

## VIA DI SOMMINISTRAZIONE DEGLI ESAs: È ANCORA VALIDA E CORRETTA LA VIA SOTTOCUTANEA?



### Dr. Piergiorgio Bolasco

S.C. Territoriale di Nefrologia e Dialisi  
ASL di Cagliari  
Cagliari  
e-mail: pg.bolasco@tin.it

È ormai diffuso l'utilizzo della via endovenosa nella somministrazione di ESA per evitare il disagio della puntura cutanea al paziente. Dopo "l'affrancamento" della Epo- $\alpha$  dalla PRCA abbiamo iniziato a risomministrare Epo- $\alpha$  per via sottocutanea. Per confrontare le due vie di somministrazione (1) su un totale di 165 pazienti abbiamo selezionato 75 pazienti che hanno effettuato per 12 mesi ESA per via endovenosa e che poi sono stati trattati con la stessa Epo per via sottocutanea. Sono stati inclusi nello studio solo quei pazienti che non avessero presentato alcuna variazione degli indici di comorbidità (*Charlson Comorbidity factor* e *Geriatrics index of comorbidity*) del pool del ferro e con ERI uguale nei due periodi.

Sono stati inclusi pazienti che utilizzavano Epo- $\alpha$ , Epo- $\beta$  e darbepoetina senza alcuna differenza riguardo a membrane, metodologia e adeguatezza dialitica. Con la somministrazione sottocutanea si è ottenuto un risparmio totale di ESA del 19.4%, con valori di emoglobina significativamente più alti rispetto al periodo di somministrazione endovenosa, somministrazioni meno frequenti e inoltre un calo, seppur non significativo, degli interventi su accessi vascolari. Non sono stati rilevati alcun effetto collaterali né alcun disagio lamentato dal paziente, mentre si è ottenuto un risparmio complessivo di € 700.00 per paziente/anno. Per quanto riguarda la è stato dimostrato da altri Autori (2) che non necessariamente si ottiene una riduzione dei costi confrontando darbepoetina con EPO né che lo switch di darbepoetina dalla via di somministrazione e.v. a quella s.c. possa condurre sempre e costantemente a una riduzione significativa dei costi (2, 3).

Il risparmio maggiore si può ottenere (4) con EPO *short acting* e probabilmente soprattutto con l'utilizzo di eritropoietina  $\beta$ , malgrado il fatto che emivita e biodisponibilità di EPO s.c. rispetto alla via e.v. (4-12 versus 13-28 ore) siano minori rispetto allo stesso confronto tra emivita di darbepoetina (21 versus 73 ore). Ciò conduce a considerare le Epo *short-acting* sotto una diversa luce se usate per via sottocutanea. La loro azione è più prolungata quando somministrate per via sottocutanea e, in condizioni di riserve marziali ottimali, il ritmo di somministrazione, specie di Epo- $\beta$ , si riduce con un intervallo più lungo fra una dose e l'altra. Questo aumento dell'intervallo di somministrazione con un effetto più prolungato rende ragione di riproporre questa molecola, quando usata per via sottocutanea, come "medium acting EPO", un'osservazione che è stata confermata da altre segnalazioni in letteratura (5).

Nel nostro lavoro (1) abbiamo potuto anche definire meglio e cercare di proporre un rapporto probabilmente più corretto di conversione tra Epo e darbepoetina che ci ha portato a considerare l'efficacia di 1  $\mu$ g di darbepoetina pari a 250 U.I. di EPO. Quest'ultima considerazione conferma anche che la scelta della via sottocutanea porta, a parità di efficacia, a un notevole risparmio sui costi.

Anche se non esistono al momento larghi studi controllati sull'argomento è giustificato, alla luce dei nostri risultati, concludere che l'ottimale via di somministrazione di ESA sia la via sottocutanea. Questa porta a un'azione più prolungata e progressiva evitando "spike" ematici tipici della somministrazione e.v. e che conducono probabilmente a una troppo rapida ascesa di Hb. La via sottocutanea potrebbe condurre a una riduzione dei rischi legati a eventuali eventi trombo-embolici e in modo particolare di quelli legati al *clotting* dell'accesso vascolare.

In conclusione, in attesa di studi controllati, con un numero adeguato di pazienti, prospettici e randomizzati su Epo che dimostrino peraltro un sicuro vantaggio economico nel rapporto dose-costi/mantenimento *target* Epo, e pur considerando che la via di somministrazione s.c. sia maggiormente immunogena, riteniamo tale scelta di trattamento sicura per una minore incidenza di effetti collaterali, coniugata a un interessante risparmio dei costi con minimi disagi per il paziente.

**RINGRAZIAMENTI:** si ringrazia la Dr.ssa Alice Atzeni per la preziosa collaborazione.

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

### BIBLIOGRAFIA

1. Bolasco P, Atzeni A. Erythropoiesis-stimulating agents: switch from intravenous to subcutaneous administration in hemodialyzed patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 744-9.
2. Cuesta Grueso C, Poveda Andrés JL, Garcia Pellicer J, et al. Cost minimisation analysis for darbepoetin alpha vs. epoetin alpha in chronic kidney disease patients on haemodialysis. *Farm Hosp* 2010; 34: 68-75.
3. Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JF, et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduce dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 2167-75.
4. Brunkorst R, Bommer J, Braun J, et al. Darbepoetin alfa effectively maintains hemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1224-30.
5. Locatelli F, Baldamus CA, Villa G, et al. Once-weekly compared with three-times-weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized, multicenter, therapeutic-equivalence study. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 119-25.