

## TERAPIA DELLE ANEMIE

Per anemia si intende una *riduzione della conta eritrocitaria*; il parametro che si usa per definire le anemia è l'emoglobina, eme proteina di trasporto dell'ossigeno presente nei globuli rossi in quantità molto elevate, e il quantitativo di Hb ne definisce la forma e la deformabilità

I valori di Hb sono diversi per i due generi; 13-18 g/dl nei soggetti di sesso maschile, 12-16 g/dl per quelli di sesso femminile.

I globuli rossi sono cellule circolanti con forma biconcava e con una vita media di circa 100-120 giorni. Vengono prodotti per differenziazione da cellule totipotenti nel processo di **ematopoiesi**; nell'adulto avviene *nel midollo delle ossa lunghe* e necessita di fattori ematopoietici:

- Citochine
- Fattori di crescita
- Eritropoietina, proteina fondamentale nel processo di ematopoiesi

Richiede anche la presenza di vitamine (acido folico, vitamina B<sub>12</sub>, acido ascorbico e riboflavina) e minerali (ferro, cobalto e rame)

L'ematopoiesi viene stimolata da una **riduzione della pressione di ossigeno**; una carenza di ossigeno attiva la produzione di eritropoietina da parte delle cellule renali, indispensabile per la maturazione dei globuli rossi.

È possibile anche contare i globuli rossi e valutare l'ematocrito, percentuale corpuscolata del sangue. In condizione di anemia l'ematocrito diminuisce.

Hematocrit (Hct):	40-51%, male 37-48%, female
Erythrocytes:	4.3-5.7 mil/mm <sup>3</sup> , male 3.8-5.1 mil/mm <sup>3</sup> , female
MCV:	82-96 μm <sup>3</sup>

Si può calibrare anche il volume medio del globulo rosso; il volume globulare medio dei globuli rossi è un parametro importante nella diagnosi di anemie

- Quando questo valore è inferiore a 80 si parla di **anemia microcitica**
- Quando è compreso tra 80 e 100 parliamo di **anemia normocitica**
- Quando è maggiore di 100 si parla di **anemia macrocitica**

Un secondo parametro che si utilizza nei processi diagnostici è il conteggio dei reticolociti, precursori dei globuli rossi.

- I. Nel caso in cui il numero dei reticolociti è adeguato per il vitello di anemia in quanto il midollo eritroiale è in grado di rispondere allo stimolo eritropoietinico parliamo di **anemia emolitica** → Lisi di globuli rossi correttamente formati
- II. Nel caso in cui il numero dei reticolociti sia inappropriato per il grado di anemia in quanto il midollo eritroide non è in grado di produrli adeguatamente parliamo di **anemie ipo proliferati e o eritropoiesi inefficace** → riduzione produzione degli eritrociti

### CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE

1. Normocromiche e normocitiche per perdita o distruzione di emazie; si ha un contenuto normale di emoglobina nei globuli rossi ma si ha ipoproliferazione per diverse cause tra cui cancro, traumi e infezioni (malaria)
2. Ipocromica e microcitica per diminuzione del contenuto di emoglobina di emazie. I globuli rossi sono chiamati microciti; è il caso della β-talassemia
3. Ipercromica e macrocitica per diminuzione della produzione di emazie e MCV aumentato; per esempio nel caso di insufficienza renale, carenza di vitamina B12 e folati

La terapia delle anemie dipende dal tipo di anemia

## ANEMIE

### NORMOCROMICA E NORMOCITICA

Perdita/distruzione di RBC

- Emorragie, tumori, infezioni, traumi

### IPOCROMICA E MICROCITICA

Diminuzione del contenuto di emoglobina

- Carenza di ferro
- $\beta$ -talassemie

### IPERCROMICA E MACROCITICA

Diminuzione della produzione di RBC

- Carenza di vitamina B12 o acido folico
- Insufficienza renale

Eritropoietina è un farmaco che si può utilizzare nelle anemie normocromiche e normocitiche e quelle causate da insufficienza renale.

L'eritropoietina è un fattore di crescita ematopoietico indispensabile alla maturazione dei globuli rossi, viene prodotta dal rene in risposta a un calo della pressione di ossigeno.

Il rilascio della eritropoietina aumenta quando l'emoglobina diminuisce.

È una proteina di 165 aa, glicosilata. Si hanno 3 N-glicosilate su Asp e una O-glicosilazione su Ser.

L'eritropoietina alla fine degli anni '80 è stata prodotta in forma ricombinante; prima di questa si utilizzavano le trasfusioni per trattare le anemie

Vengono prodotti in sistemi cellulari di espressione che possono essere lieviti, batteri o le cellule di mammifero.

I lieviti e i batteri non sono utilizzabili per la produzione di proteine glicosilate, che si producono solo nelle cellule di mammifero—> eritropoietina prodotta nelle cellule di mammifero che ha sistemi per glicosilare la proteina.

Le prime proteine ricombinanti erano identiche alla eritropoietina fisiologica, stessa sequenza di aa, stessi siti di glicosilazione ( 3 N glicosilazione e un O-glicosilazione).

In particolare nel 1989 è stata messa in commercio la prima eritropoietina; in commercio sono state messe due eritropoietina, epoietina  $\alpha$  e  $\beta$ ; non differiscono nella catena aa ma nella porzione di zucchero legata

## INDICAZIONI ALL'USO

1. SLIDE
2. Anemia associata a insufficienza renale cronica; in questo caso la somministrazione di eritropoietina può essere considerata una *terapia sostitutiva* perché il paziente con insufficienza renale ha livelli di eritropoietina ridotti—> proteina prodotta dal rene
3. Pazienti anemici a causa di terapia anti HIV (zidovudina)
4. Pazienti anemici a causa di terapia con chemioterapici antineoplastici
5. Pazienti anemici che devono essere sottoposti a chirurgia non cardiaca e non vascolare

L'eritropoietina iniettiva essendo una proteina non può essere somministrata per os; viene somministrata per via endovenosa e sottocutanea

Si hanno due diversi regimi terapeutici a dosaggi diversi

- A. Una somministrazione alla settimana
- B. Tre somministrazioni alla settimana

Con entrambi questi regimi terapeutici si ottiene *un aumento significativo di Hb, parametro che si usa per valutare l'efficacia del farmaco.*

In pazienti con insufficienza renale cronica, principali utilizzatori di questo farmaco, oltre all'Hb aumenta anche l'**ematocrito** in maniera significativa e *dose-dipendente*

### METABOLISMO DELL'ERITROPOIETINA

L'eliminazione dell'eritropoietina è soprattutto mediata dall'interazione con il suo recettore; eritropoietina una volta che ha reagito con il recettore viene internalizzata e degradata.

Con l'obiettivo di ridurre l'affinità dell'eritropoietina al suo recettore per diminuire il suo catabolismo e aumentarne l'emivita è stato prodotto un secondo farmaco, un **eritropoietina iperglicosilata**, nella quale sono stati aggiunti due nuovi siti di glicosilazione—> due nuove catene saccaridiche.

Questa eritropoietina iperglicosilata si chiama **darbepoetina**, ha 5 siti di N glicosilazione. PM aumenta perché ci sono più catene zuccherine e riduce l'affinità con il recettore aumentando l'emivita del farmaco.

Un esperimento ha sottolineato che è richiesta una maggior quantità di darbepoetina per spiazzare eritropoietina legata al recettore rispetto a quanto necessario con epoetina  $\alpha$ .

Grazie a questa ridotta affinità la darbepoetina rimane in circolo più a lunga; per IV ha emivita di 25 h (rispetto a 8,5 di epoetina  $\alpha$ ) mentre per via sottocutanea raggiunge un emivita di 48 ore (rispetto a 22 di epoetina)

Per questo motivo darbepoetina viene somministrata **una volta alla settimana**.

È stato prodotto anche un terzo farmaco contenente eritropoietina, **CERA**, una eritropoietina legata a polietilenglicole, molecola inerte che aumenta in maniera significativa PM e ne maschera i siti antigenici—> NB con proteine ricombinanti ad uso terapeutico immunogenicità può essere un problema.

CERA: Continuous Erythropoietin Receptor Activator

Ha una massa decisamente superiore e un' emivita molto superiore rispetto a epoetina; per via sottomucosa raggiunge le 139 h mentre per via IV 134 h.

#### EPOETIN

Dosage: 50-100 U/kg (iv)  
150 U/kg (sc)

Three times per week

#### DARBEPOETIN

Dosage: 0.5-4.5  $\mu$ g/kg iv or sc  
Single weekly injection

#### CERA

Dosage: 0.6  $\mu$ g/kg iv or sc  
Once every 2 weeks

Questo farmaco infatti viene somministrato una volta ogni due settimane—> regime terapeutico dipende da emivita del farmaco

Le eritropoietine sono efficaci nell'aumentare i livelli di Hb nei pazienti trattati; uno studio con pazienti affetti da insufficienza renale cronica e diabete ha messo in luce che con trattamento con eritropoietina Hb aumenta da bassi livelli fino a valori normali e l'aumento si mantiene nel tempo.

Tuttavia quando Hb sale sopra i 12 g/dl si osserva **aumento di eventi cerebrovascolari**, ictus sia fatali che non fatali.

Questo risultato ha portato a una revisione del target della terapia; in seguito a questo studio, nel 2011 le indicazioni delle agenzie regolatorie rivedono i target di Hb da raggiungere nei pazienti trattati; sia nei pazienti in dialisi che non si ha un tetto massimo da superare, nei pazienti in dialisi si raccomanda di non superare i 11 g/dl mentre nei pazienti non in dialisi si raccomanda di non superare i 10 g/dl perché all'aumento eccessivo di Hb si associa un *rischio di ictus*.

#### EFFETTI COLLATERALI

Eritropoietine sono farmaci ben tollerati,

1. Trombosi venosa profonda ed eventi tromboni i
2. Ipertensione, insufficienza cardiaca, ictus
3. Reazione di ipersensibilità
4. Aplasia eritroide pura; effetto collaterale estremamente raro ma può essere fatale.

È una riduzione dei globuli rossi causato da una reazione anticorpi le al farmaco che riconoscono eritropoietina ricombinante ma anche quella fisiologica portanti ad aplasia delle cellule rosse completa.