

# **CUORE, RENE E DINTORNI** 16 NOVEMBRE 2019 - GORIZIA

#### Anemia, Rene e Carenza Marziale.

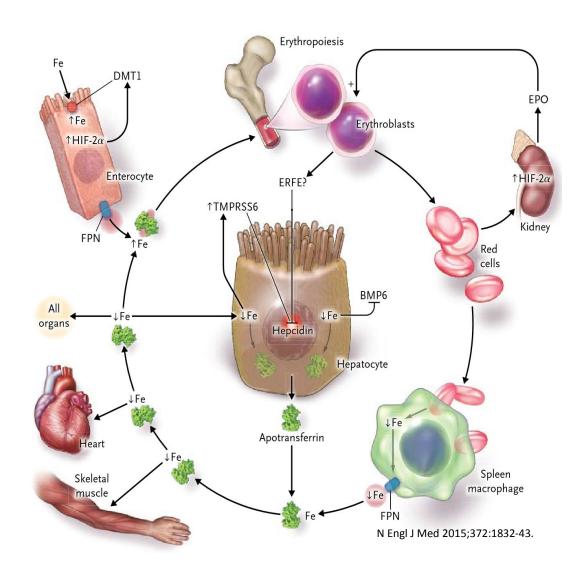
Riccardo Mancini, MD. PhD.

SOC Medicina Interna Gorizia

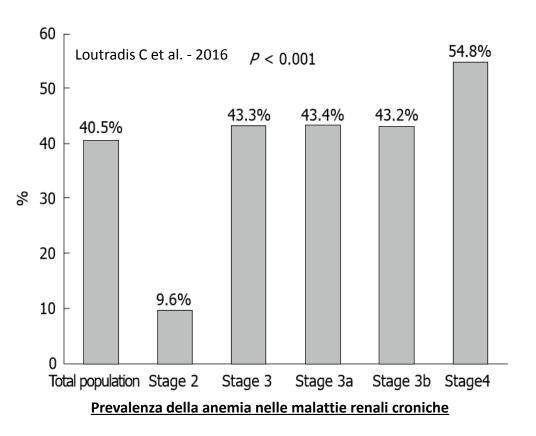
<u>riccardo.mancini@aas2.sanita.fvg.it</u> riccardo.mancini@yahoo.it

### Argomenti trattati

- > Epidemiologia
- ➤ Eritropoiesi e Carenza Marziale
- ➤ Principali indicazioni terapeutiche



# **Epidemiologia**



- ➤ La prevalenza dei pazienti con malattia renale cronica è compresa fra 11-13 %, aumenta drammaticamente con l'età (4 % tra 29-39 aa - 47% > 70 aa). La maggior parte dei casi è allo stadio 3.
- ➤ Nei pazienti con malattia renale cronica la prevalenza della anemia è circa il doppio (15.4%) rispetto alla popolazione generale (7.6%).
- Esiste una relazione lineare fra anemia e progressione della malattia renale (8.4% stage 1 --> 53.4% stage 5).

Stage	Criteria
1	GFR ≥90 plus evidence of kidney damage
2	GFR 60-89 plus evidence of kidney damage
3	GFR 30-59
4	GFR 15-29
5	GFR <15

<u>Insufficienza renale cronica:</u> VFG < a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o danno renale per almeno tre mesi.

<u>5 livelli di gravità crescente</u>: Le complicanze sono correlate ad ogni livello

Stauffer ME, Fan T. - Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States - PLoS One. 2014 Jan.

### Anemia nei pazienti con malattia renale cronica (CKD)

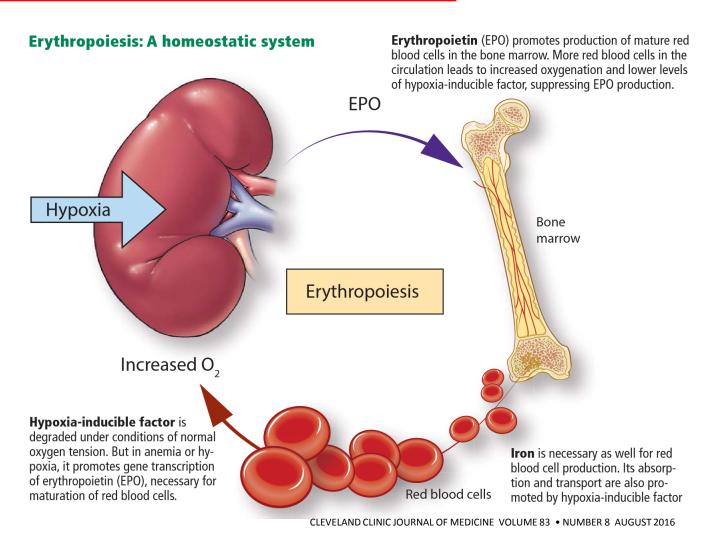
- > Carenza di Eritropoietina
- > Alterata omeostasi del Ferro
- > Infiammazione con aumento di epcidina e citochine pro-infiammatorie
- > Inibitori circolanti della eritropoiesi indotti dalla uricemia

"It should be kept in mind that the diagnosis of renal anemia is a diagnosis by exclusion, that is, when a patient has CKD and anemia and other causes have been excluded "
(Cases A. 2018).

#### Eritropoiesi come sistema omeostatico

➤II deficit di EPO è la causa più comune di anemia nei pazienti con IRC

➤ La carenza di ferro è il principale fattore limitante l'efficacia dell' EPO



#### Carenza Marziale

- ➤ Iron Deficiency (ID): i depositi\* di ferro sono ridotti ma non limitano l'eritropoiesi.
- ➤ Iron Deficiency Anemia (IDA): i depositi di ferro sono ridotti abbastanza da influenzare l'eritropoiesi.
- > ID Assoluta: depositi di ferro severamente ridotti o assenti.
- ➤ ID Funzionale: depositi adeguati ma insufficiente disponibilità di ferro per incorporamento nei precursori eritroidi.

https://ferinject.co.uk/healthcare-professional/iron

Table 1. Causes of Iron Deficien	·
Cause	Example
Physiologic	
Increased demand	Infancy, rapid growth (adolescence), menstrual blood loss, pregnancy (second and third trimesters), blood donation
Environmental	Insufficient intake, resulting from poverty, malnutrition, diet (e.g., vegetarian, vegan, iron-poor)
Pathologic	
Decreased absorption	Gastrectomy, duodenal bypass, bariatric surgery, Helicobacter pylori infection, celiac sprue, atrophic gastritis, inflammatory bowel diseases (e.g., ulcerative colitis, Crohn's disease)*
Chronic blood loss	Gastrointestinal tract, including esophagitis, erosive gastritis, peptic ulcer, diverticulitis, benign tumors, intestinal cancer, inflammatory bowel diseases, angiodysplasia, hemorrhoids, hookworm infestation, obscure source Genitourinary system, including heavy menses, menorrhagia, intravascular hemolysis (e.g., paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, autoimmune hemolytic anemia with cold antibodies, march hemoglobinuria, damaged heart valves, microangiopathic hemolysis) Systemic bleeding, including hemorrhagic telangiectasia, chronic schistosomiasis, Munchausen's syndrome (e.g, self-induced hemorrhages)
Drug-related	Glucocorticoids, salicylates, NSAIDs, proton-pump inhibitors
Genetic	Iron-refractory iron-deficiency anemia
Iron-restricted erythropoietic	Treatment with erythropoiesis-stimulating agents, anemia of chronic disease, chronic kidney disease*

Rheumatoid arthritis
CKD COPD

Systemic Inflammation
Connective tissue disorders

Gastritis
GI cancer
GI infection
CHF
GI bleeding

Medications

Malabsorption

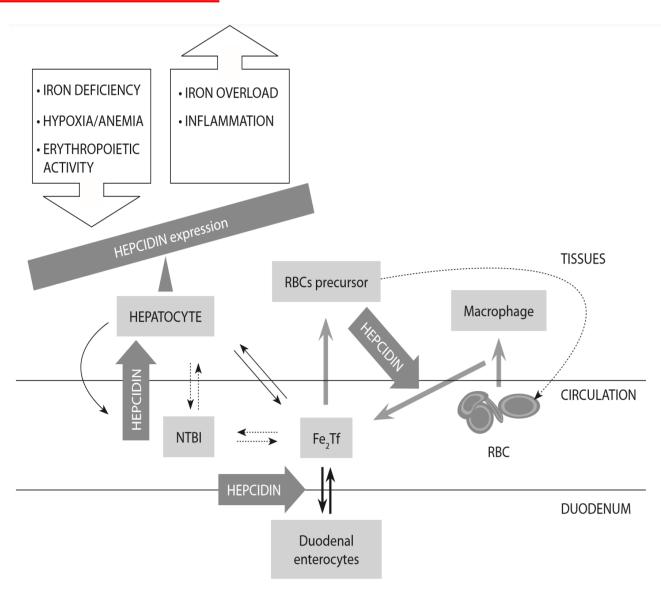
Gastrectomy

Haemodialysis

Gut oedema

#### Metabolismo del ferro

- Ferro totale: 3–4g con ampie variazioni fra i sessi
- Ferro funzionale: Hb (70%), Mioglobina, Enzimi.
- Ferro di deposito: Ferritina ed Emosiderina (20-30%).
- Ferro di trasporto: legato alla Transferrina (0.1 %) → rapidamente scambiabile.
- ➤ Epcidina: proteina di fase acuta, blocca l'assorbimento intestinale del ferro e ne causa il sequestro nei macrofagi.
- ➤ Metabolismo conservativo: Emocateresi →
   Macrofagi → Transferrina.



### Diagnosi di Carenza Marziale

**ASSOLUTA** 

#### **Depositi Ridotti**

- Ferritina ridotta (<100ng/ml)</li>
- TSAT < 20%
- Epcidina ridotta

> Ferritina

➤ <u>TSAT</u> (% saturazione della transferrina) = plasma iron : TIBC x 100

**FUNZIONALE** 

#### Inadeguata disponibilità

- Ferritina normale o elevata
- TSAT < 20%
- Epcidina elevata

> TIBC (total iron –binding capacity)

Biopsia midollare (gold standard)

Nuovi parametri di eritropoiesi ferro carente: <a href="https://www.nuovi.nuov

<u>CHr</u> (contenuto emoglobinico reticolocitario)

"Correction of iron deficiency with oral or intravenous iron supplementation can reduce the severity of anemia in patients with CKD."

"Untreated iron deficiency is an important cause of hyporesponsiveness to ESA treatment."

### Preparati a base di ferro per OS

Sale di ferro	Quantità	Contenuto di ferro	Dose terapeutica
Fumarato ferroso in sciroppo*	140mg/5ml	45mg	10-20ml per 2/die
Gluconato ferroso	300mg	35mg	300mg 4-6 volte/die
Solfato ferroso	200mg	65mg	200mg 2-3 volte/die

<sup>\*</sup>Il fumarato ferroso è usato spesso nei pazienti con difficoltà deglutitorie

- ➤ Necessari circa 200mg di ferro elementare al giorno.
- Differenti formulazioni (Tollerabilità, Frequenza di somministrazione, Preferenze del paziente).
- Effetti avversi a bassa incidenza: diarrea, stipsi, nausea, vomito, dolori o disturbi dell'addome, colorazione nera delle feci.
- Casi isolati: reazioni allergiche con eruzioni cutanee e anafilassi

### Preparati a base di ferro EV

Nome del farmaco	Dose massima per bolo	Frequenza dei boli	Dose massima per singola infusione	Velocità di infusione	Necessità di dose-test
Cosmofer® Complesso destrano idrossido di ferro (III)	200mg	Max 3/setimana	20mg/kg	4-6 ore	Si
Ferrinject® (carbossimaltosio ferrico)	1000mg	1-2/setimana	1000mg	15 minuti	No
Monofer® (Ferro isomaltoside)	200mg	3/setimana	20mg/Kg	Fino a 1 ora	No
Rienso®(ferumoxytol)	510mg	A distanza di 2-8 giorni	510mg	N/A	No
Venofer® (ferro saccarato)	200mg	3/setimana	200mg	30 mins	Si
Ferlixit® (complesso gluconato ferrico sodico) per HD	125mg	Giornalmente in HD	125mg	Fino a 1 ora	Si

- Reazioni avverse (1-10%): Nausea, Ipertensione, Rossore/Vampate, Diminuzione della fosforemia, Vertigini, Vomito, Prurito, Rash, Orticaria, Sibili, Ipotensione.
- Reazioni avverse (< 1%): Stipsi, Reazioni anafilattiche\* gravi (più frequenti con i destrani ad alto peso molecolare).
- \* EMA/AIFA raccomandano somministrazione in ambiente protetto.

### Algoritmo di terapia marziale nel paziente con CKD non in dialisi

#### **Dosi raccomandate:**

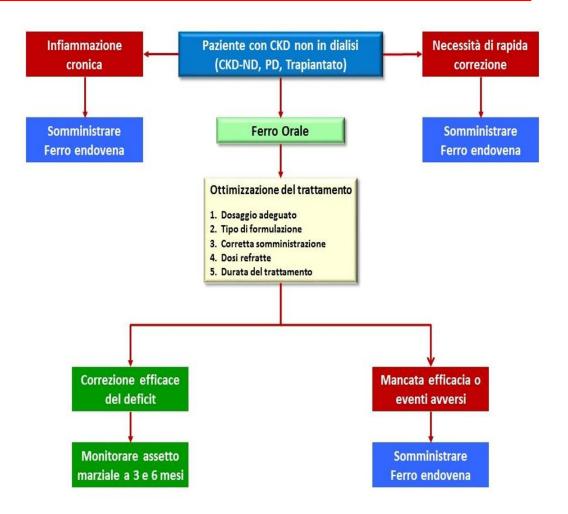
• La dose giornaliera raccomandata è 150-200 mg/die di ferro elementare (l'assorbimento intestinale di ferro è pari al 10-15% del ferro assunto)

#### Tipo di Ferro:

 Preferire le formulazioni a base di solfato o gluconato (meglio assorbite)

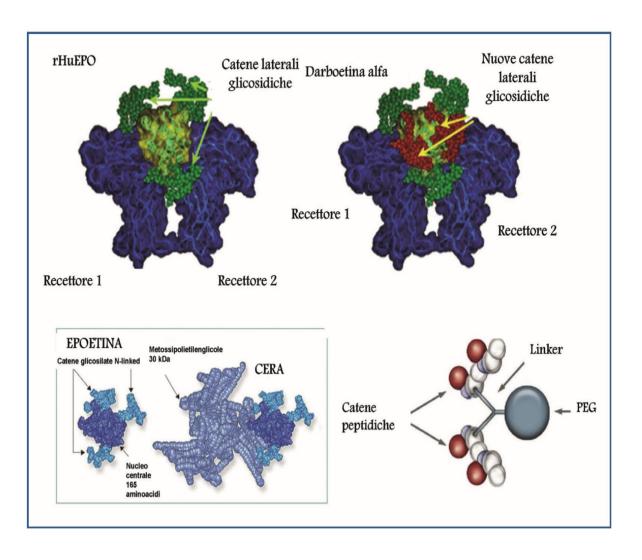
#### Modalità di somministrazione:

- A stomaco vuoto (il legame con il cibo riduce l'assorbimento di circa il 45%)
- Lontano dagli antiacidi (2 h prima o 4 h dopo) e dai sali di calcio (1 h prima o 2 h dopo)
- Assumere dosi frazionate (l'assorbimento intestinale di Fe si riduce all'aumentare delle dosi)
- Durata del trattamento: La durata totale è di circa 3-6 mesi (1-2 mesi per correggere Hb, 2-4 mesi per ripristinare i depositi)



G Ital Nefrol 2017 - ISSN 1724-5990 - © 2017 Società Italiana di Nefrologia

# Erythropoiesis Stimulating Agents (ESAs)



#### > DNA ricombinante

Eritropoietina alfa (Eprex)

Eritropoietina beta (Neorecormon)

#### ➤ Modifiche di Eritropoietina alfa o beta

Darbepoetina alfa (Aranesp)

Metossipolietilenglicole Epoetina beta (Mircera)

#### **≻**Biosimilari

HX575 (Binocrit, Abseamed, epoetina alfa)

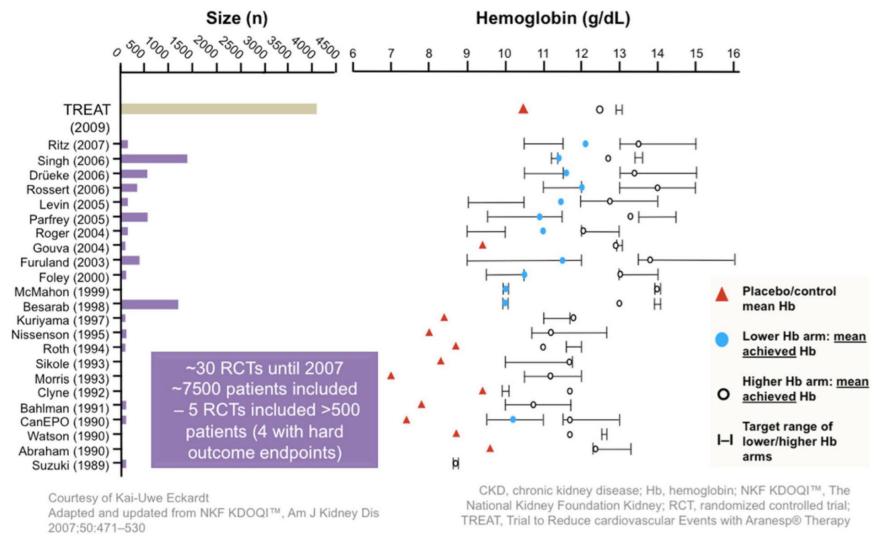
SB309 (Retacrit, epoetina Z)

XM01 (Eporatio, epoetina Teta)

#### **→** Peptidi di sintesi

Peginesatide (elevato rischio di anafilassi)

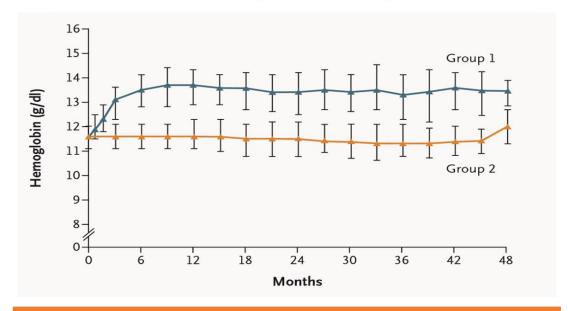
#### RCTs con ESAs nei pazienti con malattia renale cronica



For each published trial, the figure shows sample size, effectively achieved mean hemoglobin (Hb) levels in lower and higher anemia correction arms, and lower versus higher Hb targets, respectively.

# Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia

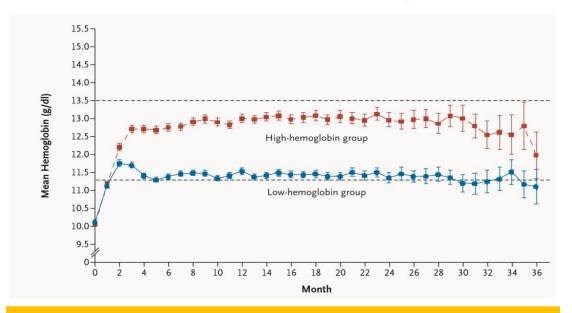
Tilman B. Drüeke, M.D., Francesco Locatelli, M.D., Naomi Clyne, M.D., Kai-Uwe Eckardt, M.D., Iain C. Macdougall, M.D., Dimitrios Tsakiris, M.D., Hans-Ulrich Burger, Ph.D., and Armin Scherhag, M.D., for the CREATE Investigators\*



Nei pazienti con malattia renale cronica la correzione completa e precoce della anemia non riduce il rischio di eventi cardiovascolari.

#### Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease

Ajay K. Singh, M.B., B.S., Lynda Szczech, M.D., Kezhen L. Tang, Ph.D., Huiman Barnhart, Ph.D., Shelly Sapp, M.S., Marsha Wolfson, M.D., and Donal Reddan, M.B., B.S., for the CHOIR Investigators\*



Il target di Hb 13.5 g/dl rispetto al target 11.3 g/dl è associato ad un aumentato rischio senza migliorare la qualità della vita.

# A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease

- 4.038 pazienti (2.012 Darbepoetina alfa 2.026 placebo)
- ➤ End point primario: (Death, MI, UA, CHF, Stroke): simile nei 2 bracci; Darbepoetina alfa (31.4%) vs placebo (29.7%)
- > Stroke: più alto nel braccio Darbepoetina alfa (5% vs. 2.6%, p < 0.001)
- ▶ PA diastolica: più alta nel braccio darbepoetina alfa (mediana: 73 vs. 71 mm Hg, p < 0.001)</p>
- ➤ Eventi tromboembolici (venosi e arteriosi): più frequenti nel braccio della darbepoetina alfa.

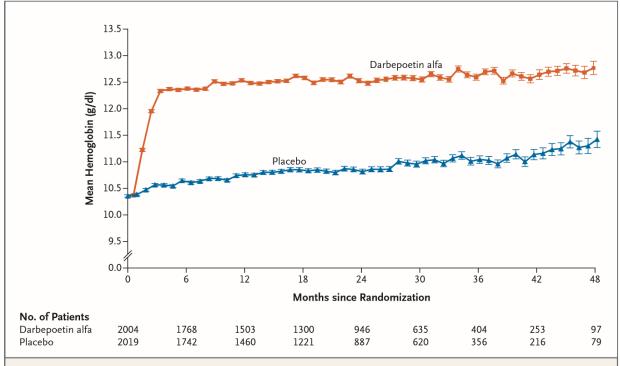


Figure 1. Mean Hemoglobin Levels through 48 Months among Patients Who Were Assigned to Receive Darbepoetin Alfa or Placebo.

I bars represent standard errors.

TREAT non ha dimostrato un vantaggio con la completa correzione della anemia a un target di 13 g/dl mediante Darbepoetina alfa.



# Trattamento della Anemia mediante ESAs



- ➤ La scelta del farmaco deve essere basata sulla disponibilità locale (1B)
- > Il dosaggio è modulato sul peso del paziente e sulla risposta terapeutica
- E' costoso e non è scevro da rischi (aumentata mortalità e aumento rischio cardiovascolare).
- Deve essere proposto solo a pazienti che possono beneficiarne realmente (sopravvivenza, qualità della vita, prevenzione delle trasfusioni di sangue e delle ospedalizzazioni.
- ➤ Difficilmente pazienti con sepsi, sanguinamenti acuti, bassa aspettativa di vita beneficeranno della terapia.



#### **American Society of Nephrology**

View all recommendations from this society

Released April 4, 2012

Don't administer erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) to chronic kidney disease (CKD) patients with hemoglobin levels greater than or equal to 10 g/dL without symptoms of anemia.

Administering ESAs to CKD patients with the goal of normalizing hemoglobin levels has no demonstrated survival or cardiovascular disease benefit, and may be harmful in comparison to a treatment regimen that delays ESA administration or sets relatively conservative targets (9–11 g/dL). ESAs should be prescribed to maintain hemoglobin at the lowest level that both minimizes transfusions and best meets individual patient needs.

Target hemoglobin and iron indices				
	Target hemoglobin	Target ferritin	Target transferrin saturation	
Chronic kidney disease	> 10 g/dL	> 100 ng/dL	> 20%	
End-stage renal disease	10–11.5 g/dL	200-1,200 ng/dL	30%–50%	
Based on information in KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2012; 2:279–335.				

Clear Benefit with no
Evidence of Risk

Target
Hemoglobin

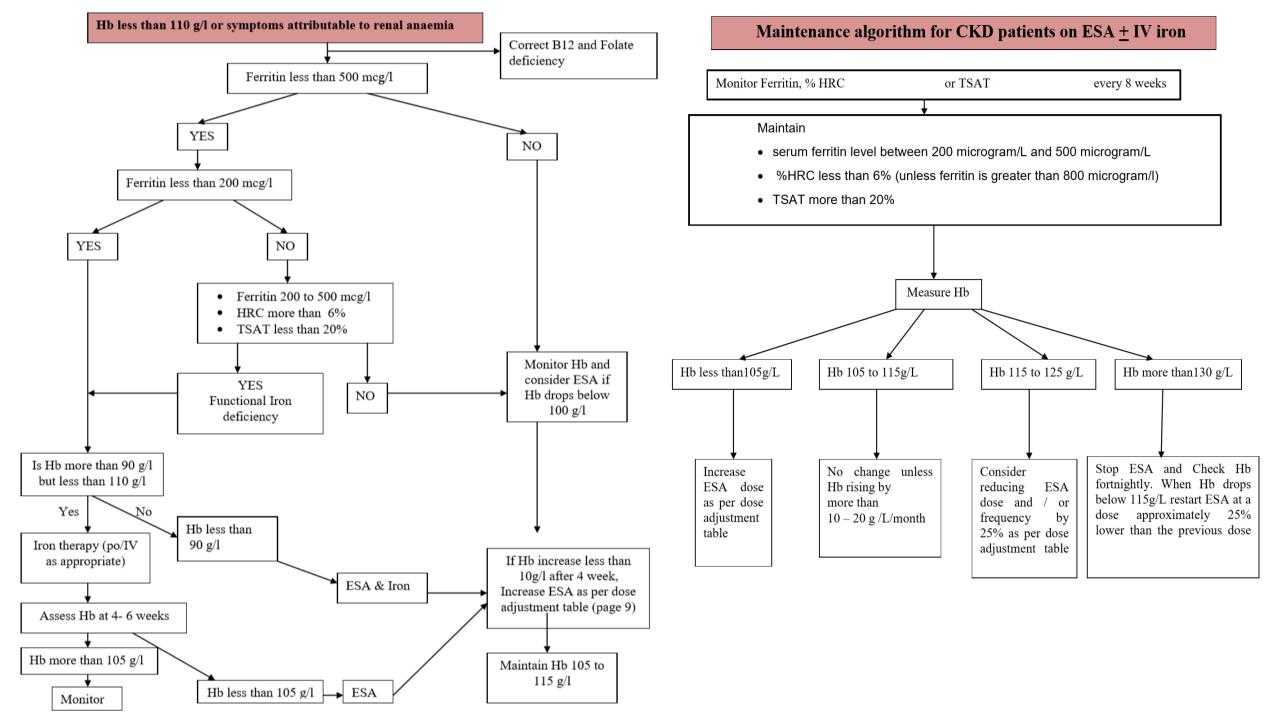
Clear Benefit with no
Evidence of Risk

Risk Without
Additional
Benefits

12
13
14

**Fig. 2** Progressive increase in risk and decrease in benefit with actively raised hemoglobin levels from 8 to 14 g/dL (from Fishbane and Spinowitz, Am J Kidney Dis 2018; 71: 423–435)

g/dL





# Quando Indagare l'anemia



➤ CKD G3

→ Screening annuale

> CKD 4/5 non-HD

→ Ogni 6 mesi

➤ <u>Se Hb < 11</u>

→ Sempre

> Se comparsa di sintomi

→ Sempre

"We recommend that measurement of erythropoietin levels should not routinely be considered for the diagnosis or management of anaemia for patients with CKD. (1A) "

### Interpretazione dello stato marziale

	Ferritin	%HRC	MCV	TSAT
	(microgram/l)		(fL)	
Functional	More than 100	More than 6%	80-100	Less than 20%
Iron				
Deficiency				
Absolute	Less than 100	More than 6%	Usually less	Less than 20%
Iron			than 80	
Deficiency				
Iron	More than 100	6% or below	80-100	20% or above
Replete				

- ➤ Non usare Ferritina o TSAT da sole per determinare lo stato marziale
- > IDA Funzionale deve essere trattata al fine di ripristinare i depositi marziali

### Scelta della terapia

	Iron Replete	Iron Deficiency
Hb 10-12 g/dl	Monitor	Oral or IV iron as clinically indicated
Hb 9-10 g/dl	ESA	IV iron then ESA if Hb still less than 100 g/L
Hb minore di 9 g/dl	ESA	IV iron and ESA

<sup>&</sup>quot;We recommend that treatment with Erythropoiesis Stimulating Agents (ESAs) should be offered to patients with anaemia of CKD who are likely to benefit in terms of quality of life and physical function and to avoid blood transfusion; especially in patients considered suitable for transplantation. (1B) "

### Principali cause di resistenza a ESA

- > Perdita ematica cronica
- Patologie intercorrenti (Infezione/Infiammazione)
- Deficit vitaminici (es: B12 e Folati)
- > Patologie del midollo osseo (es: myeloma multipo, mielodisplasia)
- > Neoplasie
- > Emoglobinopatie (es: Talassemia, Anemia falciforme)
- Manutrizione

Grazie per l'attenzione

