

ARTICOLI ORIGINALI

Studio randomizzato C.E. DOSE



V. Saglimbene¹, D. D'Alonzo¹, M. Ruospo², M. Vecchio¹, P. Natale², L. Gargano², A. Nicolucci¹, F. Pellegrini^{1,3}, J.C. Craig^{4,5}, G. Triolo⁶, D.A. Procaccini⁷, A. Santoro⁸, S. Di Giulio⁹, S. La Rosa², A. Murgo¹⁰, R. Di Toro Mammarella², M. Sambati², N. D'Ambrosio², V. Greco², G. Giannoccaro², A. Flammini², E. Boccia², G. Montalto², S. Pagano², S. Amarù², M. Fici², G. Barone Lumaga², E. Mancini⁸, M. Veronesi⁸, L. Patregnani⁸, M. Querques¹¹, P. Schiavone¹², S. Chimienti¹³, R. Palumbo¹⁴, D. Di Franco¹⁴, M. Della Volpe¹⁵, E. Gori¹⁵, M. Salomone¹⁶, A. Iacono¹⁷, M. Moscoloni¹⁸, A. Treglia¹⁸, D. Casu¹⁹, A.M. Piras¹⁹, A. Di Silva²⁰, M. Mandreoli²¹, A. Lopez²¹, F. Quarello²², L. Catizone²³, G. Russo²³, S. Forcellini²³, M. Maccarone²⁴, G. Catucci²⁴, B. Di Paolo²⁵, A. Stingone²⁶, B. D'Angelo²⁶, C. Guastoni²⁷, S. Pasquali²⁸, C. Minorette²⁹, A. Bellasi²⁹, G. Boscutti³⁰, M. Martone³⁰, S. David³¹, F. Schito³², L. Urban³², A. Di Iorio³³, F. Caruso³⁴, A. Mazzoni³⁵, R. Musacchio³⁶, D. Andreoli³⁶, M. Cossu³⁷, G. Li Cavoli³⁸, M. Cornacchiari³⁹, A. Granata⁴⁰, A. Clementi⁴⁰, R. Giordano⁴¹, C. Guastoni⁴², W. Barzagli⁴², M. Valentini¹, J. Hegbrant², G. Tognoni¹, **G.F.M. Strippoli**^{1,2,4,5}

(1) Dipartimento di Farmacologia Clinica e Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, Chieti

(2) Diaverum Italy Management Office, Milan, Italy and Diaverum Medical-Scientific Office, Lund, Sweden

(3) Servizio di Biostatistica, IRCCS Casa di Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia

(4) Centre for Kidney Research, NHMRC Centre for Clinical Research Excellence in Renal Medicine, School of Public Health, University of Sydney, Sydney, Australia

(5) Cochrane Renal Group, Sidney, Australia

(6) Dipartimento di area medica, Sc Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera C.T.O. M. Adelaide, Torino

(7) Reparto di Nefrologia, Azienda ospedaliera Ospedali riuniti di Foggia, Foggia

(8) UO di Nefrologia e Dialisi, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

(9) UO Nefrologia, Dialisi e Trapianti, AO San Camillo Forlanini, Roma

(10) Diaverum Italy Management Office, Milan, Italy and Diaverum Medical-Scientific Office, Lund, Sweden

(11) Reparto di Nefrologia, AO Ospedali Riuniti di Foggia, Foggia

(12) Reparto di Nefrologia e Dialisi, Presidio Ospedaliero "A. Perrino", Brindisi

(13) Reparto Nefrologia e Dialisi + CAD, Ospedale di Manduria, Manduria

(14) UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Eugenio ASL RMC, Roma

(15) UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giacomo, Novi Ligure

(16) Reparto di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Maggiore di Chieri, Chieri

(17) Reparto di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Nicosia, Nicosia

(18) UOC Nefrologia, PO SUD - Formia ASL Latina, Formia

(19) Reparto di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civile di Alghero, Alghero

(20) UOSD Nefrologia e Dialisi, Ospedale A Fiorini di Terracina

(21) Reparto di Dialisi, Ospedale Bellaria, Bellaria

(22) Reparto di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

(23) Reparto di Dialisi, Ospedale Nuovo Sant'Anna, Ferrara

(24) Nefrologia e dialisi, Ospedale Renzetti, Lanciano

(25) Nefrologia e dialisi, Ospedale S. Pio da Pietrelcina, Vasto

(26) Reparto di Nefrologia, Ospedale G. Bernabeo, Ortona

(27) UO di Nefrologia, AO Ospedale Civile di Legnano, Legnano

(28) Reparto di Nefrologia e Dialisi, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

(29) Reparto di Nefrologia, Ospedale Sant'Anna, San Fermo Battaglia

(30) Reparto di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Giovanni di Dio di Gorizia, Gorizia

(31) Reparto di Nefrologia, Azienda Ospedaliera universitaria di Parma, Parma

(32) Centro di Emodialisi AUSL Parma, Parma

(33) Reparto di Nefrologia, Ospedale A.Landolfi, Solofra

- (34) Reparto di Dialisi, Ospedale S. Barbara, Rogliano
(35) Nefrologia e Dialisi, Ospedali Riuniti di Anzio e Nettuno, Anzio
(36) Servizio di Dialisi, Ospedale Beato Angelo, Acri
(37) Struttura complessa Nefrologia, dialisi e trapianto, Ospedale SS Annunziata, Sassari
(38) Reparto di Nefrologia e dialisi, Arnas Civico, Di Cristina, Palermo
(39) Reparto di Dialisi, Ospedale Fornaroli, Magenta
(40) UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Giovanni Di Dio, Agrigento
(41) UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Valle D'Itria, Martina Franca
(42) Azienda Ospedaliera Ospedale Civile di Legnano, Nefrologia, Legnano

Abstract

Introduzione: Nei soggetti con insufficienza renale terminale l'anemia é un fattore di rischio per morbimortalità cardiovascolare e qualità di vita (QdV) subottimale. Gli agenti stimolanti l'eritropoiesi sono la principale terapia. Studi osservazionali mostrano che in questa popolazione livelli più alti di Hb (intorno a 11-13 g/dL) si associano a una prolungata sopravvivenza e migliore QdV rispetto a livelli più bassi (9-10 g/dL). Studi randomizzati dimostrano che raggiungere e mantenere un valore target di Hb ≥ 13 g/dL circa causa un significativo incremento del rischio di morte, principalmente per eventi cardiovascolari. È plausibile, ma non è mai stato formalmente testato, che questo effetto sia dose-dipendente e correlato alla ESA-resistenza.

Metodi: Viene presentato il protocollo dello studio Clinical Evaluation of the DOSe of Erythropoietins (C.E. DOSE), disegnato per valutare l'efficacia comparativa di una strategia terapeutica dell'anemia dell'ESKD basata sul dosaggio massimale di ESA rispetto ad una strategia basata sul dosaggio minimale.

Si tratta di uno studio clinico randomizzato, multicentrico, aperto, con valutazione in cieco degli esiti ad opera di una commissione esterna (PROBE-Prospective Randomized Open Blinded End-Point). È previsto l'arruolamento di 900 soggetti con ESKD in emodialisi, randomizzati a ricevere 4000 UI/settimana ev. vs 18000 UI/settimana ev. di eritropoietina alfa o beta o dosi equivalenti di qualsiasi altra eritropoietina disponibile in commercio. Gli esiti dello studio includono un composito di indici biochimici, eventi cardiovascolari e la valutazione della QdV.

Lo studio è stato approvato e finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nell'ambito del programma per la ricerca indipendente (anno 2006) e registrato in www.clinicaltrials.gov (NCT00827021).

Parole chiave: agenti stimolanti l'eritropoiesi, anemia, emodialisi, eritropoietina, insufficienza renale terminale, qualità della vita

Effects of Dose of Erythropoiesis Stimulating Agents on Cardiovascular Outcomes, Quality of Life and Costs of Haemodialysis. The Clinical Evaluation of the DOSe of Erythropoietins (C.E. DOSE) Trial

Background: Anaemia is a risk factor for death, adverse cardiovascular outcomes and poor quality of life in patients with chronic kidney disease (CKD). Erythropoietin Stimulating Agents (ESA) are the most used treatment option. In observational studies, higher haemoglobin (Hb) levels (around 11-13 g/dL) are associated with improved survival and quality of life compared to Hb levels around 9-10 g/dL. Randomized studies found that targeting higher Hb levels with ESA causes an increased risk of death, mainly due to adverse cardiovascular outcomes. It is possible that this is mediated by ESA dose rather than haemoglobin concentration, although this hypothesis has never been formally tested.

Methods: We present the protocol of the Clinical Evaluation of the Dose of Erythropoietins (C.E. DOSE) trial, which will assess the benefits and harms of a high versus a low ESA dose therapeutic strategy for the management of anaemia of end stage kidney disease (ESKD).

This is a randomized, prospective open label blinded end-point (PROBE) design trial due to enroll 900 haemodialysis patients. Patients will be randomized 1:1 to 4000 UI/week i. v. versus 18000 UI/week i. v. of epoetin alfa, beta or any other epoetin in equivalent doses.

The primary outcome of the trial is a composite of cardiovascular events. In addition, quality of life and costs of these two strategies will be assessed.

The study has been approved and funded by the Italian Agency of Drugs (Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)) within the 2006 funding plan for independent research on drugs (registered at www.clinicaltrials.gov (NCT00827021)).

Key words: anaemia, Erythropoietin, ESA, ESKD, Haemodialysis, QoL

Caso clinico

Una paziente di 64 anni, diabetico, con insufficienza renale terminale (end stage kidney disease, ESKD) in trattamento emodialitico trisettimanale da un anno, riceve la visita ambulatoriale mensile presso il vostro centro di emodialisi. La paziente è in trattamento con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA) alla dose di 16000 UI/settimana, ed ha mantenuto un valore stabile di Hb negli ultimi 3 mesi, nel range di 11.5-11.7 g/dL. Alla data della visita, il valore di Hb è pari a 11.7 g/dL.

In base alle raccomandazioni delle vigenti linee guida delle principali società scientifiche internazionali (Hb 10-12 g/dL) [1], la paziente è adeguatamente trattata. Riconoscete, però, che per raggiungere e mantenere tali livelli di Hb la paziente attualmente riceve una dose relativamente elevata di ESA (16000 UI/settimana) rispetto ad altri pazienti del centro, in cui questi valori vengono raggiunti con dosaggi medi inferiori (4000-12000 UI/settimana). Considerate questa paziente un caso clinico di relativa ESA resistenza.

Decidete pertanto di aggiornarvi sui dati disponibili in letteratura in materia di terapia con ESA per soggetti in dialisi, e specificamente di esplorare se esistono informazioni circa i benefici ed i rischi della terapia antianemica con ESA allorché le dosi necessarie per il mantenimento dei valori di Hb nel range terapeutico raccomandato dalle principali linee guida siano elevate.

Eseguite una ricerca bibliografica consultando la [Renal Health Library](#) della Cochrane Collaboration che contiene il più aggiornato elenco degli studi clinici randomizzati pubblicati in ambito di malattie renali. Individuate una recente revisione sistematica [2] di 9 studi randomizzati e controllati (n=5143 pazienti) che conclude che la terapia con ESA mirante al raggiungimento di valori di Hb > 12.0 g/dL determina un incremento del 17% (intervallo di confidenza, IC: 1-35%) del rischio di morte in pazienti con CKD. Gli autori della meta-analisi e di un editoriale di accompagnamento [3] concludono che il meccanismo per cui valori elevati di Hb determinano un incremento del rischio di eventi cardio-cerebrovascolari potrebbe essere di tipo dose-dipendente, anche se non esistono ancora evidenze in tal senso derivanti da studi clinici di intervento. In sintesi, in pazienti ESA-resistenti è possibile che i benefici determinati dall'incremento dei valori di Hb ottenuto con il ricorso ad alte dosi di ESA, siano superati dai rischi. Durante la vostra ricerca sul sito della web del Cochrane Renal Group notate che esiste un registro prospettico degli studi randomizzati in corso e tra questi individuate lo studio dal nome *Clinical Evaluation of the Dose of Erythropoietins (C.E. DOSE)* che si colloca nel contesto scientifico e clinico di vostro interesse. Si tratta di un trial randomizzato multicentrico il cui obiettivo è indagare il ruolo della dose degli ESA nella gestione dell'anemia in pazienti in dialisi mettendo a confronto due strategie terapeutiche basate sul dosaggio minimale o massimale di ESA (4000 UI/settimana vs 18000 UI/settimana) in termini di efficacia clinica e qualità di vita. Decidete di contattare gli sperimentatori per partecipare anche voi a questo studio.

Introduzione

L'anemia interessa una elevata percentuale di soggetti con insufficienza renale cronica e la quasi totalità dei soggetti con ESKD in trattamento sostitutivo [4] (full text).

Gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (Erythropoietin Stimulating Agents, ESA) rappresentano la principale e consolidata strategia terapeutica per il controllo dell'anemia nei soggetti con ESKD; fanno parte di questa classe di farmaci l'eritropoietina alfa, beta, delta, la darbepoietina alfa, le eritropoietine peghilate, e i farmaci biosimilari.

Studi osservazionali: associazione tra livelli di emoglobina (Hb) e mortalità

Studi osservazionali hanno evidenziato un rapporto di associazione tra stato anemico, rischio di morbi-mortalità cardio-cerebrovascolare e qualità di vita (QdV) sub ottimale [5], [6] (full text) in soggetti con insufficienza renale cronica. La condizione di ipossia tissutale correlata all'anemia si traduce presumibilmente in un danno cardiovascolare (ischemia miocardica, ipertrofia ventricolare sinistra), cui si associa un incremento significativo di questi eventi.

Più specificamente in questi studi rispetto ad un valore di riferimento di Hb pari a 11 g/dL livelli progressivamente inferiori si associano ad un significativo incremento del rischio di mortalità totale ed ospedalizzazioni [5]. L'incremento del rischio di questi esiti è quantificato in circa il 20-70% in più per la mortalità totale ed il 20-40% in più per le ospedalizzazioni [6] (full text). Gli stessi studi documentano l'assenza di una variazione del rischio di morte per livelli progressivamente superiori di Hb (>12 g/dL), pur in presenza di una riduzione del rischio di ospedalizzazioni pari a circa il 15-20%.

Nonostante si tratti di grosse casistiche, i risultati delle stesse non permettono di stabilire un rapporto di causa-effetto fra livelli di Hb e mortalità-ospedalizzazioni, vista la natura osservazionale degli studi, ed il rischio di bias ed errore di confondimento imprevedibile tipici di questo disegno di studio.

Il problema del target di Hb: studi clinici randomizzati e rischio cardio-cerebrovascolare

I risultati di trials clinici randomizzati e delle loro meta-analisi hanno dimostrato che il raggiungimento di livelli di Hb intorno a 12.5-13.5 g/dL con il ricorso alla terapia con ESA causa un incremento della mortalità e degli eventi cardio-cerebrovascolari maggiori. Una recente revisione sistematica [2] di 9 studi randomizzati e controllati (n=5143 pazienti) conferma che il raggiungimento di valori di Hb intorno a 12.5-13.5 g/dL rispetto a valori più bassi in pazienti con CKD determina un incremento del 17% (intervallo di confidenza, IC: 1-35%) del rischio di morte. La mortalità in eccesso è prevalentemente dovuta ad un incremento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (25% di incremento del rischio, IC 95%: 9-42%). In questa revisione sistematica sono inclusi i dati di 3 grosse sperimentazioni multicentriche, il "Normal Hematocrit Study" (n=1233 pazienti), condotto in soggetti emodializzati [7] (full text), ed i recenti studi "Correction of hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency" trial [8] (full text) (CHOIR, n=1432) e "Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta" trial [9] (full text) (CREATE, n=603), condotti in soggetti con CKD in fase non dialitica. L'utilizzo di ESA mirante al raggiungimento di valori target di Hb pari a 13.0-15.0 g/dL causava in questi studi singolarmente un incremento (CHOIR, HR=1.34; IC 95%:1.03-1.74) o comunque nessuna riduzione (CREATE: HR= 0.78; IC 95%: 0.53-1.14) del rischio di morte per eventi cardiovascolari rispetto all'utilizzo di ESA mirante ad un target di Hb più basso (10.5-11.5 g/dL).

In sintesi, sulla base dei risultati dei principali studi di intervento e delle loro meta-analisi esiste ormai sostanziale evidenza che l'utilizzo di ESA mirante al raggiungimento di livelli di Hb > 12.5 causa un incremento della mortalità totale (rischio relativo 1.17, IC 95% 1.01-1.35; p=0.031) rispetto all'utilizzo di ESA mirante a valori di Hb tra 9.0 e 12.0 g/dL. Restano tuttavia una elevata variabilità nella gestione della terapia antianemica nella pratica nefrologica ed indicazioni conflittuali nelle principali linee guida (Tabella 1).

Trattamento con ESA e qualità di vita

È noto dall'osservazione clinica e dai risultati di molti studi osservazionali e di intervento, che il trattamento dell'anemia influenza la qualità di vita nel paziente con CKD e altre condizioni [10], [11]. Tuttavia, negli studi randomizzati condotti in soggetti con CKD, sovente questo parametro è stato valutato con il ricorso a differenti scale per la valutazione della QdV, spesso mancanti di un processo di validazione, il che non consente una valutazione conclusiva né la meta-analisi dei risultati degli studi stessi. Spesso gli studi riportano miglioramenti di singoli domini dei questionari di QdV, rispetto a determinare l'effetto sulla misura globale della qualità di vita stessa.

Il problema della dose di ESA nello scenario della terapia antianemica nei nefropatici ed il razionale dello studio randomizzato "Clinical Evaluation of the DOSe of Erythropoietin C.E.DOSE"

Il meccanismo per cui il raggiungimento di livelli di Hb > 12.5 g/dL si associ ad un aumentato rischio cardio-cerebrovascolare non è noto. È possibile che l'incremento di mortalità sia direttamente correlato ai livelli di Hb o che esista una tossicità degli ESA dose-dipendente. Quest'ultima ipotesi sarebbe avvalorata dal noto fenomeno dell'ESA resistenza, per il quale una risposta pronta a dosi medie di ESA non si osserva in alcune categorie di soggetti in cui il perseguimento di un valore target fisso elevato di Hb induce il ricorso a dosi particolarmente elevate di ESA. È plausibile che questi soggetti sperimentino un danno cardio-vascolare ESA dipendente, e non soltanto il potenzialmente benefico incremento dei valori di Hb.

Non sono tuttavia mai stati condotti studi clinici in cui tale ipotesi ed i relativi meccanismi siano stati formalmente testati, né sono chiari i criteri che definiscono il fenomeno della ESA resistenza o ipersensibilità. Resta inoltre da stabilire quale sia il dosaggio ottimale di ESA in grado di assicurare nei pazienti anemici in emodialisi un buono stato di salute sia in termini clinici (basso rischio di eventi cardiovascolari e stabilizzazione dei livelli di Hb) che di QdV.

Tabella 1. Linee guida per il trattamento dell'anemia nell'insufficienza renale cronica.

Linee Guida	Paese	Anno	Target di Hb (g/L)
European Medicines Agency (EMA)	Europa	2008	100-120
National Kidney Foundation – Dialysis Outcome Quality Initiative (NKF-DOQI)	Stati Uniti	2007	110-120
Società Italiana di Nefrologia (SIN)	Italia	2006	110-115 100-105 ^a
British Renal association (BRA)	Regno Unito	2010	100-120
Canadian Society of Nephrology (CSN)	Canada	2008	100-120
European Best Practice Guidelines (EBPG)	Europa	2004	>110 ^b
Caring for Australians with renal Impairment (CARI)	Australia	2011	100-115

^aNei pazienti con cardiopatia severa.

^bIn pazienti con cardiopatia severa non sono raccomandabili concentrazioni di Hb > 12 g/L

Al fine di individuare un approccio ottimale per il controllo dell'anemia in pazienti in dialisi, restano attivi i seguenti quesiti:

- quale sia il motivo, da un punto di vista meccanicistico, per cui alcuni pazienti rispondano prontamente a dosi medie di ESA rispetto ad altri che necessitano di dosi più elevate che possono risultare tossiche;
- quale sia il dosaggio di ESA che consenta una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari, di mortalità e di eventi avversi correlati all'anemia;
- quale sia il dosaggio di ESA che si associ ad un miglioramento nella percezione soggettiva del paziente rispetto al proprio stato di salute, espresso in termini di QdV.

Obiettivi clinico-scientifici dello studio C.E.DOSE

Obiettivi dello studio C.E. DOSE sono i seguenti:

- valutare il rapporto tra dose ed effetto con una focalizzazione specifica su markers biochimici al fine di meglio comprendere i determinanti/predittori di una variabilità individuale di risposta alla terapia con ESA, sia rispetto alla efficacia che alla sicurezza (specificamente, esplorando l'associazione tra indicatori routinariamente testati nella pratica clinica (stato del ferro corporeo e dell'infiammazione);
- produrre con questo approccio informazioni mirate per guidare e monitorare in modo efficiente la terapia a partire da dosi minori;
- valutare l'efficacia comparativa di due differenti strategie terapeutiche basate sull'utilizzo di un dosaggio minimale o massimale di ESA relativamente a esiti clinici (mortalità, eventi cardio-cerebrovascolari, sicurezza dei trattamenti e qualità di vita).

Metodi

Si tratta di uno studio pragmatico, che sarà pertanto condotto in condizioni di normale pratica clinica e che non prevede oneri particolari né per il medico sperimentatore né per il soggetto partecipante. Nel corso dello studio sono previste infatti poche visite a cadenze predefinite, secondo il normale calendario delle visite che è già prassi nella gestione della terapia dialitica. Il paziente non sarà sottoposto ad analisi o accertamenti ad hoc, se non quelli già in uso nella normale pratica ambulatoriale emodialitica, a carico del Servizio Sanitario Nazionale. La flow chart delle procedure dello studio è presentata in figura 1. È prevista una fase di arruolamento di 12 mesi ed un follow-up la cui durata totale sarà di 1 anno. I risultati dello studio saranno agevolmente applicabili alla popolazione di interesse, selezionata sulla base di criteri di inclusione molto ampi.

Popolazione eleggibile

Sono eleggibili per lo studio C.E.DOSE soggetti adulti (età ≥ 18 anni) di entrambi i sessi che rispondono ai seguenti criteri di inclusione:

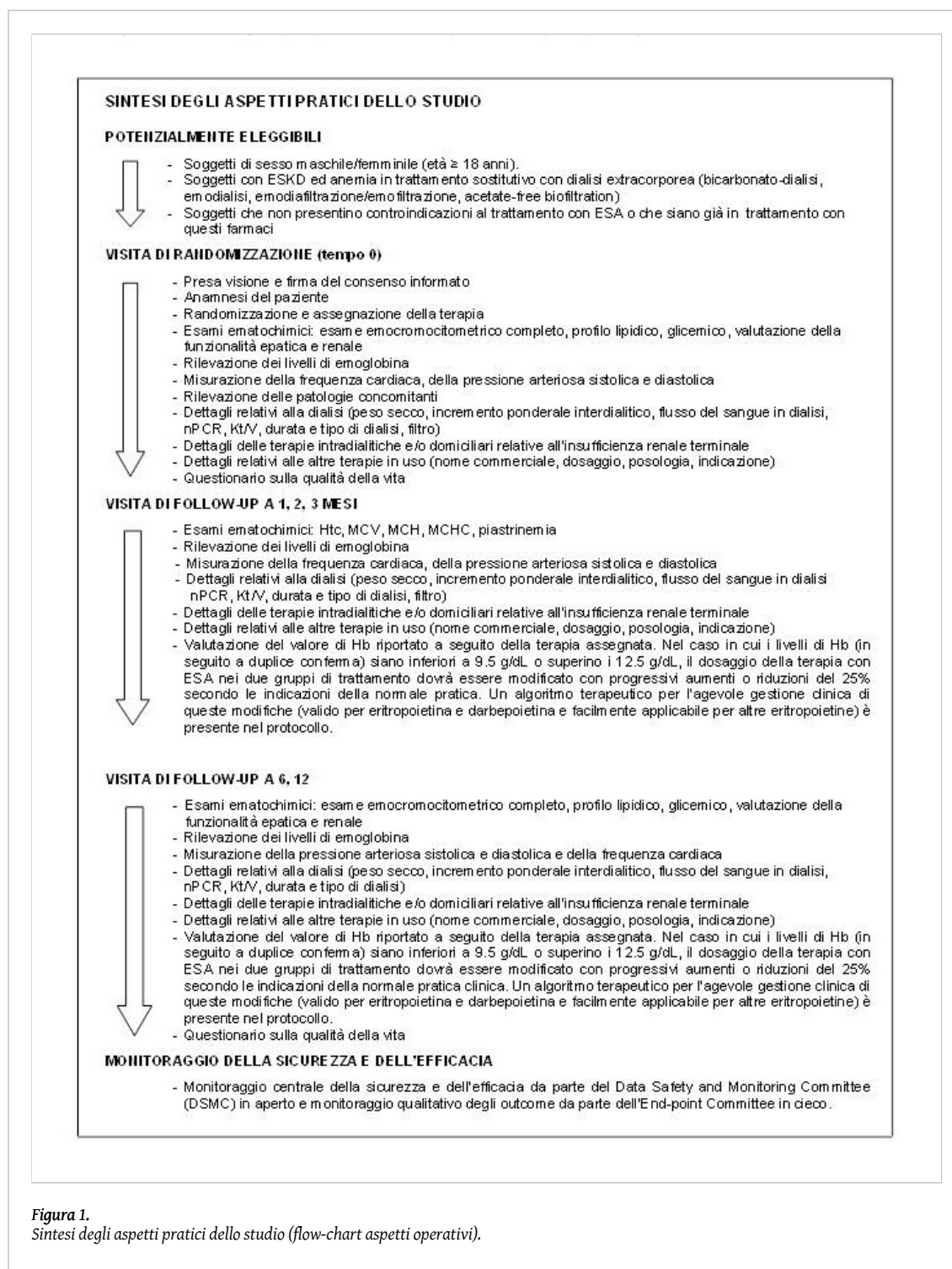
- Presenza di ESKD ed anemia in trattamento sostitutivo con dialisi extracorporea (bicarbonato-dialisi, emodiafiltrazione, emofiltrazione, emodiafiltrazione on line, acetate-free biofiltration);
- Assenza di controindicazioni al trattamento con ESA

Il trattamento in corso con questi farmaci non rappresenta un criterio di esclusione dalla sperimentazione. Poiché lo studio confronta una strategia di trattamento con ESA basata sul dosaggio minimale ed una basata sul dosaggio massimale, non saranno invece eleggibili i soggetti che non necessitano di terapia con ESA perché presentano valori di Hb >10 g/dL in assenza della terapia stessa.

Interventi

Terapia sperimentale e randomizzazione

I soggetti eleggibili per lo studio C.E.DOSE disposti a partecipare allo studio ed a tutte le sue attività, dopo la firma di un consenso informato, saranno assegnati mediante randomizzazione telefonica centralizzata a ricevere una di due dosi fisse di ESA ed in particolare 4000 UI/settimana ev. o 18000 UI/settimana ev. di eritropoietina alfa o beta o dosi equivalenti di qualsiasi altra eritropoietina disponibile in commercio (incluse la darbepoietina, il C.E.R.A o qualsiasi altro ESA).



Telefonando al Centro di Coordinamento (figura 2), lo sperimentatore arruolerà il paziente nello studio: in seguito alla verifica dei criteri di inclusione-esclusione e della firma del consenso informato, gli verrà comunicato il numero di randomizzazione e a quale trattamento il paziente è stato assegnato (tabella 2). Le liste di randomizzazione saranno stratificate per singolo centro arruolante. Al fine di garantire che in ogni servizio arruolante il numero di pazienti assegnato a ciascun braccio sia bilanciato, saranno utilizzate liste di randomizzazione a blocchi permutati. Dopo l'assegnazione del trattamento mediante randomizzazione, lo sperimentatore provvederà alla prescrizione di uno qualsiasi degli ESA disponibili in commercio, alla dose a cui è stato randomizzato. Per i soggetti già in trattamento con ESA, si procederà a modificare la dose portandola al dosaggio assegnato dalla randomizzazione.

Meccanismi di sicurezza

In considerazione del fatto che, a seguito della randomizzazione a questi interventi sperimentali, si potrebbero determinare oscillazioni dei valori di Hb al di fuori del range di sicurezza indicato dalle evidenze disponibili e dalle principali agenzie governative, inclusa l'A.I.F.A. (Hb 10.0-12.0 g/dL), nel corso di questo studio, allorquando i valori di Hb scendessero al di sotto di 9.5 g/dL o si portassero al di sopra di 12.5 g/dL si procederà a modificare la dose nel senso di un aumento o diminuzione di circa il 25%, mirando al raggiungimento di valori di Hb tra 10.0 e 12.0 g/dL. Prima della modifica della terapia sarà comunque necessario verificare l'oscillazione dei valori di Hb al di sopra o al di sotto del range previsto con una ulteriore misurazione.

Cointerventi terapeutici

Nel corso dello studio i pazienti riceveranno in maniera non randomizzata qualsiasi altro farmaco di uso comune nella terapia intra- ed extra-dialitica.

Valutazione comparativa dei due approcci terapeutici

Lo studio C.E.DOSE valuterà l'effetto di due dosi fisse di ESA sul seguente esito primario, possibile marcatore di ESA responsività/resistenza:

- differenza a fine trattamento nei valori medi di: ferritinemia, transferrinemia, TSAT (%), proteina C reattiva (PCR), albuminemia e dose media di ESA utilizzata tra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo.

Sarà indagata l'efficacia dei trattamenti in studio, valutando anche l'impatto delle due diverse strategie terapeutiche relativamente ai seguenti esiti clinici:

Tabella 2. Procedure operative per l'arruolamento dei pazienti nello studio.

Cosa fare per arruolare un paziente nello studio

Fase 1. Contatto iniziale	Contattare il Centro di Coordinamento per avere maggiori dettagli relativamente al protocollo dello studio, all'organizzazione pratica e al materiale necessario per la conduzione della sperimentazione (Tel. 0872 570.480.481.356 – Fax 0872 570.263)
Fase 2. Approvazione del CE	Il Centro di Coordinamento prepara la documentazione necessaria per l'approvazione dello studio da parte del Comitato Etico (CE) di riferimento
Fase 3. Individuazione pazienti	Individuare i pazienti eleggibili per lo studio: soggetti con ESKD e anemia in trattamento sostitutivo con dialisi extracorporea, inclusi quelli già in trattamento con ESA. In sintesi è eleggibile la quasi totalità dei pazienti in trattamento emodialitico
Fase 4. Consenso informato	Informare i pazienti circa l'opportunità di partecipare allo studio, leggere e discutere insieme la "informativa al paziente". Raccogliere la firma del consenso informato alla partecipazione allo studio
Fase 5. Arruolamento	Contattare il Centro di Coordinamento per l'assegnazione del paziente ad una delle due strategie terapeutiche, dosaggio minimale di ESA (4000 UI/sett) vs dosaggio massimale di ESA (18000 UI/sett) mediante randomizzazione telefonica centralizzata (Tel. 0872 570 244)

- mortalità totale;
- infarto fatale;
- infarto non fatale,
- ictus fatale,
- ictus non fatale;
- ospedalizzazioni per sindromi coronariche acute, attacchi ischemici transitori, interventi di rivascolarizzazione coronarica non programmati ed interventi di rivascolarizzazione periferica;
- qualità di vita valutata con il ricorso al questionario KDQOL-SFTM1.3 (già disponibile e validato in lingua italiana);
- sicurezza dei trattamenti (trombosi dell'accesso vascolare, convulsioni, eventi ipertensivi).
- Infine, sarà valutata la fattibilità dei due approcci terapeutici in termini di gestibilità clinica, misurando i seguenti esiti secondari:
- numero di soggetti in ciascun braccio in grado di mantenere valori di Hb tra 10.0 e 12.0 g/dL senza che siano necessarie modifiche superiori al 50% della dose iniziale assegnata all'epoca della randomizzazione;
- numero totale di variazioni del dosaggio di ESA effettuate dalla data della randomizzazione all'epoca in cui i valori di Hb si stabilizzano (2 rilevazioni consecutive) tra 10.0 e 12.0 g/dL;



CENTRO DI COORDINAMENTO C.E.DOSE

Dipartimento di Farmacologia Clinica e Epidemiologia
Consorzio Mario Negri Sud
Via Nazionale 8/A- 66030 S. Maria Imbaro (CH)
Tel. 0872570.257.260.261 – Fax 0872 570263-
e-mail: cedose@negrisud.it

Figura 2.
Logo e recapiti utili per contattare il Centro di Coordinamento dello studio C.E.DOSE.

- entità delle variazioni di dosaggio di ESA effettuate rispetto alla dose assegnata alla randomizzazione (espressa come valore medio in UI/settimana per le epoetine o microg/settimana per la darbepoetina) nei due bracci di trattamento;
- variazione media del dosaggio di ESA in base al peso corporeo ed all'indice di massa corporea;
- tempo dalla randomizzazione alla 1° variazione di dosaggio di ESA;
- tempo necessario dalla randomizzazione alla stabilizzazione dei livelli di Hb riferimento tra 10.0 e 12.0 g/dL;
- numero di pazienti che necessitano di trasfusioni di sangue.

Valutazione della qualità di vita

L'impatto della terapia con ESA a dosaggi differenti sulla QdV del paziente verrà valutato con il ricorso al questionario KDQOL-SFTM1.3 già disponibile e validato in lingua italiana. Il KDQOL-SFTM1.3 è composto da uno strumento generico (SF-36) [12], [13] e da uno strumento specifico per la valutazione della QdV nei pazienti con insufficienza renale cronica (KDQOL) [14]. Tale strumento comprende 18 scale: 8 dello strumento SF-36 (funzionalità fisica, limitazioni di ruolo dovute a problemi fisici, dolore fisico, salute in generale, vitalità, limitazioni di ruolo dovute a problemi emotivi, attività sociali, salute mentale) e 10 dello strumento KDQOL (sintomi/problemi, effetti della patologia renale, impatto della patologia renale, stato occupazionale, funzioni cognitive, qualità delle relazioni sociali, attività sessuale, qualità del sonno, supporto sociale, soddisfazione del paziente).

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio clinico randomizzato, multicentrico, aperto, con valutazione in cieco degli esiti ad opera di una commissione esterna (disegno PROBE-Prospective Randomized Open Blinded End-Point). Il disegno dello studio è presentato in figura 1, mentre la tabella 3 riporta la cadenza delle visite e i parametri clinici da rilevare nel corso dell'anno di follow-up previsti.

Criteri di valutazione metodologica

I quattro principali criteri di qualità metodologica di uno studio randomizzato sono un adeguato "allocation concealment", l'utilizzo del cieco, dell'analisi per "intention-to-treat" e la minimizzazione delle perdite al follow-up. Nello studio randomizzato C.E. DOSE l'"allocation concealment" sarà adeguato sulla base del ricorso ad un modello di randomizzazione centralizzata, che eviterà la possibilità di modificare artificialmente l'assegnazione randomizzata ai trattamenti sperimentali da parte dello sperimentatore o di terzi. Per quanto riguarda l'utilizzo del cieco, giacché lo studio deve condursi in condizioni di normale pratica clinica e con l'utilizzo di prodotti disponibili in commercio, il disegno prevede l'utilizzo della tecnica PROBE. Tale modello è paragonabile al classico disegno in doppio cieco, ma permette di evitare l'uso di placebo, con costi inferiori e migliore gestibilità clinica. Secondo questo modello, una commissione di specialisti dei settori di interesse (End-point Committee), che è all'oscuro del trattamento assegnato, avendo a disposizione tutta la documentazione disponibile (referti, cartelle ospedaliere, certificati di morte) dovrà provvedere alla valutazione in cieco degli esiti. Inoltre tutte le valutazioni di efficacia saranno eseguite in base al principio dell'"intention-to-treat", con inclusione nelle analisi di tutti i pazienti inizialmente randomizzati, a prescindere dal completamento o meno della terapia assegnata o dello spostamento ad altra terapia.

Dimensione campionaria dello studio

Al fine di individuare uno “*small effect size*” (0.2), con un $\alpha=0.05$ ed un $\beta=0.80$, per l’esito primario della differenza nei valori a fine trattamento di ferritinemia o transferrinemia o TSAT (%) o PCR o albuminemia e dose media di ESA utilizzata, nell’intera coorte di pazienti tra il gruppo sperimentale (bassi dosaggi di ESA) ed il gruppo di controllo, sarà necessaria una dimensione campionaria di 900 soggetti (n=450 per gruppo).

Al fine poi di individuare un “*medium effect size*” (0.5)”, con un $\alpha=0.05$ ed un $1-\beta=0.80$, per lo stesso esito nel solo sottogruppo di soggetti ESA resistenti/iperesensibili, ipotizzando che esso sia pari al 15% del campione totale, sarà necessaria una dimensione campionaria pari a 150 soggetti (n=75 per gruppo).

La dimensione campionaria prevista di 900 soggetti permetterà inoltre di rilevare una riduzione attesa del 30% nell’esito composito di mortalità totale, infarto fatale e non fatale, ictus fatale e non fatale, ospedalizzazioni per cause cardiovascolari nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo qualora essa esista, in presenza di:

- incidenza annuale di questo esito composito pari a 35%;
- potenza statistica 80% ($\alpha=0.05$);
- riduzione attesa del rischio dell’esito composito pari al 30% (HR=0.70%);
- drop-out pari al 5%.

Analisi dei dati

Tutte le valutazioni di efficacia saranno eseguite in base al principio dell’*“intention to treat”* (valutazione di tutti i pazienti inizialmente randomizzati, a prescindere dal completamento o meno della terapia assegnata). Le analisi comparative saranno anche eseguite nel solo sottogruppo dei soggetti ESA resistenti/ipersensibili.

La risposta dei pazienti all’eritropoietina (ESA resistenza/ipersensibilità) sarà valutata in base al:

Tabella 3. Timetable dello studio.

Rilevazione Parametri	Cadenza visite					
	Visita randomizzazione	Visita 1 mese	Visita 2 mesi	Visita 3 mesi	Visita 6 mesi	Visita 12 mesi
Consenso	x					
Anamnesi del paziente	x					
Rilevazione livelli di Hb	x	x	x	x	x	x
Htc, MCV, MCH, MCHC, piastrinemia		x	x	x		
Emocromo completo	x				x	x
Valutazione profilo lipidico, glicemico, funzionalità renale ed epatica	x				x	x
Pressione arteriosa e frequenza cardiaca	x	x	x	x	x	x
Valutazione efficacia e sicurezza		x	x	x	x	x
Dettagli relativi alle terapie intradialitiche e/o domiciliari	x	x	x	x	x	x
Dettagli relativi alla dialisi (peso secco, incremento ponderale interdialitico, flusso del sangue in dialisi, nPCR, Kt/V ¹ , durata e tipo dialisi, filtro)	x	x	x	x	x	x
Questionario sulla Qualità di Vita	x				x	x

*Nell’ambito della visita di randomizzazione dovranno essere raccolti i valori di Hb, peso secco, Kt/V relativi a 2 mesi e 1 mese precedente la randomizzazione stessa.

- cambiamento % di Hb a due settimane aggiustato per la dose di ESA assunta al baseline;
- rapporto tra il valore di Hb raggiunto e la dose di ESA somministrata alla fine dello studio, aggiustato per dose di ESA assunta al baseline;
- rapporto tra il valore medio di Hb e la dose media di ESA aggiustato per la dose di ESA assunta al baseline;
- numero totale di variazioni del dosaggio di ESA effettuate dalla data della randomizzazione all'epoca in cui i valori di Hb si stabilizzano (2 rilevazioni consecutive) tra 10.0 e 12.0 g/dL.

La distribuzione della misura della risposta all'eritropoietina sarà categorizzata in quartili.

Le differenze medie per l'esito primario tra i due gruppi saranno valutate con i modelli lineari gerarchici con una struttura di covarianza di tipo simmetrico, tenendo conto dei valori di baseline. La misura finale dell'esito sarà quindi espressa come differenza pre-post delle differenze tra gruppi.

L'incidenza degli eventi sarà stimata utilizzando le curve di Kaplan Meier, che saranno confrontate utilizzando il log-rank test. Saranno inoltre applicate analisi multivariate, utilizzando il modello di Cox.

Ulteriori analisi riguarderanno la valutazione di efficacia degli interventi in studio (alte dosi o basse dosi di ESA) su ognuno degli esiti dello studio e sulla QdV. Tali analisi verranno eseguite utilizzando la statistica univariata e multivariata (test parametrici e non parametrici in base alla tipologia dei dati).

L'efficacia clinica del trattamento e il suo impatto sulla QdV saranno inoltre valutati in relazione ad alcune caratteristiche dei pazienti alla data della randomizzazione:

- Caratteristiche socio-demografiche (età, sesso, etnia, stato civile, scolarità, stato occupazionale)
- Presenza/assenza di fattori di rischio cardiovascolare (diabete, ipertensione, fumo, familiarità per patologie cardio-cerebrovascolari)
- Presenza/assenza pregresso evento cardio-cerebrovascolare
- Presenza/assenza di altre patologie concomitanti ritenute rilevanti
- Tipo di ESA
- Dose media di ESA raggiunta durante lo studio
- Livello di controllo metabolico (quartili dei livelli di colesterolo e di HbA1c)
- Trattamento con altri farmaci (terapia anti-ipertensiva, terapia con ferro, terapia anti-coagulante, trattamento con vitamina D o analoghi, con chelanti del fosforo, con calcio mimetici, con statine o con altri cointerventi terapeutici)
- Livelli di controllo pressorio
- Livelli di calcio, fosforo, ferro, paratormone; valori di Kt/V, peso secco, flusso dialisi, incremento ponderale interdialitico
- Tipo di dialisi
- Durata della dialisi

L'esistenza di eventuali trend nell'entità dei benefici in base ai sottogruppi identificati sarà testata utilizzando il test di Mantel-Haenszel, mentre il test del chi quadrato verrà utilizzato per testare l'eventuale eterogeneità nell'entità dei benefici nei diversi sottogruppi.

**Criteri appropriati di prove al di là di ogni ragionevole dubbio non possono essere specificati precisamente, ma in generale è necessaria una differenza di almeno 3 deviazioni standard nelle analisi ad interim dell'end-point principale per giustificare l'interruzione o la modifica dello studio prematuramente.*

Conclusioni

L'assenza di studi che testino formalmente l'efficacia comparativa di dosi diverse di ESA al fine di individuare il dosaggio ottimale da utilizzare per garantire la migliore performance in termini di riduzione del rischio di eventi cerebro/cardiovascolari e, al tempo stesso, migliorare la qualità di vita nei pazienti in dialisi, impone la conduzione di un trial clinico randomizzato in quest'ambito (tabella 4).

Questa tematica è stata ritenuta di grande interesse dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che ha deciso di finanziare lo studio C.E. DOSE nell'ambito del programma per la ricerca indipendente sui farmaci, anno 2006 (area tematica: confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN; tematica: Strategie terapeutiche di trattamento per i pazienti in dialisi; PROTOCOLLO FARM06FLS8).

Lo studio randomizzato multicentrico C.E.DOSE sarà decisivo per stabilire quale sia la strategia terapeutica ottimale per la gestione dell'anemia in pazienti in dialisi in termini di prevenzione del rischio cardiovascolare e miglioramento della QdV.

Ringraziamenti

Lo studio C.E. DOSE è stato finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nell'ambito del programma per la ricerca indipendente sui farmaci nell'anno 2006. Ad oggi vede la partecipazione di circa 70 centri pubblici e privati. È stato raggiunto il 70% del reclutamento con il coinvolgimento di oltre 600 pazienti. Ringraziamo tutti gli sperimentatori principali e i loro collaboratori.

Approvazione ottenuta dal Comitato etico (parere unico): in data 31/10/2008.

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Centro di Coordinamento: Dipartimento di Farmacologia Clinica e Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud - Via Nazionale 8/A, 66030 S. Maria Imbaro (CH); e-mail: cedose@negrisud.it.

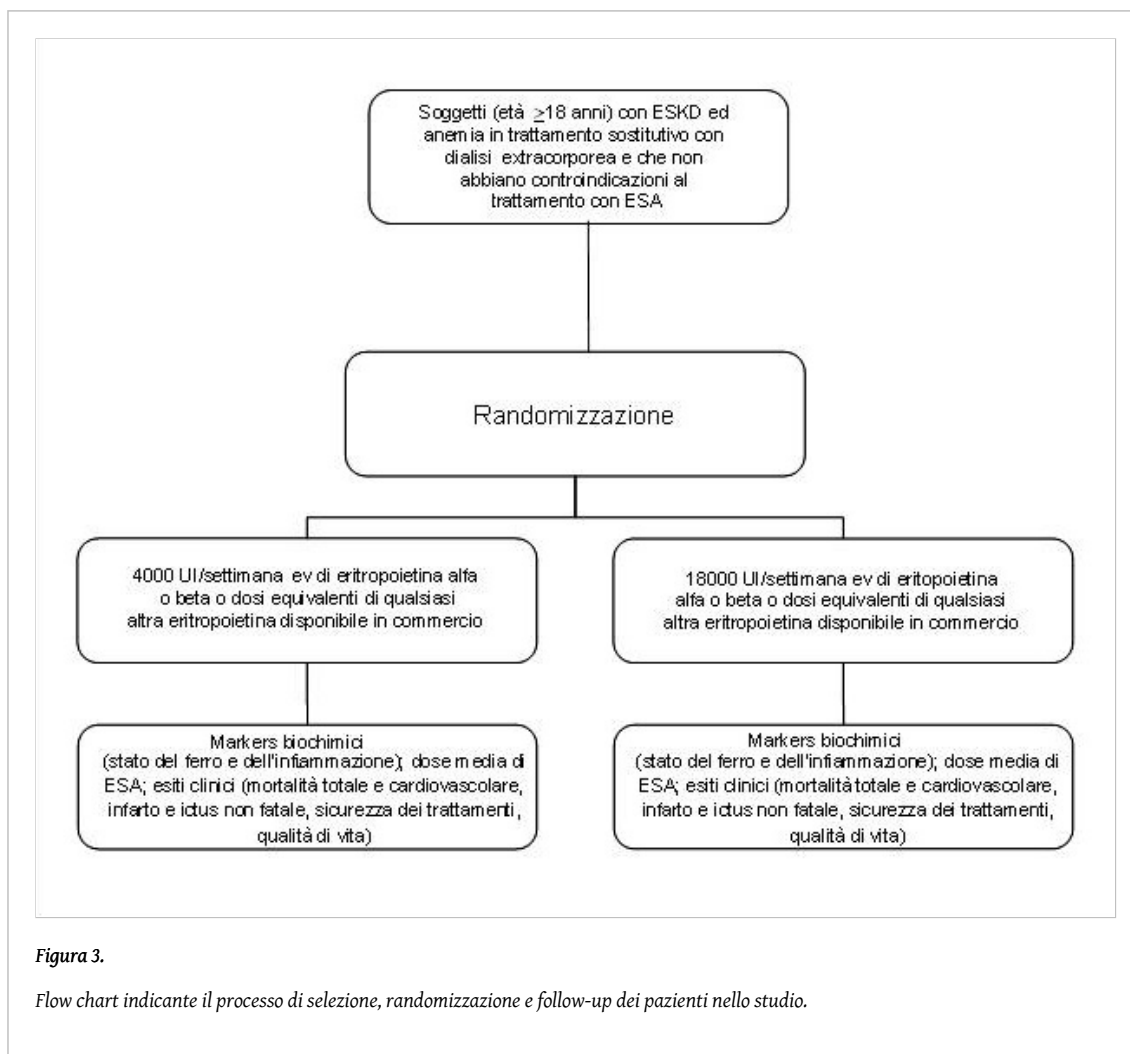
Tabella 4. Risultati aggiunti e aspettative dello studio.

Cosa è noto sul tema

- Nei pazienti con insufficienza renale cronica l'anemia si associa ad un incremento del rischio di morte e eventi cerebro-cardiovascolari oltre che ad anomalie della QdV (studi osservazionali).
- La terapia con ESA mirante al raggiungimento di livelli di Hb \approx 13 g/dL causa un incremento della mortalità totale rispetto all'utilizzo di ESA mirante a valori di Hb \approx 11 g/dL (studi randomizzati). E' possibile una tossicità degli ESA dose-dipendente, ma questa non è mai stata formalmente testata

Cosa aggiungerà questo studio

- Lo studio C.E. DOSE contribuirà alla definizione di ESA resistenza nei pazienti emodializzati
- Lo studio C.E. DOSE fornirà un'indicazione chiara sul tema dei benefici e rischi di diversi dosaggi di ESA per il trattamento dell'anemia dell'ESKD
- Lo studio C.E. DOSE permetterà di stabilire un dosaggio ottimale di ESA in grado di garantire la terapia dell'anemia, una riduzione del rischio cardiovascolare ed effetti sulla QdV dei pazienti emodializzati



Bibliografia

[1] National Kidney Foundation. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007 50 (3):471-530

[2] Phrommintikul A, Haas SJ, Elvik M et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007 Feb 3;369(9559):381-8

[3] Strippoli GF, Tognoni G, Navaneethan SD et al. Haemoglobin targets: we were wrong, time to move on. *Lancet* 2007 Feb 3;369(9559):346-50

[4] Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC et al. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2002 Feb;13(2):504-10 (full text)

[5] Collins AJ, Ma JZ, Xia A et al. Trends in anemia treatment with erythropoietin usage and patient outcomes. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 1998 Dec;32(6 Suppl 4):S133-41

[6] Collins AJ, Li S, St Peter W et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with

hematocrit values of 36 to 39%. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2001 Nov;12(11):2465-73 (full text)

[7] 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. *The New England journal of medicine* 1998 Aug 27;339(9):584-90 (full text)

[8] Singh AK, Szczech L, Tang KL et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *The New England journal of medicine* 2006 Nov 16;355(20):2085-98 (full text)

[9] Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *The New England journal of medicine* 2006 Nov 16;355(20):2071-84 (full text)

[10] Moreno F, Vanderrabano F, Aracil FJ, Perez R. Influence haematocrit on quality of life of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:1034-7.

[11] Kimel M, Leidy NK, Mannix S et al. Does epoetin alfa improve health-related quality of life in chronically ill patients with anemia? Summary of trials of cancer, HIV/AIDS, and chronic kidney disease. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2008 Jan-Feb;11(1):57-75

[12] Ware JE Jr, Sherbourne CD The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care* 1992 Jun;30(6):473-83

[13] Apolone G, Mosconi P The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. *Journal of clinical epidemiology* 1998 Nov;51(11):1025-36

[14] Laupacis A, Muirhead N, Keown P et al. A disease-specific questionnaire for assessing quality of life in patients on hemodialysis. *Nephron* 1992;60(3):302-6