

*Primena dugodelujućih
eritropoetina u terapiji renalne
anemije kod predijaliznih
bubrežnih bolesnika*

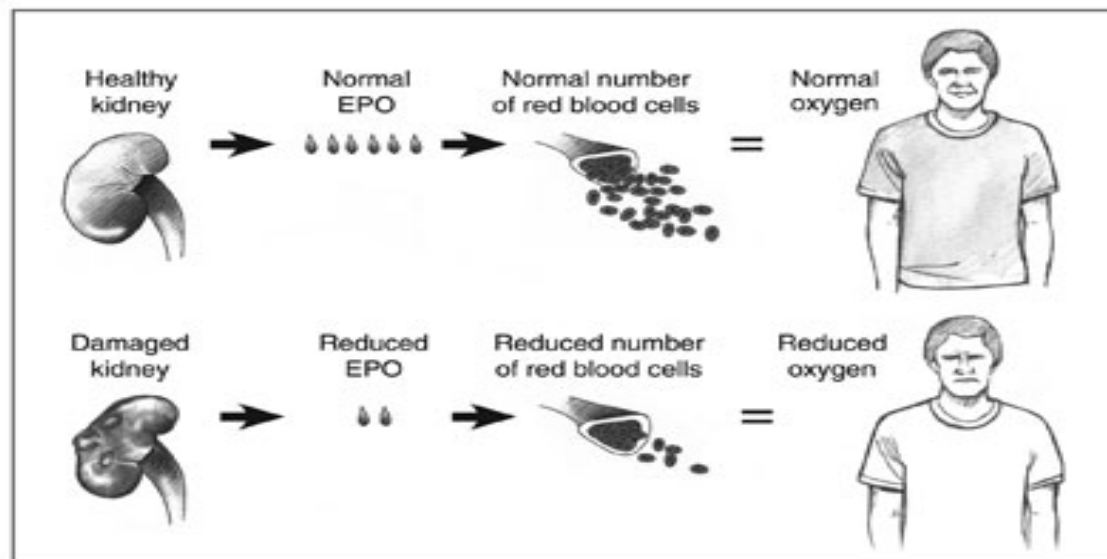
Prof. dr Radmila Veličković Radovanović
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu
Klinika za nefrologiju, UKC Niš

A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of numerous red blood cells. They are biconcave discs, appearing as bright red, slightly irregular circles against a darker background. The cells are densely packed in some areas and more sparse in others.

Značaj eritropoetina u lečenju renalne anemije

- ▶ stimulatori eritropoeze (ESA) su lekovi izbora u lečenju renalne anemije u predijaliznoj populaciji bubrežnih bolesnika
- ▶ pravovremena i pravilna primena ESA jedan je od glavnih razloga dužeg preživljavanja, pre i nakon početka lečenja dijalizom
- ▶ terapija anemije u ranoj fazi bubrežne slabosti smanjuje komplikacije, napredovanje bolesti i visoke troškove kasnijeg lečenja
- ▶ u predijaliznoj fazi, prevenira kardiovaskularni i opšti morbiditet

Korekcija anemije pre dijalize
može usporiti progresiju
hronične bubrežne
insuficijencije



A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of numerous red blood cells. They are biconcave discs, appearing as bright red, slightly irregular circles against a darker, textured background.

Individualni terapijski pristup

Optimalna terapija eritropoetinom podrazumeva

- ▶ održavanje ciljnih vrednosti hemoglobina,
- ▶ određivanje vremena za započinjanje terapije,
- ▶ način primene leka
- ▶ personalizovano doziranje ESA,
- ▶ monitoring koncentracije Hb i kliničkog stanja bubrežnih bolesnika,
- ▶ primenu adjuvantne terapije- odgovarajuća suplementacija gvožđem i vitaminima (B, C, folata)

TERAPIJA GVOŽĐEM

NAJVAŽNIJI RAZLOG SUBOPTIMALNOG ODGOVORA NA TERAPIJU ESA JE

DEFICIT GVOŽDJA

- Pre terapije
- Tokom terapije
 - zbog brzog korišćenja gvoždja za eritropoezu
 - zbog krvarenja
- Retikuloendotelijalna blokada
- Slaba apsorpcija gvoždja iz digestivnog trakta

48% pacijenata ima nisko gvoždje u aspiratu koštane srži

(Stancy et al. Clin I Am Soc Nephrol 2010, Fishbane . Clin I Am Soc Nephrol. 2009)

PROCENA ANEMIJSKOG STATUSA

- ▶ Hemogram – RBC, MCV, MCHC, MCH, Tr
- ▶ serumski FERITIN (pokazatelj rezervi Fe)
- ▶ procenat saturacije transferina, %TSAT (Fe/TIBC)
- ▶ procenat hipohromnih eritrocita (optimalno <2,5),
- ▶ koncentracija Hb u retikulocitima

- ▶ **FUNKCIONALNI DEFICIT GVOŽDJA**

TSAT < 20% Feritin: 100 - 700

- ▶ **APSOLUTNI NEDOSTATAK Fe** (60% osoba sa HBI)

TSAT < 20% (optimalno 30-40) **Feritin < 100** (optimalno 200-500)

- ▶ **CRP, IL1 (inflamacija)**

KDOQI recommends using feritin and TSAT

A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of numerous red blood cells. They are biconcave discs, appearing as bright red, slightly irregular circles with darker centers, set against a dark, textured background.

Lekovi izbora u terapiji renalne anemije u predijaliznom periodu

Dugodelujući rHuEPO:

- ▶ metoksipolietilenglikol-epoetin beta (CERA) i
- ▶ darbepoetin alfa

Preporuke KDIGO



Farmakokinetički profil r-HuEPO

- ▶ bitna determinanta efikasnosti i bezbednosti terapije
- ▶ preporučuje se supkutana (s.c) primena dugodelujućih r-HuEPO kod bubrežnih bolesnika koji nisu na dijalizi, da bi se izbeglo punktiranje perifernih vena
- ▶ na osnovu DOQI preporuka, r-HuEPO se daje s.c. (intravenska primena zahteva 30-50% veće doze)
- ▶ prednost s.c. primene je produženo poluvreme eliminacije (posledica supkutane apsorpcije r-HuEPO)

Table 1: Terminal Half-Life of Recombinant ESFs in Healthy Subjects

Compound	Half-life (hours)	
	Intravenous	Subcutaneous
Epoetin alpha/beta	6–9	19–24
Darbepoetin alpha	25	48
Pegylated epoetin beta	133	137

Farmakološki profil

Darbepoetin

- ▶ Apsolutna bioraspoloživost 37%
- ▶ Prosečna molekulska masa približno 60 kDa
- ▶ Max koncentracija nakon 36h (12-72h)
- ▶ poluvreme eliminacije prosečno 73h (i.v. 25h)
- ▶ prosečno vreme do postizanja terapijskog odgovora

CERA

- ▶ Apsolutna bioraspoloživost 54%
- ▶ Prosečna molekulska masa približno 60 kDa
- ▶ maksimalne koncentracije nakon 95h
- ▶ najduže poluvreme eliminacije, prosečno 142h
- ▶ prosečno vreme do postizanja terapijskog odgovora 43 dana

Eliminacija ESA

- ▶ Glavno mesto i mehanizam za eliminaciju endogenog eritropoetina i ESA iz cirkulacije su nedovoljno razjasnjeni.
- ▶ Pretpostavlja se da je mogući mehanizam eliminacije ESA intracelularna razgradnja.
- ▶ In vitro, ćelije koje eksprimiraju EPO-R fagocituju ESA putem endocitoze posredovane receptorima, a molekuli se zatim razgrađuju u lizosomima ili recikliraju.
- ▶ Afinitet vezivanja receptora, disocijacija i vrsta ESA određuju njihove stope intraćelijske degradacije.
- ▶ Zbog niskog afiniteta vezivanja, darbepoetin alfa se sporije vezuje za površinski EPO-R ali brže disocira.
- ▶ darbepoetin alfa se fagocituje i razgrađuje sporije od epoetina

Smernice za terapiju renalne anemije



Započinjanje ESA terapije:

- 3.4.1: Kod predijaliznih pacijenata,
 - ▶ sa nivoom Hb >10.0 g/dl, ne predlaže se ESA terapije (2D)

Odluka o započinjanju

- 3.4.2: Kod predijaliznih pacijenata, Hb <10.0 terapije je individualna,
 - ▶ zavisno od nivoa Hb, prethodnog odgovora na terapiju Fe,
 - ▶ u odnosu na rizik od transfuzija, ESA terapije i
 - ▶ postojećih simptoma anemije (2C)

A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of numerous red blood cells. They are biconcave discs, appearing as bright red, slightly irregular circles against a darker background. The cells are densely packed in some areas and more sparse in others.

Ciljne vrednosti hemoglobina

- ▶ postizanje i održavanje ciljnog nivoa Hb **10-12 g/dL**
- ▶ primena najmanje efektivne doze Epo uz adekvatnu kontrolu simptoma anemije - bolji ishodi lečenja
- ▶ **Nivo Hb** treba kontrolisati **jednom mesečno** kod pacijenata na EPO terapiji (**KDOQI**)
- ▶ svaka 1-3 meseca kod stabilnih pacijenata u fazi održavanja
- ▶ **Porast nivoa Hb** treba da iznosi **1-2g/mesečno** (što je manje varijacije koje prelaze 1 g/d)
- ▶ Poželjno je da rast hematokrita bude oko 1% nedeljno

Doziranje darbepoetina u predijaliznoj fazi

- ▶ darbepoetin alfa se inicijalno dozira 0,45µg/kg/TT/nedeljno
- ▶ zatim **jednom na dve nedelje** uz titrirano doziranje do postizanja ciljnog nivoa Hb
- ▶ darbepoetin se može primeniti jednom mesečno, nakon prethodno postignutog ciljnog opsega Hb
- ▶ Produženje doznog intervala zahteva primenu dvostruko veće doze, što može uticati na bezbednost terapije
- ▶ Potreban je oprez pri povećanju doze Epo zbog velike kumulacije povezane sa rizikom od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja
- ▶ Kod pacijenata sa slabim odgovorom hemoglobina na epoetin treba tražiti druga objašnjenja za slab odgovor

Doziranje darbepoetina vs. CERA u predijaliznoj fazi

- ▶ darbepoetin alfa se inicijalno dozira 0,45µg/kg/TT/nedeljno
- ▶ zatim **jednom na dve nedelje** uz titrirano doziranje do postizanja ciljnog nivoa Hb
- ▶ može primeniti jednom mesečno, nakon prethodno postignutog ciljnog opsega Hb
- ▶ produženje doznog intervala zahteva primenu dvostruko veće doze, što može uticati na bezbednost terapije
- ▶ potreban je oprez pri povećanju doze Epo zbog velike kumulacije povezane sa rizikom od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja
- ▶ preporučena inicijalna doza CERA-e 1,2µg/kg/TT/mesečno, da bi se koncentracija Hb povećala >10g/dl
- ▶ zbog najdužeg poluvremena eliminacije dozira jednom mesečno u predijaliznom periodu
- ▶ prednost CERA-e je manji stepen varijabilnosti Hb, zbog manjih promena u doznom režimu kao rezultat farmakokinetičkog profila leka

DARBEPOETIN ALFA

CERA

Primena ESA i neocitoliza

- ▶ Postoji sve više dokaza koji sugerišu da je neocitoliza važno pitanje kod pacijenata sa bubrežnom bolešću.
- ▶ Neocitoliza je fiziološki mehanizam kojim telo uništava mlad eritrocite kada su prisutne prekomerne crvene ćelije (kod ljudi koji se spuštaju sa velike nadmorske visine ili tokom svemirskih putovanja)
- ▶ Kada nivo eritropoetina $\downarrow$ ispod praga, započinje proces neocitolize, traje oko 9 dana $\rightarrow$ $\downarrow$ mase eritrocita za 10-15%.
- ▶ Neocitoliza može pogoršati renalnu anemiju
- ▶ Može se ublažiti ESA terapijom

Opresz u primeni

- ▶ Potrebno je izbegavati stabilnu koncentraciju Hb >12g/dl, zbog mogućih neželjenih dejstava
- ▶ Koncentraciju Hb treba održavati tako da ne pređe gornju granicu ciljne koncentracije hemoglobina
- ▶ U kliničkim studijama, utvrđeno je povećanje rizika od nastanka smrti i ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, uključujući trombozu ili cerebrovaskularne događaje, kada su ESA bili primenjivani da bi se postigla ciljna vrednost Hb>12 g/dL
- ▶ *Kontrolisane kliničke studije nisu pokazale značajnu korist ukoliko bi se epoetini primenjivali za povećanje koncentracija Hb iznad vrednosti neophodnih za kontrolu simptoma anemije i izbegavanje transfuzija krvi.*

Ekvivalentne doze ESA

EKVIVALENTNE DOZE

Darbepoetin alfa

CERA

>40 µg/nedeljno

120 µg/mesečno

40-80 µg/nedeljno

200 µg/mesečno

>80 µg/nedeljno

360 µg/mesečno

- ▶ Pacijenti koji su na terapiji darbepoetinom mogu preći na terapiju CERA-om jednom mesečno, u vidu pojedinačne intravenske ili supkutane injekcije. Početna doza CERA-e bazira se na prethodno izračunatoj nedeljnoj dozi darbepoetina alfa u trenutku konverzije.
- ▶ Prvu dozu treba dati u trenutku kada je na redu sledeća redovna doza prethodno primenjenog darbepoetina alfa.

Adjuvantna terapija

- ▶ Izostanak terapijskog odgovora ESA može biti uzrokovan deficitom:
Fe, B₆, B₁₂, folnom kiselinom i karnitinom
- ▶ Nutritivni faktori eritropoeze često su deficitarni u HBI
- ▶ Pacijenti su skloni anoreksiji, interkurentnim oboljenjima, uz propisanu restrikciju u ishrani, malnutriciji
- ▶ Terapija gvožđem preporučuje se pacijentima sa vrednostima feritina u serumu $< 100 \mu\text{g} / \text{L}$ ili zasićenošću transferina $< 20\%$
- ▶ Status gvožđa kontrolisati jednom mesečno u inicijalnom periodu a zatim na tri meseca
- ▶ U cilju obezbeđivanja delotvorne eritropoeze, kod svih pacijenata pre i tokom terapije ESA treba određivati status gvožđa

Prilagođavanje doziranja ESA

- ▶ Ako je potrebno prilagoditi dozu za održavanje ciljne koncentracije Hb >10 g/dL, mesečnu dozu treba povećati za oko 25%
- ▶ Doza dugodelujućih Epo se smanjuje za 25% ako je porast koncentracije Hb >2g/dl u toku mesec dana ili ako koncentracija Hb raste i približava se vrednosti od 12 g/dL
- ▶ Ukoliko koncentracija Hb nastavlja da raste, terapiju treba prekinuti sve dok koncentracija Hb ne počne da se smanjuje
- ▶ Terapiju se ponovo započinje sa dozom koja je približno 25% manja od prethodno primenjene
- ▶ Po prekidu terapije, očekuje se smanjenje koncentracije Hb za oko 0,35 g/dL nedeljno
- ▶ Dozu ne treba prilagođavati češće od jednom mesečno.
- ▶ Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati ni početnu dozu niti menjati preporuke za prilagođavanje doziranja

Kontrola hipertenzije u toku terapije ESA

- ▶ Tokom terapije dugodelujućim ESA može doći do povećanje krvnog pritiska
- ▶ Najčešće prijavljena neželjena reakcija je hipertenzija
- ▶ Često neželjeno dejstvo ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u toku primene CERA-e
- ▶ Pre, tokom uvođenja i primene CERA-e kod svih pacijenata treba na odgovarajući način kontrolisati krvni pritisak
- ▶ Ako se visok krvni pritisak teško kontroliše lekovima ili promenom načina ishrane, dozu treba ili smanjiti ili potpuno obustaviti



Neželjena dejstva ASE

- ▶ **Veoma često** (>1/10) neželjeno dejstvo kod primene darbepoetina je **hipertenzija**
- ▶ Kod 7% pacijenata koji su bili na terapiji lekom CERA i kod 4% pacijenata koji su primali druge ASE zabeležen je broj trombocita < 100 x 10⁹ /L
- ▶ Podaci iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja sa epoetinom alfa ili darbepoetinom alfa, ukazuju da je pojava **šloga** prijavljivana kao **česta** neželjena reakcija.
- ▶ u postmarketinškom praćenju, prijavljivani su slučajevi **tromboza**, uključujući i **plućnu emboliju**, nepoznate učestalosti

A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of numerous red blood cells. They are biconcave discs, appearing as bright red, oval shapes with a darker center, set against a dark background.

PRCA (Pure Red Cell Aplasia)

- ▶ 3.17.1: Istražiti moguću PRCA posredovanu antitelima kada se razvije pacijent koji prima ESA terapiju duže od 8 nedelja
- ▶ Iznenadno brzo smanjenje koncentracije Hb brzinom od 0,5 do 1,0 g /dl (5 do 10 g/l) nedeljno ILI
- ▶ Indikacija za transfuziju brzinom od približno 1 do 2 nedeljno,
- ▶ Uobičajeni broj trombocita i belih ćelija,
- ▶ Apsolutni broj retikulocita manji od 10 000/ml
- ▶ 3.17.2: Preporučuje se prekid terapije ESA kod pacijenata kod kojih se razvije PRCA posredovana antitelima (1A)

KDOQI

Rezistencija na ESA terapiju

- ▶ Neadekvatan odgovor ('resistance') na ESA terapiju
- ▶ neuspeh u postizanju ciljne vrednosti Hb uprkos primenjenoj dozi darbepoetina >1,5 mikrogram/kg/nedeljno.
- ▶ erythropoietin resistance index (ERI) (IU/week)/kg/(g/dL)>0,81
- ▶ Uzroci:
 - **DEFICIT GVOŽDJA**
 - **INFEKCIJA / INFLAMACIJA** (inflamatorni citokini-IL1, SLE)
 - **OSTEITIS FIBROSA (sec. hiperparatireoidizam)**
 - **INTOKSIKACIJA ALUMINIJUMOM**
 - **HEMOGLOBINOPATIJE** (α , β **TALASEMIJA, SICKLE CELL ANEMIJA**)
 - **DEFICIT KARNITINA, FOLATA I VIT. B₁₂,**
 - **HEMOLIZA**
 - **OKULTINI MALIGNITET**
 - **PRIMENA ACE-INHIBITORA**
 - **HRONIČNI GUBITAK KRV**
 - **ANTIEPO ANTITELA**

ZAKLJUČAK

- ▶ Pravovremeno uvođenje dugodelujućih stimulatora eritropoeze, uz suplementaciju gvožđem značajno usporava progresiju bubrežne bolesti i odlaže dijalizni tretman
 - ▶ Adekvatno lečenje anemije kod predijaliznih bolesnika smanjuje komorbiditete, mortalitet i poboljšava kvalitet života bubrežnih bolesnika
 - ▶ metoksipolietilenglikol-epoetin beta (CERA) i darbepoetin alfa su ESA izbora za predijalizne bubrežne bolesnike zbog FK/FD profila
 - ▶ U terapiji renalne anemije neophodan je individualni pristup, uz pridržavanje aktuelnih smernica
- 