

# **ERITROPOIETINE:**

## **produzione, meccanismo di azione e indicazioni**

In commercio:

**Eprex**® (conosciuta come *EPO  $\alpha$* )

**NeoRecormon**® (conosciuta come *EPO  $\beta$* )

**Dynepo**® (anche conosciuta come *EPO  $\delta$* )

**Aranesp**® (anche conosciuta come *Darbepoetina*)

**Mircera**® (anche conosciuta come *EPO di terza generazione*)

L'eritropoietina (EPO) è un ormone prodotto principalmente a livello renale (in piccola parte dal fegato). Il suo compito è quello di regolare l'eritropoiesi, ossia la formazione di globuli rossi da parte del midollo osseo.

### **Meccanismo di azione**

L'eritropoietina è una glicoproteina del peso di 30000Da, costituita da 193 aminoacidi. Prodotta solo durante la vita fetale dal fegato, successivamente per il 90% dalle cellule renali ed esattamente dalle cellule endoteliali peritubulari prossimali. La sua produzione è regolata da un processo a feedback basato sulla concentrazione di ossigeno tissutale. Nei casi di ipossia con diminuzione di  $O_2$ , emoglobina circolante, avremo una stimolazione nella produzione di EPO.

Una volta prodotta, l'EPO stimola l'attività mitotica delle cellule progenitrici eritroidi, BFU-E e CFU-E. Conseguentemente avremo un aumento di eritrociti ed emoglobina. In pazienti affetti da IRC (insufficienza renale cronica) avremo, invece, una diminuzione nella produzione di tale ormone e perciò anemia.

### **Usi clinici**

- IRC
- Trattamento dell'anemia grave nei pazienti che fanno uso di terapia oncologica a base di platino soprattutto
- per procedure di autotrasfusione per interventi di chirurgia
- nell'anemia con insufficienza cardiaca
- nell'anemia neonatale

## **Produzione di EPO**

Dobbiamo aspettare la fine degli anni '80 per la sintesi di EPO, che contribuì enormemente al miglioramento della qualità della vita nei pazienti affetti da IRC. L'EPO ricombinante sia dal punto di vista biochimico che immunologico è quasi identica a quella naturale. La produzione parte dalla clonazione del gene dell'EPO umana e la successiva espressione in linee cellulari animali. Si utilizzano cellule ovariche del criceto cinese. Attualmente sono state formulate diverse forme di eritropoietine sintetiche tramite tecnologia del DNA ricombinante. Si parla di ESA, ossia Erythropietin Stimulating Agents.

- Eprex (conosciuta come *EPO  $\alpha$* )
- NeoRecormon (conosciuta come *EPO  $\beta$* )
- Dynepo (anche conosciuta come *EPO  $\delta$* )
- Aranesp (anche conosciuta come *Darbepoetina*)
- Mircera (anche conosciuta come *EPO di terza generazione*)

L'EPO $\alpha$  e l'EPO $\beta$ , praticamente identiche all'EPO umana, furono commercializzate già a metà anni '90. L'EPO $\delta$ , simile alle precedenti, non è mai entrata in commercio in Italia.

E' nel 2001 che la FDA immette in commercio una nuova forma di EPO modificata nella sua componente glucidica, con acidi sialico che ne prolunga l'emivita: si trattava della Darbepoetina alfa (Aranesp®). Ciò migliorò la qualità della vita del paziente che ne faceva uso, in quanto acconsentiva ad una riduzione della frequenza delle somministrazioni ad una volta o due a settimana.

Di recente è stato immesso in commercio in Italia il Metossipolietilenglicole Epoetina beta, Mircera®. Anche in questo caso è la parte glucidica che differisce dalla forma umana di EPO. Il numero di residui di acido sialico è maggiore della Darbepoetina alfa, la sua emivita è molto più lunga conseguentemente (circa 135 ore e.v.).

## **Posologia e modo di somministrazione**

**EPREX**® (*www.torinomedica.it*)

a) Somministrazione per via endovenosa: deve avvenire in almeno 1-5 minuti a seconda della dose totale.

In pazienti emodializzati, l'iniezione in bolo può essere effettuata, durante la dialisi, attraverso un adeguato accesso venoso nella linea di dialisi. In alternativa, l'iniezione può essere fatta al termine della dialisi, attraverso l'accesso alla fistola, seguita da somministrazione di 10 ml di soluzione fisiologica per sciacquare le vie di accesso ed assicurare una soddisfacente immissione del prodotto nel circolo ematico.

b) Somministrazione per via sottocutanea: non si deve generalmente superare il volume massimo di 1 ml per ciascun sito di iniezione. In caso di volumi maggiori si deve scegliere più di un sito di iniezione.

Le iniezioni devono essere fatte negli arti o nella parete addominale anteriore.

Nel trattamento dell'anemia grave nei pazienti che fanno uso di terapia oncologica il farmaco deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (concentrazione di emoglobina  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)). La somministrazione di epoetina alfa deve continuare ancora per un mese dopo la fine della chemioterapia. La dose iniziale è 150 UI/kg, somministrata per via sottocutanea, 3 volte la settimana.

In alternativa, EPREX può essere somministrato per via sottocutanea alla dose iniziale di 450 UI/Kg una volta alla settimana. Se, dopo 4 settimane di trattamento l'emoglobina è aumentata di almeno 1 g/dl (0,62 mmol/l), o la conta dei reticolociti è aumentata di un valore  $\geq 40.000$  cellule/mcl rispetto ai valori basali, la dose deve rimanere di 150 UI/kg 3 volte la settimana o di 450

UI/Kg 1 volta a settimana. Se l'aumento di emoglobina è < 1 g/dl (<0,62 mmol/l) e quello della conta dei reticolociti è < 40.000 cellule/mcl rispetto ai valori basali, aumentare la dose a 300 UI/kg 3 volte la settimana. Se, dopo altre 4 settimane di terapia a 300 UI/kg 3 volte la settimana, l'emoglobina è aumentata di almeno 1 g/dl (0,62 mmol/l) o la conta dei reticolociti è aumentata di un valore  $\geq 40.000$  cellule/mcl, la dose deve rimanere a 300 UI/kg 3 volte la settimana.

Tuttavia, nel caso in cui l'aumento di emoglobina è stato < 1g/dl (< 0,62 mmol/l) e l'incremento dei reticolociti < 40.000 cellule/mcl rispetto ai valori basali, significa che probabilmente non ci sarà risposta e il trattamento deve essere sospeso.

## Controindicazioni

Il farmaco non deve essere somministrato :

- in soggetti allergici al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- in caso di ipertensione arteriosa non controllata
- in pazienti che sviluppano Aplasia Pura delle Cellule della serie Rossa (PRCA) a seguito del trattamento con qualsiasi eritropoietina

## Interazioni

Non abbiamo indicazioni di interazioni del farmaco col metabolismo di altri farmaci. L'unica eccezione potrebbe essere rappresentata dalla ciclosporina, che si lega ai globuli rossi. In questo caso è bene monitorare il livello ematico di ciclosporina e l'ematocrito. Nessun interazioni con fattori di crescita dei granulociti e macrofagi.

Attualmente la prescrizione di eritropoietine è a carico del SSN (con specifico piano terapeutico AIFA) per le seguenti condizioni cliniche:

- trattamento dell'anemia (Hb <11 g/dl) associata a insufficienza renale cronica in soggetti pediatrici\* e in adulti sia in trattamento dialitico sia in trattamento conservativo; quando Hb >12 g/dl il trattamento deve essere interrotto;
- trattamento dell'anemia (Hb <10 g/dl) nei pazienti adulti oncologici che ricevono chemioterapia antitumorale; in caso di Hb <8 g/dl è indicata l'emotrasfusione

## **Bibliografia**

Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, Bennett CL, Bohlius J, Evanchuk D, Goode MJ, Jakubowski AA, Regan DH, Somerfield MR; *American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer*; *Blood*. **2010** Nov 18;116(20):4045-59. Epub 2010 Oct 25.

[www.aifa.it](http://www.aifa.it)

[www.torinomedica.it](http://www.torinomedica.it)

[www.australianprescrire.com](http://www.australianprescrire.com)