

Target ottimale di emoglobina per l'insufficienza renale cronica: Linea Guida

C. Canavese, G.F.M. Strippoli, M. Bonomini, G. Triolo

Haemoglobin targets for chronic kidney disease: guideline from the Italian Society of Nephrology

Background. The current 3rd edition of the Italian Society of Nephrology guidelines has been drawn up to summarize evidence of key intervention issues on the basis of systematic reviews (SR) of randomized trials (RCT) or RCT data only. In the present guideline, evidence of optimal haemoglobin (Hb) target levels in chronic kidney disease (CKD), either for pre-dialysis, dialysis or renal transplanted patients, is presented.

Methods. SR of RCT and RCT on different Hb target levels in patients with CKD were identified, referring to a Cochrane Library and Renal Health Library search (2005 update). Quality of SR and RCT was assessed according to current methodological standards.

Results. Four SR (19 RCT) were found addressing the point. Methodological quality of available trials was suboptimal. In CKD patients (non-dialysis patients) Hb targets of 11.3g/dL should be preferred to Hb >13.5g/dL (evidence from RCT). A Hb target of 11.0 - 11.5g/dL should be preferred in CKD patients receiving dialysis treatment without significant cardiac disease, since no survival benefits has been showed with Hb >14g/dL (evidence from RCT). The optimal Hb target in haemodialysis patients with severe cardiac disease should be 10.0-10.5g/dL (evidence from SR). Increases in Hb target levels are associated with improved quality of life, although this was mainly noticed in observational studies and in few RCT often relying on unvalidated quality of life assessment scales.

Conclusion. In CKD patients current available evidence supports the hypothesis that optimal Hb targets should be low to subnormal. (*G Ital Nefrol* 2007; 24 (Suppl. 37): S99-106)

KEY WORDS: Haemoglobin, Haematocrit, Chronic kidney disease

PAROLE CHIAVE: Emoglobina, Ematocrito, Nefropatie croniche

LINEA GUIDA

Nei soggetti nefropatici cronici (non in terapia sostitutiva) un target di emoglobina (Hb) pari a 11.3 g/dL andrebbe preferito rispetto ad un target di Hb >13.5 g/dL [(livello di evidenza 2).

Il target di Hb preferibile nei pazienti in trattamento sostitutivo emodialitico in assenza di cardiopatia severa può essere di 11.0-11.5 in virtù della mancata evidenza di un beneficio di sopravvivenza con il ricorso ad un target superiore [(Hb=14 g/dL) (livello 2)].

Il target preferibile di Hb nei pazienti in trattamento sostitutivo emodialitico con cardiopatia severa (cardiopatia ischemica: angina pectoris in trattamento, rivascolarizzazione; infarto; scompenso cardiaco con necessità di ospedalizzazione o ultrafiltrazione accessoria) deve essere di 10-10.5 g/dL (livello 1).

Targets di Hb progressivamente maggiori si associano ad un incremento della qualità di vita, benché questo parametro sia stato principalmente valutato in studi osservazionali o con il ricorso a scale di valutazione non validate (livello 1).

Premesse

L'anemia accompagna quasi inevitabilmente lo stato di nefropatia cronica e inizia in momenti variabili della storia naturale dell'insufficienza renale in relazione ai diversi contesti patogenetici. Si definisce anemia la riduzione del 20% della concentrazione media normale di emoglobina (Hb) per età e sesso, o comunque una $Hb < 11$ g/dL (110 g/L) nei due sessi prima della pubertà e nelle donne in età fertile e $Hb < 12$ g/dL (120 g/L) nei maschi adulti e nelle donne in menopausa.

L'anemia dell'insufficienza renale cronica è caratteristicamente identificata dalla definizione di normocitica normocromica iporigenerativa e vede nella inadeguata produzione di eritropoietina la sua causa principale, sia pur con il concorso di altri elementi quali ceteresi accelerata da alterazioni di parete eritrocitaria connesse allo stato uremico, difettoso assetto di alcune vitamine, incremento della quota di perdite occulte. Tranne che in casi eccezionali, comunque, il concorso di questi fattori è ancillare rispetto al ruolo cruciale della inadeguata sintesi di eritropoietina, e questo spiega perché il trattamento con eritropoietina ne consenta la correzione nella larga maggioranza dei casi.

Molte delle più importanti comorbidità dell'insufficienza renale cronica, quali disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca, riduzione nella resistenza allo sforzo, riduzione della qualità di vita, sono strettamente correlate allo stato anemico e migliorano dopo correzione dello stato anemico stesso secondo una serie di studi epidemiologici e sperimentali.

Prima della disponibilità di fattori di crescita eritrocitari (eritropoietine) in forme iniettabili, le trasfusioni erano l'unico strumento di correzione dello stato anemico, con tutti i rischi ad esse connessi quali trasmissione di infezioni, accumulo di ferro, sensibilizzazione nei confronti di antigeni di istocompatibilità. La disponibilità di agenti eritropoietici rappresenta un prezioso strumento che completa, insieme alla vitamina D, la sostituzione della funzione endocrina del rene nella fase artificiale di sostituzione della funzione renale. Il corretto uso di questi agenti prevede l'individuazione degli obiettivi che con essi vanno raggiunti, per evitare il rischio di un utilizzo incongruo.

In questa Linea Guida sono state valutate le evidenze derivanti da revisioni sistematiche (livello di evidenza 1) e studi randomizzati e controllati [(RCT) (livello 2)] relative ai benefici ed ai rischi del ricorso a diversi livelli di Hb raggiunti con la somministrazione di farmaci eritropoietici in soggetti affetti da nefropatie croniche.

Strategia di ricerca bibliografica

La ricerca bibliografica è stata eseguita con il ricorso alla *Renal Health Library* prodotta dal *Cochrane Renal Group*, che contiene il più aggiornato elenco degli RCT prodotti in

nefrologia, dialisi e trapianto (1). Questo elenco deriva da ricerche bibliografiche condotte in *Medline*, *Embase*, numerosi altri *database* di studi clinici e la ricerca bibliografica manuale negli Atti dei principali Congressi di interesse nefrologico e nelle pagine di bibliografia degli RCT inclusi in revisioni sistematiche di tipo Cochrane.

Evidenza disponibile

Sono disponibili in letteratura quattro revisioni sistematiche in cui si affronta il problema della terapia con fattori eritropoietici o altri interventi miranti ad influenzare i livelli di Hb/ematocrito in pazienti affetti da nefropatie croniche in terapia conservativa o sostitutiva (2-5).

Cody et al. (3) hanno studiato il problema dell'utilizzo di eritropoietina umana ricombinante in pazienti con nefropatie croniche (non in dialisi). La revisione, condotta secondo i canoni metodologici della *Cochrane Collaboration* ed aggiornata nel 2005, comprende 12 RCT (232 pazienti) e conclude che l'utilizzo di eritropoietina umana ricombinante rispetto al placebo si associa, in queste popolazioni, ad un significativo miglioramento dei livelli di Hb ed ematocrito ed una significativa riduzione del rischio di ricevere emotrasfusioni. L'analisi documenta anche un significativo miglioramento della qualità di vita in pazienti trattati con eritropoietina. La review non individua alcun effetto dell'utilizzo di eritropoietina sul rallentamento della progressione del danno renale; tale effetto, ipotizzato da studi osservazionali ed alcuni randomizzati, non è stato documentato nella meta-analisi. Una trattazione più dettagliata di questo problema è riportata nella relativa Linea Guida di questa serie (strategie di prevenzione della progressione del danno renale) (6).

In un ulteriore lavoro di revisione sistematica condotto anch'esso per la *Cochrane Collaboration*, Cody et al. hanno affrontato il problema della frequenza ottimale di somministrazione di eritropoietina umana ricombinante (somministrazione mono o trisettimanale) in pazienti in dialisi (4). La revisione sistematica contiene 8 RCT (456 pazienti) e dimostra l'assenza di significative differenze tra la monosomministrazione o la poli-somministrazione per quanto attiene al raggiungimento dei valori ottimali di Hb o ematocrito.

Il principale obiettivo delle due precedenti revisioni sistematiche e di altre revisioni, non basate sulla metodologia della *Cochrane Collaboration*, non è stato quindi quello di valutare gli effetti di diversi *target* di Hb/ematocrito o diversi dosaggi di eritropoietine o altri interventi per l'anemia (con conseguente raggiungimento di diversi *targets*) sulla mortalità e sui principali *endpoints* cardiaci fatali e non fatali o altri eventi di tipo "patient-centered" (con l'eccezione dei dati sulla progressione del danno renale). Esse tuttavia includono RCT potenzialmente utili per fornire informazioni relative a questi eventi.

Queste informazioni sono state raccolte in una più recente revisione sistematica della *Cochrane Collaboration* che

ha più specificamente affrontato il problema degli effetti di diversi *targets* di Hb/ematocrito (Hb < 10 g/dL vs Hb 14 g/dL) su eventi di tipo "patient-centered" (5). La revisione, pubblicata inizialmente nel 2003 e successivamente aggiornata nel 2005, include un totale di 19 RCT, di cui 12 (638 pazienti) confrontavano la terapia con eritropoietina rispetto a placebo o non trattamento e 7 (2058 pazienti) confrontavano gruppi trattati con diversi dosaggi di eritropoietine e che pertanto avevano raggiunto *targets* differenti di Hb/ematocrito. La revisione dimostra che, in pazienti nefropatici cronici cardiopatici, un *target* normale di Hb (Hb 14 g/dL) non si associa ad un miglioramento della sopravvivenza. Peraltro tale valore di Hb "normale" potrebbe associarsi ad un potenziale aumento del rischio di morte rispetto ad un *target* di Hb pari a 10 g/dL, così come specificamente dimostrato dallo studio di Besarab et al. (7), adeguatamente dimensionato per rilevare gli effetti di questi interventi sulla mortalità, e dagli altri RCT inclusi nella meta-analisi. Tali RCT, sebbene non adeguatamente dimensionati per rilevare detta differenza in maniera statisticamente significativa, mostrano risultati consistenti con quelli dello studio di Besarab et al. (stessa direzione della stima di effetto, a favore di un valore inferiore di Hb, protettivo nei confronti del rischio di mortalità totale, ma intervalli di confidenza ampi e quindi imprecisione della stima). Essendo le analisi prevalentemente dominate dallo studio di Besarab et al., che contribuisce all'84% del peso nella meta-analisi per causa della dimensione campionaria e "dell'event-rate", questi dati sono principalmente applicabili ad una popolazione simile a quella arruolata in questo studio, e cioè ai pazienti in trattamento emodialitico affetti da cardiopatia severa e con elevata percentuale di portatori di protesi vascolari. La revisione indica inoltre l'assenza di dati (studi randomizzati) sufficienti per poter stabilire i benefici/rischi della normalizzazione dell'Hb (Hb 14 g/dL) rispetto al mantenimento di valori minori di Hb (tra 9 e 12 g/dL) in tutte le altre popolazioni (nefropatie croniche in terapia conservativa, pazienti riceventi trapianto di rene, con o senza cardiopatia severa). Le meta-analisi documentano inoltre che valori più elevati di Hb si associano ad una riduzione del rischio di convulsioni (beneficio), evento di ormai rara osservazione nella pratica clinica e prevalentemente correlato alla modalità dialitica, ma anche ad un aumento degli eventi ipertensivi (rischio), effetto collaterale ben noto delle terapie con farmaci eritropoietici. Per quanto attiene agli effetti della normalizzazione o dell'incremento in genere dell'Hb/ematocrito sulla qualità di vita, la revisione conclude che sono documentati effetti benefici di un incremento dell'ematocrito. L'analisi della qualità di vita è tuttavia problematica, in quanto condotta spesso con il ricorso a scale di valutazione non validate; inoltre sono frequentemente riportati soltanto alcuni degli "items" di una scala della qualità di vita come indicativi di beneficio, mentre andrebbero più correttamente riportati i risultati cumulativi dell'effetto sulla scala di qualità di vita stessa.

Jones et al. hanno recentemente condotto una revisione sistematica sull'effetto dell'eritropoietina alfa su *endpoints* di interesse clinico in pazienti affetti da nefropatie croniche (2). Questa revisione, condotta su sponsorizzazione della *Johnsohn & Johnsohn*, include 16 studi, tanto randomizzati quanto osservazionali e conclude che l'utilizzo di eritropoietina in queste popolazioni si associa ad una significativa riduzione del rischio di ospedalizzazione ed a importante miglioramento della qualità di vita. Da un punto di vista metodologico e di valutazione critica, le prime 3 revisioni sistematiche sono condotte secondo il modello di studio della *Cochrane Collaboration*. Esso consiste nella formulazione di un quesito di ricerca specifico con pubblicazione di un relativo protocollo sottoposto a revisione da parte di esperti, nella ricerca bibliografica in *Medline*, *Embase*, Registro *Cochrane* degli studi randomizzati e manuale di tutti gli RCT pubblicati rispondenti al quesito specifico, nella estrazione di dati relativi tanto ai benefici quanto ai rischi di un intervento terapeutico, nella loro meta-analisi, nella valutazione critica della qualità metodologica di tutti gli studi (esclusivamente randomizzati) inclusi nell'analisi ed in un *report* strutturato che prevede la valutazione dei principali risultati e la discussione delle implicazioni per la pratica clinica e la ricerca. La revisione di Jones et al. contravviene alla maggior parte di questi principi, in quanto include studi non randomizzati, non prevede una ricerca bibliografica strutturata e replicabile, non include una valutazione della qualità metodologica degli studi analizzati. I suoi risultati non sembrano quindi adeguatamente utilizzabili per la formulazione di una Linea Guida basata sull'evidenza. La maggior parte dei dati fin qui presentati riguarda studi condotti in pazienti in trattamento sostitutivo emodialitico.

Utili informazioni sono divenute recentemente disponibili a seguito della pubblicazione dei risultati di due studi, il "Correction of hemoglobin and outcomes in renal insufficiency" (CHOIR) (8) e lo studio "Cardiovascular risk reduction by early anemia treatment with epoetin beta" (CREATE) (9).

Questi studi non erano stati individuati nell'iniziale ricerca bibliografica condotta per la preparazione della presente linea guida e pertanto vengono discussi in maggiore dettaglio di seguito.

Nello studio CHOIR sono stati randomizzati 1432 soggetti con filtrato glomerulare di 15-50 mL/min/1.73 m² ad un valore *target* di emoglobina pari a 13.5 g/dL in confronto con un valore *target* di emoglobina pari a 11.3 g/dL. Lo studio ha misurato gli effetti di questi due valori *target* di emoglobina su un *endpoint* primario composito (infarto del miocardio, ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e *stroke*) e dimostrato un significativo incremento del rischio di questo *endpoint* per valori di emoglobina di 13.5 g/dL (*hazard ratio*: 1.34, p=0.03).

Nello studio CREATE sono invece stati randomizzati 603 pazienti con filtrato glomerulare di 15-35 mL/min/1.73 m² ad un valore *target* di emoglobina pari a 13.0-15.0 g/dL in

TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI RCT INDIVIDUATI E DESCRITTI NELLE REVISIONI SISTEMATICHE

Autore ed anno	Modalità di trattamento	Intervento randomizzato	Cointerventi	Follow-up	Target basso			Target alto		
					N. pazienti	Valore target di Hb (g/dL)	Valore di raggiungimento di Hb (g/dL)	N. pazienti	Valore target di Hb (g/dL)	Valore di raggiungimento di Hb (g/dL)
<i>Target di Hb basso (circa 10 g/dL) versus target elevato (circa 14,0 g/dL)</i>										
Berns, 1999	HD	EPO vs EPO	Nessuno indicato	12	17	10,0±1,0	10,1±0,3	14	14,0±1,0	14,0±0,4
Besarab, 1998	HD	EPO vs EPO	Fe i.v.	29	618	10,0±1,0	10,0±1,0	618	14,0±1,0	14,0±1,0
Brandt, 1999	Pre-dialisi PD HD	EPO vs EPO	Fe per os (3 mg/kg/die) o i.v. 2 mg/kg x 3/sett (target ferritina >100 ng/mL/saturazione transferrina >20%)	20	22	10,0±1,0	10,0±1,0	21	14,0±1,0	14,0±1,0
Conlon, 2000	HD	EPO vs EPO	Nessuno indicato	6	16	10,0±1,0	10,0±1,4	15	14,0±1,0	13,6±1,7
Foley, 2000	HD	EPO vs EPO	Nessuno indicato	12	73	9,5-10,5	10,2-10	73	13,0-14,0	11,9-12,5
Furuland, 2003	Pre-dialisi HD PD	EPO vs EPO o nessun trattamento	Fe per os o i.v. (target saturazione transferrina >20%/ferritina 250 µg/L)	12-19	200	9,0-12,0	11,3±1,3	216	13,0-14,0	14,3±1,1
Roger, 2004	Pre-dialisi	EPO vs EPO o nessun trattamento	Fe per os o i.v. (target saturazione transferrina >20%/ferritina > 100 µg/L)	24	80	9,0-10,0	11,0±1,0	75	12,0-13,0	12,2±0,7
<i>Nessun trattamento (Hb <9,5 g/dL) versus trattamento con EPO (Hb >10,0 g/dL)</i>										
Abraham, 1990	Pre-dialisi	EPO vs terapia standard	Fe (dose/via di somministrazione non noti) (target saturazione transferrina <20%); acido folico 1 mg/die	3	4	ND	9,6±1,0	4	13,3	12,3±0,6
Bahlmann, 1991	HD	EPO vs terapia standard	Nessuno indicato	3	66	ND	<10,0	63	10,0-11,6	10,0-11,7
Canadian Erythropoietin Study Group, 1990	HD	EPO vs placebo	Fe per os o i.v. (dose non disponibile) (target ferritina <250 µg/L)	6	40	ND	<9,0	38	9,5-11,0	9,5-11,0
Clyne & Jogestrand, 1992	Pre-dialisi	EPO vs terapia standard	Fe per os (200-300 µg/die) o i.v. (100 µg/settimana), in tutti i pazienti	3	10	ND	8,4-10,4	12	>10,0	10,6-11,7
Kleinman, 1989	Pre-dialisi	EPO vs placebo	Fe (dose/modalità di somministrazione non indicate)	3	7	ND	9,4	7	12,6-13,3	11,9
Kuriyama, 1997	Pre-dialisi	EPO vs nessun trattamento	Fe a discrezione dei medici	9	31	ND	8,4±0,6	42	ND	11,8±0,13

HD: emodialisi; PD: peritoneodialisi; EPO: eritropoietina; ND: non disponibile

(segue)

TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI RCT INDIVIDUATI E DESCRITTI NELLE REVISIONI SISTEMATICHE (segue)

Autore ed anno	Modalità di trattamento	Intervento randomizzato	Cointerventi	Follow-up	Target basso			Target alto		
					N. pazienti	Valore target di Hb (g/dL)	Valore di raggiungimento di Hb (g/dL)	N. pazienti	Valore target di Hb (g/dL)	Valore di raggiungimento di Hb (g/dL)
Lim, 1989	Pre-dialisi	EPO vs placebo	Fe per os (300 mgx3/die) Fe ed acido folico per os 1 mg/die a tutti i pazienti ad eccezione di quelli con eccesso di depositi di ferro	2	3	ND	8,0-9,3	11	ND	12,6
Morris, 1992	PD	EPO vs placebo	Nessuno indicato	6	5	ND	<10,0	6	10,5-12,0	11,5
Revicki, 1995	Pre-dialisi	EPO vs nessun trattamento	Ferro <200 mg/die (via di somministrazione non indicate) se saturazione transferrina <20%	12	40	ND	8,9±1,2	43	11,6-12,0	12,0
Sikole, 1993	HD	EPO vs nessun trattamento	Nessuno indicato	12	19	ND	<10,0	19	ND	10,0-11,6
Teehan, 1990	Pre-dialisi	EPO vs placebo	Nessuno indicato	6	31	ND	10,0	86	12,3-13,3	12,8-13,3
Watson, 1990	Pre-dialisi	EPO vs placebo	Nessuno indicato	3	6	ND	8,6±0,6	5	ND	11,6±0,6

confronto con un valore target di emoglobina pari a 10.5-11.5 g/dL. Lo studio ha misurato gli effetti di questi interventi su un endpoint composito (tempo per il raggiungimento del primo episodio cardiovascolare, morte improvvisa, infarto miocardico, scompenso cardiaco acuto, *stroke*, eventi ischemici transitori, angina pectoris risultante in ospedalizzazione per 24 ore o più o incremento della durata di ospedalizzazioni in corso, complicanze di vasculopatia periferica (amputazioni o necrosi) o aritmia cardiaca risultante in ospedalizzazione per 24 ore o più. Questo *trial* non ha individuato alcuna differenza significativa nel rischio di raggiungere questo *endpoint* composito tra i due gruppi, benché fosse evidente un trend a favore del valore target di emoglobina più basso (*hazard ratio* 0.78, intervallo di confidenza 95% 0.53, 1.14, $p=0.20$). Contrariamente all'ipotesi secondaria dello studio, il rischio di insufficienza renale terminale era maggiore nei soggetti trattati con valori di emoglobina più alti (111 soggetti iniziavano il trattamento di dialisi nel gruppo trattato col target minore rispetto a 127 nel gruppo trattato col target maggiore, $p=0.03$).

La Tabella I presenta una sintesi delle principali caratteristiche delle popolazioni e degli interventi in studio nei restanti 19 RCT della letteratura rispondenti al quesito di quale sia il target ottimale di Hb/ematocrito, riportato nella revisione *Cochrane* di Strippoli et al. (5). Oltre a questi RCT già compresi nelle revisioni sistematiche presentate in questa trattazione, vi sono almeno altri due RCT comparsi in letteratura in data successiva (10, 11). La Tabella II riporta la qualità metodologica degli RCT individuati.

Lo studio di Parfrey et al. (10) ha testato l'ipotesi del target ottimale di Hb (13.5-14.5 g/dL vs 9.5-11.5 g/dL) in una popolazione opposta a quella del principale studio condotto in dialisi, quello di Besarab et al., che influenza i risultati delle revisioni sistematiche e dimostra un aumento della mortalità in pazienti trattati con Hb di 14 g/dL rispetto a Hb di 10 g/dL. La popolazione di Besarab et al. consisteva in dializzati affetti da cardiopatia severa e con elevata percentuale di portatori di protesi vascolari. Per tale motivo si è concluso che i risultati del *trial* potrebbero essere influenzati dalla notevole severità della patologia di base, benché vada precisato che il *trial* era stato condotto in tali popolazioni ad alto rischio poiché esse erano quelle che maggiormente avrebbero tratto beneficio da un intervento (eritropoietina) eventualmente efficace. Una simile ipotesi è stata pertanto testata da Parfrey et al. in pazienti incidenti in dialisi non cardiopatici. Tuttavia, mentre lo studio di Besarab et al., anche in virtù dell'ottimale dimensione campionaria, valutava eventi di tipo *patient-centered* inclusa la mortalità totale, lo studio di Parfrey et al. ($n=596$) ha focalizzato esclusivamente sull'analisi della struttura cardiaca e sulla tossicità. Ciò si basa sull'assunto che le misure di *performance* e struttura cardiaca siano un valido surrogato delle misure di sopravvivenza, benché sia discutibile se questi surrogati siano stati adeguatamente validati (12). Lo studio conclude che in pazienti in dialisi che non presentino car-

diopatia sintomatica né ipertrofia ventricolare sinistra, il ricorso alla normalizzazione dell'emoglobinemia non si associa a benefici sulla struttura cardiaca rispetto ad una correzione parziale dell'emoglobinemia, e che i due *target* di Hb presentano un profilo di rischio simile.

Lo studio di Levin et al. (11) ha valutato anch'esso l'effetto della terapia eritropoietinica di mantenimento in pazienti nefropatici cronici in terapia conservativa sull'ipertrofia ventricolare sinistra (*endpoint* surrogato), dimostrando l'assenza di alcun beneficio del raggiungimento di un *target* elevato di Hb (12.0-14.0 g/dL vs 9.0-9.5 g/dL) con il ricorso ad una terapia eritropoietica precoce. L'assenza di beneficio non sarebbe imputabile all'assenza di incremento del "left ventricular mass index" in pazienti con anemia severa, bensì al fatto che nella popolazione studiata un'anemia severa non sembra evidenziarsi in una elevata percentuale di pazienti non trattati con eritropoietina.

In genere nelle revisioni sistematiche disponibili viene sollevato il problema che la qualità degli studi randomizzati inclusi è subottimale in base agli attuali parametri giacché la maggior parte dei *trials* clinici non si basa su adeguate metodiche di "allocation concealment" (utilizzo di buste opache, sigillate, sequenzialmente numerate o randomizzazione centrale o di farmacia), né sull'uso del cieco per i partecipanti, i ricercatori ed i medici che valutano gli eventi. Non viene inoltre utilizzata routinariamente "l'intention-to-treat analysis", benché esista una notazione metodologica positiva nel fatto che le perdite di pazienti al *follow-up* sono solitamente scarse in questi studi (Tab. II).

Va infine evidenziata la consistenza dei dati osservati in popolazioni nefropatiche con altri dati prodotti in popolazioni di pazienti neoplastici, nelle quali è stato dimostrato che la terapia adiuvante eritropoietica si assocerebbe ad incremento della mortalità totale e dell'attività neoplastica (13).

In conclusione, l'evidenza disponibile consiste in almeno 4 revisioni sistematiche di cui 3 basate sui criteri metodologici della *Cochrane Collaboration* ed almeno una revisione di tipo non *Cochrane*, oltre che 2 studi randomizzati in esse non inclusi, perché di recentissima pubblicazione, focalizzati sull'effetto di diversi *targets* di Hb/ematocrito su *endpoints* surrogati. Inoltre vi sono due studi randomizzati (CREATE, CHOIR) di recentissima pubblicazione i quali indicano nessun beneficio di sopravvivenza ed un incremento di rischio (o al massimo nessun beneficio) cardiovascolare con il ricorso ad un *target* di Hb > 11.5 g/dL.

Sintesi dell'evidenza

Studi osservazionali hanno dimostrato l'esistenza di un rapporto di associazione consistente tra livelli ridotti di Hb, morfologia e funzionalità cardiaca e mortalità. In presenza di valori ridotti di Hb si osservano anomalie cognitive, della qualità di vita, del sonno e della tolleranza fisica. Poiché le patologie cardiache sono la principale causa di morte nei

TABELLA II - QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI RCT INDIVIDUATI

Parametro di qualità	%
Allocation concealment	
Adeguate	0
Non chiaro	100
Inadeguato	0
Blinding-Cieco	
Partecipanti	13
Ricercatori	13
Valutazione outcomes	0
Intention-to-treat analysis	
Si	20
No	63
Non chiaro	17
Perdite al follow-up (%)	
0 < 10%	66
10 < 20%	15
20 < 40%	15
≥ 40%	4

pazienti nefropatici cronici ed i livelli di Hb sembrano associati agli eventi cardiaci tanto prima quanto dopo l'inizio della dialisi, è plausibile che trattare l'anemia riduca il rischio cardiaco e di morte in questi pazienti. In tal senso si è classicamente ricorsi all'aumento dei valori di Hb/ematocrito nei nefropatici cronici con il ricorso a vari approcci terapeutici (trasfusioni, farmaci eritropoietici). Tuttavia i risultati degli studi randomizzati (che rappresentano il modello di studio ideale per affrontare un quesito di intervento), miranti a testare l'efficacia, i benefici ed i rischi del ricorso a queste terapie, non hanno permesso di dimostrare un beneficio di sopravvivenza con il ricorso ad aumenti dei valori di Hb importanti (normalizzazione dell'emoglobinemia), in netto contrasto con quanto era stato dimostrato dagli studi osservazionali. Le revisioni sistematiche disponibili in letteratura dimostrano innanzitutto la carenza di studi randomizzati nel settore. In particolare la revisione di Strippoli et al., che più propriamente risponde al quesito se un *target* di Hb maggiore (Hb=14 g/dL) sia da preferirsi ad uno minore (Hb 10.5-11.5 g/dL), dimostra l'esistenza di solo 12 studi di confronto tra diversi dosaggi di eritropoietine (diversi *target* di Hb) e 7 di confronto tra eritropoietine e placebo/non trattamento o altra terapia miranti comunque ad ottenere una differenziazione delle popolazioni in due livelli *target* di Hb. Questi studi e la loro meta-analisi, fortemente influenzate dai risultati del principale studio, quello di Besarab et al., di notevoli dimensioni e buona qualità metodologica, non hanno permesso di dimostrare alcun beneficio di sopravvivenza con il ricorso ad un *target*

TABELLA III - COSA DICONO LE ALTRE LINEE GUIDA

Linea Guida	Nazione	Anno	Livello target di emoglobina (g/L)
<i>National Kidney Foundation-Dialysis Outcome Quality Initiative (NKF-DOQI)</i>	United States of America	2000	110-120
<i>British Renal Association (BRA)</i>	United Kingdom	2002	≥ 100
<i>Canadian Society of Nephrology (CSN)</i>	Canada	1999	110-120
<i>European Best Practice Guidelines (EBPG)</i>	Europe	2004	>110 ^a
<i>Health Care and Financing Administration (HCFA)</i>	United States of America	2000	103-120
<i>Caring for Australians with Renal Impairment (CARI)</i>	Australia	2003	≤ 120 ^b 120-140 ^c

^a Non sono raccomandati livelli di emoglobina >120 g/L in soggetti con cardiopatia severa a meno che non siano presenti sintomi significativi che orientino alternativamente

^b In soggetti con cardiopatia severa (livello di evidenza 1)

^c In soggetti non cardiopatici (suggerimenti per la pratica clinica)

“normale” di Hb. Inoltre la meta-analisi dimostra che il rischio di convulsioni sarebbe aumentato in pazienti che non ricevono eritropoietina, mentre il rischio di ipertensione sarebbe aumentato in pazienti trattati con eritropoietine, dati la cui plausibilità biologica e clinica non è confutabile e che pertanto sosterebbero anche la plausibilità dei risultati osservati in termini di mortalità.

Per quanto riguarda gli effetti del raggiungimento di *target* più elevati di Hb con il ricorso ad eritropoietine sulla qualità di vita, secondo la meta-analisi di Cody et al. vi sarebbe un significativo miglioramento della stessa, confermato dalla meta-analisi di Strippoli et al., che tuttavia sottolinea come queste valutazioni sarebbero contrastanti poiché condotte spesso con il ricorso a scale non validate per lo studio della qualità di vita o all'interpretazione soltanto parziale dei risultati delle indagini stesse.

In sintesi, i risultati degli studi finora disponibili sono stati scarsi e fondamentalmente influenzati dal principale di essi, lo studio di Besarab et al., basato su una adeguata qualità metodologica. Questo studio, e la meta-analisi degli altri studi tutti scarsamente dimensionati ma consistenti con i risultati di Besarab et al., dimostrano che nella popolazione cardiopatica in dialisi sarebbe preferibile il ricorso ad un valore di Hb tra 10-10.5 g/dL, poiché valori superiori (14 g/dL) si associano ad un incremento del rischio di morte. I recenti risultati degli studi CHOIR e CREATE confermano la preferibilità di un *target* di Hb più basso (Hb 11.3 g/dL) rispetto ad un *target* >13 g/dL nei nefropatici cronici, in virtù di una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari in assenza di significativi benefici per la qualità di vita.

Implicazioni per la pratica clinica

I risultati delle attuali revisioni sistematiche e degli studi randomizzati disponibili indicano la necessità di ricorrere a

valori di Hb pari a 10-10.5 g/dL in soggetti in dialisi e affetti da cardiopatia severa, e che nei nefropatici cronici in fase pre-dialitica livelli di Hb tra 11-11.5 g/dL si associano ad una riduzione del rischio di eventi cardiaci rispetto a livelli superiori.

Applicabilità

La principale critica posta a RCT e meta-analisi attualmente disponibili riguarda l'applicabilità dei loro risultati ad una pratica clinica in sedi in cui i livelli di mortalità basale e le comorbidità siano differenti rispetto a quelle degli studi sperimentali. Lo studio di Besarab et al., che domina tutti gli altri nelle meta-analisi, arruolava pazienti in dialisi con cardiopatia conclamata, elevata prevalenza di diabete e protesi vascolari, condizioni associate ad una peggiore sopravvivenza. Per tali motivi si è discusso molto che le inferenze derivanti da tale studio dovrebbero essere soltanto applicate a popolazioni simili. Si è suggerito pertanto in ogni caso il ricorso a livelli più elevati di Hb in pazienti nefropatici cronici in fase predialitica o soggetti non affetti da cardiopatia conclamata. Va tuttavia precisato che non esistono ancora studi randomizzati che permettano di formulare queste raccomandazioni, e che la consistenza tra lo studio di Besarab et al. (dialisi), i recenti risultati degli studi CHOIR e CREATE (nefropatie croniche in fase pre-dialitica) e dati di studi condotti in altre popolazioni (es. oncologia) raccomanderebbe molta cautela nel consigliare il ricorso a *target* di Hb elevati o comunque > 11.5 g/dL. Peraltro questa consistenza si verifica in studi condotti in popolazioni particolarmente disperate, a parziale supporto dell'applicabilità in popolazioni più ampie.

Implicazioni per la ricerca

Ulteriori RCT sono fondamentali in questo settore, tuttavia testare l'ottimalità di valori *target* di emoglobina sarebbe superfluo a seguito delle evidenze fin qui presentate. I nuovi studi potrebbero focalizzarsi su protocolli gestionali dell'anemia piuttosto che sul singolo parametro surrogato Hb. Se e come l'Hb debba essere considerato un valido surrogato della mortalità in pazienti nefropatici cronici va dimostrato secondo modelli epidemiologici appropriati (esistenza di rapporto di associazione tra il surrogato e l'*endpoint hard* mortalità e presenza di studi randomizzati che dimostrino in maniera non equivoca che l'effetto sul surrogato si tramuta in un effetto diretto sull'*endpoint hard*). Popolazioni per cui è fondamentale la realizzazione di RCT in materia sono i pazienti in trattamento sostitutivo cronico senza cardiopatia severa ed i portatori di trapianto di rene.

Le Società Scientifiche dovrebbero impegnarsi attivamente alla realizzazione e/o al finanziamento di questo tipo di studi in ambito di ricerca indipendente.

Altre Linee Guida

La letteratura scientifica sull'argomento contiene numerose indicazioni terapeutiche nell'ambito di revisioni e di opinioni degli Autori, che riuniscono evidenze ed impressioni personali. Le Linee Guida basate sulle evidenze non sono molte, in quanto sono pochi gli RCT adeguatamente dimensionati. In Tabella III si accludono i livelli *target* di emoglobina riportati in altre Linee Guida.

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Caterina Canavese

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Università del Piemonte Orientale

Via Mazzini, 18

28100 Novara

e-mail: ccanavese@hotmail.com; strippoli@negrisud.it

Bibliografia

1. URL: <http://www.update-software.com/Publications/renal/>
2. Jones M, Ibels L, Schenkel B, Zagari M. Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: a meta-analysis. *Kidney Int* 2004; 65: 757-67.
3. Cody J, Daly C, Campbell M, et al. Frequency of administration of recombinant human erythropoietin for anaemia of end-stage renal disease in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20 (3): CD003895.
4. Cody J, Daly C, Campbell M, et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20 (3): CD003266.
5. Strippoli GF, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3154-65.
6. Ravani P, Del Vecchio L, De Nicola L, et al. Utilizzo di eritropoietina e targets di emoglobina e progressione del danno renale: Linea Guida. *G Ital Nefrol* 2007; 24 (Suppl. 37). S91-8.
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. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-90.
8. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
9. Drueke 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: 2071-84.
10. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (7): 2180-9.
11. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, et al. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 799-811.
12. Strippoli GF, Craig JC. Hypothesis versus association: the optimal hemoglobin target debate. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 970-3.
13. Leyland-Jones B, BEST Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003; 4: 459-60.