

TRATAMENTUL CU MIRCERA LA PACIENȚII DIALIZAȚI: STUDIUL-PILOT

Petru CEPOIDA

Î.C.S. BB-Dializă S.R.L., Chișinău, Republica Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).29](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).29)

Rezumat

Mircera reprezintă un preparat pegilat al β -epoetinei, care oferă posibilitate de administrare bisăptămânală sau lunară, spre deosebire de alte medicamente similare. Timp de 12 săptămâni în cadrul Centrului de Dializă Chișinău Nr. 1 în 2018 a fost efectuat un studiu monocentric prospectiv de înlocuire a Recormonului (β -epoetina clasică) cu Mircera (β -epoetina pegilată) cu scop de determinare a dozei de conversie. La 3 grupe a câte 10 pacienți aflați la tratament cronic prin dializă și pe doza stabilă de Recormon (UI) am înlocuit preparatul respectiv cu Mircera (mcg) în baza raportului: 4000 UI/săptămână = 50 mcg/săptămână, 6000 UI/săptămână = 50 mcg/3 săptămâni și 8000 UI/săptămână = 50 mcg/2 săptămâni. La început și la fiecare 4 săptămâni la pacienți a fost determinat nivelul hemoglobinei, hematocritului și numărul de eritrocite. Pe parcursul studiului 5 pacienți au decăzut din urmărire din cauza sindromului hemoragic nou apărut. Drept rezultat, am observat reducerea hemoglobinei de la $107,8 \pm 4,2$ g/l până la $102,3 \pm 3,9$ g/l ($p < 0,05$) și hematocritului de la $32,1 \pm 1,7\%$ până la $30,2 \pm 1,9\%$ ($M \pm m$). Efectul a fost mai mare la pacienții cu hepatită B și C ($-5,8 \pm 4,7$ g/l vs $-4,0 \pm 3,9$ g/l). De asemenea, am precizat influența valorilor mai mari ale indicelui rezistenței față de eritropoetină, față de eșecul tratamentului ($p \approx 0,03$). Tratamentul cu Mircera este bine suportat de către pacienți, iar doza de înlocuire recomandată a Mircerei se egalează cu 4 mcg Mircera \approx 1000 UI Recormon la pacienții cu doza de susținere 4000-8000 UI/săptămânal.

Cuvinte-cheie: Mircera, boala cronică de rinichi, dializă, Moldova

Summary

Mircera in the treatment of dialysis patients: pilot study

Mircera is a pegylated β -epoietin that offers the possibility of biweekly or monthly administration unlike other similar drugs. For 12 weeks in the Chisinau Dialysis Center No. 1 in 2018 there was conducted a prospective single-center study regarding the replacement of Recormon (classic β -epoietin) with Mircera (pegylated β -epoietin) in order to determine the conversion dose. In 3 groups of 10 patients on chronic dialysis and on stable dose of Recormon (IU) we replaced the respective drug with Mircera (mcg): 4000 IU/week = 50 mcg/week, 6000 IU/week = 50 mcg/3 weeks and 8000 IU/week = 50 mcg/2 weeks. There was determined the patients' haemoglobin level, haematocrit and erythrocyte count at baseline and every 4 weeks. During the study 5 patients were excluded due to new onset haemorrhagic syndrome. As a result we observed reduction of hemoglobin from 107.8 ± 4.2 g/l to 102.3 ± 3.9 g/l ($p < 0.05$) and hematocrit from $32.1 \pm 1.7\%$ to $30.2 \pm 1.9\%$ ($M \pm m$). The effect was larger in patients with hepatitis (-5.8 ± 4.7 g/l vs -4.0 ± 3.9 g/l). There was also noted the

direct influence of greater values of erythropoietin resistance index on treatment failure ($p \approx 0.03$). Mircera treatment is well tolerated by patients, and the recommended replacement dose of Mircera equates to 4 mcg Mircera \approx 1000 IU Recormon in patients with the sustaining dose 4000-8000 IU/week.

Keywords: mircera, chronic kidney disease, dialysis, Moldova

Резюме

Лечение мирцерой пациентов, находящихся на диализе: пилотное исследование

Мирцера – пегилированный препарат β -эпоэтина, который, в отличие от других подобных медикаментов, предлагает возможность двухнедельного или ежемесячного введения. В течение 12 недель в Кишиневском диализном центре № 1 в 2018 году проводилось проспективное одноцентровое исследование по замене препарата Рекормон (классический β -эпоэтин) на препарат Мирцера (пегилированный β -эпоэтин) с целью определения дозы конверсии. В 3 группах по 10 пациентов, находящихся на хроническом диализе и принимающих стабильную дозу Рекормона (МЕ), была проведена замена на Мирцеру (мкг) в соотношении: 4000 МЕ/неделя = 50 мкг/неделя, 6000 МЕ/неделя = 50 мкг/3 недели и 8000 МЕ/неделя = 50 мкг/2 недели. В начале и каждые 4 недели у пациентов определяли уровень гемоглобина, гематокрита и количество эритроцитов. В ходе исследования 5 пациентов были исключены по причине геморрагического синдрома. В результате мы наблюдали снижение гемоглобина с $107,8 \pm 4,2$ г/л до $102,3 \pm 3,9$ г/л ($p < 0,05$) и гематокрита с $32,1 \pm 1,7\%$ до $30,2 \pm 1,9\%$ ($M \pm m$). Эффект был меньше у пациентов с гепатитом В и С ($-5,8 \pm 4,7$ г/л против $-4,0 \pm 3,9$ г/л). Было также отмечено большее влияние индекса резистентности к эритропоэтину, определенного до начала лечения, на недостаточную эффективность лечения ($p \approx 0,03$). Лечение Мирцерой хорошо переносится пациентами, а рекомендуемая заместительная доза Мирцеры равна 4 мкг Мирцеры \approx 1000 МЕ Рекормона у пациентов с поддерживающей дозой 4000-8000 МЕ/неделю.

Ключевые слова: Мирцера, хроническая болезнь почек, диализ, Молдова

Introducere

În anii 2016-2018 la Centrul de Dializă Chișinău Nr.1 (CDC1) au fost utilizate 2 variante de α -epoetină (Repretină și Relipoetină, câte 2000 UI / 0,3 ml seringă preumplută) și 2 variante de β -epoetină (Recormon de 2000 și 5000 UI / 0,3 ml seringă preumplută).

Aceste preparate sunt medicamente de durată relativ scurtă de acțiune, care se realizează timp de 2-3 zile. Din aceste considerente, administrarea preparatelor de acest tip condiționează potențialele oscilări ale dozelor lunare sau o creștere excesivă a dozei de susținere, cu consecințe clinice și economice nedorite.

Preparatul Mircera 50 mcg / 0,3 ml reprezintă β -epoetină similară cu Recormon legată de un polimer (metoxipolietilenglicol), ceea ce asigură durata de acțiune de 2-4 săptămâni între injecții (de 6-7 ori mai mare în comparație cu β -epoetina obișnuită (nepegilată)). Doza minimă de înlocuire a 8000 UI Recormon săptămânal x 4 săptămâni este 100 mcg de Mircera (2 injecții câte 50 mcg la distanță de 2 săptămâni). Mircera teoretic poate fi administrată pacienților stabili tratați cu Recormon cu doza neschimbată timp de câteva luni. Printre avantajele preparatului Mircera pot fi menționate următoarele: administrare mai rară, acțiune mai echilibrată (potențial, din această cauză, în doza redusă) și, eventual, reducerea unei complicații a tratamentului cu epoetină, așa cum este hipertensiunea arterială rezistentă la tratament la o parte din pacienți.

Scopul cercetării

Studierea efectelor tratamentului cu Mircera la pacienții dializați, pentru determinarea eventualei doze de conversie a Mircerei în funcție de doza săptămânală a Recormonului.

Material și metode

Pentru studiu privind eficacitatea comparativă a medicamentului Mircera (50 mcg/seringă preumplută) vizavi de Recormon (2000 UI/0,3 ml seringă preumplută) a fost selectat un lot din 30 de pacienți, câte 10 persoane cu doza stabilă de Recormon 4000 UI/săptămână (doza de conversie: Mircera 50 mcg/4 săptămâni), Recormon 6000 UI/săptămână (doza de conversie: Mircera 50 mcg/3 săptămâni) și Recormon 8000 UI/săptămână (doza de conversie: Mircera 50 mcg/2 săptămâni). Evoluția nivelului hemoglobinei și hematocritului a fost evaluată cu ajutorul aparatului Rapidpoint 500 timp de 3 luni, înainte de începutul studiului și în continuare la fiecare 4 săptămâni până la sfârșitul studiului. Pacienții cu semne de hemoragie (5 persoane) au fost excluși pe parcursul studiului: 3 pacienți cu sursă în tractul gastro-intestinal superior și câte o persoană cu hemoragie hemoroidală și metroragie.

Rezultate

Lotul selectat pentru studiu a fost diferit de „pacient mediu dializat”, care beneficiază de dializă cronică ambulatorie. Studiul a inclus 13 bărbați și 17 femei, în același timp, componența-gender fiind

55/45 în cadrul CDC1. Ponderea pacienților cu diabet zaharat incluși în studiu a fost 5/30 (13,3%) vs 22,5% pe unitatea de dializă. Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost, de asemenea, mai mică în comparație cu vârsta medie a pacienților dializați: 49,2 \pm 4,6 ani vs 57,5 \pm 2,2 ani. Procentul pacienților cu infecție virală cronică hepatică a fost practic similar 10/30 (33,3%) (studiu) vs 32% (CDC1). Acest lucru este important de menționat, deoarece în literatura de specialitate se raportează o rezistență sporită a pacienților cu hepatită față de acțiunea epoetinelor. În general, diferențele între grupa de pacienți selecțai pentru studiu și datele medii caracteristice pentru CDC1 pot fi explicate prin excluderea preventivă din grupa de studiu a pacienților cu risc sporit de hemoragie, care nu permitea administrarea anterioară a dozei stabile de Recormon timp de 3 luni înainte de studiu. În același timp, din considerente similare, doza propusă de conversie de la Recormon spre Mircera trebuia să fie proporțional mărită pentru a putea generaliza (sau extrapola) rezultatele studiului asupra tuturor pacienților unității de dializă.

Pe parcursul studiului 5 pacienți au decăzut din cauza sindromului hemoragic nou apărut. Acest fapt subliniază riscurile sporite ale hemoragiei și dificultăți în controlul practic al sindromului anemic la pacienți cu insuficiență renală cronică terminală aflați la dializă. La cei 25 de pacienți rămași în studiu timp de 3 luni pe doza indicată de Mircera am observat tendința spre agravare a anemiei. Timp de 12 săptămâni am remarcat reducerea hemoglobinei de la 107,8 \pm 4,2 g/l până la 102,3 \pm 3,9 g/l ($p < 0,05$) și a hematocritului de la 32,1 \pm 1,7% până la 30,2 \pm 1,9% ($M \pm m$). Efectul a fost mai pronunțat la pacienții cu infecțiile virale hepatice cronice asociate (B și C) (-5,8 \pm 4,7 g/l vs -4,0 \pm 3,9 g/l).

După excluderea din studiu a pacienților cu hemoragii raportate, reducerea medie a hemoglobinei la lotul cercetat a fost similară cu cea înregistrată în cele 12 săptămâni înainte de studiu (\approx 5 g/l): de la 112,9 \pm 5,1 g/l până la 107,8 \pm 4,2 g/l ($p < 0,05$) și hematocritului de la 33,6 \pm 1,5% până la 32,1 \pm 1,7% ($M \pm m$). Acest lucru poate reflecta faptul că doza de susținere indicată pacienților aleși pentru studiu a fost, totuși, insuficientă pentru menținerea stabilă a hemoglobinei timp îndelungat. Totodată, este necesar de menționat că consumul mediu cumulat de fier în timpul studiului a fost semnificativ mai mic în comparație cu 3 luni înainte de începutul studiului (423 mg/12 săptămâni vs 323 mg/12 săptămâni), ceea ce, la fel, ar putea să influențeze răspunsul relativ redus la doza de conversie a Mircerei. În ambele perioade analizate fierul intravenos a fost administrat conform recomandărilor actelor reglementare în vigoare: săptămânal în caz de concentrație redusă absolută a

fierului sau a feritinei până la realizare a valorilor-țintă recomandate sau o dată în 4 săptămâni ca doză de susținere la pacienții cu valori normale ale fierului și feritinei. Fierul nu s-a administrat la pacienți cu valori crescute ale fierului seric, precum și la pacienți cu valori normale ale fierului seric și crescute ale feritinei. Drept rezultat, putem concluziona că 50 mcg Mircera lunar nu pot înlocui 16000 UI Recormon lunar (4000 UI/ săptămână timp de 4 săptămâni) (3,125 mcg Mircera \neq 1000 UI Recormon).

De asemenea, am precizat influența valorilor mai mari ale indicelui rezistenței față de eritropoetină vizavi de eșecul tratamentului (imposibilitate de menținere a nivelului inițial de hemoglobină) ($p \approx 0,03$), ERI (indicele de rezistență față de eritropoetină) de referință fiind $< 0,8$. Acest indice reflectă doza preparatului de scurtă durată necesară pentru menținerea unui anumit nivel de hemoglobină la o persoană cu o greutate corporală anumită (mii UI / Hb (g/l) x M (kg)).

În cadrul studiului am precizat și unele momente practice legate de administrarea Mircerei vizavi de Recormon. Este important de menționat că pe parcursul studiului nu au fost înregistrate efecte adverse la administrarea preparatului Mircera. În același timp, personalul medical a observat că administrarea Mircerei este puțin mai complicată și laborioasă în comparație cu administrarea Recormonului și solicită o mai mare atenție a personalului. Cu toate că nu s-a depistat o diferență veridică (modificările hemoglobinei au fost similare pentru ambele căi de administrare a preparatului medicamentos) în administrare intravenoasă (în sistem) și subcutanată a Mircerei (preparatul a fost administrat randomizat la câte 15 persoane pe căi diferite), considerăm că administrarea subcutanată rămâne la moment preferabilă.

Discuții

Problema tratamentului antianemic în cadrul insuficienței renale cronice terminale este una de prima linie, deoarece anemia severă influențează negativ calitatea vieții și morbiditatea pacienților dializați. Mircera, față de forme scurte de eritropoetină, promite concentrația mai stabilă a substanței active în sânge, ceea ce se traduce printr-un nivel mai stabil al hemoglobinei. În plus, este mai rară dezvoltarea unor astfel de efecte adverse ca hipertensiunea arterială și aplazia măduvei osoase roșii [1, 2]. La începutul studiului pacienții dializați în Centrul de Dializă Chișinău Nr. 1 au fost repartizați în felul următor: fără eritropoetină – 68 (17,98%), Recormon 2000 UI/săptămână – 74 (19,6%), Recormon 4000 UI/săptămână – 94 (24,87%), Recormon 6000 UI/săptămână – 61 (16,14%), Recormon 8000 UI/săptă-

mână – 49 (12,96%), Recormon 10000 UI/săptămână – 13 (3,44%), Recormon 12000 UI/săptămână – 18 (4,76%), Recormon 16000 UI/săptămână – 1 (0,26%).

Conform recomandărilor EMEA, în cazul administrării dozei săptămânale de epoetină < 8000 UI se recomandă transferul la Mircera în doză 120 mcg/lună, în caz de doză săptămânală a epoetinei 8000-16000 UI se recomandă administrarea Mircerei câte 200 mcg/lună, în caz de doză săptămânală a epoetinei < 8000 UI se recomandă administrarea Mircerei câte 360 mcg/lună [1]. În literatura de specialitate se menționează și alt raport de conversie: 4000 Recormon/săptămână = 75 mcg Mircera /lună, 6000 UI Recormon/săptămână = 100 mcg Mircera /lună și 8000 UI Recormon/săptămână = 150 mcg Mircera /lună. În cazul respectării unei astfel de doze, această conversie nu a fost fezabilă din punct de vedere economic, deoarece practic dublează costul tratamentului antianemic. În această lumină, pentru studiu am considerat doza de conversie a Mircerei 3,125 mcg Mircera = 1000 UI Recormon, ceea ce s-a tradus clinic în trecerea pacienților aflați sub tratament cu Recormon 4000 UI/ săptămână pe doza de Mircera egală cu 50 mcg/ 4 săptămâni. Această doză a fost apropiată de cea comunicată de colegii de la Centrul de Dializă Fresenius din Cerasi (44 mcg/lună), cu toate că dozele raportate în literatura de specialitate variază între 80 și 90 mcg/lună [2, 3].

Rezultatele studiului efectuat au demonstrat că echivalentul care ar putea fi utilizat în activitatea clinică reală a CD este la plafon de 60-65 mcg Mircera \approx 16000 UI Recormon (3,75 – 4,06 mcg/1000 UI lună). Considerând faptul că pacienții cu ERI $> 0,8$ au demonstrat un răspuns mai redus față de Mircera și pentru dâșii sunt caracteristice doze mai mari de eritropoetină, acest preparat în monoterapie în doză sugerată a fost recomandat pentru pacienții cu doză săptămânală de eritropoetină egală cu 4000-8000 UI (circa 54% pacienți dializați). Această recomandare coincide cu datele literaturii de specialitate [4].

Concluzii

Tratamentul cu Mircera este bine suportat de către pacienții cu program cronic de dializă. Raportul 3,125 mcg Mircera / lună = 1000 UI Recormon / lună nu este suficient pentru pacienți stabili cu doza de susținere între 4 și 8 mii UI Recormon săptămânal. Raportul 4 mcg Mircera / lună = 1000 UI Recormon / lună este recomandabil pentru pacienții dializați cu doza de susținere 4-8 mii UI Recormon săptămânal. Valorile mari ale ERI (indecelui de rezistență față de eritropoetină) și prezența hepatitei virale cresc rezistența la Mircera. Pentru corectare rapidă a reducerii de hemoglobină este recomandabilă combinarea Mircerei cu Recormon, considerând proprietăți far-

macologice diferite cu substanță activă identică. De asemenea, preparatul Mircera nu poate fi recomandat de primă alegere la pacienți primari în dializă.

Declarație de conflict de interese

Nu există conflict de interese (medicamentul a fost utilizat în cadrul tratamentului recomandat de actele reglementare în vigoare).

Bibliografie

1. EMEA: *Mircera // Anexa 1 Summary of product characteristics* 73 pp.
2. FUERTINGER D., LIN-CHUN WANG L., D. et al. Effects of individualized anemia therapy on hemoglobin stability: a randomized controlled pilot trial in hemodialysis patients In: *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024, Jun 11. doi: 10.2215/CJN.000000000000488. ISSN: 1555-9041 (Print)
3. VEGA A. et al. Dose equivalence between continuous erythropoietin receptor activator (CERA), Darbepoetin and Epoetin in patients with advanced chronic kidney disease In: *Hippokratia* 2014, nr. 18(4), pp. 315-318 ISSN: 1108-4189 (Print)
4. ABOOD S., ABDULSAHIB W., AL-RADEEF M., The resistance to methoxy polyethylene glycol-epoetin beta in anemic patients of end-stage renal disease In: *Heliyon*. 2023, nr. 9(2): e13747. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13747. ISSN: 2405-8440 (Electronic)

Petru Cepoida, director medical,
Î.C.S. *BB-Dializă* S.R.L.,
tel.: 079597891,
e-mail: petru.cepoida@dializa.md