



AGENTI STIMOLANTI L'ERITROPOIESI NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA: QUALE VIA DI SOMMINISTRAZIONE?

S. Borrelli, D. Baldanza, R. Scigliano, F. Catapano, M. Grimaldi, M. Calabria, P. Zamboli, R. Minutolo, L. De Nicola, G. Conte

Cattedra di Nefrologia, Seconda Università degli Studi, Napoli

Erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: which route of administration?

In the last twenty years, erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) have improved the management of renal anemia, with significant amelioration of quality of life in patients on hemodialysis. ESAs can be administered both intravenously and subcutaneously. In predialysis chronic kidney disease and in peritoneal dialysis, the administration route is necessarily subcutaneous. In hemodialysis the intravenous route was initially preferred because of the presence of ready vascular access for drug administration. Subsequent studies have demonstrated that the subcutaneous route allowed the achievement of optimal levels of hemoglobin with a reduction of mean administered dose, number of injections, and costs. A few years ago, the finding of a higher risk of pure red cell aplasia associated with subcutaneous administration of epoetin reopened the debate about the route of administration. We here review the studies on the preferable route of administration of epoetin and darbepoetin-alpha, in terms of efficacy and safety, and take a look at future perspectives. (G Ital Nefrol 2009; 26: 31-7)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Chronic kidney disease, Erythropoietin, Administration doses and routes, Renal anemia

PAROLE CHIAVE:

Anemia renale, Eritropoietina, Insufficienza renale cronica, Vie di somministrazione e dosi degli agenti stimolanti

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Silvio Borrelli
Cattedra di Nefrologia
Dipartimento di Geriatria,
Gerontologia e M. del Metabolismo
Seconda Università di Napoli
Piazza Miraglia
80100 Napoli
e-mail: silvio_borrelli@libero.it
giuseppe.conte@unina2.it

INTRODUZIONE

L'anemia rappresenta una complicanza frequente nell'Insufficienza Renale Cronica (IRC), soprattutto nello stadio avanzato (*End Stage Renal Disease*: ESRD), che condiziona in maniera significativa la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti in dialisi (1-3). Prima dell'avvento dell'eritropoietina ricombinante umana (rHuEPO), il trattamento dell'anemia si basava fondamentalmente sulla buona qualità della dialisi e sulle trasfusioni ematiche (4). Nel giugno del 1989 la *Food and Drug Administration* (FDA) approvava l'impiego terapeutico dell'rHuEPO per la correzione dell'anemia renale, determinando una vera e propria rivoluzione nella gestione terapeutica dei pazienti con IRC. I benefici clinici correlati al trattamento non comprendono solo la riduzione della necessità di trasfusioni di sangue, ma anche l'alleviamento dei sintomi correlati all'anemia, con miglioramento della resistenza allo sforzo fisico e della sensazione di benessere generale (5-7).

Attualmente nella farmacopea ufficiale sono disponibili diversi tipi di Agenti Stimolanti l'Eritropoiesi (ESA):

- rHuEPO (epoetina α e β);
- darbepoetina- α (o NESP: *Novel Erythropoiesis Stimulating Proteins*).

Eritropoietina ricombinante umana (rHuEPO)

È una glicoproteina costituita da 165 residui aminoacidici del peso molecolare (p.m.) di 30.4 KDa, prodotta con tecnica di DNA ricombinante da cellule ovariche di criceto cinese. La porzione glicosilata, che rappresenta il 40% della molecola, è costituita da 4 catene saccaridiche: tre N-legate in corrispondenza dell'Asparagina (Asn) in posizione 24, 38 e 43, ciascuna delle quali può contenere 4 residui di acido sialico, e una O-legata in corrispondenza della Serina in posizione 126, che ne può contenere due; pertanto la molecola *in toto* può contenere un massimo di 14 cate-

TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE DEGLI ESA (9-12)

	p.m. (Kda)	BIODISPONIBILITÀ (%)		EMIVITA (ore)	
		s.c.	e.v.	s.c.	e.v.
EPOETINA- α	30.4	32	100	20	8
EPOETINA- β	30.4	33	100	23	8
EPOETINA- δ	30.4	30	100	33	10
DARBEPOETINA- α	37.1	37	100	49	25
C.E.R.A.	60.0	52	100	139	134

FGF: Fibroblast growth factor

ne oligosaccaridiche. In commercio l'rHuEPO è presente in due forme α e β , con caratteristiche farmacocinetiche simili (Tab. I) (8). Di recente è stata introdotta una terza isoforma: l'epoetina- δ , molecola di derivazione umana con farmacocinetica non dissimile dall'epoetina- β (9).

Novel Erythropoiesis Stimulating Protein (NESP)

La produzione della darbepoetina- α o NESP deriva dall'osservazione che la porzione glucidica esplica una parte importante dell'attività biologica dell'ormone condizionandone l'emivita e il legame al recettore e quindi l'efficacia biologica. La ricerca farmacologica ha elaborato un analogo con due siti extra di glicosilazione (Asn 30 e 88), in modo da aumentare le catene saccaridiche da 14 a 22, con conseguente incremento della frazione glicosilata dal 40 al 52% e del peso molecolare da 30.4 a 37.1 KDa. Tali modifiche strutturali hanno conferito una ridotta affinità al recettore dell'eritropoietina rispetto al suo ligando naturale, compensata da un'emivita più lunga e da un aumento dell'attività biologica testata *in vivo* (10, 11), come anche indicato in Tabella I.

Altri agenti stimolanti l'eritropoiesi

Di prossima introduzione in commercio è il C.E.R.A. (*Continuous Erythropoiesis Receptor Activator*), analogo peghilato dell'rHuEPO, costituito da un vettore proteico (metossi-poli-etilene-glicolo) legato all'ormone peptidico, così da raggiungere un peso molecolare di circa 60 kDa (il doppio dell'rHuEPO), che ne prolunga l'emivita fino a circa 130 ore e ne permette la somministrazione ogni 3-4 settimane (12).

TEST DI VERIFICA

1) L'introduzione dell'rHuEPO:

- Ha migliorato il *management* dell'anemia renale
- Ha ridotto la necessità di trasfusioni
- Ha determinato un miglioramento della qualità di vita del paziente in dialisi
- Tutte le risposte precedenti sono vere
- Ha migliorato la sopravvivenza dei pazienti uremici.

2) La darbepoetina- α è:

- Analogo dell'eritropoietina umana
- Ha un'emivita di circa 48 ore
- Presenta una porzione glicosilata maggiore rispetto alla rHuEPO
- Tutte le risposte precedenti sono vere
- Nessuna delle risposte precedenti è vera.

3) Il principale meccanismo d'azione del C.E.R.A. è:

- Inibizione del Fattore Indotto dall'Ipossia (HIF)
- Aumento del metabolismo della rHuEPO
- Inibizione della Jak-Kinasi
- Inibizione dei recettori dell'eritropoietina
- Nessuna delle risposte precedenti è vera.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Data la loro struttura glicoproteica, gli ESA possono essere somministrati esclusivamente per via parenterale: endovenosa (e.v.) o sottocutanea (s.c.). Nei pazienti con IRC in fase pre-dialitica la via s.c. è l'unica praticabile per la maggiore semplicità di somministrazione e per conservare l'integrità del patrimonio vascolare dei vasi degli arti superiori utili in previsione della terapia dialitica. Allo stesso modo nei pazienti in dialisi peritoneale la somministrazione s.c. è risultata ben più efficace di quella tramite il catetere di Tenckhoff (13, 14). Nei pazienti in dialisi extracorporea la som-

ministrazione può essere effettuata sia per via s.c. che e.v. La scelta della modalità di somministrazione non è solo basata sulla minore o maggiore praticità dell'una rispetto all'altra via, ma dipende dal tipo di molecola utilizzata e sembra avere ripercussioni in termini di efficacia e di costi.

SOMMINISTRAZIONE S.C. VS E.V. IN EMODIALISI

I primi studi sull'impiego dell'rHuEpo in ESRD sono stati condotti utilizzando la via e.v., per la disponibilità dell'accesso vascolare per la somministrazione iniettiva del farmaco (15). Successivamente, si è dimostrato che la via di somministrazione poteva influenzare l'efficacia, la frequenza di somministrazione, la comparsa di effetti collaterali (in particolare l'Aplasia Pura delle Cellule della serie Rossa: PRCA) ed infine, ma non ultimo, i costi della terapia. Pertanto, la scelta della via di somministrazione degli ESA terrà conto dei seguenti fattori:

- 1) Efficacia.
- 2) Frequenza di somministrazione.
- 3) Costi.
- 4) Effetti collaterali.
- 5) Aplasia Pura delle Cellule della serie Rossa (PRCA).

1) Efficacia

La somministrazione per via s.c. è caratterizzata da una più bassa biodisponibilità e da una più lunga emivita rispetto a quella e.v. (Tab. I). Diversi studi clinici hanno dimostrato che l'impiego della via s.c. permetteva il raggiungimento dello stesso effetto terapeutico con più basse dosi di rHuEPO (16, 17). In particolare, in uno studio randomizzato, a gruppi paralleli di Kauffman, condotto su 208 pazienti, si dimostrava che il gruppo di terapia a somministrazione s.c., registrava in media una riduzione del 32% della dose rispetto al gruppo di terapia a somministrazione e.v. (7397 UI/sett vs 10068 UI/sett; $P=0.002$) per il mantenimento di un livello di ematocrito compreso tra 30 e 33% (17). Studi più recenti sembrano tuttavia dimostrare che le differenze tra le due vie di somministrazione siano meno marcate rispetto a quanto riportato in passato. Nello studio ESAM (*European Survey on Anaemia Management*) condotto su oltre 10000 pazienti in emodialisi, nel confronto tra le vie di somministrazione, si riportava una riduzione della dose di rHuEPO di solo il 4-6% nei pazienti che praticavano somministrazione s.c., che risultava non significativo. Pizzarelli, più recentemente, ha dimostrato, in uno studio condotto su 262 pazienti in emodialisi, che la conversione della somministrazione di rHuEPO- α dalla via

s.c. alla via e.v. non determinava una riduzione dei livelli di Emoglobina, a parità di dosaggio. Tuttavia queste analisi sono limitate dalla loro natura retrospettiva (18, 19). In una metanalisi dei maggiori studi controllati veniva dimostrata la superiorità della somministrazione s.c. rispetto quella e.v. in termini di efficacia, intesa come dose di rHuEPO- α o - β necessaria ad ottenere l'effetto terapeutico di $Hb > 11$ g/dL. Nel dettaglio, sono stati analizzati 27 studi clinici (con disegno a gruppi paralleli e a crossover), per un totale di 916 pazienti, che confrontavano le dosi necessarie a mantenere il target di emoglobina (o di ematocrito) dopo somministrazione s.c. ed e.v. La dose media ponderata dopo somministrazione s.c. era significativamente inferiore rispetto alla dose media ponderata dopo somministrazione e.v. (113 ± 43 UI/kg/wk vs 161 ± 46 UI/kg/wk; $p < 0.001$) (20).

Per quanto riguarda il NESP non vi sono attualmente evidenze di una maggiore efficacia di una via di somministrazione rispetto all'altra, non essendoci studi randomizzati e controllati di confronto tra le due vie di somministrazione. Nello studio pilota sull'impiego del NESP nei pazienti uremici, MacDougall (21), confrontava 75 pazienti in emodialisi, che praticavano NESP per via e.v., con 47 pazienti in dialisi peritoneale che somministravano il NESP per via s.c. Dopo 52 settimane di trattamento, la via di somministrazione non influenzava l'efficacia del NESP che risultava ugualmente efficace.

Potenziati meccanismi alla base della maggiore efficacia della somministrazione sottocutanea di rHuEPO

Il motivo per il quale la somministrazione s.c. dell'rHuEPO presenta una maggior efficacia è ancora oggetto di discussione. Le ipotesi più probabili prendono in esame la particolare farmacocinetica dell'rHuEPO dopo somministrazione s.c. e il fenomeno della neocitolisi. La somministrazione per via s.c. è caratterizzata, infatti, da una più lunga emivita rispetto alla somministrazione e.v. In tal modo si otterrebbe una più prolungata stimolazione dei progenitori commissionati per l'eritropoiesi del midollo osseo, in particolare CFU-E, cellule ad altissima densità di recettori per l'eritropoietina, che sotto lo stimolo ormonale proliferano e maturano in eritroblasti, i quali perdono i recettori per l'EPO e maturano in emazie circolanti (22).

Alfrey et al. (23, 24), hanno proposto che la maggiore efficacia della somministrazione per via s.c. potrebbe essere correlata ad una ridotta neocitolisi. La neocitolisi è un processo di distruzione delle cellule della serie rossa immature presenti in circolo esposte a basse concentrazioni di EPO. Dopo somministrazione

per via e.v. si raggiungono velocemente elevate concentrazioni ematiche di rHuEPO, che altrettanto velocemente si riducono, per la breve emivita (circa 7 ore), favorendo, perciò, la presenza di cellule immature in circolo esposte a basse concentrazioni di EPO, che inducono il fenomeno della neocitlisi. Questo fenomeno, già osservato negli astronauti, è stato evidenziato da Rice, mediante raffinate tecniche radioisotopiche, anche nei pazienti uremici (23, 24). Per di più, dopo somministrazione per via s.c., avendo il farmaco una minore biodisponibilità, ma una più lunga emivita rispetto a quella e.v., si viene a determinare una curva cinetica tale che la concentrazione ematica del farmaco si attesta per più lungo tempo nel range terapeutico, prevenendo la neocitlisi (Fig. 1).

TEST DI VERIFICA

4) L'impiego della via di somministrazione s.c., rispetto a quella e.v., può causare:

- Aumento di efficacia dell'rHuEPO
- Riduzione di efficacia dell'rHuEPO
- Non vi sono differenze tra le due vie di somministrazione in termini di efficacia
- Riduzione della dose somministrata, per raggiungere il target emoglobinico
- (a+d).

5) Il fenomeno della neocitlisi è:

- Un processo di rigenerazione degli eritrociti a livello della milza
- La proliferazione midollare degli eritroblasti
- La distruzione di cellule della serie rossa immature esposte a basse concentrazioni di eritropoietina
- Tutte le risposte precedenti sono vere
- Nessuna delle risposte precedenti è vera.

6) La neocitlisi sembra essere più accentuata:

- Con la somministrazione s.c. di rHuEPO
- Con la somministrazione e.v. di rHuEPO
- Con la somministrazione di rHuEPO in dialisi
- Con la somministrazione di rHuEPO in pre-dialisi
- Nessuna delle risposte precedenti è vera.

2) Frequenza di somministrazione

Alla sua immissione in commercio, sulla base degli studi della cinetica del farmaco, l'rHuEPO veniva somministrata e.v. con una frequenza trisettimanale, in modo da conservare la concentrazione plasmatica nel range terapeutico. Tuttavia si è, successivamente, dimostrato che l'impiego della via s.c. permetteva di dilazionare la somministrazione con frequenza monosettimanale. In uno studio randomizzato, multicentrico,

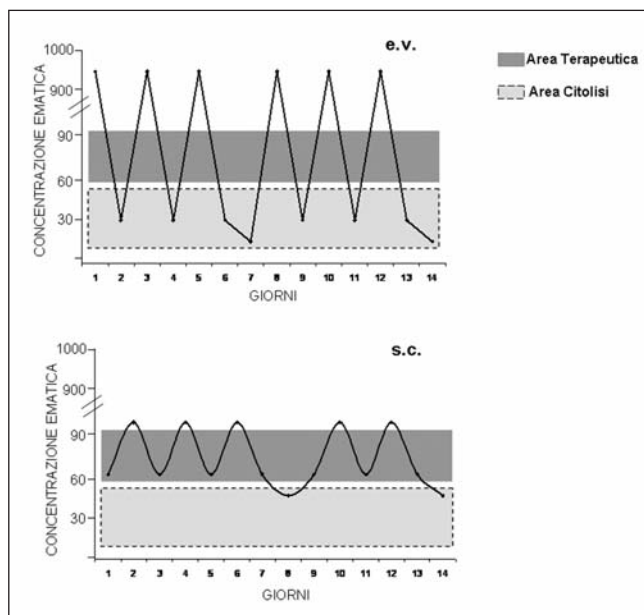


Fig. 1 - Andamento della concentrazione ematica dell'eritropoietina dopo somministrazione e.v. (in alto) e s.c. (in basso) (16).

a due gruppi paralleli, Weiss (25), confrontava un gruppo a somministrazione s.c. monosettimanale con un altro gruppo in cui l'rHuEPO veniva somministrata per via s.c. con frequenza bi- e tri-settimanale e dimostrava che, dopo 24 settimane, i livelli di emoglobina erano mantenuti stabili tra 11 e 11.5 g/dL in entrambi i gruppi, senza necessità di incremento di dose. Similmente Locatelli et al. (26), in un altro studio randomizzato, multicentrico dimostrava che la somministrazione s.c. di rHuEPO una volta a settimana aveva un effetto equivalente rispetto alla somministrazione s.c. per tre volte a settimana.

3) Costi

La terapia con rHuEPO incide in maniera significativa sul budget sanitario del paziente in dialisi. Pertanto, in questi anni si sono studiate diverse strategie per contenere la spesa vigilando sullo stato marziale, l'iperparatiroidismo secondario e gli stimoli infiammatori, condizioni che, se non sono corrette, comportano un aumento delle dosi di rHuEPO. Nell'ambito degli interventi di contenimento delle spese può essere considerata anche la via di somministrazione rHuEPO. In una stima dei costi effettuata da Heyne negli Stati Uniti, assunto che l'impiego della via s.c. determina una riduzione di dose di circa il 30% (17), veniva riportato che se solo il 10% (dati del Medicare Service) di pazienti in dialisi fosse convertito dalla somministrazione e.v. a quella s.c., si sarebbe potuto realizzare un risparmio di circa 17 milioni di dollari all'anno. Nella Tabella II

TABELLA II - RISPARMIO STIMATO IN MILIONI DI DOLLARI AMERICANI, SULLA BASE DELLA RIDUZIONE DI DOSE (17) IN RELAZIONE ALLA PERCENTUALE DI PAZIENTI CHE VIENE CONVERTITA DALLA VIA E.V. ALLA VIA S.C. (% DI SHIFT)

Riduzione % di dose	Passaggio alla via s.c. (% di pazienti)			
	25	50	75	100
Min.: 14	21	41	62	83
Media: 32	47	94	142	189
Max.: 50	74	148	221	295

viene riportato il possibile risparmio che si otterrebbe sulla base della riduzione di dose riportata da Kauffmann (in media 32%; min: 14%; max: 50%), in relazione alla percentuale di pazienti che ipoteticamente potrebbero shiftare dalla via e.v. alla via s.c. (27, 28). I dati riportati sono da riferire alla realtà Americana, in quanto mancano studi adeguati di farmacoeconomia realizzati in Italia.

4) Effetti collaterali

La terapia con ESA è generalmente ben tollerata e la scelta dell'una o dell'altra via di somministrazione non si accompagna normalmente a differenze sostanziali in fatto di reazioni avverse. La via s.c. comporta una dolorabilità in sede d'iniezione, che tuttavia è di lieve entità. Kauffman descrive che solo il 14% dei pazienti descriveva un dolore di intensità di grado superiore a lieve; senza che, all'epoca dello studio, fosse disponibile l'aliquota di anestetico locale, che è invece contenuto nelle formulazioni attuali. Sono inoltre in commercio dispositivi per l'autosomministrazione che, nei rari soggetti fobici, evitano la visione dell'ago e migliorano l'aderenza del paziente alla terapia alla via di somministrazione s.c. Vi sono osservazioni di una maggior incidenza di ipertensione accompagnata alla somministrazione e.v. (29), non suffragata tuttavia da studi di maggiore consistenza statistica, oltre ad una tendenza ad una maggiore frequenza di eventi trombotici a carico della fistola artero-venosa (30).

5) Aplasia Pura delle Cellule della serie Rossa (PRCA)

Il dibattito sulla via di somministrazione dell'rHuEPO si è riaperto, in coincidenza con lo studio di Casadevall (31) del 2002 che dimostrava una forma di Aplasia Midollare delle cellule della serie rossa, che si accompagnava all'impiego di rHuEPO per via s.c. La PRCA mediata da anticorpi anti-EPO, viene descritta come una rara e grave sindrome caratterizzata da anemia normocitica accompagnata da bassa conta di reticolociti, assenza di eritroblasti alla biopsia midolla-

re, resistenza alla terapia con rHuEPO e presenza di anticorpi neutralizzanti rivolti contro l'EPO. In realtà, da un'attenta disamina dei casi segnalati dal gennaio 1998 all'aprile 2004, risultava che la maggior parte dei casi di PRCA (n=174) si verificava dopo la somministrazione per via s.c. di un solo tipo di epoetina- α (*Eprex/Erypo, Johnson & Johnson*), prodotto in commercio in Europa e in Canada. Le cause di questa particolare immunogenicità sono ancora discusse, tuttavia è ipotizzabile, in maniera abbastanza verosimile, che possa essere attribuita alla presenza di un nuovo buffer, polisorbato 80, introdotto nella formulazione dell'*Eprex* nel 1998, in luogo dell'albumina umana, per i problemi concernenti alla possibilità di trasmissione della variante del morbo di Creutzfeldt-Jakob. Secondo questa ipotesi, il polisorbato 80 a contatto con la gomma, che rivestiva le siringhe preimpilate di *Eprex*, rilascerebbe composti organici ad elevata immunogenicità (32). A causa dell'evidenza di tale grave effetto avverso, dal 2003 è stata modificata la formulazione dell'*Eprex*. Come raffigurato in Figura 2, questo provvedimento è coinciso con il crollo delle segnalazioni di PRCA. Pertanto la sindrome da PRCA non può più essere considerata una controindicazione all'impiego della via s.c. (33).

PREVALENZA DELL'IMPIEGO DELLA VIA SOTTOCUTANEA

I dati più recenti sulla prevalenza della modalità di somministrazione dell'EPO in U.S.A. e in Europa sono in netto contrasto. Infatti negli Stati Uniti meno del 10% della popolazione dialitica impiega la via s.c., mentre questa via in Europa viene impiegata in oltre il 70% dei casi. In Italia si attesta intorno all'80%, mentre nel Regno Unito la frequenza giunge fino al 99% (34, 35). Le cause di questo scarso impiego della via s.c. negli Stati Uniti sono da addebitare, secondo molti Autori, alla particolare organizzazione Americana del rimborso sanitario che favorirebbe la via e.v. (28).

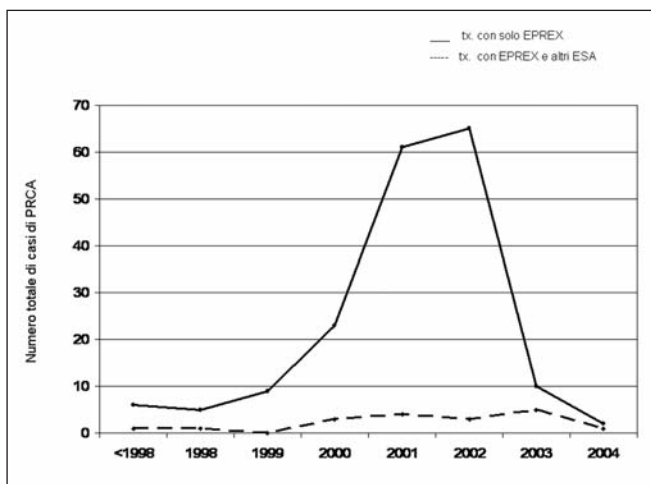


Fig. 2 - Numero totale di casi di PRCA secondario all'uso di Eprex per via s.c. (32).

TEST DI VERIFICA

7) La somministrazione s.c., rispetto a quella e.v., comporta:

- Un risparmio dei costi legati all'rHuEPO
- Una riduzione del numero delle iniezioni settimanali
- Nessuna differenza in termini di reazioni avverse
- Tutte le risposte precedenti sono vere
- Nessuna delle risposte precedenti.

8) La prevalenza di Aplasia Midollare delle Cellule della Serie Rossa è associata a:

- Somministrazione s.c. della formulazione Europea dell'rHuEPO (Eprex)
- Somministrazione e.v. di darbopoetina- α
- Somministrazione parenterale del C.E.R.A.
- Tutte le risposte precedenti sono vere
- Nessuna delle risposte precedenti.

PROSPETTIVE FUTURE

Sono in fase di studio nuovi farmaci con lo scopo di ridurre i costi della terapia con ESA, mediante lo sviluppo di ESA a lunghissima emivita con maggiore tollerabilità. È importante notare però, che negli ultimi anni, nuove e consistenti evidenze hanno messo in luce che il raggiungimento del *target* emoglobinico non è l'unico obiettivo che il clinico deve perseguire: studi osservazionali in ESRD, infatti, hanno dimostrato che, durante la terapia con ESA, i livelli di emoglobina sono caratterizzati da marcata variabilità individuale e che l'ampiezza e la durata delle fluttuazioni sono predittori dell'ospedalizzazione e della mortalità indipendentemente dai livel-

li medi di emoglobina (36-39). In uno studio prospettico del nostro gruppo, eseguito su 119 pazienti con IRC in pre-dialisi, si è dimostrato che quelli che avevano un minor tempo in *target*, ovvero minor tempo trascorso con emoglobina >11 g/dL durante il primo anno di terapia con ESA, presentavano un incremento della morte renale, *end point* composito, rappresentato da necessità di dialisi ed *exitus* (40). Pertanto è auspicabile che la ricerca farmacologica si orienti per il futuro, verso la produzione di farmaci che permettano non solo il raggiungimento del *target* emoglobinico, ma anche il suo stabile mantenimento nel tempo. Si può ipotizzare infatti che, quando il valore di emoglobina scende al di sotto di 11 g/dL, vengano indotti verosimilmente fenomeni di apoptosi cellulare a livello renale e cardiovascolare.

La prossima commercializzazione di un biosimilare rHuEPO- α pone verosimilmente cautele in rapporto ai possibili effetti immunogenici, dovuti alla sintesi di un nuovo prodotto. Tuttavia, essendo il prodotto suddetto somministrabile solo per via e.v. non vi è alcuna scelta sulla via di somministrazione.

RIASSUNTO

Ad oggi, dalla revisione dei principali studi presenti in letteratura sull'argomento, la maggiore differenza che emerge nella scelta della via di somministrazione, è di natura farmacoeconomica, dato che l'impiego della via s.c. rispetto a quella e.v., a parità di *target* emoglobinico, determina una riduzione della dose media di rHuEPO di circa il 30%, oltre che una riduzione della frequenza di somministrazione. Per di più, la via e.v., può esporre ad una più rapida elevazione delle concentrazioni ematiche di eritropoietina, che tuttavia altrettanto velocemente si riducono, favorendo, verosimilmente, fenomeni di neocitotisi. La tollerabilità alla differente via di somministrazione non è diversa. In particolare, la sindrome della PRCA non può essere considerata una controindicazione all'uso della via s.c., visto che dal 2003 con la modifica della formulazione di rHuEPO- α (Eprex usata in Europa e in Canada) si è realizzato un crollo delle segnalazioni della PRCA. Pertanto, la via s.c. deve essere raccomandata in pre-dialisi, al fine di preservare i vasi per la fistola AV ed, in dialisi, limitatamente alla rHuEPO, per rilevanti motivi di farmacoeconomia (41,42).

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-90.
2. Collins AJ. Influence of target hemoglobin in dialysis patients on morbidity and mortality. *Kidney Int Suppl* 2002; 80: 44-8.
3. Mann JF. What are the short-term and long-term consequences of anaemia in CRF patients? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl. 2): 29-36.
4. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986; 2: 1175-8.
5. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 1989; 111: 992-1000.
6. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 610-9.
7. Moreno F, Sanz-Guajardo D, López-Gómez JM, Jofre R, Valderrábano F. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group of the Spanish Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 335-42.
8. Halstenson CE, Macres M, Katz SA, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 702-12.
9. Smith WB, Dowell JA, Pratt RD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin delta in two studies in healthy volunteers and two studies in patients with chronic kidney disease. *Clin Ther* 2007; 29 (7): 1368-80.
10. Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2392-5.
11. Macdougall IC. Optimizing the use of erythropoietic agents—pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 5): 66-70.
12. Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet* 2006; 368: 947-53.
13. Ateshkadi A, Johnson CA, Oxtan LL, et al. Pharmacokinetics of intraperitoneal, intravenous, and subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 (6): 635-42.
14. Frenken LA, Struijk DG, Coppens PJ, Tiggeler RG, Krediet RT, Koene RA. Intraperitoneal administration of recombinant human erythropoietin. *Perit Dial Int* 1992; 12 (4): 378-83.
15. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987; 316: 73-8.
16. Besarab A, Flaharty KK, Erslev AJ, et al. Clinical pharmacology and economics of recombinant human erythropoietin in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1405-16.
17. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med* 1998; 339: 578-83.
18. Jacobs C, Horl WH, Macdougall IC, et al. European Survey on Anemia Management (ESAM). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 4): S33-42.
19. Pizzarelli F, David S, Sala P, Icardi A, Casani A. Iron-replete hemodialysis patients do not require higher EPO dosages when converting from subcutaneous to intravenous administration: results of the Italian Study on Erythropoietin Converting (ISEC). *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 1027-35.
20. Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 439-46.
21. Macdougall IC, Matcham J, Gray S; NESP 960245/246 Study Group. Correction of anaemia with darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 576-81.
22. Erslev A. Clinical erythrokinetics: a critical review. *Blood Rev* 1997; 11: 160-7.
23. Alfrey CP, Rice L, Udden MM, Driscoll TB. Neocytolysis: physiological down-regulator of red-cell mass. *Lancet* 1997; 349: 1389-90.
24. Rice L, Alfrey CP, Driscoll T, Whitley CE, Hachey DL, Suki W. Neocytolysis contributes to the anemia of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 59-62.
25. Weiss LG, Clyne N, Divino Fihlho J, Frisenette-Fich C, Kurkus J, Svensson B. The efficacy of once weekly compared with two or three times weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized controlled multicentre trial. Swedish Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 2014-9.
26. Locatelli F, Baldamus CA, Villa G, Ganea A, Martin de Francisco 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.
27. Hynes DM, Stroupe KT, Greer JW, et al. Potential cost savings of erythropoietin administration in end-stage renal disease. *Am J Med* 2002; 112: 169-75.
28. Kaufman JS. Subcutaneous erythropoietin therapy: efficacy and economic implications. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (6 Suppl. 4): S147-51.
29. Watson AJ, Gimenez LF, Cotton S, Walser M, Spivak JL. Treatment of the anemia of chronic renal failure with subcutaneous recombinant human erythropoietin. *Am J Med* 1990; 89 (4): 432-5.
30. Viroit JS, Janin GM, Guillaumie J, et al. Must erythropoietin be injected by the subcutaneous route for every hemodialyzed patient? *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (3): 400-8.
31. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469-75.
32. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1403-8.
33. Macdougall IC. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA): epidemiology, immunogenicity and risks. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl. 4): iv9-15.
34. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 121-32.
35. United States Renal Data System (USRDS) Annual Data Report. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2005; 53-6.
36. Lacson E Jr, Ofsthun N, Lazarus JM. Effect of variability in anemia management on haemoglobin outcomes in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 111-24.
37. Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 2005; 68: 1337-43.
38. Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1205-10. Epub 2006 Sep 6.
39. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, et al. Associations between changes in haemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1181-91.
40. De Nicola L, Conte G, Chiodini P, et al. Stability of target hemoglobin levels during the first year of epoetin treatment in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 938-46.
41. Besarab A. Optimizing anaemia management with subcutaneous administration of epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl. 6): vi10-5.
42. Chronin RE, Henrich WL. Erythropoietin: subcutaneous administration. From 2008 Uptodate 16.1.