

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 363 cod (V03AE05): DCI OXIHIDROXID SUCROFERIC

Hiperfosfatemia este o complicație frecventă a Bolii cronice de rinichi avansate (cu filtrat glomerular estimat sub 30mL/min), raportată la aproximativ 70% dintre pacienții dializați (Boală cronică de rinichi categoria G5D)^{1,2}. Hiperfosfatemia este o componentă a tulburărilor metabolismului mineral și osos asociate BCR - hiperparatiroidism secundar, boală osoasă renală și afecțiunile cardio-vasculare – care au un puternic impact negativ prin creșterea riscului de fracturi și de mortalitate generală și de cauză cardio-vasculară.

Ghidurile de tratament al Tulburărilor metabolismului mineral și osos asociate BCR - KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) și SRN (*Societatea Română de Nefrologie*) - sugerează drept obiectiv terapeutic la pacienții dializați reducerea fosfatemiei către valorile normale de referință ale laboratorului. Pentru atingerea acestui obiectiv, este sugerată administrarea chelatorilor intestinali de fosfați, însă cu evitarea hipercalcemiei și limitarea aportului de calciu din medicamente.

În prezent, pentru tratamentul farmacologic al hiperfosfatemiei la pacienții cu BCR dializați sunt disponibile:

- Sărurile de calciu (combinat sau nu cu săruri magneziu) sunt folosite pe scară largă datorită disponibilității și prețului scăzut, dar utilizarea lor crește riscul de hipercalcemie, de boală osoasă dinamică și de favorizare a calcificărilor vasculare;
- Sărurile de aluminiu sunt rar utilizate, din cauza acumulării tisulare a aluminiului cu toxicitate neurologică, osoasă și medulară;
- Sevelamer-ul (chelator al fosfaților fără calciu și aluminiu) evită riscurile precedentelor două preparate, cu eficacitate comparabilă; produce reacții adverse digestive și necesită un număr mare de tablete zilnic;
- Sărurile de lantanum (chelator intestinal al fosfaților fără calciu și aluminiu) evită riscurile primelor două preparate.

Oxihidroxidul sucroferic este un chelator intestinal de fosfat fără calciu și aluminiu, care leagă fosfații prin schimbarea liganzilor între moleculele de hidroxid și/sau de apă și ioni de fosfați din intestin. Preparatul comercial conține oxihidroxid de fier (III) polinuclear (500mg/comprimat masticabil), sucroză și amidon.

Într-un studiu clinic de fază III, multicentric randomizat în raport 2:1 cu comparator activ (sevelamer carbonat) și design deschis, cu durată de 6 luni, au fost incluși 1059 adulți tratați prin hemodializă și dializă peritoneală (707 în lotul cu oxihidroxid sucroferic și 348 în cel cu sevelamer). Parametrul principal a fost variația fosfatemiei. Rezultatele studiului au indicat că oxihidroxidul sucroferic nu a fost inferior sevelamer-ului pentru controlul hiperfosfatemiei la pacienți dializați. Deoarece în lotul tratat cu oxihidroxid sucroferic numărul de comprimate necesare a fost mai mic, aderența la tratament a fost mai bună⁷. În extensia acestui studiu, desfășurată după un design similar pentru o perioadă suplimentară de 28 săptămâni, au intrat 644 adulți dializați care au finalizat primul studiu, (384 în tratament cu oxihidroxid sucroferic

și 260 cu sevelamer). A fost constatată menținerea efectului asupra fosfatemiei la un an de tratament și nu au fost înregistrate reacții adverse notabile sau acumulare de fier. Profilul de siguranță și tolerabilitate al oxihidroxid sucroferic a fost confirmat și de un studiu observațional prospectiv multicentric (date din „viața reală”) la a 1365 bolnavi dializați monitorizați timp de 36 luni.

I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ (face obiectul unui contract cost-volum)

Oxihidroxid sucroferic este recomandat pentru tratamentul hiperfosfatemiei la pacienți adulți cu BCR categoria 5D (aflați în program de hemodializă cronică sau dializă peritoneală), care au hiperfosfatemie peste 5,6mg/dL (1,8mmol/L):

- persistentă sub tratament cu alt tip de chelatori ai fosfaților
SAU
- asociată cu contraindicații pentru administrarea sărurilor de calciu.

Oxihidroxid sucroferic este parte a tratamentului complex adresat tulburărilor metabolismului mineral și osos asociate BCR, astfel că poate fi asociat cu activatori ai receptorilor vitaminei D și calcimimetice.

II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT

1. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu BCR stadiul 5D (aflați în program de hemodializă cronică sau dializă peritoneală), care prezintă:

- Hiperfosfatemie $\geq 5,6\text{mg/dL}$ ($\geq 1,8\text{mmol/L}$) persistentă după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricție dietetică de fosfați, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conținutul în fosfați al alimentelor ingerate, adecvarea dializei); sau
- Hiperfosfatemie $\geq 5,6\text{mg/dL}$ ($\geq 1,8\text{mmol/L}$) persistentă 4 săptămâni, asociată cu una din următoarele situații:
 - Hipercalcemie persistentă $\geq 10,8\text{mg/dL}$ ($\geq 2,65\text{mmol/L}$) sau episoade repetate de hipercalcemie $> 10,5\text{mg/dL}$ sub tratamentul cu săruri de calciu;
 - Calcificări ectopice extinse (valvulare, arteriale, ale aortei, scor de calcificare al aortei abdominale lombare peste 5);
 - iPTH $< 150\text{pg/mL}$ (sub 2 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive;
 - Calcifilaxie.

2. Criterii de excludere

- Hipofosfatemie -sub 2,5mg/dL (0,81mmol/L);
- Semne de supraîncărcare cu fier (ferritina serică $> 800\text{ng/mL}$).

III. TRATAMENT

Doza de inițiere:

1500mg fier zilnic, divizat în trei prize: 500mg fier (1 comprimat masticabil) de 3 ori pe zi, în timpul meselor.

Mod de administrare:

Pe cale orală, în timpul meselor, cu doza zilnică împărțită între mesele zilei, adaptat conținutului în fosfați al alimentelor de la masa respectivă.

Comprimatele de oxihidroxid sucroferic trebuie mestecate sau sfărâmate. Nu trebuie înghițite întregi.

Medicamentele cunoscute a interacționa cu fierul sau complexul oxihidroxid-sucroferic (alendronat, doxiciclină, levotiroxină) trebuie administrate la un interval mai mare de o oră față de priza de oxihidroxid sucroferic.

Perioada de administrare:

Nelimitată.

Tratamentul va fi oprit dacă apar reacții adverse, hipofosfatemie persistent sub 2,5mg/dL chiar după scăderea dozei sau supraîncărcare cu fier (ferritină serică persistent peste 800ng/mL), dar poate fi reluat ulterior, dacă pacientul îndeplinește din nou criteriile de includere..

Ajustarea dozei:

Este recomandată după 2-4 săptămâni de tratament, în funcție de fosfatemie:

- $\geq 5,6\text{mg/dL}$ ($>1,8\text{mmol/L}$) – doza zilnică va fi crescută cu 500mg fier (1cp);
- între 3,5-5,5mg/dL (1,13-1,78mmol/L) – va fi menținută aceeași doză;
- $<3,5\text{mg/dL}$ ($<1,13\text{mmol/L}$) – doza zilnică va fi scăzută cu 500mg fier (1cp).

Tratamentul va fi monitorizat în continuare prin determinarea lunară a fosfatemiei, iar doza va fi crescută sau scăzută cu câte 500mg fier (1cp) astfel încât fosfatul seric să fie menținut în limitele intervalului de referință al laboratorului.

Nu va fi depășită doza maxim admisă de 3000mg fier (6cp)/zi.

IV. CONTRAINDICAȚII

- Hemocromatoză și orice situație de supraîncărcare cu fier (ferritină serică peste 800ng/mL);
- Alergie la fier sau excipienți (sucroză, amidon, stearat de magneziu, aromă de fructe de pădure, neohesperidină dihidrocalcon, dioxid de siliciu coloidal);
- Anomalii ereditare asociate cu intoleranța la fructoză, malabsorbția glucozei-galactozei sau deficiența de sucrază-izomaltază.

V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE

Un comprimat de oxihidroxid sucroferic conține 700mg amidon (din cartofi și porumb) ceea ce este echivalent cu circa 1,4g carbohidrați. Pacienții cu diabet zaharat trebuie să țină cont de acest aport de zaharuri.

Administrarea oxihidroxid sucroferic trebuie considerată cu prudență, după analiza atentă a raportului risc/beneficiu, la bolnavi cu antecedente recente de peritonită și intervenții chirurgicale în sfera digestivă (în ultimele 3 luni), tulburări gastrice și hepatice importante, la femei gravide și în perioada de alăptare deoarece aceste categorii nu au fost incluse în studiile clinice.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI/CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI

Anamneza și examenul clinic al bolnavului, la fiecare ședință de hemodializă, trebuie să urmărească eventuala apariție a tulburărilor gastro-intestinale și a altor reacții adverse.

Monitorizarea parametrilor biochimici ai metabolismului mineral și osos la bolnavii dializați în tratament cu oxihidroxid sucroferic este indicată cu următoarea frecvență:

- fosfatemia la 2 săptămâni, la atingerea obiectivului terapeutic (fosfat seric între 3,5-5,5mg/dL) și, apoi, lunar;
- calcemia (calciu seric total și ionizat), lunar;
- parathormonul seric intact trebuie, semestrial (în absența tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D, când poate fi necesară creșterea frecvenței la 3-4 luni);
- fosfataza alcalină totală, la 6-12 luni, mai frecvent dacă există hiperparatiroidism.

Recoltarea probelor de sânge pentru aceste determinări trebuie efectuată pe nemâncate, înaintea începerii ședinței de hemodializă din mijlocul săptămânii.

VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Tratamentul va fi continuat pe termen nedefinit. Întreruperea tratamentului este recomandată dacă apare intoleranță ca urmare a reacțiilor adverse sau dacă este depășit obiectivul terapeutic (se instalează hipofosfatemie).

Principalele reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu oxihidroxid sucroferic sunt:

- tulburările gastro-intestinale:
 - frecvente: diaree, modificarea culorii scaunului, greață, vărsături, constipație, dureri abdominale, flatulență, dispepsie;
 - mai puțin frecvente: gastrită, disfagie, boală de reflux gastro-esofagian, distensie abdominală;
- decolorarea danturii și a limbii;
- prurit, erupții cutanate;
- cefalee, fatigabilitate, dispnee.

Administrarea de oxihidroxid sucroferic trebuie întreruptă dacă fosfatemia scade persistent sub 2,5mg/dL ($<0,81\text{mmol/L}$), la două determinări la interval de o lună, chiar după scăderea dozei conform recomandărilor de ajustare.

VIII. PRESCRIPTORI

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu oxihidroxid sucroferic va fi efectuată de medicii în specialitatea Nefrologie. Prescrierea va fi realizată în circuit închis, prin centrele de dializă, ca parte a tratamentului tulburărilor metabolismului mineral și osos asociate BCR.”