

# Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk parenteral behandling af anæmi hos nyreinsufficente patienter

Medicinrådet har godkendt lægemiddelrekommandationen den 13. december 2017.

Medicinrådet har ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS, men alene godkendt, at lægemiddelrekommandationen er udarbejdet på baggrund af en behandlingsvejledning, som tidligere er godkendt af RADS.

Rekommandationer udarbejdet på baggrund af RADS-behandlingsvejledninger viser en prioritering baseret alene på lægemiddelpris og ikke totalomkostninger.

<b>Gældende fra</b>	1.marts 2018	Version: 1.1 Dok.nr: 12191 Offentliggjort: December 2017
---------------------	--------------	--

**RADS**

Rådet for Anvendelse  
af Dyr Sygehusmedicin

## Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningerne med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

## Konklusion vedr. lægemidlerne

### Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne er implementeret i lægemiddelrekommandationen efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter er placeret i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

### I.v jernbehandling:

	<b>CKD-ND, HHD og PD</b>
<b>1.valg til mindst 80% af nye og igangværende patienter</b>	Diafer (Jern (III)-isomaltosid 1000 (50mg/ml)) eller Monofer (Jern (III)-isomaltosid 1000 (100mg/ml))
<b>2. valg</b>	Ferinject (Ferricarboxymaltose (50mg/ml))
<b>3. valg</b>	-

	<b>HD</b>
<b>1. valg til mindst 80% af nye og igangværende patienter</b>	Venofer (Jern (III)-saccharose (20mg/ml))
<b>2. valg</b>	Cosmofer (Jern (III)-hydroxid dextran (50mg/ml))
<b>3. valg</b>	Diafer (Jern (III)-isomaltosid 1000 (50mg/ml)) eller Monofer (Jern (III)-isomaltosid 1000 (100mg/ml))
<b>4. valg</b>	Ferinject (Ferricarmaltose (50mg/ml))
<b>5. valg</b>	-

**ESA behandling:**

	<b>CKD-ND, HHD og PD</b>
<b>1. valg til mindst 80 % af nye patienter</b>	Aranesp (Darbepoetin alfa) B03XA02
<b>2. valg</b>	Mircera (Methoxypolyethylenglycol) B03XA03
<b>3. valg</b>	-

	<b>HD</b>
<b>1. valg til mindst 80 % af nye patienter</b>	Aranesp (Darbepoetin alfa) B03XA02
<b>2. valg</b>	Mircera (Methoxypolyethylenglycol) B03XA03
<b>3. valg</b>	Retacrit (Erythropoietin zeta) R03XA01
<b>4. valg</b>	NeoRecormon (Erythropoietin beta) B03XA01
<b>5. valg</b>	Epex (Erythropoietin alfa) B03AX01

## Kriterier for igangsætning af behandling

Målgruppe: Voksne patienter med CKD 3- 5 samt CKD5D.

Diagnosen nefrogen anæmi sikres inden jern og ESA behandling påbegyndes og følgende blodprøver bør foreligge: Hæmoglobin, jernmætning (TSAT %), jern, ferritin, transferrin, reticulocytter MCV, MCHC, folat, cobalamin, evt. methylmalonat.

### I.v. jern

- I.v.-jernbehandling igangsættes, når der ønskes en stigning i hæmoglobin og hvor peroral jern har haft manglende effekt, bivirkninger eller vurderes utilstrækkeligt, og S-ferritin  $\leq 500$  mg/l og TSAT (jernmætning)  $\leq 30$  % (*lav evidens*)

Effekten af jerntilførsel vurderes inden ESA behandling initieres.

### ESA:

- ESA behandling igangsættes generelt ved Hb  $< 6,2$  mmol/l efter sikring af optimale jerndepoter. Individualisering er imidlertid vigtig, da ESA behandlingsstart ved Hb  $> 6,2$  mmol/L kan være afgørende for nogle patienters livskvalitet, men også for reduktion/eliminering af eventuelle symptomer, som angina, klaudicatio og åndenød.

Før beslutningen om Hb niveau for ESA start, overvejes fordele og ulemper.

## Monitorering af effekten

### I.v jern og ESAs:

Behandlingseffekten kontrolleres ved måling af B-hæmoglobin, P-jern, P-transferrin, P-ferritin og B-retikulocytaltal. Der bør gå en uge eller længere mellem sidste intravenøse jern dosis og måling af ferritin.

Der tilstræbes generelt et hæmoglobin niveau mellem 6,2 og 7,1 mmol/l under pågående ESA behandling men med skærpet opmærksomhed på den individuelle patients behov, herunder livskvalitet og comorbiditet.

Behandlingsmål ved iv-jern: Der tilstræbes et ferritin-niveau mellem 300 og 500 ng/ml og/eller en jernmætning mellem 30 % og 50 %. Dette ferritin-niveau kan kun sjældent opnås ved peroral behandling (3). Ofte er i.v jernbehandling alene, tilstrækkelig til at øge Hb-niveauet med 0,6 mmol/l.

Hyppeghed af biokemisk kontrol vurderes individuelt, men ved justering i ESA dosis måles Hb ferritin og TSAT oftest 1 gang månedligt. Ligeledes tilstræbes det, at dosis af i.v jern eller ESA ikke justeres oftere end 1 gang pr. måned.

De biokemiske kontroller foregår oftest med længere intervaller ved patienter i PD eller HHD eller i CKD-ND.

HD:

Patienter i behandling med i.v jern eller ESA:

Mindst hver måned: Hæmoglobin, CRP.

Mindst hver 3. måned: TSAT, ferritin.

Hver 6. måned: Cobalamin, folat.

Manglende behandlingsrespons: Justering af ESA-dosis bør ikke foretages oftere end hver 4. uge. Ved mistanke om behandlingsrefraktær anæmi (ESA resistens) skal patienten klinisk

RADS Behandlingsvejledning inkl. Lægemiddelrekommandation for medicinsk parenteral behandling af anæmi hos nyreinsufficente patienter

vurderes og relevante undersøgelser foretages, ligesom risikoen for den sjældne tilstand Pure Red Cell Aplasi (PRCA) må have in mente.

Patienter med aktuel infektion (defineret som en tilstand hvor antibiotika er påkrævet) bør holde pause med i.v jern behandling indtil infektionen er i ro, da jern synes at være betydende for vækst af bakterier, vira og parasitter, hvorfor administration af jern kan forværre en infektion.

### **Kriterier for skift af behandling**

**I.v jern:** Ved mistanke om bivirkninger til i.v jernbehandling vælges primært dosisreduktion. En patient, som har reageret med verificeret anafylaksi over for et i.v jern præparat kan med forsigtighed og under nøje observation forsøges skiftet til et i.v jernpræparat med en anden biokemisk sammensætning. Det er også muligt at forsøge om en peroral behandling er tilstrækkelig inden skift til alternativt i.v jernpræparat.

Patienter, som ændrer dialysemodalitet: Skift fra PD eller HHD til HD kan betyde skift fra høj-dosis til lav-dosis i.v-jern præparat.

Skift fra HD til HHD eller PD kan betyde skift til fra lav til høj-dosis i.v jern præparat for at reducere antallet af infusioner.

**ESA:** Ved mistanke om bivirkning til ESA præparat pauseres behandlingen. Såfremt bivirkningerne forsvinder, er det sandsynliggjort, at bivirkningerne er udløst af det primære ESA præparat. Herefter kan det udløsende ESA præparat skiftes ud med et andet ESA præparat efter eget valg.

Skift fra center-HD til HHD ændrer ikke nødvendigvis ESA præparat, men kan betyde skift fra korttidsvirkende til langtidsvirkende ESA-præparat. Skift til PD vil oftest med fordel medføre skift til langtidsvirkende ESA.

### **Kriterier for seponering af behandling**

**I.v jern:** Behandlingen reduceres/pauseres når s-ferritin > 500 ng/ml eller TSAT > 50 % eller hvis hæmoglobin på i.v jern alene stiger til >8 mmol/l.

Fortolkning af ferritin niveauer vanskeliggøres hos patienter med underliggende inflammatoriske tilstande, da ferritin som fase-reaktant ikke altid afspejler jern-depotet alene eller responset på jern-behandling. Ved fravær af klinisk oplagt infektion kan måling af CRP være brugbar i differential diagnostisk øjemed.

**ESA:** I klinisk praksis svinger HB let over og under et ønsket niveau ved gentagne målinger, og ESA dosisjustering bør derfor foretages med dette in mente. Dosisjustering bør være afhængig af Hb stigningen, stabiliteten af Hb-niveauet og frekvensen af Hb kontrollen. Det mindste interval mellem ESA dosisjusteringer er generelt 2 uger, fordi effekten af de fleste dosisændringer ikke ses inden for en kortere periode. ESA dosis bør reduceres snarere end pauseres/seponeres ved behov for nedjustering. Pausering af ESA dosis, specielt for en længere periode kan medføre et forsinket fald i Hb under ønsket målområde (som 6,2-7,1 mmol/l). Dette kan starte en periodisk udsving af Hb over og under dette Hb-målområde, hvilket er ugunstigt, da Hb variabilitet har vist sig at være en uafhængig prediktor for mortalitet (39). Der anbefales derfor:

- Ved stigende Hb > 1,2 mmol/l per måned eller ved vedvarende Hb over ønsket mål-Hb, reduceres ESA dosis med ca. 25 % med henblik på at opretholde stabilt ønsket Hb niveau
- Ved stigende Hb > 0,6 mmol/l per måned, men < 1,2 mmol/l per måned gentages Hb bestemmelsen, inden ændret ESA dosis

Hvis pausering af ESA behandling: Hb kontrolleres ugentligt eller hver 2. uge, og ESA behandlingen genoptages så snart Hb niveauet igen begynder at falde. Dette dog i reduceret dosis, ca. 25 % af den tidligere dosis.

### Algoritme

Nedenstående algoritme er baseret på 2013 tal fra Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister(2).

Der er ikke et præcist tal for hvor mange ikke-dialyse patienter der findes i regionerne, hvorfor disse ikke er medtaget.

Der foreligger ikke tal for hvor mange HHD patienter der går til henholdsvis center HD og PD.

Prævalensen (CKD5D) = 2515 patienter og incidens (CKD5D) = 634 patienter.

Patienterne fordeler sig på:

P1: CKD-ND i alt 3500-4000 patienter

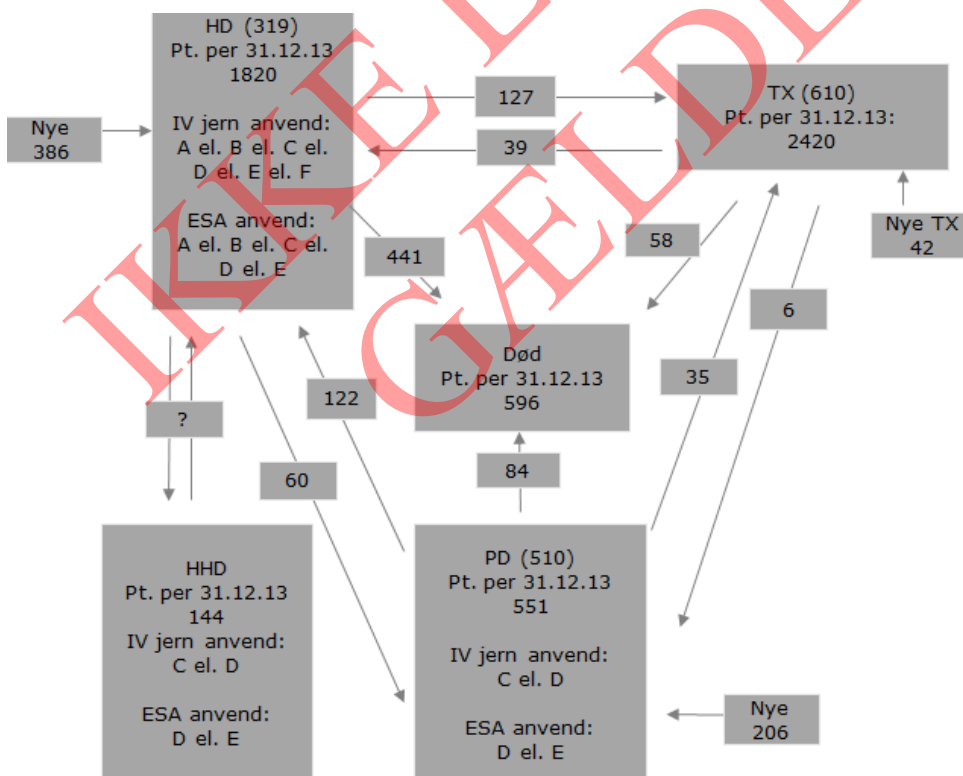
P2: PD patienter 551 og HHD patienter 144

P3: Center-HD patienter 1820

### Forløbsskift i løbet af 2013

Diagnose kode i (parentes)

Pt.: Patienter



## Fagudvalgets sammensætning

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p>Formand Birgitte Bang Pedersen, overlæge, PhD, Region Nordjylland Udpeget af Dansk Nefrologisk Selskab          Overlæge PhD Ida Nørager Tietze, Region Midtjylland          Specialeansvarlig overlæge Gudrun Kjær Steffensen, Region Syddanmark          Specialeansvarlig overlæge Niels Løkkegaard, Region Sjælland (udtrådt af fagudvalget 15/1 2015)          Specialeansvarlig overlæge, Dr.med, MHM, Lisbet Brandi, Region Hovedstaden          Overlæge, PhD, Thomas Elung Jensen, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi          Ledende overlæge Svend Erik Stentebjerg, Region Nordjylland          Overlæge, PhD, Jørn Starklint, Region Midtjylland          Specialeansvarlig overlæge, PhD Hanne Vestergaard, Region Syddanmark          Overlæge Klas Raaschou-Jensen, Region Sjælland          Overlæge, dr. med Ove Juul Nielsen, Region Hovedstaden          Farmaceut Allan Mikael Schrøder, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>
<b>Evt. faglig ansvarlig arbejdsgruppe</b>	<p>Formand Birgitte Bang Pedersen, overlæge, PhD, Region Nordjylland Udpeget af Dansk Nefrologisk Selskab          Overlæge PhD Ida Nørager Tietze, Region Midtjylland          Specialeansvarlig overlæge Gudrun Kjær Steffensen, Region Syddanmark          Specialeansvarlig overlæge Niels Løkkegaard, Region Sjælland (udtrådt af fagudvalget 15/1 2015)          Specialansvarlig overlæge Dr.med, MHM, Lisbet Brandi, Region Hovedstaden          Overlæge PhD, Thomas Elung Jensen, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi          Farmaceut Allan Mikael Schrøder, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>

## Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	April 2015	
1.1	December 2017	<p>Opdateret på baggrund af nyt Amgro's udbud.            I.v. jernbehandling CKD-ND, HHD og PD: Diafer og Monofer er i denne version ligestillede 1. valg. I øvrigt ingen ændringer.            I.v. jernbehandling HD: 1. valget er uændret. Cosmofer er nyt 2. valg. Diafer og Monofer er i denne version ligestillede 3. valg.            ESA-behandling CKD-ND, HHD og PD: Rækkefølgen er uændret ift version 1.0.            ESA-behandling HD: 1. valget er uændret. Mircera nyt 2. valg</p>