

Linee Guida per il trattamento dell'anemia nell'insufficienza renale

D. Brancaccio, C. Canavese, S. Carozzi, B. Cianciaruso, G. Panzetta, A. Piccoli

Coordinatori: *G. Triolo, S. Di Giulio*

Revisori: *A. Albertazzi, P. Altieri, M. Biagini, M. Buemi, G. Cancarini, S. De Marchi, A. Giangrande, P. Gilli, Q. Maggiore, R. Maiorca, G. Maschio, N. Di Paolo, A. Procaccini Deni, C. Spinelli, E. Valvo, G. Verzetti, P. Zucchelli*

Sezioni

1. Valutazione dell'anemia
2. Obiettivo di correzione dell'anemia uremica
3. Utilizzo del ferro
4. Somministrazione di Epoetina
5. Inadeguata risposta all'Epoetina
6. Effetti collaterali della terapia con Epoetina

Appendice

1. Compartimenti e metabolismo del ferro

Legenda

Gli standard e le raccomandazioni:

A indicano una solida evidenza scientifica (un trial controllato randomizzato o meta-analisi di trial)

B si basano su studi clinici ben condotti ma non randomizzati

C si basano solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi che riportano in maniera descrittiva esperienze cliniche

Sezione 1. Valutazione dell'anemia

1.1 Definizione operativa di anemia nel paziente con insufficienza renale cronica (IRC)

Lo stato anemico è definito in base ai livelli di emoglobina (Hb). La concentrazione di Hb viene ottenuta dai laboratori per misura diretta secondo uno standard internazionale. L'ematocrito (Ht) è una misura indiretta; nella valutazione dell'anemia negli USA, spesso viene calcolato dalla concentrazione di Hb ($Ht\% = 3 \times Hb \text{ g/dl}$). Viene definita anemia la riduzione del 20% della concentrazione media normale di Hb per età e sesso, ovvero quando $Hb < 11 \text{ g/dl}$ nei due sessi prima della pubertà e nelle donne in età fertile e $Hb < 12 \text{ g/dl}$ nei maschi adulti e nelle donne in menopausa (1).

1.2 Quando iniziare la valutazione dell'anemia

Il livello di IRC al quale i pazienti diventano anemici è molto variabile, ma frequentemente si osserva per valori di VFG $< 25\text{-}30 \text{ ml/min}$ (VFG misurata o calcolata con la formula di Cockcroft-Gault) corrispondenti, nell'adulto di taglia media, a valori di creatininemia $> 2\text{-}3 \text{ mg/dl}$. In alcuni pazienti diabetici l'anemia può comparire più precocemente (VFG $< 45 \text{ ml/min}$). Allo scopo di valutare gli indici ematologici secondo uno standard accettabile, deve essere utilizzato un contatore automatico delle cellule (2, 3).

Nei pazienti in emodialisi il prelievo va eseguito prima della seduta.

Raccomandazione (B)

La valutazione sistematica dell'anemia deve essere iniziata nei pazienti con IRC quando $Hb < 11 \text{ g/dl}$ nei due sessi prima della pubertà e nelle donne in età fertile, e quando $Hb < 12 \text{ g/dl}$ nei maschi adulti e nelle donne in menopausa (1)

1.3 Come valutare l'anemia

Le caratteristiche degli eritrociti, la conta reticolocitaria e i parametri di metabolismo del ferro sono utili per evidenziare stati anemici che non dipendono dal deficit di eritropoietina (4). L'anemia che si associa a IRC è generalmente normocromica e normocitica. La microcitosi può indicare deficit di ferro, accumulo di alluminio, emoglobinopatie. La macrocitosi può indicare deficit di folati o di vitamina B12, eccesso di ferro, e anche terapia con Epoetina (immissione in circolo di eritrociti immaturi e più grandi) (3). Una conta reticolocitaria elevata (corretta per il grado di anemia) può indicare un'attività emolitica (sindrome emolitica uremica). Conte leucocitarie o piastriniche anormali possono riflettere un disturbo delle altre linee midollari oltre all'eritroide (patologia neoplastica, vasculiti).

Raccomandazione (B)

Indagini di base, prima dell'inizio della terapia con Epoetina:

Hb

Indici eritrocitari, conta dei reticolociti

metabolismo del ferro (vedi raccomandazioni 3.2 e 3.3)

proteina C reattiva (PCR)

Indagini complementari per una valutazione completa:

Dosaggio sierico della vitamina B12, concentrazioni intraeritrocitarie dei folati

Conta leucocitaria e piastrinica

Test per emolisi (aptoglobina, LDH, bilirubina, test di Coombs)

Elettroforesi sierica e urinaria (quando possibile)

Ricerca di sangue occulto nelle feci

PTH, alluminiemia

Mielogramma (casi particolari)

1.4 Diagnosi di anemia secondaria a insufficienza renale cronica

Nei pazienti con anemia senza IRC i valori di eritropoietina sono generalmente elevati per compenso. Nei pazienti con IRC e anemia normocromica-normocitica i livelli sierici di eritropoietina, pur oscillando frequentemente entro l'intervallo normale, non rappresentano uno stimolo adeguato per una sintesi sufficiente di Hb. Pertanto il dosaggio dell'ormone in questi pazienti non offre utili elementi di guida nella terapia con Epoetina (5). Quando in un paziente con IRC (anche di grado lieve) siano state escluse altre cause di anemia, reversibile o meno, il trattamento con Epoetina consente la correzione dell'anemia nella maggior parte dei pazienti (è il fattore etiologico determinante).

In assenza di altre cause di anemia al di fuori dello stato di IRC in pazienti con creatininemia > 2 mg/dl, il deficit di eritropoietina rappresenta il fattore eziologico più verosimile. Il dosaggio dei livelli sierici di eritropoietina non è utile.

Sezione 2. Obiettivo di correzione dell'anemia uremica

In numerosi studi la correzione parziale dell'anemia, ottenuta con Epoetina, si accompagna a migliore tolleranza all'esercizio fisico (6-9), miglioramento delle funzioni cerebrali (10, 11), miglioramento della funzione cardiaca (12, 13), migliore qualità di vita (14), migliore attività sessuale (15), ridotta ospedalizzazione (16-18), ridotta mortalità (16-18).

Questi ultimi due punti meritano un commento, in quanto hanno portato all'identificazione del valore di Hb = 10-11 g/dl (Ht = 30-33%) al di sotto del quale, in 50.000-70.000 pazienti emodializzati statunitensi, il rischio relativo di morte nell'anno seguente aumentava dal 19% (per valori di Hb = 9-10 g/dl, Ht = 27-30%) al 49% (per Hb < 9 g/dl, Ht < 27%). In parallelo, l'ospedalizzazione diventava più frequente e più prolungata (16, 17). Una maggior correzione dell'anemia, mantenendo Hb = 11-12 g/dl (Ht = 33-36%), riduceva il rischio relativo di morte (- 8%) ed il ricorso all'ospedalizzazione (16-18).

In futuro la correzione ottimale potrebbe essere differenziata per gruppi di comorbilità all'interno della popolazione dei pazienti con IRC in terapia conservativa e sostitutiva. Il vantaggio della correzione completa dell'anemia uremica (obiettivo razionale della terapia di uno stato anemico), non ha ancora trovato supporto concorde in letteratura perché gli studi clinici hanno valutato aspetti differenti (parametri clinici, morbilità, mortalità), spesso con definizioni differenti degli esiti, su popolazioni selezionate. La qualità di vita è risultata costantemente migliorata in seguito a correzione completa dell'anemia (19). In emodialisi, nei cardiopatici ad elevata comorbilità (pazienti selezionati per insufficienza cardiaca congestizia o coronaropatia, per il 50% diabetici), la correzione completa dell'anemia (Hb = 14 g/dl, Ht = 42%) non modificava in maniera significativa la mortalità nell'arco di due anni rispetto al gruppo di cardiopatici con correzione parziale

dell'anemia (Hb = 10 g/dl, Ht = 30%), anche se, all'interno dei due gruppi, la mortalità si riduceva al crescere dell'Ht (20). Lo studio veniva interrotto prima del termine, lasciando ancora irrisolti i dubbi interpretativi derivati da risultati di segno opposto e da una raccolta dati non completata.

Pertanto, anche se non è stato ancora stabilito in maniera metodologicamente ineccepibile quale sia il livello di Hb ottimale nelle varie fasi di IRC, in terapia conservativa e sostitutiva, la letteratura consente di indicare come obiettivo ragionevole (associato a maggiori vantaggi rispetto ai rischi e ai costi) l'intervallo Hb = 11-12 g/dl (Ht = 33-36%), così come raccomandato dal documento DOQI (21), e che sembra prudente, sulla base delle conoscenze attuali, non superare.

Raccomandazione (B)

Viene considerata ottimale la correzione dell'anemia secondaria a IRC mantenendo i valori di Hb nell'intervallo 11-12 g/dl (Ht = 33-36%)

Sezione 3. Utilizzo del ferro

Il ferro è essenziale per la sintesi di Hb. La carenza di ferro è il principale fattore limitante l'efficacia dell'Epoetina (22). In corso di terapia con Epoetina, virtualmente in tutti i soggetti trattati, anche senza IRC, e in oltre 90% dei pazienti in dialisi sono evidenti i segni di sideropenia (23). La supplementazione di ferro migliora sensibilmente l'eritropoiesi, a parità di posologia di Epoetina, ovvero può ridurre del 41% il fabbisogno di Epoetina, a parità di sintesi di Hb (24-27, 30, 40, 41).

Il fabbisogno di ferro è la somma del ferro richiesto per la sintesi di Hb di tutti i globuli rossi prodotti giornalmente dal midollo e della quantità necessaria per compensare le perdite. Il bilancio nell'adulto normale (pareggio fra entrate e uscite) è intorno a 1 mg/die.

3.1 Fabbisogno di ferro nei pazienti con IRC

Un bilancio negativo è molto frequente nei pazienti in emodialisi a causa del ridotto introito alimentare, delle perdite aumentate (apparato gastroenterico e trattamento extracorporeo) e dei reiterati prelievi (28). Il fabbisogno può essere stimato in modo approssimato come nell'esempio: volendo aumentare i valori di Hb da 8 a 11 g/dl in 3 mesi, si può calcolare:

Ferro richiesto = 150 mg x (Hb voluta - Hb attuale) = 150 mg x 3 = 450 mg
ovvero 450 mg di ferro in 90 giorni = 5 mg/die

Aggiungendo le perdite, si arriva ad un fabbisogno di circa 10 mg/die (nota 2.1)

Nella fase di induzione della terapia con epoetina, per ogni aumento atteso di 1 g/dl di Hb sono necessari 150 mg di ferro. Nella fase di mantenimento della terapia con Epoetina il fabbisogno può essere minore (riutilizzo del ferro dei globuli rossi).

Nell'uremico le perdite gastroenteriche sono di 1-2 mg/die.

Nei trattamenti extracorporei si possono calcolare ulteriori perdite di 2-3 mg/die.

3.2 Valutazione dello stato del ferro

I parametri dello stato marziale sono il ferro circolante (sideremia), il trasportatore ematico (transferrina) e il deposito (ferritina circolante).

Sia la sideremia che la transferrina possono dare informazioni singolarmente, ma è più utile il loro rapporto, espresso come % di transferrina saturata (TSAT), che corrisponde alla quota di siti della transferrina effettivamente legati al ferro (29, 30).

I limiti di questi e di altri parametri (% eritrociti ipocromici, recettori transferrinici, zinco-protoporfirina) nel definire accuratamente la disponibilità del ferro sono discussi in Appendice (31-39) (nota 2.2).

Lo stato del ferro deve essere valutato con la TSAT e la ferritinemia. Ulteriori utili informazioni sulla disponibilità marziale a livello del midollo possono essere fornite dalla % di eritrociti ipocromici

3.3 Carenza assoluta, carenza funzionale e sovraccarico di ferro

Definizioni operative: Carenza assoluta = deplezione di ferro in tutti i distretti, con tre livelli di gravità: prelatente, latente (senza anemia) e manifesta (anemia sideropenica microcitica: TSAT <15%, ferritina <12 g/L). Carenza funzionale

= carenza di ferro nelle sedi di utilizzo, mentre i depositi possono contenerne quantità normali o anche elevate. In queste condizioni l'anemia si associa a TSAT < 20%, ferritina > 400 g/L, ed eritrociti ipocromici >10%. **Sovraccarico**= reale accumulo di ferro in tutti i settori di distribuzione. Non vi è anemia (Hb normale), TSAT> 45% e ferritina > 400 g/L (35, 39).

Non esiste unanime consenso sui valori ideali dei parametri di stato del ferro nei pazienti uremici in terapia con Epoetina. Vi è accordo sulla necessità di mantenere livelli più elevati rispetto allo stato di sideropenia manifesta (TSAT < 15%, ferritina <12 g/L). Un ulteriore arricchimento del pool del ferro (fino a TSAT 30-40% e ferritina di 300-400 g/L) migliora l'eritropoiesi a parità di dosi di Epoetina. Tuttavia, nelle condizioni di carenza funzionale non c'è indicazione ad aumentare la supplementazione di ferro, che porterebbe ad accumuli extra-midollari potenzialmente pericolosi. Nonostante esistano studi clinici con livelli di ferritina fino a 1000 g/L, le segnalazioni di difetti funzionali dei leucociti, una maggiore incidenza di infezioni e forse anche un aumentato rischio di neoplasie con livelli di ferritina > 650 g/L suggeriscono prudenza (opinione).

Raccomandazione (C)

Iniziare la terapia con Epoetina dopo che TSAT > 20% e ferritina > 100 g/L.

Prima di considerare un paziente resistente alla terapia con Epoetina dovrebbero essere raggiunti livelli di TSAT = 30-40% e di ferritina = 300-400 g/L.

Non dovrebbero essere stabilmente superate TSAT > 50% e ferritina > 500 g/L.

3.4 Monitorizzazione delle riserve

Raggiungere una condizione di equilibrio può non essere facile, perché diverse variabili possono condizionare il risultato finale delle terapie adottate (perdite, cateresi, introito alimentare, risposta midollare, stati flogistici, attività delle paratiroidi, ecc). TSAT e ferritina possono modificarsi non consensualmente, con un continuo aumento della ferritina in presenza di TSAT persistentemente bassa o comunque non ottimale (stato indicativo di carenza funzionale). Un quadro di sovraccarico reale è documentato dall'aumento parallelo di entrambi i parametri oltre i limiti raccomandati (nota 2.3). Nella monitorizzazione occorre tenere conto del fatto che i valori ematici di controllo effettuati a breve distanza da somministrazioni endovenose di ferro possono riflettere ancora l'effetto acuto della terapia marziale.

Raccomandazione (C)

Determinare TSAT e ferritina e, se possibile la % degli eritrociti ipocromici ogni mese nella fase di induzione della terapia con Epoetina ed ogni 3 mesi nella fase di mantenimento (C).

Sospendere la terapia marziale endovena 2 settimane prima dei controlli ematici.

Controllare lo stato marziale a tempi costanti dalla ultima somministrazione di ferro endovenoso (C).

3.5 Modalità di supplementazione del ferro

3.5.a Terapia marziale per via orale: La supplementazione per via orale è risultata insufficiente in dialisi extracorporea e nelle fasi di induzione della terapia con Epoetina. Un tentativo con terapia marziale per via orale è giustificato nei pazienti in terapia conservativa, in dialisi peritoneale e durante la fase di mantenimento della terapia con Epoetina nei pazienti in emodialisi. Il fabbisogno *per os* di ferro elemento è di 200 mg/die (10% del ferro ingerito viene assorbito, e solo circa il 75% del ferro che arriva al midollo viene utilizzato per l'eritropoiesi). Il principale limite alla terapia orale è la scarsa tolleranza (tossicità gastroenterica con dolori gastrointestinali, nausea, vomito, diarrea) che determina ridotta aderenza alla prescrizione e sospensione spontanea della terapia in almeno 30% dei pazienti. In generale i sali ferrosi sono meglio assorbiti ma hanno maggiori effetti collaterali; i sali o complessi con ferro trivalente sono meno assorbiti ma meglio tollerati (Appendice, Tabella II).

Raccomandazione (B)

Somministrare almeno 200 mg/die di ferro elemento

assunzione 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti, sfasata di almeno 30 min da tè o caffè, chelanti del fosforo, antiacidi e gastroprotettori.

Non in formule protette a lenta dismissione.

3.5.b Terapia marziale per via endovenosa: in caso di mancata risposta dopo 2 mesi di terapia con Epoetina, e durante la fase di induzione con Epoetina in tutti i pazienti che non siano in condizioni di sovraccarico marziale, è indicata la supplementazione di ferro per via endovenosa.

In generale, più la molecola è piccola e lineare ed il legame è di tipo ionico (es. gluconato, PM = 446 D) più facile e rapida è l'idrolisi e quindi la potenziale tossicità da sovrassaturazione della transferrina. Pertanto la dose infusa ad ogni somministrazione non dovrebbe superare 60 mg, o meno se i livelli di transferrina sono particolarmente bassi. Dosi più elevate (fino a 100/dose) possono essere impiegate utilizzando composti a più elevato peso molecolare (saccarato) nei quali la dismissione è più lenta e minore il rischio di sovrassaturazione della transferrina (Appendice: nota 2.4, Tabella III).

Raccomandazione (C)

Somministrare 150 mg/settimana nella fase di induzione della terapia con Epoetina

Somministrare 50-60 mg/settimana nelle fasi di mantenimento

Non superare 40-60 mg/dose con prodotti a base di sali a basso peso molecolare

Diluire il prodotto in fisiologica ottenendo una concentrazione finale < 1 mg/ml

Sezione 4. Somministrazione di Epoetina

Raccomandazione (C)

Somministrare Epoetina alfa o beta ai pazienti con anemia secondaria a IRC in terapia conservativa o sostitutiva, adeguando posologia, via e ritmo di somministrazione all'effetto eritropoietico individuale, al fine di mantenere nel lungo termine la concentrazione di Hb prossima all'obiettivo Hb = 11-12 g/dl.

La posologia standard è efficace nel mantenimento dell'obiettivo Hb 11-12 g/dl nel 90-95% dei pazienti con anemia da IRC (21,43-47). I bambini con meno di 5 anni possono richiedere dosi maggiori, espresse per kg di peso corporeo. La posologia standard è valida in presenza di riserve ottimali di ferro sia in induzione che nel mantenimento. La terapia può essere sospesa temporaneamente nei pazienti che richiedano posologie inferiori a 1.000 U/settimana. Pazienti che rimangono anemici con posologie superiori a 30.000 U/settimana (400-600 U/kg/settimana per taglie medie di 50-70 kg) possono essere considerati di fatto (statisticamente e operativamente) resistenti, pur non essendo ancora stata identificata una soglia di resistenza del midollo uremico. In altre anemie sensibili all'Epoetina (es. anemia neoplastica) viene indicata una soglia di resistenza più elevata (2-3 volte). In ogni paziente la posologia necessaria per la correzione iniziale dell'anemia (fase di induzione) è maggiore della posologia necessaria per mantenere l'obiettivo (fase di mantenimento). La curva dose - risposta (U/kg/settimana vs. % pazienti con Hb = 11-12 g/dl) nella fase di induzione è traslata a destra di circa 100 U/kg/settimana rispetto alla curva della fase di mantenimento (lo stesso risultato richiede un aumento di posologia di 100 U/kg) (43,45-47). In induzione, la correzione di un'anemia grave (Hb < 8 g/dl) o moderata (Hb 8-10 g/dl) richiede una posologia cumulativa maggiore rispetto all'anemia lieve (Hb 10-11 g/dl). La durata media della fase di induzione è di 4-8 settimane (1-2 mesi) per raggiungere l'obiettivo Hb 11-12 g/dl a partire da un'anemia moderata, e di 8-16 settimane (2-4 mesi) se l'anemia di partenza è grave.

La posologia è individuale sia in induzione che nel mantenimento, e non esistono parametri clinici o bioumorali di previsione della posologia. L'espressione della posologia per peso corporeo nell'adulto è una convenzione utilizzata in letteratura per la sintesi dei dati, non ha valore clinico e può risultare fuorviante. Nella pratica clinica la posologia di Epoetina deve essere regolata sull'obiettivo di Hb indipendentemente dal peso corporeo.

4.1 Posologia

Raccomandazione (B)

La posologia standard di Epoetina è variabile nell'intervallo 1.000-30.000 U alla settimana (25-400 U/kg per taglie di 50-70 kg).

Le stesse posologie in U/kg di peso sono valide nel bambino.

Posologie superiori definiscono uno stato di resistenza alla posologia standard o una patogenesi mista dell'anemia (anemia non solo da IRC). Posologie inferiori sono probabilmente inefficaci.

La curva dose-risposta nella fase di induzione richiede un incremento di posologia fino al 100% rispetto alla curva della fase di mantenimento.

4.2 Verifica dell'obiettivo

Verifiche più frequenti sono necessarie in corso di anemizzazione acuta o di stati flogisitici acuti o cronici. L'eventuale poliglobulia iatrogena non richiede verifiche più frequenti.

Nei pazienti con dose/risposta stabile (variazioni mensili di Hb 0.5 g/dl) sono sufficienti verifiche meno frequenti (ogni 2-3 mesi).

Raccomandazione (C)

Verificare la concentrazione di Hb ogni due settimane in induzione e ogni mese nel mantenimento.

4.3 Titolazione della dose di Epoetina

Somministrando ad adulti di 50-80 kg la posologia media settimanale di 80-120 U/kg (100 U/kg, ovvero 4.000-10.000 U) per via sc o 120-180 U/kg (150 U/kg, ovvero 6.000-14.000 U) per via ev, la sintesi attesa di Hb è di 0.2-0.5 g/dl per settimana. L'obiettivo Hb 11-12 g/dl, una volta raggiunto, può essere mantenuto nel 90% dei pazienti in emodialisi con posologie settimanali fino a 200-250 U/kg per via sc e fino a 275-300 U/kg per via ev.

Data l'inerzia delle variazioni di Hb dopo somministrazione di Epoetina, la velocità di risposta eritropoietica viene valutata su base mensile (4 settimane). Dopo ogni variazione di posologia viene considerata risposta media ottimale e sicura l'aumento di Hb di 0.5 g/dl/settimana (2 g/dl/mese) (21). La posologia va aumentata del 50% se dopo 4 settimane di terapia si registra un aumento di Hb inferiore a 1 g/dl. La posologia va ridotta del 25% se dopo 4 settimane di terapia si registra un aumento di Hb > 2.5 g/dl, oppure si supera l'obiettivo di 12 g/dl. La posologia va ridotta del 75% se dopo 2 settimane di terapia si registra un aumento di Hb > 2.5 g/dl, oppure si supera l'obiettivo di 12 g/dl. In seguito a sospensione della terapia la riduzione attesa di Hb è mediamente di 0.5 g/dl per settimana.

Opzioni per la titolazione della posologia:

1. *Titolazione su scala discreta o continua.* Ad eccezione della somministrazione a gruppi di pazienti dal personale sanitario, è più semplice e preferibile la titolazione su scala discreta (per contenuto di fiala, flacone, siringa, e loro somme) rispetto alla titolazione continua in U/kg (21). In Italia la scala della titolazione discreta è di 1.000, 2.000, 3.000, 4.000 e 10.000 U di Epoetina alfa, e 1.000, 2.000, 5.000 e 10.000 U di Epoetina beta.

2. *Titolazione a dose o a frequenza variabile.* La titolazione della posologia (espressa su scala discreta o continua), può essere ottenuta variando la dose per iniezione mantenendo fisso il ritmo (da 1 a 7 volte per settimana), oppure variando la frequenza della somministrazione di una stessa quantità. La titolazione a dose variabile è preferibile nella somministrazione per via ev, mentre la titolazione a frequenza variabile è preferibile nella somministrazione sc, ove l'assorbimento è lento (21,47-50). Prendendo come riferimento base il ritmo monosettimanale, la stessa dose di Epoetina può essere somministrata ogni 10 giorni (riduzione del 33%), ogni 2 settimane (riduzione del 50%), ogni 3 settimane (riduzione del 67%), e in una minoranza di pazienti ogni 4 settimane (riduzione del 75%). Il processo a ritroso consente il riallineamento all'obiettivo in caso di anemizzazione.

Raccomandazione (B)

Adegua la posologia di Epoetina alla sintesi individuale di Hb

4.4 Inizio della terapia con Epoetina

L'obiettivo della terapia precoce è la prevenzione della patologia da anemia, in particolare la patologia cardiaca, che è irreversibile o parzialmente reversibile (12,17,21,51). Non è nota la durata dell'anemia necessaria o sufficiente per indurre patologia cardiaca. La vita media delle emazie in IRC è di circa 2-4 mesi. Nel paziente con anemia secondaria a IRC e persistente (2-4 mesi, dopo esclusione o correzione di altre cause di anemia) la correzione dell'anemia è possibile solo con somministrazione di Epoetina. Si è già sottolineato che la soglia per il trattamento dell'anemia è il limite inferiore normale di Hb per sesso (raccomandazione 1.2), soglia che richiede la posologia minima di Epoetina perché viene evitata la fase di induzione. L'unica eccezione alla soglia di 11-12 g/dl è rappresentata dall'anemia falciforme, ove la correzione dell'anemia oltre 9 g/dl comporta un aggravamento delle crisi emolitiche.

Raccomandazione e Standard (C)

Iniziare la terapia in qualsiasi fase di IRC dopo 2-4 mesi di anemia progressiva o persistente, dopo aver escluso altre cause di anemia.

4.5 Via di somministrazione

Le vie di somministrazione intermittente ev e sc consentono di raggiungere e mantenere gli stessi risultati nella maggior parte dei pazienti (21, 43-52). Per l'attivazione della serie rossa del midollo è sufficiente una stimolazione intermittente sopraliminare con Epoetina alfa o beta, con soglia midollare variabile da 30 a 300 mU/ml di Epoetina (43). La via sc consente un risparmio medio del 30% di Epoetina nella metà dei pazienti (con obiettivo di Hb a 10-12 g/dl nell'arco di qualche mese). In una minoranza di pazienti (20-30%) la via ev consente un maggior risparmio di sostanza rispetto alla via sc (43).

La somministrazione sc con titolazione a frequenza variabile presenta vantaggi di semplicità e risparmio nei pazienti che praticano l'autosomministrazione (pazienti con IRC in terapia conservativa o in dialisi peritoneale). Nei pazienti in emodialisi che possono ricevere l'Epoetina alla fine della seduta, e nei quali non sia stato dimostrato un minor consumo di Epoetina per via sc, non è giustificata la conversione da ev a sc (21). La somministrazione sc ad alta frequenza (2-7 volte per settimana) dovrebbe essere giustificata dalla controprova nel singolo paziente (consumo maggiore con la somministrazione a bassa frequenza). Nei pazienti che richiedono posologie elevate per via sc è opportuno escludere anomalie di assorbimento con la controprova per via ev. Non sono disponibili confronti fra le due vie nel lungo termine (anni).

La via intraperitoneale richiede posologie maggiori rispetto alle vie ev e sc.

In ogni caso deve essere valutata anche la preferenza del paziente.

Raccomandazione (A)

Somministrare l'Epoetina per via sottocutanea o endovenosa.

Sezione 5 - Inadeguata risposta all'Epoetina

L'inadeguata risposta all'Epoetina dipende dalla tipologia del paziente uremico, in particolare da condizioni di comorbidità (51-54). Pertanto in uno stesso Centro, a fronte di uno stesso obiettivo di correzione dell'anemia e delle stesse modalità di somministrazione di Epoetina e di Fe, la frequenza di pazienti con risposta inadeguata può variare nel tempo.

Non è ben definito il confine fra inadeguata risposta (risposta ottenuta con aumento della posologia di Epoetina) e resistenza alla terapia. Convenzionalmente si definisce uno stato di resistenza all'Epoetina quando l'obiettivo di correzione dell'anemia non venga ottenuto somministrando la posologia di Epoetina efficace nella maggior parte dei pazienti con la stessa forma di anemia (posologia standard). La soglia di resistenza alla terapia dipende dal livello di Hb fissato come obiettivo e dalla percentuale desiderata di copertura dell'obiettivo (% di pazienti che raggiungono e mantengono l'obiettivo) (raccomandazione 4.1).

Secondo questi criteri in passato veniva considerato resistente circa il 5% della popolazione dialitica. La valutazione è complessa perché nei pazienti che rispondono, lo stesso obiettivo di Hb può essere ottenuto con dosaggi molto variabili (da 30 a 300 U/kg/settimana). Quindi, oltre a fattori potenzialmente rimovibili, che caratterizzano una inadeguata risposta o una temporanea resistenza, deve essere ipotizzata una diversa sensibilità individuale. Un'inadeguata risposta all'Epoetina può essere dovuta a condizioni acute e condizioni croniche.

5.1 Condizioni acute di inadeguata risposta all'Epoetina

La riduzione relativamente rapida della massa eritrocitaria in assenza di variazioni della dose di Epoetina somministrata può seguire emorragie, malnutrizione, alterazioni metaboliche tissutali da alterata perfusione, infezioni, stati flogistici.

Raccomandazione (C)

La somministrazione di Epoetina non deve essere sospesa durante eventi acuti anemizzanti. In previsione di eventi anemizzanti gravi e prolungati, aumentare la posologia di Epoetina del 30%.

5.2 Condizioni croniche di inadeguata risposta all'Eritropoietina

La causa più comune è la carenza marziale, che va esclusa o risolta per prima. Successivamente vanno escluse, ricercate, identificate e, se possibile, trattate altre cause.

- Carenza funzionale di ferro
- Malattie infiammatorie: LES, artrite reumatoide, sclerodermia, amiloidosi, sarcoidosi, morbo di Crohn
- Infezioni: accesso vascolare, peritoniti in CAPD, broncopneumopatie, diverticolosi intestinale, TBC, endocardite, AIDS, ulcere degli arti inferiori in diabetici e vasculopatici

- Vasculiti: poliarteriti, vasculiti renali, porpora di Schoenlein-Henoch
- Neoplasie solide attive, emopatie sistemiche (mieloma)
- Rigetto di trapianto
- Malnutrizione, carenze vitaminiche (vitamina B12, acido folico)
- Dialisi inadeguata
- Iperparatiroidismo e intossicazione da alluminio
- Perdite croniche di sangue
- Emolisi, emoglobinopatie (alfa e beta talassemia, anemia falciforme)

Neoplasie, infezioni e flogosi croniche agiscono con produzione e liberazione di citochine con attività inibitrice sull'eritropoiesi (55-57). Si associa spesso una carenza marziale funzionale (ferro sequestrato nel sistema reticolo-endoteliale non disponibile per le cellule eritroidi del midollo). Si osservano livelli elevati di ferritina con riduzione della TSAT e aumento del fibrinogeno (58) e della PCR (59). Un caso sempre più frequente è rappresentato dalle infezioni croniche nei portatori di cateteri a permanenza e di protesi vascolari.

Malnutrizione. Nei dializzati l'ipoalbuminemia è associata ad anemia, talora richiedendo dosi elevate di Epoetina. Tuttavia, quando l'albuminemia è inversamente correlata con la PCR, è possibile che l'ipoalbuminemia dipenda dalla inibizione della produzione epatica piuttosto che da uno stato di malnutrizione, condizione peraltro ricorrente nei pazienti con malattie infiammatorie croniche.

Folati e vitamina B12 sono essenziali per una sintesi ottimale dell'emoglobina. Non vi sono dimostrazioni che la terapia con Epoetina richieda supplementi di queste vitamine. Pazienti malnutriti possono presentare carenza di folati. La macrocitosi deve essere valutata con attenzione, perché si può osservare dopo Epoetina (grossi reticolociti immaturi in circolo) e nel sovraccarico di ferro (60).

La dialisi inadeguata può ridurre la proliferazione midollare eritroide e la sopravvivenza delle emazie in circolo. È ancora controverso l'effetto provocato dai diversi trattamenti extracorporei nella risposta all'Epoetina (61).

L'iperparatiroidismo e l'intossicazione da alluminio sono condizioni indiscutibilmente associate con una resistenza all'azione dell'Epoetina nelle forme più gravi. Il PTH può agire sia inducendo osteite fibroso-cistica, che sostituisce elementi dell'eritron con tessuto fibroso, sia con una azione diretta di inibizione sulla sintesi di eritropoietina endogena. L'intossicazione da alluminio può rallentare la risposta all'Epoetina, eventualmente determinandone un aumentato fabbisogno, ma di per sé non è causa di resistenza. Non vi sono dati che dimostrino un effetto inibitorio significativo nel corso di queste condizioni di grado lieve o moderato (62-64).

Le **perdite croniche di sangue** determinano anche perdita di ferro.

Pazienti affetti da **talassemia alfa e beta** richiedono posologie maggiori di Epoetina (65,66).

L'anemia falciforme rappresenta un'eccezione in cui è preferibile mantenere un'anemia moderata (Hb < 9 g/dl) per non aggravare le crisi emolitiche.

Sono stati descritti casi molto gravi di resistenza all'Epoetina indotta da emolisi secondaria ad esposizione cronica alla formaldeide ed alla presenza di protesi valvolari cardiache.

Non vi sono dati a favore di trattamenti con carnitina e androgeni in grado di migliorare la risposta all'Epoetina in pazienti resistenti.

Raccomandazione (C)

Se si verifica resistenza all'Epoetina dopo esclusione delle condizioni acute e croniche di inadeguata risposta è raccomandabile una consulenza ematologica

L'anemia dei pazienti resistenti all'Epoetina deve essere trattata come in epoca pre-Epoetina

5.3 Trasfusioni di sangue nel paziente uremico

La necessità delle trasfusioni è diminuita dopo l'introduzione dell'Epoetina, ma le richieste sono ancora superiori alle aspettative di abbattimento. Il fabbisogno di sangue verrà ridotto progressivamente in seguito all'aumento dell'obiettivo di correzione dell'anemia (attualmente il valore medio di Hb in Italia è intorno a 10 g/dl, ovvero il 50% dei pazienti viene mantenuto con Hb < 10 g/dl). Le emotrasfusioni, secondo le norme per il buon uso del sangue, dovrebbero essere limitate ai soli casi di emorragia acuta e ai casi di mancata correzione dell'anemia cronica per resistenza all'Epoetina (67). Nei candidati al trapianto, è necessario adottare norme per ridurre il rischio di sensibilizzazione (ad es. emazie filtrate).

Raccomandazione (C)

Le trasfusioni nei pazienti con IRC sono giustificate:

nei pazienti con anemia acuta, grave e sintomatica

nei pazienti con resistenza all'Epoetina

Sezione 6 - Effetti collaterali della terapia con Epoetina

Gli effetti collaterali della terapia con Epoetina riportati nei primi studi clinici non sono stati successivamente dimostrati in modo chiaro e definitivo.

6.1 Progressione dell'insufficienza renale cronica

L'Epoetina viene utilizzata anche nei pazienti con IRC in terapia conservativa, soprattutto allo scopo di prevenire le complicanze cardiache che gravano successivamente sulla terapia sostitutiva (68). La temuta progressione dell'IRC, paventata da un unico vecchio studio sperimentale (nel ratto) non è stata osservata su un lungo periodo a fronte di una completa correzione dell'anemia con Epoetina (69). In numerosi studi clinici non è mai stata osservata accelerazione dell'IRC (70), e la correzione dell'anemia con Epoetina poteva ritardare la progressione dell'IRC, a condizione che la pressione arteriosa fosse ben controllata (71).

Raccomandazione (B)

La correzione dell'anemia con Epoetina non accelera la progressione dell'IRC
Correggere completamente eventuali aumenti della pressione arteriosa

6.2 Ipertensione

Circa il 23% dei pazienti con IRC in trattamento con Epoetina presenta la comparsa o un aumento della pressione arteriosa (ipotesi di aumentata reattività vascolare ed alle variazioni emodinamiche conseguenti all'aumento della massa eritrocitaria). L'aumento della pressione arteriosa associata ad Epoetina risponde allo stesso trattamento dell'ipertensione arteriosa nei pazienti in IRC non trattati con Epoetina.

Raccomandazione (B)

Controllare spesso la pressione arteriosa all'inizio del trattamento con Epoetina
Iniziare il trattamento o adeguare la posologia dei farmaci anti-ipertensivi
In caso di aumento della pressione arteriosa associata a correzione troppo rapida dell'anemia ridurre la dose di Epoetina
Interrompere il trattamento con Epoetina in caso di ipertensione refrattaria ad adeguato trattamento farmacologico o comparsa di encefalopatia ipertensiva

6.3 Convulsioni

Nel primo studio multicentrico sul trattamento con Epoetina in dialisi è stato riportato un aumento della frequenza di convulsioni nei primi tre mesi di terapia. Tuttavia, numerosi studi recenti hanno stimato un'incidenza di convulsioni del 3% nei trattati, contro il 5% nei pazienti non trattati con Epoetina. Il rischio di convulsioni peraltro potrebbe essere limitato ai pazienti che sviluppano encefalopatia ipertensiva.

Raccomandazione (B)

La somministrazione di Epoetina non è controindicata in presenza di storia clinica positiva per convulsioni
Non è necessaria una restrizione dell'attività fisica per prevenire la comparsa o l'aumento di frequenza di convulsioni nei pazienti trattati con Epoetina

6.4 Trombosi accesso vascolare

Nella maggior parte degli studi i pazienti di controllo non erano adeguati. In uno studio in cui è stata paragonata l'incidenza di trombosi dell'accesso vascolare tra pazienti trattati o meno con Epoetina, non vi era alcuna differenza. È stata riportata, invece, una maggiore incidenza di trombosi delle protesi sintetiche, ma lo studio conteneva elementi di distorsione delle stime. Inoltre, un recente studio prospettico controllato sugli effetti a lungo termine sulla stenosi della fistola artero-venosa, ha dimostrato che la terapia con Epoetina non aumenta il rischio di stenosi progressiva della fistola nativa (72).

Infine, in nessuno studio è stata dimostrata una correlazione tra livelli di Hb basale, grado di correzione dell'anemia o dose di Epoetina e trombosi dell'accesso vascolare. Tuttavia l'incidenza di trombosi degli accessi vascolari è risultata più elevata nei pazienti con normale Ht rispetto a quelli con Ht più basso.

Raccomandazione (B)

È prudente aumentare la sorveglianza dell'accesso vascolare, fistola artero-venosa o protesi sintetica, nei pazienti in emodialisi in trattamento con Epoetina, soprattutto nei casi a particolare rischio per esaurimento del patrimonio vascolare, ipotensione e disidratazione intradialitica molto elevata.

6.5 Dose di eparina

La correzione dell'anemia nei pazienti in dialisi migliora la funzione coagulativa. A parte qualche eccezione, negli studi clinici non è stato segnalato un maggiore fabbisogno di eparina durante la dialisi nei pazienti in terapia con Epoetina. Tuttavia il miglioramento dell'assetto coagulativo è soprattutto a carico della funzione piastrinica ed è stato anche dimostrato che in presenza di normali livelli di Ht si riduce l'efficacia dialitica (42).

Raccomandazione (B)

I pazienti emodializzati trattati con Epoetina non richiedono generalmente più eparina. Tuttavia è prudente non trascurare la valutazione di questo parametro

6.6 Ridotta adeguatezza dialitica

La correzione parziale dell'anemia con obiettivo di Hb = 11-12 g/dl, non comporta variazioni significative dei processi convettivi e diffusivi. L'urea, per la sua alta diffusibilità cellulare va incontro a rapido equilibrio tra plasma e cellule, e la sua clearance è solo modestamente influenzata dall'aumento dell'ematocrito. Aumenti di urea, K e P nei pazienti in dialisi in terapia con Epoetina, sono da attribuirsi ad aumentato introito nutrizionale piuttosto che a ridotta efficienza dialitica. La clearance dialitica di soluti di maggiori dimensioni o a prevalente localizzazione intracellulare può essere ridotta dopo correzione completa dell'anemia (Ht > 40%). A questi livelli tuttavia, anche la clearance delle piccole molecole può ridursi, come dimostrato dalla diminuzione del Kt/V nei pazienti con Ht normale rispetto a quelli con Ht inferiore (43)

Raccomandazione (B)

Adeguare la dose dialitica agli aumentati apporti alimentari che possono seguire la correzione dell'anemia o eventualmente alla riduzione dell'efficienza, se dovesse verificarsi, in presenza di Hb elevata.

6.7 Altri effetti

La somministrazione di Epoetina in pazienti emodializzati aumenta la produzione cellulare e il rilascio dei marcatori neoplastici CEA ed alfa-Fetoproteina aumentandone i livelli plasmatici (73).

Raccomandazione (C)

L'accuratezza diagnostica dei marcatori neoplastici CEA ed alfa-Fetoproteina può essere ridotta nei pazienti in emodialisi in trattamento con Epoetina.

Bibliografia

1. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, et al (eds). Appendix A. In Wintrobe's Clinical Hematology, 9th ed., Philadelphia, PA: Lea & Febiger 1993; p 2303.
2. Hutchinson F, Jones WJ. A cost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1997; 29: 651-7.
3. Schaefer RM, Schaefer L. The hypochromic red cell: a new parameter for monitoring of iron supplementation during rhEPO therapy. J Perinat Med 1995; 23: 83-8.
4. Hillman RS, Finch CA. Clinical approach - Anemia. In: Hillman RS, Finch CA, eds. Red Cell Manual 5th ed. Philadelphia, PA: Davis, 1985; p 24.
5. Lamperi S, Carozzi S. Erythropoiesis disorders in chronic renal failure. Nephron 1985; 39: 201-15.
6. Robertson HT, Haley NR, Guthrie M, et al. Recombinant erythropoietin improves exercise capacity in anemic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1990; 15: 325-32.
7. Braumann KM, Nonnast-Daniel B, Boning D, et al. Improved physical performance after treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. Nephron 1991; 58: 129-34.
8. Teehan B, Sigler MH, Brown JM, et al. Hematologic and physiologic studies during correction of anemia with recombinant human erythropoietin in predialysis patients. Transplant Proc 1989; 21: 63-6.

9. Guthrie M, Cardenas D, Escbach JW, et al. Effects of erythropoietin on strength and functional status of patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 1993; 39: 97-102.
10. Wolcott DL, Marsh JT, La Rue A, et al. Recombinant human erythropoietin treatment may improve quality of life and cognitive function in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 478-85.
11. Nissenson AR, Pickett JL, Theberge DC, et al. Brain function is better in hemodialysis patients when hematocrit is normalized with erythropoietin. *J Am Soc Nephrol* 1997; 7: 1459 (Abstract).
12. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61.
13. Cannella G, Poletti E, Delfino R, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialysed uremic patients on long term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1993; 44: 881-6.
14. Paganini EP. In search of an optimal hematocrit level in dialysis patients: rehabilitation and quality of life implications. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: S10-6.
15. Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. *JAMA* 1990; 263 (6): 825-30.
16. Madore F, Lowrie E, Brugnara C, et al. Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 (12): 1921-9.
17. Collins A, Ma J, Ebben J. Patient survival is associated with hematocrit level (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 190A.
18. Locatelli F, Conte F, Marcelli D. The impact of haematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity - the experience of the Lombardy Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1642-4.
19. Valderrabano F. Quality of life and haematocrit in haemodialysis patients. A prospective multicentre study. *Da Optimizing Anaemia Therapy in CRF, 2nd European Epoetin Symposium, Crete, Greece 1998; 17-19 April.*
20. 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.
21. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (Suppl): S192-240.
22. Fontanella A, Coronel F, Santos JL. Haeme biosynthesis in uremic patients on CAPD or hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 45: 220-3.
23. Baynes RD. Iron deficiency. In: Brock JH, Haliday JW, Pippard MJ, Powel LW eds. *Iron metabolism in health and disease*. London: Saunders 1994; pp 189-225
24. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: patophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-48.
25. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 319-33.
26. Sunder-Plassmann. Erythropoietin and iron. *Clin Nephrol* 1997; 47: 141-57.
27. Sakiewicz P, Paganini E. The use of iron in patients on chronic dialysis: mistakes and misconceptions. *J Nephrol* 1997; 11: 120-35.
28. Druecke TB, Barany P, Cazzola M, et al. Management of iron deficiency in renal anemia: guidelines for the optimal therapeutic approach in erythropoietin-treated patients. *Clin Nephrol* 1997; 48: 1-8.
29. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, et al. Laboratory tests of iron status: correlation or common sense? *Clin Chem* 1996; 42: 718-24.
30. Schaefer RM, Schaefer L. Iron monitoring and supplementation: how do we achieve the best results? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (S2): S9-12.
31. Cavill J, Macdougall IC, Schaefer RM, et al. How to diagnose and correct iron deficiency during r-huEpo therapy - a consensus report. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 246-50.
32. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, et al. Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. *Clin Chem* 1994; 40: 768-73.
33. Baldus M, Salopek S, Schliesser J, et al. Experience with zinc proporphyrin as a marker of endogenous iron availability in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 486-91.
34. Braun J, Hammerschmidt M, Schreiber M, et al. Is zinc protoporphyrin an indicator of iron-deficient erythropoiesis in maintenance haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 492-7.
35. Macdougall IC, Cavill I, Hulme B, et al. Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. *Br Med J* 1992; 304: 225-6.
36. Nissenson AR, Stobos J. Iron deficiency in patients with renal failure. *Kidney Int* 1999; 69: S18-21.
37. Punnonen K, Iryala K, Rajamak A. Iron-deficiency anemia is associated with high concentrations of transferrin receptors in serum. *Clin Chem* 1992; 40: 774-6.
38. Der-Cherng T, Huang TP, Chen-Tzen W. Mathematical approach for estimating iron needs in hemodialysis patients on erythropoietin therapy. *Am J Nephrol* 1997; 17: 158-64.
39. Ahluwalia N, Skikne BS, Savin V, et al. Markers of masked iron deficiency and effectiveness of Epo therapy in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 53-4.
40. Sepand JF, Jindal K, West M, Hirsch D. Economic appraisal of maintenance parenteral iron administration in treatment of anaemia in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 319-22.
41. Taylor JE, Peat N, Porter C, Morgan AG. Regular low-dose intravenous iron therapy improves response to erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1079-83.
42. Zanen AL, Adriaansen HJ, van Bommel EF, Posthuma R, Th de Jong GM. Oversaturation of transferrin after intravenous ferric gluconate (Ferrlecit(R)) in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (5): 820-4
43. Besarab A. Optimizing epoetin therapy in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *Am J Kidney Dis* 1993; 22 (suppl): S13-22.
44. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 578-83.
45. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989; 111: 992-1000.
46. Austrian multicenter study group of r-HuEPO in predialysis patients. *Nephron* 1992; 61: 399-403.
47. Nomoto Y, Kawaguchi Y, Kubota M, et al. A multicenter study with once a week or once every two weeks high dose subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1994; 14: 56-60.
48. Piccoli A, Puggia RM, Fusaro M, et al. A decision analysis comparing three dosage regimens of subcutaneous epoetin in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pharmacoeconomics* 1995; 7: 444-56.
49. Stevens ME, Summerfiel GP, Hall AA, et al. Cost benefits of low dose subcutaneous erythropoietin in patients with anemia of end stage renal disease. *Br Med J* 1992; 304: 474-7.
50. Thomas M, Saker BM, Thatcher GN, et al. Cost-effectiveness of weekly and fortnightly subcutaneous erythropoietin. *Lancet* 1990; 335: 1533-4.
51. Ismail N, Becker BN. An opportunity to intervene: erythropoietin for the treatment of anemia in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 14-7.
52. Muirhead N, Bargan J, Burgess E, et al. Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human Erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26 (suppl. 1): S1-24.
53. Valdebarrano F. Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 1996; 50: 1371-91.

54. Stivelman JC. Resistance to recombinant human erythropoietin therapy: a real clinic entity? *Semin Nephrol* 1989; 9 (suppl 2): S8-11.
55. Kuhn K, Nonnast-Daniel B, Grutzmacher P, et al. Analysis of initial resistance of erythropoiesis to treatment with recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol* 1988; 66: 94-103.
56. Roodman GD, Johnson RA, Clibon U. Tumor necrosis factor and anemia of chronic disease: Effects of chronic exposure to TNF on erythropoiesis *in vivo*. *Adv Exp Med Biol* 1989; 271: 185-96.
57. Panzetta G, Ianche M, Bianco F, et al. Ruolo delle malattie infiammatorie e infettive nella risposta all'Eritropoietina nei pazienti in dialisi. *Giorn It Nefrol* 1998; 15: 197-202.
58. Beguin J, Loo M, R'Zik S, et al. Early prediction of response of recombinant human erythropoietin in patients with the anemia of renal failure by serum transferrin receptor and fibrinogen. *Blood* 1993; 82: 2010-6.
59. Barany P, Divina Filho JC, Bergstrom J. High C-Reactive Protein is a strong predictor of resistance to Erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 565-8.
60. Klemm A, Sperschneider H, Lauterbach H, et al. Is folate and vitamin B12 supplementation necessary in chronic hemodialysis patients with EPO treatment? *Clin Nephrol* 1994; 42: 343-5.
61. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 420-5.
62. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993; 328: 171-5.
63. Grutzmacher P, Ehmer B, Limbach J, et al. Treatment with recombinant human erythropoietin in patients with aluminum overload and hyperparathyroidism. *Blood Purif* 1990; 8: 279-84.
64. Piccoli A, Andriani M, Mattiello G, et al. Serum Aluminium level in the Veneto chronic haemodialysis population: cross-sectional study on 1,026 patients. *Nephron* 1989; 51:482-90.
65. Tomson CR, Edmunds ME, Chambers K, et al. Effect of recombinant erythropoietin on erythropoiesis in homozygous sickle-cell anaemia and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 817-21.
66. Lai KN, Wong KC, Li PKT, et al. Use of recombinant erythropoietin in thalassemic patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 239-45.
67. Audet AM, Goodnough LT. Practice strategies for elective red blood transfusion. *Ann Intern Med* 1992; 16: 403-6.
68. Portoles J, Torralba A, Martin P, et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 541-8.
69. Bellizzi V, Sabbatini M, Fuiano G, et al. The impact of early normalization of hematocrit by erythropoietin on renal damage in remnant rats. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (9): 2210-5.
70. Albertazzi A, Di Liberato L, Daniele F, et al. Efficacy and tolerability of recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients: result of a multicenter study. *J Artif Organs* 1998; 21: 12-8.
71. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77: 176-85.
72. De Marchi S, Cecchin E, Falletti E, et al. Long-term effects of erythropoietin therapy on fistula stenosis and plasma concentrations of PDGF and MCP-1 in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1147-56.
73. Bellizzi V, De Nicola L, Ames P, et al. Fetal proteins and chronic treatment with low-dose erythropoietin. *J Lab Clin Med* 1997; 129: 193-9.

Appendice 1

Compartimenti e metabolismo del ferro

2.1 - Bilancio del ferro nei pazienti uremici in trattamento con Epoetina

La quantità totale di ferro contenuta nell'organismo umano è intorno a 4 g (adulto di 70 kg): 3 g nelle sedi funzionali dove viene utilizzato (principalmente Hb), 1 g nelle sedi di deposito (principalmente ferritina), 3-4 mg nella sede di trasporto (transferrina).

L'ingresso del ferro nell'organismo avviene a livello del duodeno e della prima parte del digiuno, dove il 10% del ferro contenuto negli alimenti (prevalentemente animali) viene assorbito. Diete ricche di ferro come quella americana (circa 15 mg/die) consentono un apporto giornaliero di 1-1.5 mg/die di ferro. È molto frequente un apporto alimentare insufficiente. Si calcolano più di 800 milioni di persone carenti di ferro, soprattutto neonati, bambini e adolescenti, donne in età fertile e in gravidanza. Condizioni ricorrenti di perdite aumentate sono: il ciclo mestruale (15-40 mg ogni ciclo normale, con un fabbisogno aumentato da 1 a 4-5 mg/die), stitichezza ematica gastro-enterica o in patologie genito-urinarie. Nei pazienti in dialisi, prima dell'Epoetina, era molto più frequente la condizione di sovraccarico marziale (emotrasfusioni e terapia parenterale con ferro). In terapia con Epoetina è più frequente la condizione di sideropenia (oltre il 90% dei pazienti uremici e tutti i soggetti non uremici in terapia con Epoetina, con la sola eccezione degli emosiderosici). Il bilancio negativo è dovuto al ridotto apporto alimentare (dieta incongrua e assorbimento non ottimale) e alle perdite aumentate dall'apparato gastroenterico (gastrite, farmaci, ecc) e allo stitichezza cronica connesso alle metodiche extracorporee e ai prelievi (fino a 3000-6000 mg/anno di ferro). Nei pazienti con IRC in terapia conservativa e in dialisi peritoneale il fabbisogno è minore perché manca la componente di perdita connessa alle tecniche extracorporee.

In un adulto di 70 kg, il volume ematico (= 8% del peso corporeo) è di 5-6 L. Ogni grammo di Hb contiene 3.4 mg di ferro. Se si progetta di aumentare Hb di 10 g/L (1 g/dl), l'aumento totale di Hb desiderato $10 \text{ g/L} \times 5.6 \text{ L} = 56 \text{ g}$. Occorrerà disporre di $56 \text{ g} \times 3.4 \text{ mg} = 190 \text{ mg}$ di ferro, valore teorico vicino a quello dimostrato dall'esperienza clinica (aumentare 1 g di Hb consuma 150 mg di ferro di deposito).

2.2 - Metodi di valutazione dello stato del ferro

Il ferro è trasportato nel sangue dalla transferrina (glicoproteina di PM 79.600 D) presente in concentrazioni di 180-400 mg/dl (donna) e 200-380 mg/dl (uomo). La apotransferrina (senza ferro) ha due siti disponibili per il legame con il ferro trivalente e può quindi trasformarsi in monoferrica o biferrica (satura). La sintesi di transferrina è autoregolata in rapporto allo stato marziale (aumentata nella sideropenia e ridotta in presenza di depositi aumentati), ma la sua concentrazione risente anche di altri fattori non correlati allo stato del

ferro: è ridotta negli stati flogistici, in corso di epatopatie, malnutrizione e sindrome nefrosica. Aumenta in terapia con contraccettivi orali.

La **sideremia** (valori normali 50-150 g/L) può avere un valore diagnostico in casi estremi, per es: valori molto bassi (< 50 g/L) o molto alti (una volta esclusa la presenza di citolisi epatica o di microemolisi in provetta (1 g di Hb contiene 3.4 mg di ferro)).

La **saturatione transferrinica (TSAT)**, cioè la % di siti della transferrina occupati dal ferro rispetto a quelli potenzialmente disponibili se le molecole fossero tutte saturate, fornisce informazioni superiori a quelle offerte dai due componenti della frazione. Ad esempio, lo "spazio" terapeutico per incrementare il ferro trasportato è ben diverso, con una stessa sideremia di 80 g/dl, se la transferrina è 180 mg/dl (saturazione intorno al 30%) o 400 mg/dl (saturazione intorno al 15 %).

Il metodo canonico per calcolare la saturazione transferrinica prevede la misura diretta della TIBC (Total Iron Binding Capacity) ottenuta con l'aggiunta di ferro in eccesso alla transferrina e la successiva rimozione della quota rimasta libera. Se la metodica non è disponibile, si può accettare, nella pratica clinica, la stima teorica di quanto ferro sarebbe legato se la transferrina fosse completamente saturata: **1 mg di transferrina, se completamente saturato, trasporta al massimo 1.41 g di Fe:**

TSAT % = Ferro (g/dl) / [Transferrina (mg/dl) x 1.41] x 100, oppure

TSAT % = [Ferro (g/dl) / Transferrina (mg/dl)] x 70.9

Il ferro circolante veicolato dalla transferrina si ricambia ogni 2 ore per cui il calcolo della saturazione transferrinica, nell'arco di uno stesso giorno, può variare del 17-70% (valori più alti al mattino). Disturbi nei processi di distribuzione e mobilità del ferro possono modificarne la presenza negli altri distretti indipendentemente dalla quantità veicolata nel sangue (indicata dalla TSAT).

La proteina deputata al deposito del ferro è la **ferritina** (PM > 440.000 D) prodotta virtualmente da tutte le cellule, ma soprattutto nei macrofagi di fegato e milza, e nel midollo osseo, può contenere fino a 4.500 atomi di ferro trivalente. È sintetizzata e secreta come apoferritina (cioè priva di ferro) dalle cellule del sistema reticolo-endoteliale nel sangue in dosi direttamente proporzionali al contenuto intracellulare di ferro: 10-120 g/L (bambini e donne in età fertile); 30-300 g/L (donne in menopausa e uomini). L'aumento in circolo per fattori indipendenti dallo stato marziale (stati flogistici, neoplasie, citolisi epatica, emolisi) ne limita l'utilità diagnostica. Inoltre, la concentrazione plasmatica non necessariamente è indicativa della presenza e disponibilità di ferro nel midollo.

Proprio per le riserve interpretative di questi test tradizionali, sono stati proposti altri metodi potenzialmente in grado di fornire ulteriori informazioni sulla disponibilità di ferro soprattutto a livello del midollo osseo:

La **percentuale di eritrociti ipocromici** (in condizioni fisiologiche <2.5%) è la quota di eritrociti con contenuto di Hb < 28 g/dl. Valori >10% sono indicativi di sideropenia nella sede dell'eritropoiesi. Il parametro è fornito da apparecchiature automatiche di emocromocitometria. Nei pazienti in dialisi con eritrociti ipocromici > 10%, una ulteriore supplementazione di ferro aumenta la resa eritropoietica, a parità di Epoetina. La soglia del 10% è senz'altro specifica, ma perde in sensibilità. Alcuni studi suggeriscono che un livello >6% possiede un maggior valore predittivo di fabbisogno marziale nei pazienti in dialisi.

Recettori solubili della transferrina, forma troncata dei recettori presenti sulla superficie cellulare di tutte le cellule che possono aver bisogno di ferro (80% nei precursori eritroidi) liberata in circolo e dosabile con metodi ELISA (valori normali 1-3 mg/L). La sideropenia stimola la sintesi del dimero cellulare e, quindi, secondariamente, aumenta il monomero circolante. È un test di valutazione precoce dello stato marziale delle cellule eritropoietiche, potenzialmente interessante, ma negli uremici i dati sono ancora troppo frammentari per poterne consentire una collocazione definitiva nell'iter diagnostico.

Zinco-protoporfirina eritrocitaria: in condizioni di carenza marziale lo zinco può sostituirsi al ferro dentro il gruppo prostetico EME nell'eritrocita. Si forma così zincoprotoporfirina, invece che ferroprotoporfirina (in condizioni normali, <40 micromol/mol EME). Ne limitano l'utilità l'interferenza di altri fattori in grado di aumentarne la produzione (stati flogistici, accumulo di piombo) e la dipendenza dalle condizioni midollari precedenti di alcuni mesi.

2.3 - Carenza funzionale del ferro

Il settore principalmente coinvolto è il deposito del ferro a causa di un disturbo funzionale, sostenuto da citochine proinfiammatorie, che aumenta i processi di captazione nella ferritina cellulare e ostacola la dismissione dai depositi. Può esistere anche un difetto a livello midollare da parte dei sistemi cellulari deputati all'utilizzo del ferro.

Se esiste un difetto di mobilità del ferro tra i diversi settori di distribuzione, non è detto che il modo migliore per correggerlo sia continuare ad aumentare le supplementazioni di ferro. L'uso di sostanze in grado di aumentare la dismissione di ferro dai depositi, come l'acido ascorbico (effetto riducente) comporta un aumento dell'ossalato.

2.4 - Somministrazione del ferro

Via orale. Il principale limite alla terapia orale è la scarsa tollerabilità. I sintomi gastro-enterici sono la conseguenza dell'effetto del ferro sulla mucosa (produzione locale di radicali liberi, tossici) e sullo sviluppo della flora intestinale (fattore di crescita per molti germi). Per i sali, parte della tossicità locale è legata alla componente acida del sale (acido solforico, glutarico, gluconico, fumarico), ma lo ione ferroso rimane sempre poco tollerato, pur essendo meglio assorbito. I composti a base di ferro-ferritina o ferro-transferrina hanno dimostrato una biodisponibilità molto inferiore all'atteso. Le formulazioni con rivestimento di protezione sono risultate poco efficaci (assorbimento postposto in settori intestinali meno idonei). I prodotti a base di ferro trivalente legato a molecole di maggior peso molecolare e non lineari (ferro-polimaltoso, ferro-saccarato) sono ben tollerate, consentono un aumento della posologia, e possono rappresentare una buona alternativa per i pazienti che non tollerano i sali ferrosi.

Via endovenosa. Il ferro è molto reattivo e quindi deve arrivare a destinazione legato in modo da non rendersi disponibile per reazioni di ossido-riduzione e poter essere ceduto agevolmente ai destinatari fisiologici quali transferrina e ferritina. Queste prerogative teoriche corrispondono a composti con:

- legame possibilmente non di tipo ionico (sali) ma di complesso polinucleare (come è nella ferritina);
- molecole non troppo piccole (perse con le urine o con la dialisi) e non troppo grosse (le reazioni allergiche sono proporzionali alla massa);
- molecole di struttura poco lineare (configurazioni di tipo sferico sono più biocompatibili);
- cinetica di degradazione relativamente lenta (per non sovrasaturare la transferrina circolante);
- capacità di sedimentare nel sistema reticolo-endoteliale ma non nei parenchimi;
- basso potenziale di passaggio da uno stato ossidativo all'altro;

- assenza di effetti tossici e reazioni allergiche.

L'effetto tossico è dose dipendente (eccesso di ferro libero da transferrina e disponibile per reazioni ossido-riduttive lesive di cellule e tessuti, specie nelle preparazioni a base di sali). Le reazioni allergiche sono più comuni con polimeri ad alto peso molecolare, soprattutto se biologici, come il destrano (non disponibile in Italia).

Studi sperimentali di confronto fra gluconato ferrico, ferro-saccarato e ferro-destrano (non disponibile in Italia) hanno dimostrato che il legame è labile e debole nel primo, semi-robusto e mediamente forte nel secondo, robusto e forte nel terzo. La cinetica di degradazione, in parallelo, è progressivamente più lenta dal primo al terzo. La dose letale è minore nel primo. La captazione dal parenchima epatico è dimostrabile nel primo. Studi clinici hanno riportato effetti tossici (più frequenti ad alte dosi) per il primo (ipotensione, insufficienza circolatoria, dolori articolari, dolore epigastrico, eritema e dermatite) rari episodi allergici e tossicità moderata (sapore metallico, artromialgie) per il secondo, reazioni allergiche (ipotensione, tosse, prurito, orticaria nel 2% dei casi), malattia da siero (lieve-moderata nel 20 %, grave nel 5% dei casi) anafilassi a rischio per la vita (reazione con anticorpi anti-destrano, 0.1-0.6% dei casi) e tossicità moderata (artromialgie) per il terzo. Il ferro-destrin (polimaltoso, disponibile in Italia per via orale e intramuscolare) ha caratteristiche simili al ferro-destrano, ma non sarebbe in grado di reagire con anticorpi anti-destrano.

La via intramuscolare (prevista per ferro destrano e ferro-destrin) provoca dolore, discromia e tatuaggi locali, emorragie e necrosi muscolari, assorbimento variabile, sospetto aumento di incidenza di sarcomi. Rimane, tuttavia, con adeguate tecniche di iniezione, un metodo di somministrazione molto impiegato nei neonati e bambini piccoli.

TABELLA II - ALCUNI PRODOTTI A BASE DI FERRO PER VIA ORALE DISPONIBILI IN ITALIA

Composto	Nome commerciale	Composto, mg	Fe elemento, mg	
<i>Ferro Ferroso (sali)</i>				
Solfato	Ferro solfato	galenico	-	
	Ferro-Grad	525/cp	105	
Gluconato	Cromatonferro	300/fl	37.5	
	Glucoferro	300/fl	37.5	
	Ferrematos	300/fl	37.5	
	Ironax	300/fl	37.5	
	Losferron	695/cp	80	
	Sustemial	300/fl	37.5	
	Edetato	Ferocomplex	-/fl	120
Polistirene solfato	LiquiferCR	-/fl	105	
<i>Ferro Ferrico</i>				
Protein-succinato (complesso)	Ferlatum	800/fl	40	
	Ferplex	800/fl	40	
	Ferremon	800/fl	40	
	Ferriemina	800/fl	40	
	Ferfofolin	800/fl	40	
	Folinemic Ferro	800/fl	40	
	Legofer-20	400/cp	20	
	Legofer-40	800/fl	40	
	Pernexin-20	400/bust	20	
	Pernexin-40	800/bust	40	
	Proteoferrina 40	800/fl	40	
	Rekord Ferro	800/fl	40	
	Gluconato-sodico (sale)	Emoferrina	177/fl	62.5
		Ferlifix-40	73/fl	40
		Ferlifix	115/fl	62.5
Ferritin Oti		177/fl	62.5	
Ferritin Oti		113/fl	40	
Ferrosprint		177/fl	62.5	
Saccarato (complesso)	Ferrum Hausmann	100/fl	40	
	Unifer	117/cp, bust	40	
		117/fl	40	
		183/fl	62.5	
		183/bust	62.5	
Chondroitinsolfato (complesso)	Condrofer	300/cp	30	
	Ferrol	300/bust	30	

	Isairon	300/cp	30
Polimaltosio (complesso)	Intrafer	100/fl	100
Acetiltransferrina	Sideroglobina	40/fl	40
	Ferro-Tre	2000/fl	40

cps= compressa, fl= flaconcino, bust= bustina

TABELLA III - ALCUNI PRODOTTI A BASE DI FERRO PER VIA PARENTERALE

Composto	Fe+++ gluconato	Fe+++ saccarato	Fe+++ destrano	Fe+++ destrin
Nome commerciale	Ferlixit-40 (ev) Ferlixit (ev)	Ferrum (ev) Ferroven (ev)	(No in Italia, InFed (ev))	Intrafer (im)
Ferro, mg/fiala	40 62.5	100	100	100
PM del complesso	< 50.000	50.000 -100.000	> 100.000	> 100.000
Caratteristiche del legame	Labile e debole	Semi robusto, mediam. forte	Robusto e forte	Robusto e forte
Assunzione da parte di epatociti	Possibile	Assente	Assente	Assente
Dose singola da non superare (rischi di tossicità)	62.5 mg	400-500 mg	1 g	1 g
Effetti collaterali	A dosi elevate: Ipotensione Insuff. Circolat. Dolori articolari Dolore epigastrico, Eritema, dermatite	Sapore metallico Mialgie Artralgie Reaz. allergiche	< 1% Anafilassi 2% Ipotensione, tosse, prurito, orticaria Mal. da siero: - grave 5% - lieve-mod. 20%	Mialgie Insuff. respiratoria Disturbi gastroint. Reaz. allergiche