

## GHIDURI DE BUNĂ PRACTICĂ – ANEMIA SECUNDARĂ BOLII CRONICE DE RINICHI

### REVIZUIRE 2010

Urmare a publicării rezultatelor studiului *Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp® Therapy* (TREAT) [1] și a comentariilor ulterioare, inclusiv cele ale *Anaemia Working Group* al *European Renal Best Practice* (ERBP) [2], grupul de lucru pentru anemie al Societății Române de Nefrologie aduce următoarele precizări în ce privește Ghidurile și Indicațiile de tratament al anemiei secundare Bolii Cronice de Rinichi.

#### Ținta tratamentului anemiei renale

- Peste 85% dintre bolnavii tratați într-un centru trebuie să aibă niveluri ale Hb mai mari de 10,5g/dL (Ht > 30%) **[Grad B]**;
- De aceea, concentrațiile țintă individuale ale hemoglobinei trebuie să fie de 11g/dL **[Grad B]**.
- Nu este indicat ca bolnavii tratați cu ASE să aibă valori ale hemoglobinei peste 12 g/dL; niveluri ale Hb de peste 13 g/dL sunt contraindicate la acești bolnavi **[Grad B]**.
- La unele categorii de bolnavi, în funcție de factorii de co-morbiditate, pot fi necesare alte valori țintă ale hemoglobinei [3]:
  - bolnavilor cu boli cardio-vasculare nu le sunt recomandate valori normale ale hemoglobinei. Valorile țintă acceptate sunt de 11-12g/dL, dacă simptomatologia severă (angina pectorală) nu impune altele **[Grad B]**;
  - bolnavilor homozigoți cu siclemie le sunt indicate valori țintă de 7-9g/dL ale hemoglobinei totale (HbF + HbS) **[Grad B]**;
  - în cazul bolnavilor cu diabet zaharat, al celor care asociază boală vasculară periferică sau al celor cu boli pulmonare cu hipoxemie, nu există date care să susțină că valorile țintă definite mai sus sunt cele optime. Este prudent de a recomanda valori țintă individuale de 11-12g/dL **[Grad B]**.
  - valoarea țintă a Hb va fi stabilită pentru fiecare caz în parte, în funcție de răsunetul clinic al anemiei, ținând cont de riscuri și beneficii **[Grad B]** [2,3].
- Valorile țintă ale hemoglobinei enunțate se referă exclusiv la tratamentul cu agenți stimulatori ai eritropoezei și nu trebuie folosite pentru hemoglobina bolnavilor care nu primesc tratament cu ASE, nici pentru indicarea perfuziilor cu masă eritrocitară **[Grad B]** [2,3].

#### Adminstrarea suplimentelor de fier. Preparatele de fier pentru administrare parenterală

- Preparatul Fier-sucroză (fiole a 5 mL, conținând 100 mg fier elemental) trebuie administrat intravenos, în perfuzie lentă, maximum 200 mg fier elemental per administrare, în 250 mL soluție fiziologică; dozele mai mici de 100 mg fier elemental pot fi administrate și în bolus intravenos (2 minute).
- Preparatul Fier III carboxi-maltoză (flacoane a 2 mL, conținând 100 mg fier elemental și flacoane a 10 mL, conținând 500 mg fier elemental) poate fi administrat intravenos până la doza unică maximă 1000 mg fier elemental (20 mL) [4]:
  - dozele de 2-4 mL fier carboximaltoză conținând 100-200 mg fier elemental, se recomandă a fi diluate în 50 mL soluție fiziologică și administrate în bolus iv;
  - dozele de 4-10 mL fier carboximaltoză conținând 200-500 mg fier elemental, se recomandă a fi diluate în 100 mL soluție fiziologică și administrate în perfuzie intravenoasă, în minimum 6 minute;
  - dozele de 10-20 mL fier carboximaltoză conținând 500-1000 mg fier elemental, se recomandă a fi diluate în 250 mL soluție fiziologică și administrate în perfuzie intravenoasă, în minimum 15 minute.

#### Inițierea tratamentului cu agenți stimulatori ai eritropoezei

- La bolnavii care au Hb mai mică de 10 g/dL la determinări repetate și nu au alte cauze ale anemiei este luată în discuție inițierea tratamentului cu ASE. Decizia de inițiere trebuie individualizată în funcție de impactul clinic al anemiei **[Grad B]**.

- Înaintea inițierii tratamentului cu ASE, este recomandată informarea bolnavilor asupra beneficiilor tratamentului, precum și asupra posibilelor reacții adverse [2,5].

### Doza inițială de agenți stimulatori ai eritropoiezei

- Doza inițială de epoetinum trebuie să fie de 50-150 UI/kg pe săptămână (4000-10000 UI/ săptămână), în funcție de masa corporală fără edeme, doza totală necesară și de necesitatea de a folosi întreaga fiolă [**Grad B**].
- Pentru darbepoetinum, este recomandată inițierea tratamentului cu doza de 0.45 micrograme/kg pe săptămână [**Grad B**] [1,6,7].
- Doza inițială de metoxi-polietilen-glicol-epoetinum beta este de 0.6 micrograme/kg o dată la două săptămâni, în funcție de masa corporală fără edeme [Grad B].
- Doze mai mari pot fi necesare bolnavilor cu anemie severă (Hb sub 8g/dL) și la cei cu afecțiuni care agravează anemia (de exemplu, diabet zaharat, afecțiuni acute impunând spitalizarea). Decizia de a folosi doze mai mari decât cele recomandate va lua în considerare raportul beneficiu/risc [**Grad B**] [2].
- În perioada de stabilire a dozei individuale a fiecărui bolnav, titrarea se realizează prin creșterea sau scăderea progresivă a fiecăreia dintre prizele săptămânale cu 25% [**Grad B**] [3].

### Titrarea dozei de agenți stimulatori ai eritropoiezei

- Dacă după inițierea tratamentului cu agenți stimulatori ai eritropoiezei sau după modificarea dozei, creșterea Hb este mai mică de 0,7 g/dL pe lună (creșterea Ht mai mică de 2% pe lună), doza de ASE trebuie crescută cu 25% [**Grad B**] [3,6].
- Dacă după inițierea terapiei sau după creșterea dozei, rata de creștere a Hb depășește 1 g/dL într-o perioadă de 2 săptămâni (cea a Ht depășește 3,2% pe lună) sau dacă nivelul Hb depășește ținta, doza săptămânală de ASE trebuie redusă cu 25% [**Grad B**] [3,6].
- Doza obișnuită folosită în tratamentul de întreținere este, în medie, sub 125 UI/kg pe săptămână pentru epoetinum, sub 0,4 micrograme/kg pe săptămână pentru darbepoetinum [**Grad B**] și sub 200 micrograme pe lună pentru metoxi-polietilen-glicol-epoetinum beta. Cele mai mici doze eficiente sunt, probabil, de aproximativ 50 UI/kg epoetinum pe săptămână; 90% din bolnavi primesc mai puțin de 300 UI/kg pe săptămână [**Grad B**] [3,6].
- Pentru toți agenții stimulatori ai eritropoiezei, este indicată utilizarea dozei minime necesare menținerii Hb în intervalul țintă pentru tratament [2].
- La trecerea de la administrarea epoetinum la darbepoetinum, calculul dozei săptămânale inițiale de darbepoetinum va fi efectuat conform următoarelor recomandări:
  - pentru doză de epoetinum < 1500 UI – darbepoetinum alfa 6,25 micrograme
  - pentru doză de epoetinum 1500 – 2499 UI – darbepoetinum alfa 6,25 micrograme
  - pentru doză de epoetinum 2500 - 4999 – darbepoetinum alfa 12,5 micrograme
  - pentru doză de epoetinum 5000 - 10999 – darbepoetinum alfa 25 micrograme
  - pentru doză de epoetinum 11000 - 17999 – darbepoetinum alfa 40 micrograme
  - pentru doză de epoetinum 18000 - 33999 – darbepoetinum alfa 60 micrograme
  - pentru doză de epoetinum 34000 - 89999 – darbepoetinum alfa 100 micrograme
  - pentru doză de epoetinum > 90000 – darbepoetinum alfa 200 micrograme [7].
- La bolnavii care primeau epoetinum de 2 sau 3 ori pe săptămână, administrarea darbepoetinum se va face săptămânal, pentru cei cu administrare de epoetinum o dată pe săptămână, darbepoetinum se va administra la 2 săptămâni, iar cei la care epoetinum era administrat la 2 săptămâni, vor primi darbepoetinum o dată pe lună [**Grad B**] [6,7].
- În faza de întreținere, frecvența recomandată a administrării ASE este de 1-3 ori pe săptămână pentru epoetinum [3], 1 la 1-4 săptămâni pentru darbepoetinum [6,7] și 1 pe lună pentru metoxi-polietilen-glicol-epoetinum beta. La bolnavii care primesc tratament cu darbepoetinum, ajustarea dozelor nu este recomandată la intervale mai mici de o lună [6,7].
- Dozele necesare atingerii și, respectiv, menținerii Hb țintă la bolnavii cu BCR încă nedializați sunt, în general, mai mici decât la cei dializați [6,7].

- Administrarea ASE în tratamentul bolnavilor cu neoplazii trebuie să ia în considerare raportul beneficiu/risc. Agenții stimulatori ai eritropoezei sunt factori de creștere care stimulează în principal producția de eritrocite. Totuși, diferite celule tumorale pot exprima la suprafață receptori pentru eritropoietină. Prin urmare, este posibil ca ASE să determine proliferarea celulelor tumorale [Grad B] [2,3].

### Cauze de răspuns inadecvat la agenții stimulatori ai eritropoezei

- Înaintea stabilirii “rezistenței la ASE”, trebuie verificate din nou cauzele de hiporesponsivitate independente de tratamentul adresat anemiei. Astfel, sunt necesare [2,3]:
  - Examen clinic pentru a determina existența:
    - unor alte cauze ale anemiei: deficit de fier (sângerări pe cale digestivă sau genitală, aport scăzut de fier), inflamație, malnutriție, hiperparatiroidism, carență de vitamină B12 sau/și acid folic, dializă inadecvată, hipotiroidism, hemoglobinopatii;
    - răsunetului clinic al anemiei [Grad B].
  - Determinări de laborator obligatorii, înainte de a stabili lipsa de responsivitate la tratamentul cu ASE:
    - concentrația hemoglobinei;
    - indici eritrocitari (volum eritrocitar mediu, hemoglobină eritrocitară medie);
    - frotiu de sânge periferic;
    - numărarea reticulocitelor (autoanalizor standardizat);
    - concentrația serică a feritinei, pentru evaluarea depozitelor de fier;
    - procentul hematiilor hipocrome (determinare automată) sau indicele de saturare a transferinei (determinări repetate, când nu poate fi evaluat procentul hematiilor hipocrome), pentru evaluarea aprovizionării cu fier a eritropoezei;
    - proteina C reactivă (determinare cantitativă) [Grad B].
- La nevoie, pentru diagnosticul cauzei anemiei, mai pot fi necesare [2,3]:
  - formulă leucocitară;
  - puncție medulară;
  - dozări ale vitaminei B12 (ser) și acidului folic (eritrocite);
  - teste pentru hemoliză (haptoglobină, LDH, bilirubină, test Coombs etc);
  - electroforeza hemoglobinei;
  - electroforeza proteinelor serice și/sau urinare;
  - dozarea aluminiului seric;
  - evaluarea pierderilor oculte de sânge pe cale gastro-intestinală sau pe alte căi [Grad B].

### Bibliografie:

1. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2009;361: 2019–2032
2. Locatelli F, Aljama P, Canaud B, Covic A et al. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp® Therapy (TREAT) Study. *Nephrol Dial Transplant*, 2010;25:2846-2850
3. Mircescu G, Covic A et al. Ghiduri de practică medicală - Anemia secundară bolii cronice de rinichi (ed a II-a). și col, Edit Curtea Veche, București, 2008
4. MHRA- UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Ferinject® 50mg Iron/ml Solution for Injection/Infusion PL 15240/0002; UK/H/0894/001/DC, Public Assessment Record, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/l-unit1/documents/websitesresources/con014025.pdf>, accessed 29/11/2010
5. Prisant A. TREAT versus treatment: a patient’s view of a scientific interpretation. *Am J Kidney Dis*, 2010; 55: A31–A32
6. European Medicines Agency. Aranesp : EPAR - Product Information, 25/08/2010 Aranesp - EMEA/H/C/000332 -IA/0085/G, last updated 09/09/2010, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000332/WC500026149.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000332/WC500026149.pdf), accessed 29/11/2010

7. US Food and Drug Administration. Aranesp® (darbepoetin alfa) Label. FDA Approved: 11-8-07, [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/103951s5164lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/103951s5164lbl.pdf), accessed 29/11/2010