiente a controllare la fosforemia si è dimostrato sicuro

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

differenze rilevanti in questo senso tra i vari analoghi **se impiegati ad alte dosi**

Conclusioni

E' consigliabile:

1. Utilizzare gli analoghi della vit D con il scopo di ridurre il rischio di ipercalcemia o iperfosforemia a patto di:
 - a. Impiegare dosaggi non elevati di analoghi della vit D per evitare iperfosforemia ed ipercalcemia
 - b. In pratica (vedi anche in seguito)
 - i. Somministrare analoghi della vit D quando sussistono tutte queste condizioni:
 1. PTHi > 300 pg/ml
 2. Calcemia (corretta per l'albuminemia) < 9.5 mg/dl
 3. Fosforemia < 5.5 mg/dl

Scelta dell'analogo della vit D

Esistono attualmente 6 analoghi della vitamina D disponibili:

PRODOTTO	Nome Commerc	Formulazione	Conten x confezione	Costo confezione €
Calcitriolo	Calcitriolo, Rocaltrol	Cpr 0,25	30 cpr	6,3
		Cpr 0,5	30 cpr	9,6
	Cacijex	Fl 1 ml, 1 µg/ml	25 fl	276
Dediol	αcalcidolo	Cpr 0,25	30 cpr	5
		Gtt 2 µg/ml		
Paracalcitolo	Zemplar	Cpr 1 µg	28 cpr	161
		Cpr 2 µg	28 cpr	322
		Fl 5 µ/ml	5 fl	158
Doxercalciferolo	HecteroL	Cpr e Fl		NON DISP. Italia
Falecalcitriolo	Fulstan, Hornel	Cpr		NON DISP. Italia
22-oxacalcitriolo (maxacalcitolo)	Maxacalcitol			NON DISP. Italia

1. **Numerosi studi** hanno analizzato gli effetti degli analoghi più recenti singolarmente, (cioè non **comparativamente**) riportando che [12-14]:
 - o Tutti sono in grado di ridurre la secrezione di PTH
 - o Alcuni (paracalcitolo, maxacalcitolo, falecalcitriol, doxercalcitriolo) hanno un minore effetto ipercalcemizzante ed iperfosforemizzante in uno studio comparativo tra calcitriolo e paracalcitolo, penalizzato però dal fatto di non essere randomizzato;
 - o Tutti, tuttavia, rimangono ipercalcemizzanti ad alte dosi
2. Esiste attualmente un solo studio valido (Sprague et al.) [15] per numerosità del campione e metodologia d'indagine che ha paragonato il calcitriolo ad uno dei nuovi analoghi, il paracalcitolo:
 - o Nessuna differenza nella capacità di sopprimere il PTH
 - o Nessuna differenza sull'incidenza di ipercalcemia o di elevati prodotti calcio-fosforo
3. Pertanto, attualmente, non esiste alcuna evidenza convincente che supporti l'uso di uno dei suddetti analoghi attivi rispetto ad un altro, anche se il profilo sugli effetti collaterali (iperfosforemia, ipercalcemia) sembra essere più favorevole agli analoghi più recenti (in Italia il paracalcitolo), ma quest'ultimo è un dato da confermare in studi adeguati [16]

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

Resistenza

- Il 50% dei pazienti con grave iperPTH mostrano assenza o limitata risposta alla terapia con analoghi attivi della vit D;
- Fattori limitanti l'efficacia del farmaco sono:
 - Iperplasia delle paratiroidi
 - Alterata sensibilità al calcio delle paratiroidi

CINACALCET

- I calcio mimetici sono agenti in grado di aumentare la sensibilità dei recettori per il calcio (CaSR) che regolano la secrezione del PTH dalle paratiroidi.
- Essi hanno, pertanto, un bersaglio sulle paratiroidi diverso da quello della vit D, che agiscono invece sui recettori VitDR che regolano la sintesi e non la secrezione del PTH nelle paratiroidi
- Il fatto di avere due targets separati spiega il perché i meccanismi d'azione degli analoghi della vitamina D e del cinacalcet siano complementari e potenzialmente sinergici
- Numerosissimi studi sul cinacalcet hanno dimostrato che [18]:
 1. L'impiego del cinacalcet ai regimi terapeutici abituali ha aumentato la percentuale dei pazienti in grado di raggiungere i targets K/DOQI relativi a PTH, Ca, P e prodotto CaxP
 2. Analisi secondari dei vari studi ha dimostrato che il cinacalcet era in grado di ridurre il rischio di:
 - Paratiroidectomia
 - Fratture
 - Ospedalizzazioni per problemi cardiovascolari
- Per tali motivi è più che giustificata una strategia che **privelegi l'impiego del calcio mimetico rispetto agli analoghi attivi della vit D per ridurre i livelli di PTH.**
- Detto ciò, va anche precisato che:
 1. No vi sono ancora studi prospettici che stabiliscano che
 - il cinacalcet modifichi in positivo la storia naturale dell'iperparatiroidismo secondario
 - i migliorati controlli biochimici certamente ottenibili con il cinacalcet si traducano realmente in una riduzione delle calcificazioni cardiovascolari ed in un miglioramento della morbidità/mortalità cardiovascolare egenerale
 2. L'ipocalcemia è una potenziale limitazione all'impiego del calciomimetico

Indicazioni

Tutti i pazienti in dialisi con PTH > 300 pg/ml e livelli di calcemia > 8.4. A differenza degli analoghi della vit D, l'iperfosforemia non costituisce controindicazione

Dosaggio

Iniziare a 30 mg/die, con progressivi incrementi a 60, 90 e 180 mg/die in caso di non efficace riduzione del PTH. Ogni incremento del dosaggio va valutato ed eventualmente applicato dopo almeno 4 settimane di terapia al precedente dosaggio

Controindicazioni

Non iniziare il cinacalcet se:

1. Calcemia < 8.4 mg/dl
2. Storia di convulsioni (epilessia): controindicazione relativa (monitorare la calcemia)

Effetti collaterali

1. Sebbene bassi livelli di calcemia in corso di terapia con Cinacalcet non siano infrequenti, essi sono generalmente asintomatici e possono essere trattati da aggiustamenti nel dosaggio dei chelanti calcio del fosforo, vit D o riduzione del dosaggio del cinacalcet, ma

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

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:

Ca	P	PTH	
< 9.5	<5.5	150-300	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuna terapia • Basse dosi di vit D (es calcitriolo 20 ug x 2/sett)
		> 300	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiungere Cinacalcet o Vit D
>8.4	>5.5	> 300	<ul style="list-style-type: none"> • Cinacalcet
>9.5	<5.5	> 300	<ul style="list-style-type: none"> • Cinacalcet
<9.5	<5.5	>	<ul style="list-style-type: none"> • Vit D
		>	<ul style="list-style-type: none"> •

In ogni caso:

- > Evitare di iniziare il cinacalcet se calcemia < 8.4
- > Evitare di iniziare vit D se Calcemia > 9.5 o fosforemia > 5.5 o se il prodotto Ca x P è > 55

4. QUARTA Fase

Ottimizzare i dosaggi di

- Chelanti
- Analoghi della vit D
- Cinacalcet

In maniera tale da raggiungere i target previsti per Ca, P, e PTH

1. Nel caso in cui non si riducano i livelli di PTH in pazienti con
 - a. Fosforemia < 5.5 mg/dl e
 - b. Calcemia < 9.5

Aggiungere analoghi Vit D a quelli che già assumono Cinacalcet

2. Nel caso in cui non si riducano i livelli di PTH in pazienti con
 - a. Calcemia > 8.4

Aggiungere analoghi cinacalcet a quelli che già assumono vit D

INSUCCESSO DEL TRATTAMENTO

Nel caso in cui, nonostante un'adeguata osservazione del protocollo terapeutico i risultati siano stati insoddisfacenti, è probabile che i pazienti siano in una fase di iperparatiroidismo terziario, che può essere definito come:

- Elevati livelli di PTH
- Ipercalcemia spontanea (cioè non ascrivibile a trattamento con supplementazione di calcio o analoghi della vit D)
- Ovvero:
 - Pazienti con PTH che non può essere ridotto al di sotto di 300 pg/ml nonostante trattamento con analoghi con vit D e cinacalcet (al dosaggio massimo di 180 mg/die).
- In questo caso, è necessario considerare l'indicazione alla paratiroidectomia

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. Elangovan, *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.

DIALCA S.r.l.	LIBRO DEI PROTOCOLLI TERAPEUTICI	Sezione n° 10 Pag. 1 di 3 Rev. 0 01/06/05
---------------	-------------------------------------	--

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 (Ht % = 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
- anemia 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 reticolociti 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 eritrociti 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: Sez.10 Anemia

DIALCA EMODIALISI E NEFROLOGIA Dott. PASQUALE STANZIALE	Verificato - RSQ	DIALCA s.r.l. VIA G.B. CATTABENI 81013 CAIAZZO (CE) P. IVA 02234660617
--	------------------	--

DIALCA S.r.l.	LIBRO DEI PROTOCOLLI TERAPEUTICI	Sezione n° 10 Pag. 2 di 3 Rev. 0 01/02/05
----------------------	---	--

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 darbepoetina 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 Sez 10 Anemia

Redatto - DS	Verificato - RSQ	Approvato - AU
--------------	------------------	----------------

DIALCA S.r.l.	LIBRO DEI PROTOCOLLI TERAPEUTICI	Sezione n° 10 Pag. 3 di 3 Rev. 0 01/02/05
----------------------	---	--

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 10⁹ / 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 eparina: 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: Sez.10 Anemia

Redatto - DS	Verificato - RSQ	Approvato - AU
--------------	------------------	----------------