

TERAPIA DELL'ANEMIA NEI PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA: TEMPO DI AUTOCRITICA?



Dr.ssa Lucia Del Vecchio

U.F. Ipertensione e Nefrologia Preventiva
IRCCS Policlinico Multimedica
20099 Sesto San Giovanni (MI)
✉ e-mail: luciadelvechio@yahoo.com

Nei pazienti con malattia renale cronica la presenza di anemia si associa con un aumento della mortalità e morbilità. Questa associazione sembra legata agli effetti patologici che l'anemia ha sulla funzione cardiaca. A supporto di ciò sono numerosi studi osservazionali e alcuni piccoli studi d'intervento hanno evidenziato una parziale regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra dopo correzione dell'anemia. Partendo da questi dati di fatto, la comunità nefrologica internazionale, tramite le sue Linee Guida, ha stabilito dei *target* di emoglobina (Hb) tra 10 e 13 g/dL, da conseguire con la terapia con farmaci stimolanti l'eritropoiesi (ESA). I risultati degli studi osservazionali sono stati il punto di partenza per generare nuove ipotesi

d'intervento. Dato l'andamento lineare dell'associazione tra anemia e mortalità, nell'ultimo decennio sono stati effettuati numerosi studi per testare l'ipotesi che la correzione completa dell'anemia potesse portare vantaggi aggiuntivi rispetto ad una correzione parziale nei pazienti con malattia renale cronica.

Il primo grande *trial*, condotto da Besarab et al. (1) in pazienti emodializzati ad elevato rischio, non mostrò i risultati sperati. Probabilmente i pazienti erano ormai troppo compromessi dal punto di vista cardiovascolare per beneficiare di una completa correzione dell'anemia. Diversi studi successivi, effettuati in pazienti meno complicati, si sono conclusi con un nulla di fatto, probabilmente perché non adeguatamente disegnati per studiare la mortalità. Il passaggio successivo è stato quello di aumentare la numerosità dei soggetti arruolati e di rivolgere l'attenzione a popolazioni di pazienti in fase conservativa. Sulla base di questi presupposti sono stati disegnati due *trial*, il CREATE (2) e il CHOIR (3). In linea con studi precedenti, la correzione completa dell'anemia non ha portato ad una diminuzione della mortalità né della morbilità. Nel CREATE si aveva solo qualche beneficio su alcuni aspetti della qualità della vita. Nel CHOIR, interrotto prematuramente dopo un *follow-up* medio di 16 mesi, si osservava un maggior numero di *endpoint* combinati negativi nel gruppo randomizzato al *target* di Hb più alto. Sebbene quest'ultima popolazione fosse a maggior rischio cardiovascolare rispetto a quella arruolata nel CREATE, i risultati dei due studi sono concordi sulla non efficacia dell'intervento sperimentale. Il quadro è stato ulteriormente complicato dalla recente pubblicazione di una metanalisi (4). L'analisi di circa 5000 pazienti portava alla conclusione che la randomizzazione ad un *target* più alto di Hb è associata ad un rischio significativamente maggiore di mortalità da tutte le cause e di trombotici dell'accesso vascolare in pazienti emodializzati.

Sulla base di queste evidenze, la *Kidney Foundation* sta rivedendo il *target* di emoglobina suggerito dalla revisione del 2006 delle sue Linee Guida (5); verosimilmente il limite massimo di Hb consigliato verrà ridotto da 13 a 12 g/dL.

A questo punto è necessario capire perché l'ipotesi generata dagli studi osservazionali non è stata confermata dagli studi d'intervento. Prima di tutto dobbiamo considerare che in tutti gli studi randomizzati i pazienti hanno raggiunto valori di Hb inferiori al *target* prefissato, ma questo non giustifica i risultati degli studi d'intervento. Un'altra possibilità va ricercata nelle caratteristiche degli studi osservazionali. Infatti, l'ipotesi di un miglioramento della mortalità e della morbilità associate ad un aumento della Hb è stata generata dai primi studi osservazionali. Questi includevano un numero limitato di pazienti con valori alti di Hb e non erano quindi in grado di valutare se la relazione tra anemia e mortalità proseguisse anche a valori di Hb nel *range* di normalità. La maggior parte degli studi più recenti, come il "*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*" (DOPPS), hanno mostrato solo un *trend* per valori di Hb > di 12 g/dL. Infine, è stato commesso l'errore di focalizzare l'attenzione sul *target* di Hb e relegare in posizione secondaria la terapia con ESA, nonostante i singoli valori di Hb possano riflettere dosaggi molto diversi di ESA. La popolazione con malattia renale cronica non è omogenea; i soggetti che non raggiungono il *target*, nonostante l'uso di elevate dosi di ESA, hanno un rischio molto più elevato di prognosi avversa rispetto alla restante parte della popolazione. La loro inclusione nei *trials* clinici potrebbe avere ridotto i potenziali benefici dell'intervento sperimentale, forse a causa della coesistenza di malnutrizione e infiammazione.

La migliore comprensione dei meccanismi che portano alla iporesponsività alla terapia con ESA ci aiuterà non solo ad ottimizzare il trattamento, ma forse a selezionare quei pazienti che potrebbero beneficiare di un *target* più elevato.

BIBLIOGRAFIA

1. 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. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-90.
2. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355 (20): 2071-84.
3. Singh AK, Szczec L, Tang KL, et al. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355 (20): 2085-98.
4. Phrommintikul A, Haas SJ, Elvik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369 (9559): 381-8.
5. KDOQI; National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (5 Suppl. 3): S16-85.