



ANEMIA: LINEE GUIDA A CONFRONTO

L. Del Vecchio

Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Ospedale "A. Manzoni", Lecco

Anemia: guidelines comparison

The development of recombinant human erythropoietin and its introduction into the market in the late 1980s has significantly improved the quality of life of patients with chronic kidney disease (CKD) and reduced the need for blood transfusions. Starting from a cautious target, a progressive increase in the recommended hemoglobin levels has been observed over the years, in parallel with an increase in the obtained levels. This trend has gone together with the publication of findings of observational studies showing a relationship between the increase in hemoglobin levels and a reduction in the mortality risk, with the conduction of clinical trials testing the effects of complete anemia correction, and with the compilation of guidelines on anemia control in CKD patients by scientific societies and organizations. In the last two years, evidence of a possible increase in the mortality risk in those patients who were randomized to high hemoglobin levels has resulted in a decrease in the upper limit of the recommended Hb target to be obtained with erythropoietin stimulating agents (ESA), and consequently in a narrowing of the target range.

Comparison of guidelines on anemia control in CKD patients is an interesting starting point to discuss single recommendations, strengthen their importance, or suggest new topics of research to fill up important gaps in knowledge. (G Ital Nefrol 2009; 26: 686-94)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Anemia,
Guidelines,
Chronic kidney
disease,
Hemoglobin,
Erythropoiesis
stimulating
agent,
Iron

PAROLE CHIAVE:

Anemia,
Linee guida,
Malattia renale
cronica,
Emoglobina,
Farmaci
stimolanti
l'eritropoiesi,
Ferro

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Lucia Del Vecchio
Divisione di Nefrologia, Dialisi e
Trapianto Renale
Ospedale "A. Manzoni"
Via dell'Eremo, 9
23900 Lecco
e-mail: l.delvecchio@ospedale.lecco.it

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni abbiamo assistito ad un aumento esponenziale della produzione scientifica ed, ancor più, della sua divulgazione mediante la pubblicazione di lavori originali e di revisioni sistematiche e non. Non solo. Nonostante la letteratura scientifica sia sottoposta a revisione nella maggior parte dei casi prima di essere pubblicata, la qualità scientifica è variabile e le conclusioni raggiunte da studi diversi sono spesso non univoche. La possibilità di accesso tramite internet ai lavori pubblicati, la creazione di riviste solo elettroniche con accesso libero e la globalizzazione dell'assistenza sanitaria hanno ulteriormente esasperato il fenomeno.

L'eccesso d'informazione, spesso contraddittoria, non sempre viene elaborata criticamente dal clinico, oberato da un carico di lavoro crescente. Ne consegue il rischio di non rimanere al passo con le più recenti innovazioni e/o di essere bersaglio d'influenze commerciali non supportate dall'evidenza.

Ormai da diversi anni numerose Società Scientifiche e organi istituzionali hanno prodotto Linee Guida, fornendo ai clinici raccomandazioni basate, per quanto possibile, sui risultati di studi randomizzati e/o revisioni sistematiche. La specificità pratica delle raccomandazioni differenzia le Linee Guida da altri approcci di medicina basata sull'evidenza.

Come per altre specialità, in ambito Nefrologico sono state prodotte numerose Linee Guida su vari argomenti, a volte con raccomandazioni non sempre congruenti. Questo perché, a parità di evidenza disponibile, esistono differenze nella metodologia di reperimento ed analisi della stessa e nel sistema di gradazione della forza dell'evidenza (1). Inoltre, per molti argomenti, l'evidenza disponibile è modesta, lasciando quindi il posto alle raccomandazioni degli esperti (2). Peraltro alcune Linee Guida, prodotte da singole Società Scientifiche, sono state criticate per problemi metodologici (3) o per possibili influenze da parte dell'industria (4). Infine, il processo di aggiornamento delle Linee Guida, poiché estremamente co-

stoso e laborioso, non segue sempre di pari passo la pubblicazione di nuove evidenze.

Il confronto tra le diverse Linee Guida su un determinato argomento, come l'anemia nei pazienti con malattia renale cronica, rappresenta un spunto interessante per mettere in discussione le singole raccomandazioni, rafforzarne l'importanza o proporre nuovi filoni di ricerca per colmare alcuni vuoti lasciati dalla ricerca scientifica.

LA NEFROLOGIA E LE LINEE GUIDA SULL'ANEMIA: L'ESPERIENZA AMERICANA ED EUROPEA A CONFRONTO

La storia delle Linee Guida in ambito Nefrologico inizia circa 15 anni fa negli Stati Uniti, facendo seguito ad un'iniziativa della *National Kidney Foundation*, la "*Dialysis Outcomes Quality Initiative*" (DOQI), volta a migliorare gli *standard* di cura dei pazienti in dialisi. Dopo due anni, nel 1997, vengono pubblicate le prime Linee Guida su adeguatezza dialitica, accesso vascolare ed anemia (5). In particolare, queste ultime contengono le prime indicazioni sul *target* ottimale di emoglobina (Hb) da raggiungere nei pazienti in dialisi, dopo quasi una decade di esperienza di utilizzo dell'eritropoietina ricombinante umana (rHuEpo). Parte degli obiettivi terapeutici inclusi in queste Linee Guida sono stati utilizzati dall'organismo Americano "*Health Care Financing Administration*" (recentemente rinominato "*Center for Medicare and Medicaid Services*") come misure di *outcome* clinico per il riconoscimento del rimborso di determinate prestazioni terapeutiche. Ciò ha amplificato la conoscenza e l'implementazione delle raccomandazioni negli Stati Uniti, ma ha anche alimentato un sentimento di oppressione nei confronti dello strumento "Linea Guida". In seguito la *National Kidney Foundation* ha esteso l'iniziativa anche ai pazienti con nefropatia cronica in fase conservativa o portatori di trapianto renale, rinominandola "*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*" (K/DOQI). Nel 2000 e nel 2006, dopo analisi sistematica dell'evidenza ed un elaborato processo di revisione, sono stati pubblicati due aggiornamenti estesi delle Linee Guida sull'anemia (6, 7). Infine nel 2007, dopo la pubblicazione di due importanti studi sulla correzione completa dell'anemia in fase conservativa (8, 9) e di una meta-analisi sull'argomento (10), la K/DOQI ha deciso di effettuare a sua volta una meta-analisi e di pubblicare un aggiornamento delle Linee Guida contenente i risultati della revisione aggiornata della letteratura e le conseguenti nuove raccomandazioni limitate al *target* di Hb (11).

Stimolata dall'esperienza Americana, dalla fine degli anni '90 la "*European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association*" (ERA-EDTA) ha portato avanti un programma articolato di Linee Gui-

da, le "*European Best Practice Guidelines*" (EBPG), che riflettono la pratica clinica e l'esperienza Europea in ambito Nefrologico. In generale, le EBPG sono strutturate in due componenti: identificazione della strategia terapeutica ottimale per raggiungere un particolare obiettivo clinico e dei livelli di misura di *outcome* da raggiungere mediante l'applicazione di tali strategie. Come le Linee Guida K/DOQI, le EBPG sono state stilate dopo revisione indipendente e sistematica della letteratura, sottoposta al parere di un gruppo di esperti sull'argomento. Prima della pubblicazione, la bozza subisce un complesso processo di revisione interno ed esterno. A differenza delle K/DOQI, orientate a fornire raccomandazioni solo su temi specifici per cui è disponibile sufficiente evidenza, in generale il disegno delle EBPG è più esauriente, pagando il prezzo di prendere posizione su argomenti con scarsa evidenza. Nel 1999 sono state pubblicate le prime EBPG per il trattamento dell'anemia (12). Nel 2004 è stato pubblicato l'ultimo aggiornamento come Linee Guida sull'anemia, rinnovato anche nella struttura rispetto alla precedente edizione. Esso è suddiviso in sei aree principali: quando valutare l'anemia ed iniziare il trattamento, il *target* di Hb, misurare ed ottimizzare i depositi marziali, gestione terapeutica dell'anemia, risposta inadeguata alla terapia con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), effetti collaterali (13).

Nel 2006 l'EBPG ha collaborato alla creazione delle Linee Guida K/DOQI su anemia, metabolismo osseo, ipertensione, patologia cardiovascolare in dialisi ed ipertensione, fornendo esperti sull'argomento (*liason members*) e la revisione sistematica della letteratura fino al 2003.

LE LINEE GUIDA DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI NEFROLOGIA

Ormai da diversi anni la Società Italiana di Nefrologia (SIN) ha scelto di creare delle Linee Guida autonome su argomenti Nefrologici di rilievo, al fine di valorizzare l'esperienza e la pratica clinica Italiana. Le Linee Guida per il trattamento dell'anemia nei pazienti nefropatici sono state pubblicate per la prima volta nel 1999 sul "*Giornale Italiano di Nefrologia*"; la seconda versione ha visto la luce nel 2003 (14).

La terza edizione (15), pubblicata nel 2007, ha un approccio metodologico ed un formato completamente diverso rispetto alle precedenti edizioni, volto a migliorarne soprattutto l'aspetto metodologico di analisi dell'evidenza scientifica e di standardizzazione della gradazione della forza delle raccomandazioni (16). Sono stati identificati 10 quesiti chiavi d'intervento sulla base della disponibilità di revisioni sistematiche e/o *trials* clinici sull'argomento; per quanto riguarda l'anemia è stato selezionato il *target* ottimale di Hb

da raggiungere con la terapia con ESA (15). La nuova strutturazione delle Linee Guida ha notevolmente migliorato la qualità metodologica, forse a scapito dell'applicabilità delle raccomandazioni fornite nella pratica clinica.

ALTRE LINEE GUIDA: L'ESPERIENZA AUSTRALIANA, CANADESE ED INGLESE

Le Linee Guida del "Caring for Australasians with renal impairment" (CARI) sono un progetto strettamente basato sull'analisi dell'evidenza, iniziato nel 1999 e suddiviso in tre stadi di malattia: la malattia renale cronica, la dialisi ed il trapianto. La creazione delle Linee Guida prodotte fino ad oggi ha coinvolto più di 100 esperti, formati direttamente dall'organizzazione, in modo da uniformare il più possibile la metodologia di analisi e gradazione della letteratura ed il processo di stesura delle Linee Guida. Le raccomandazioni, basate sul sistema di classificazione NHMRC (*National Health and Medical Research Council*), vengono fornite solo se provenienti da revisioni sistematiche della letteratura e/o *trials* clinici randomizzati. Come nel caso dell'ultima edizione delle Linee Guida della SIN, questo approccio, pur metodologicamente corretto, non riesce a dare risposta a numerosi quesiti d'importanza clinica. L'ultima pubblicazione delle Linee Guida CARI sull'anemia (*target* di Hb) risale al 2008 (17), dopo la pubblicazione dello studio CREATE (8) e CHOIR (9).

Altrettanto originale è l'esperienza Inglese che, in alcune delle raccomandazioni, si differenzia in modo sostanziale dalle altre Linee Guida. La prima versione degli "Standard Documents" è una breve dichiarazione di consenso, pubblicata nel lontano 1995, su alcuni *standard* di buona pratica clinica nella cura dei pazienti con insufficienza renale. Ad essa hanno fatto seguito altre due edizioni, più estese e basate sull'evidenza scientifica; nella terza edizione compare per la prima volta una sezione dedicata all'anemia (18). Degno di nota è il fatto che le Linee Guida Inglesi hanno uno stretto legame con il Registro Nazionale e stabiliscono a priori i dati da raccogliere come misurazione di *outcome* e del livello d'implementazione delle raccomandazioni. Nel 2007 è stata pubblicata l'ultima versione, rinnovata nella nomenclatura (ora chiamata "the Renal Association Clinical Practice Guidelines") e strutturata in moduli con una copertura su un maggior numero di argomenti rispetto alle precedenti edizioni e contenenti una nuova sezione dedicata alla malattia renale cronica (19). Ogni modulo è stato stilato da un piccolo gruppo di persone, scelte per la loro esperienza sull'argomento e per l'assenza di possibili *bias* di giudizio. È attesa per quest'anno la pubblicazione dell'ultima edizione.

Infine, la Società Canadese di Nefrologia ha pubblicato le sue prime Linee Guida nel 1999 (20). Esse risentono notevolmente dell'influenza degli Stati Uniti: utilizzano l'analisi della letteratura effettuata dalla NKF-DOQI e coprono gli stessi argomenti. L'ultimo aggiornamento, anch'esso basato sulla revisione della letteratura delle K/DOQI e EBPG, è stato pubblicato nel 2008 (21). Tale approccio metodologico è discutibile e comporta una scarsa originalità delle raccomandazioni.

IL "NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE" (NICE)

Il "National Institute for Health and Clinical Excellence" (NICE) è un'organizzazione indipendente Inglese, finalizzata alla creazione di Linee Guida su vari argomenti di carattere medico (salute pubblica, pratica clinica, tecnologie sanitarie). Gli argomenti delle diverse Linee Guida sono forniti al NICE dal Ministero della salute Inglese; organizzazioni Nazionali che rappresentano pazienti e persone addette alla cura, possono registrarsi come "interessate" e venire consultate nel corso della preparazione della Linea Guida. Dopo definizione degli argomenti d'interesse, viene creato un gruppo di sviluppo, composto da personale sanitario, rappresentanti di gruppi di pazienti e addetti alla cura, tecnici, che crea la bozza contenente le diverse raccomandazioni ed il loro grado di evidenza. Dopo revisione da parte delle organizzazioni registrate e di un gruppo indipendente, la Linea Guida finale viene pubblicata.

Il NICE ha pubblicato una Linea Guida sul trattamento dell'anemia nei pazienti con nefropatia nel 2006 (22).

L'EVOLUZIONE DELLE LINEE GUIDA VERSO LA GLOBALIZZAZIONE

L'esperienza accumulata negli anni nella creazione delle Linee Guida in ambito Nefrologico da parte delle diverse organizzazioni, ha posto in evidenza la chiara necessità di portare avanti un approccio più uniforme e globale al processo di creazione e implementazione delle Linee Guida (23). La malattia renale cronica, in costante aumento in tutte le regioni del mondo, ha caratteristiche e complicanze universali. Anche la maggior parte dei risultati della ricerca scientifica è applicabile a livello mondiale. Il processo di elaborazione delle Linee Guida è sempre più elaborato e costoso; sebbene le diverse organizzazioni abbiano creato Linee Guida con caratteristiche strutturali e metodologiche diverse, sempre più esiste il rischio di creare raccomandazioni

sovrapponibili a quelle già prodotte da altri. Partendo dall'idea di migliorare la cooperazione a livello Internazionale, unificando gli sforzi, con il fine ultimo di migliorare a livello globale la prognosi dei pazienti affetti da malattia renale cronica, nel 2003 è stata creata l'iniziativa "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO), finalizzata al "miglioramento della cura e della prognosi dei pazienti nefropatici nel mondo mediante la promozione della collaborazione e dell'integrazione di iniziative per sviluppare e implementare Linee Guida di pratica clinica". Si tratta di un'organizzazione senza fini di lucro, retta da un comitato Internazionale di coordinamento, equamente provenienti da Europa, Nord e Sud America, Africa ed Estremo Oriente.

Nel 2008 sono state pubblicate le prime Linee Guida prodotte dal KDIGO sulla prevenzione, diagnosi, valutazione e trattamento dell'epatite C nella malattia renale cronica (24). Per quanto riguarda l'anemia, nel 2008 il KDIGO ha pubblicato un documento di consenso (25) a seguito della pubblicazione dell'aggiornamento K/DOQI sul target di Hb da ottenere con la terapia con ESA (11). È prevista la prima pubblicazione di Linee Guida globali sull'anemia non prima del 2011, dopo la pubblicazione di nuove evidenze scientifiche di un certo rilievo sull'argomento, con particolare interesse ai risultati dello studio TREAT (*Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp(R) (darbepoetin alfa) Therapy*), uno studio multicentrico, randomizzato, volto a testare l'impatto di diversi livelli di correzione dell'anemia mediante la terapia con darbepoetina alfa su mortalità ed eventi cardiovascolari non fatali in 4000 pazienti con malattia renale cronica e diabete di tipo 2 (26).

I "POSITION PAPERS" DELL'ERA-EDTA: UN APPROCCIO ALTERNATIVO

Il panorama Nefrologico riguardo alle Linee Guida è stato radicalmente modificato dall'avvento dell'iniziativa del KDIGO. Per questo motivo il Consiglio Direttivo dell'ERA-EDTA si è chiesto se poteva esistere ancora spazio per la creazione di Linee Guida Europee, evitando di creare duplicati inutili di Linee Guida prodotte in collaborazione con il KDIGO. Nel gennaio 2008 un gruppo di lavoro, designato dall'ERA-EDTA, si è riunito a Parigi per discutere il possibile futuro delle Linee Guida. Al termine dell'incontro è stato convenuto di proseguire la collaborazione con il KDIGO in merito alla creazione di nuove Linee Guida basate sull'evidenza. I membri del gruppo però hanno messo in risalto che le Linee Guida KDIGO prenderanno in esame solo alcuni quesiti specifici. Inoltre la Nefrologia è una branca della medicina in cui esistono poche certez-

ze (2). I grandi *trials* sull'ipertensione arteriosa e la malattia cardiovascolare hanno escluso i pazienti nefropatici in molti casi; numerosi quesiti clinici, rilevanti nella pratica clinica quotidiana, non trovano risposta nella medicina basata sull'evidenza. Per questo motivo l'ERA-EDTA ha deciso di dirigere lo sforzo della Società Scientifica verso la creazione di "position statements" di esperti, volti a fornire raccomandazioni pratiche o opinioni su una serie di argomenti non coperti dalle Linee Guida convenzionali. In linea con questo cambio di rotta, il gruppo ha deciso di rinominare l'EBPG in "European Renal Best Practice (ERBP)". Per quanto riguarda l'anemia, l'ERBP ha pubblicato all'inizio del 2009 un "position statement" (27), contenente l'opinione del gruppo in merito al target ottimale di Hb da ottenere con la terapia con ESA e ad alcuni punti delle Linee Guida K/DOQI del 2006. Inoltre sono stati presi in considerazione alcuni quesiti recenti, non trattati dalle Linee Guida K/DOQI del 2006-2007 (7) o dalle EBPG sull'anemia del 2004 (13).

LINEE GUIDA A CONFRONTO: PRINCIPALI DIFFERENZE NELLE RACCOMANDAZIONI

Valutazione dell'anemia nei pazienti nefropatici

Tutte le Linee Guida sono concordi nel raccomandare una valutazione precoce dell'anemia nei pazienti nefropatici, al fine d'individuare altre cause di anemia, oltre al deficit relativo di eritropoietina, prima che i valori di Hb scendano sotto il limite d'inizio della terapia con ESA. Esistono poche evidenze scientifiche sull'argomento. In generale viene considerato come punto di riferimento la definizione di anemia nella popolazione generale, posta dalla *World Health Organisation* (WHO).

La principale differenza tra le diverse raccomandazioni risiede nel livello di Hb da considerare meritevole per iniziare gli accertamenti diagnostici nei pazienti anziani e nelle donne. Nel 2004 l'EBPG considerava al di sotto della norma una Hb <11.5g/dL nelle donne e <13.5 g/dL negli uomini fino a 70 anni (<12 g/dL per i più anziani) (13).

Nel 2006 le K/DOQI hanno portato il valore di riferimento di Hb nelle donne a 12 g/dL ed hanno eliminato la differenziazione per età negli uomini, lasciando come unico valore 13.5 g/dL (7).

Il recente "position statement" dell'ERBP ha confermato questi valori di riferimento (27).

Nelle Linee Guida Inglesi la differenza tra sesso maschile e femminile è inferiore: esse suggeriscono un valore di emoglobina <13 g/dL nei maschi e nelle donne post-menopausa, e <12 g/dL per le donne premenopausa.

La ricaduta pratica di queste piccole differenze è a mio parere scarsa.

Target di emoglobina della terapia con ESA

Nei pazienti con malattia renale cronica la presenza di anemia è stata posta in chiara relazione con un'aumentata mortalità e morbilità; la correzione parziale dell'anemia comporta un significativo miglioramento dell'*outcome* cardiovascolare, della qualità della vita dei pazienti e ne riduce il numero di trasfusioni. Come avvenuto in altri campi della medicina, 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. Questo percorso scientifico ha inevitabilmente influenzato il *target* ottimale di Hb consigliato negli anni (Tab. I). Nel 1997 le Linee Guida K/DOQI raccomandavano un *target* di Hb/ematocrito compreso tra 11 (33%) e 12 g/dL (36%) (5). Nell'aggiornamento del 2000, in attesa dei risultati di ulteriori studi di correzione completa dell'anemia oltre a quelli dello studio di Besarab et al. (28), veniva confermato lo stesso *target* (6). Nel 2004 le EBPG consigliavano un *target* di Hb ≥ 11 g/dL, evitando di superare il limite di 14 g/dL nei pazienti in dialisi (13). Nei pazienti affetti da malattia cardiovascolare severa e nei diabetici, soprattutto se con arteriopatia agli arti inferiori, veniva raccomandato di non superare i 12 g/dL (13). Il limite superiore per i soggetti in fase conservativa restava poco definito (13). Nel 2006 l'aggiornamento delle K/DOQI, in assenza di evidenze chiare sull'efficacia della correzione completa dell'anemia, portava il *target* di Hb ad un intervallo compreso tra 11 e 13 g/dL. In particolare, il limite superiore del *target* veniva giustificato da possibili benefici sulla qualità della vita. Nel Novembre 2006 la pubblicazione di due *trials* di correzione completa dell'anemia in fase conservativa, il CREATE (8) ed il CHOIR (9), seguita a distanza di qualche mese da una meta-analisi (10), ha comportato la necessità di rivedere con urgenza il *target* di Hb consigliato. Mentre nello studio CREATE (8) si aveva solo qualche beneficio sulla qualità della vita, nel CHOIR (9), interrotto prematuramente dopo un *follow-up* medio di 16 mesi, si osservava un maggior numero di *endpoint* combinati 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 erano concordi sulla non efficacia (ed eventualmente aumento del rischio) dell'intervento sperimentale. La meta-analisi, condotta

su circa 5000 pazienti, portava alla conclusione che la randomizzazione ad un *target* più alto di Hb era associata ad un rischio significativamente maggiore di mortalità da tutte le cause e di trombosi dell'accesso vascolare, pur con limite di accomunare i pazienti in dialisi con quelli in fase conservativa (10).

Nel marzo 2007 la US Food and Drug Administration (FDA) richiedeva una modifica del foglio informativo degli ESA, in cui si dichiarava di evitare valori di Hb >12 g/dL, per l'aumentato rischio di morte e/o eventi cardiovascolari. Creando notevole confusione, si raccomandava di utilizzare gli ESA per portare l'Hb ad un valore minimo che consentisse di evitare le trasfusioni.

Sempre nel 2007, la Kidney Foundation effettuava una sua meta-analisi e pubblicava un nuovo aggiornamento delle K/DOQI riguardanti solo il *target* di emoglobina (11): sulla base di un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (ma non di morte) nei pazienti in fase conservativa, a titolo di cautela si raccomandava di non eccedere intenzionalmente il limite di Hb di 13 g/dL, mirando ad un *target* compreso tra 11 e 12 g/dL.

Dopo la pubblicazione di questo aggiornamento, un gruppo di esperti designato dal KDIGO, ha ulteriormente analizzato l'evidenza disponibile e confermato i possibili rischi connessi al mirare a valori di Hb >13 g/dL (25). Valori di Hb tra 9.5 e 11.5 g/dL sono associati ad *outcomes* migliori rispetto a >13 g/dL; per valori intermedi (11.5-13 g/dL) non esiste evidenza né di danni né di benefici rispetto ai valori superiori o inferiori (25).

In assenza di nuove evidenze, all'inizio del 2009 il "position statement" dell'ERBP ha confermato le raccomandazioni dell'ultimo aggiornamento K/DOQI (11, 25).

Per quanto riguarda le altre Linee Guida, le Inglesi, pubblicate nel Novembre 2007, raccomandano di effettuare aggiustamenti della dose di ESA se l'Hb è <11 o >12 g/dL, con l'intento di mantenere la percentuale massima di pazienti nel *range* di 10.5-12.5 g/dL (19). Tale *range* sembra essere, a mio parere, più applicabile nella pratica clinica quotidiana. Le Linee Guida NICE, pubblicate dal Royal College of Physicians prima di avere a disposizione l'evidenza originata dallo studio CHOIR e CREATE, sono in linea con queste raccomandazioni (22). Degno di nota il fatto che esse contengono un'analisi di costo-efficacia per diversi *target* teorici di Hb (22).

L'ultimo aggiornamento delle Linee Guida CARI in merito al *target* di Hb è stato pubblicato agli inizi del 2008 (17). Esso ribadisce con chiarezza che il mirare ad un'emoglobina $>$ di 13 g/dL è associato ad un aumentato rischio di morte. Le indicazioni per la pratica clinica, basate su un grado inferiore di evidenza scientifica, suggeriscono che, nella maggior parte dei pazienti, il limite inferiore del *target* dovrebbe essere

TABELLA I - TARGET DI EMOGLOBINA CONSIGLIATI DALLE DIVERSE LINEE GUIDA SULL'ANEMIA

Linee Guida	Anno	Target di Hb
K/DOQI	1997	11-12 g/dL
K/DOQI	2000	11-12 g/dL
EBPG	2004	Hb >11 <14 g/dL in dialisi <12 g/dL se malattia CV severa, diabete, arteriopatia arti inferiori
K/DOQI	2006	11-13 g/dL
NICE	2006	% percentuale massima di pazienti nel range 10.5-12.5 g/dL
SIN	2007	- Terapia conservativa: meglio 11.3 g/dL rispetto a >13.5 g/dL - Emodialisi: in assenza di cardiopatia 11.0-11.5 g/dL; con cardiopatia severa 10-10.5 g/dL
FDA	2007	<12 g/dL per ridurre emotrasfusioni
K/DOQI	2007	11-12 g/dL; non superare intenzionalmente i 13 g/dL
Regno Unito	2007	% percentuale massima di pazienti nel range 10.5-12.5 g/dL
CARI	2008	>11 g/dL, evitare >13 g/dL Nei giovani senza malattia CV 12-13 g/dL
KDIGO	2008	Hb tra 9.5 e 11.5 g/dL associata ad <i>outcomes</i> migliori rispetto a >13 g/dL. Valori intermedi (11.5-13 g/dL); no danno né beneficio rispetto ai valori superiori o inferiori
ERBP	2009	11-12 g/dL; non superare intenzionalmente i 13 g/dL

11 g/dL. Per i pazienti giovani, in assenza di patologia cardiovascolare evidente, può essere considerato un *target* compreso tra 12 e 13 g/dL.

L'ultima edizione delle Linee Guida della SIN (15) è stata preparata prima della pubblicazione degli studi CREATE (8) e CHOIR (9). Essa si caratterizza rispetto alle altre Linee Guida perché differenzia il *target* a seconda del grado di malattia renale cronica. Nei soggetti non in terapia sostitutiva andrebbe preferito un *target* di Hb pari a 11.3 g/dL rispetto a >13.5 g/dL; nei pazienti in emodialisi, in assenza di cardiopatia, il *target* può essere di 11.0-11.5 g/dL, in assenza di benefici in termini di sopravvivenza con un *target* superiore (Hb=14 g/dL). Il *target* preferibile di Hb nei pazienti in trattamento sostitutivo emodialitico con cardiopatia severa deve essere inferiore (10-10.5 g/dL).

Terapia con ferro e valutazione dello stato marziale

Esiste consenso unanime sul fatto che i pazienti debbano avere scorte marziali adeguate, soprattutto se in terapia con ESA. La via endovenosa è più efficace ed è di prima scelta nei pazienti in emodialisi; nei pazienti non in emodialisi può essere fatto un tentativo con la via orale, se tollerata. Le diverse Linee Guida invece si differenziano per quanto riguarda i *target* consigliati per i parametri di controllo dello stato marziale. Nel 2004 le EBPG raccomandavano di mantenere livelli di ferritina tra 200 e 500 ng/mL e di saturazione della transferrina tra 30 e 50%, evitando di scendere al di sotto di 100 ng/mL e 20%, rispettivamente (13). Nel 2006, le K/DOQI hanno differenziato il limite inferiore di ferritina sulla base dello stadio della malattia renale cronica (200 ng/mL nei pazienti in emodialisi, 100 ng/mL per tutti gli altri); data la presenza di dubbi crescenti in merito ad un eccesso di terapia marziale, essa veniva scoraggiata con chiarezza se la ferritina eccede i 500 ng/mL (7). Nel 2009 le ERBP hanno ritenuto che la pubblicazione dello studio "Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin" (DRIVE) (29) non costituisca un'evidenza sufficiente per modificare la linea di condotta suggerita dalle K/DOQI (27).

Rispetto alle EBPG/ERBP e alle K/DOQI, le Linee Guida Inglesi (Renal Association e NICE) sono più permissive per quanto riguarda il livello superiore di ferritina, raccomandando di non superare valori di 800 ng/mL (ma di rivedere la gestione della terapia marziale se la ferritina è >500 ng/mL) (19).

Le Linee Guida CARI sul ferro, pubblicate nel 2006, si discostano poco dalle raccomandazioni EBPG/ERBP e K/DOQI, suggerendo di mirare ad una ferritina tra 200 e 500 ng/mL ed una saturazione della transferrina tra 30 e 40% (30).

Le ultime Linee Guida della SIN sull'argomento, particolarmente esaustive, sono state pubblicate nel 2003 (14). Esse consigliano di raggiungere livelli di saturazione della transferrina tra 30 e 40% e di ferritina tra 300 e 400 ng/mL, evitando di oltrepassare il 50% e i 500 ng/mL, rispettivamente (14).

CONCLUSIONI

Pur con i loro limiti, le Linee Guida rimangono uno strumento valido di applicazione dell'evidenza scientifica, dove disponibile, alla pratica clinica.

Rimangono ad oggi numerosi punti che dovranno essere chiariti dalla ricerca scientifica e presi in considerazione nelle Linee Guida future.

È ormai chiaro che la correzione completa dell'anemia non abbia dato i risultati ipotizzati, anche se nei *trials* clinici la media dei pazienti non ha raggiunto

il *target* prefissato. Lo studio TREAT (26), di prossima pubblicazione, dirà probabilmente l'ultima parola sui possibili rischi/benefici del mirare ad una Hb di 13 g/dL (almeno per quanto riguarda la popolazione diabetica). Purtroppo però il confronto è stato effettuato con una Hb di 9 g/dL, ben più bassa del limite inferiore del *target* oggi consigliato dalle Linee Guida. Non avremo quindi risposte sul mirare a *target* intermedi (10.5-12 g/dL).

Chiaramente la relazione tra anemia, patologia cardiovascolare, nefropatia cronica e morte, è particolarmente complessa. È possibile che non sia tanto il valore di Hb per se che influenzi l'*outcome*, ma il *milieu* sottostante che ha generato l'anemia. 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.

Dato il miglioramento ottenuto negli ultimi anni per quanto riguarda gli strumenti di misura della qualità della vita, ulteriori studi, più robusti dal punto di vista metodologico, dovranno portare un'evidenza più forte sull'impatto dei diversi gradi di correzione dell'anemia su questo aspetto.

Speriamo infine che le future Linee Guida abbiano a disposizione nuovi strumenti per chiarire se la variabilità della Hb, peraltro amplificata da uno stretto intervallo del *target* consigliato, abbia un reale impatto clinico o sia solo un'osservazione epidemiologica che riflette *in primis* gli eventi intercorrenti e/o le patologie concomitanti dei pazienti.

TEST DI VERIFICA

1) La prima edizione delle Linee Guida Americane DOQI sull'anemia sono state pubblicate nel:

- a. 1995
- b. 1996
- c. 1997
- d. 1998
- e. 1999.

2) La prima edizione delle Linee Guida Europee (EBPG) sull'anemia sono state pubblicate nel:

- a. 1995
- b. 1996

- c. 1997
- d. 1998
- e. 1999.

3) Quale delle seguenti affermazioni è vera sulle prime Linee Guida Americane sull'anemia?

- a. Sono state ottenute anche in collaborazione con esperti Europei
- b. Si applicano solo ai pazienti in dialisi
- c. Forniscono indicazioni per i pazienti in età pediatrica
- d. Consigliano un *target* di emoglobina tra 10 e 11 g/dL
- e. Consigliano di usare l'eritropoietina solo per via endovenosa.

4) L'ultima edizione completa delle Linee Guida K/DOQI sull'anemia è stata pubblicata nel:

- a. 2004
- b. 2005
- c. 2006
- d. 2007
- e. 2008.

5) Attualmente il *target* di emoglobina consigliato dalle K/DOQI è:

- a. 9-10 g/dL
- b. 9-10.5 g/dL
- c. 10-11 g/dL
- d. 10-11.5 g/dL
- e. 11-12 g/dL.

6) L'ultima edizione delle Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia (SIN) ha utilizzato un approccio metodologico simile a quello usato da:

- a. KDIGO
- b. K/DOQI
- c. NICE
- d. CARI
- e. EBPG.

7) Il nuovo gruppo di lavoro Europeo per le Linee Guida si chiama:

- a. European Renal Association Recommendations
- b. European Renal Best Practice
- c. Europan Best Practice Guidelines
- d. European Best Practice Recommendations
- e. European Consensus Recommendations.

8) Il "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) è:

- a. Un'associazione Internazionale per sviluppare e implementare Linee Guida di pratica clinica
- b. Il nuovo gruppo di lavoro del K/DOQI
- c. Un'associazione a fini di lucro Inglese
- d. Un'associazione Internazionale per l'implementazione delle Linee Guida nel terzo mondo

e. Un gruppo di lavoro di sviluppo della metodologia delle Linee Guida.

9) Il "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) suggerisce un target di emoglobina di:

- a. 9-10 g/dL
- b. 9-10.5 g/dL
- c. 10-11 g/dL
- d. 10-11.5 g/dL
- e. 11-12 g/dL.

RIASSUNTO

Lo sviluppo e l'introduzione in commercio dell'eritropoietina ricombinante umana alla fine degli anni 80' ha migliorato significativamente la qualità della vita, ridotto la necessità di trasfusioni e migliorato la prognosi cardiovascolare nei pazienti nefropatici. Partendo da target terapeutici di cautela, negli anni si è avuto un progressivo aumento dei valori di Hb consigliati e quindi ottenuti. Questo trend è andato di pari passo alla pubblicazione

dei risultati di studi osservazionali, indicanti una relazione tra aumento dei valori di Hb e riduzione del rischio di morte, ed allo svolgimento di trials clinici controllati sulla correzione completa dell'anemia. Di pari passo sono andate anche le raccomandazioni delle linee guida sull'anemia da parte di diverse società scientifiche o organizzazioni. Negli ultimi due anni l'evidenza di un possibile aumento del rischio di morte in pazienti randomizzati ad elevati livelli di Hb ha portato ad una riduzione del limite superiore del target di Hb consigliato con la terapia con ESA. Ciò ha comportato di fatto un più stretto intervallo del target di Hb.

Il confronto tra le diverse linee guida sull'anemia nei pazienti con malattia renale cronica, rappresenta un spunto interessante per mettere in discussione le singole raccomandazioni, rafforzarne l'importanza e proporre nuovi filoni di ricerca per colmare alcuni vuoti lasciati dalla ricerca scientifica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Uhlig K, Macleod A, Craig J, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 70 (12): 2058-65. Epub 2006 Sep 27.
2. Zoccali C, Abramowicz D, Cannata-Andia JB, et al.; European Best Practice Guidelines; European Renal Best Practice. European best practice quo vadis? From European Best Practice Guidelines (EBPG) to European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (7): 2162-6. Epub 2008 May 9.
3. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000; 355: 103-6.
4. Amerling R, Winchester JF, Ronco C. Guidelines have done more harm than good. *Blood Purif* 2008; 26: 73-6. Epub 2008 Jan 10.
5. Anaemia Work Group for National Kidney Foundation - Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI): Clinical practice guidelines for the treatment of anaemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (Suppl. 3): 192-240.
6. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines. 2000 update. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl. 1): S1-S238.
7. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (5 Suppl. 3): S11-145.
8. Drüeke 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.
9. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
10. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsie 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.
11. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (3): 471-530.
12. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl. 5): 1-50.
13. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, et al.; European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl. 2): ii1-47.
14. Triolo G; Italian Society of Nephrology. Guidelines for the treatment of anemia in chronic renal failure. *G Ital Nefrol* 2003; 20 (Suppl. 24): S61-82.
15. Canavese C, Strippoli GF, Bonomini M, Triolo G. Haemoglobin targets for chronic kidney disease: guideline from the Italian Society of Nephrology. *G Ital Nefrol* 2007; 24 (Suppl. 37): 99-106.
16. Manno C, Strippoli GF, Cianciaruso B, et al.; Coordinatore del Gruppo di Studio di Evidence Based Nephrology, Steering Committee. The Italian Society of Nephrology Guidelines (3rd Edition): principles and methods. *G Ital Nefrol* 2006; 23 (2): 173-81.

17. McMahon L; Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Biochemical haemoglobin Targets. Haemoglobin. Nephrology (Carlton) 2008; 13 (Suppl. 2): S44-56.
18. Renal Association. Treatment of adults and children with renal failure: standards and audit measures. 3rd Edition. London: Royal College of Physicians of London and the Renal Association, 2002.
19. The fourth edition of the Renal Association Clinical Practice Guidelines. London: Royal College of Physicians of London and the Renal Association, 2007 Available at: <http://www.renal.org/pages/pages/guidelines/current.php> (website visited on the 07th of July, 2009).
20. Toffelmire EB, Barrett BJ, Fenton SS, et al. Canadian Society of Nephrology Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines for the Management of Anemia Coexistent with Chronic Renal Failure. J Am Soc Nephrol 1999; 10: S287-321.
21. Canadian Society of Nephrolog. Clinical Practice Guidelines for the Management of Anemia Associated with Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2008; 74: S110: S1-S24.
22. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Anaemia management in chronic kidney disease: national clinical guideline for management in adults and children. London: Royal College of Physicians, 2006.
23. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. Kidney Int 2004; 66: 1310-4.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2008; 72 (109): S1-99.
25. Locatelli F, Nissenson AR, Barrett BJ, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2008; 74 (10): 1237-40. Epub 2008 Jul 2.
26. Mix TC, Brenner RM, Cooper ME, et al. Rationale-Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. Am Heart J 2005; 149 (3): 408-13.
27. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Nephrol Dial Transplant 2009; 24 (2): 348-54. Epub 2008 Nov 26.
28. 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 (9): 584-90.
29. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al.; DRIVE Study Group. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. J Am Soc Nephrol 2007; 18 (3): 975-84. Epub 2007 Jan 31.
30. The CARI Guidelines - Caring for Australasians with Renal Impairment Biochemical and haematological targets (April 2006). Available at: http://www.cari.org.au/dialysis_bht_published.php (website visited on the 17th of July, 2009).