Correzione dell'anemia nell' insufficienza renale cronica: nè troppo nè troppo presto

Data 21 novembre 2006
Categoria nefrologia

Due studi hanno valutato l'efficacia dell'epoietina nella correzione dell'anemia associata alla insufficienza renale cronica.

Nello studio CHOIR , un trial in aperto, 1432 pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) sono stati randomizzati a ricevere epoietina alfa (EPO) con un target di emoglobina di 13,5 g/dL (n = 715) oppure di 11,3 g/dL (n = 717). Dopo un follow-up medio di 16 mesi l'end-point primario composto (morte, infarto miocardico, ricovero per scompenso cardiaco e stroke) si verificò più frequentemente nel gruppo che doveva raggiungere il target di emoglobina più elevato (125 eventi vs 97 eventi; hazard ratio 1,34; IC95% 1,03-1,74; P = 0,03). La qualità di vita risultò simile nei due gruppi. Un maggior numero di pazienti nel gruppo randomizzato al target più elevato di emoglobina ebbe almeno un evento avverso grave. Gli autori concludono che cercare di raggiungere un valore di emoglobina di 13,5 g/dL, rispetto all'obiettivo meno aggressivo di 11,3 g/dL, è associato ad un aumento del rischio di eventi avversi senza un corrispondente miglioramento della qualità di vita.
Nello studio CREATE lo scopo era quello di valutare l'utilizzo di epoietina in pazienti con insufficienza renale cronica in stadio 3-4. Sono stati arruolati 603 pazienti con IRC con tasso di filtrazione glomerulare variabile da 15 a 35 ml/min e anemia lieve/moderata (11/12,5 g/dL di emoglobina), randomizzati a ricevere EPO per raggiungere 2 diversi target di emoglobina (fino a 13/15 g/dL il gruppo 1 e 10,5/11,5 g/dL il gruppo 2). Il gruppo 1 ricevette EPO fin dal primo giorno di randomizzazione, titolata fino a portare a target l'emoglobina mentre nel gruppo 2 l'EPO fu somministrata solo quando l'emoglobina scendeva sotto il valore di 10,5 g/dL. L'end point primario era composto da 8 eventi cardiovascolari mentre end point secondari furono considerati l'indice di massa ventricolare sinistra, score di qualità di vita e progressione dell'insufficienzarenale.
Durante 3 anni di follow up la completa correzione dell'anemia non ha modificato l'end-point primario rispetto ad una più blanda correzione: 58 eventi nel gruppo 1 contro 47 nel gruppo 2 (HR 0,78; IC95% 0,53-1,14; P = 0,20). Anche altri end point considerati (indice di massa ventricolare sinsitra e progressine dell'insufficienza renale) non hanno mostrato significative differenze nei due gruppi. Differenze significative si sono invece riscontrate nella necessità di passaggio al trattamento dialitico (127 pz nel gruppo 1 vs 111 nel gruppo 2. P =0,03) e nell'incidenza di effetti avversi (maggior numero di casi di ipertensione e cefalea nel gruppo 1).
Miglioramenti significativi dello stato di salute e della funzione fisica si sono invece riscontrati nel gruppo con emoglobina portata ad un target più alto.

Fonte
1.Singh AK et al. for the CHOIR Investigators . Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2006 Nov 16; 355:2085-2089
2. Drüeke TB et al. for the CREATE Investigators. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. N Engl J Med 2006 Nov 16; 355:2071-2084

Commento di Renato Rossi

L'anemia è una complicanza associata spesso alla insufficienza renale cronica avanzata. In questi casi viene usata l'epoietina, con varie finalità: aumentare i livelli di emoglobina, migliorare la qualità di vita, migliorare l'ossigenazione dei tessuti, e, non ultimo, ridurre le complicanze cardiovascolari che costituiscono un evento molto frequente nei nefropatici cronici. Tuttavia non è ben stabilito a quali livelli di emoglobina iniziare la terapia nè quali target raggiungere. I risultati degli studi CHOIR e CREATE ci dicono che probabilmente non è utile iniziare precocemente la terapia, quando l'emoglobina è ancora a livelli sub-ottimali, e che conviene mantenersi a valori di circa 10,5-11,5 g/dL. Iniziare precocemente e cercare di arrivare a valori emoglobinici più elevati non migliora gli esiti clinici (anzi potrebbe peggiorarli) nè la qualità di vita. D'altra parte queste indicazioni sono perfettamente in linea con quanto previsto dalla nota 12 AIFA secondo la quale il trattamento dell'anemia da insufficienza renale cronica sia in pazienti in dialisi che in terapia medica deve essere iniziato qundo l'emoglobina è inferiore a 11 g/dL e deve essere interrotto quando supera i 12g/dL.
In seguito alla pubblicazione di questi due studi la FDA ha emanato un "drug alert" in cui si consiglia di mantenere un target di emoglobina compreso tra 10 e 12 g/dL, di dosare l'emoglobina 2 volte alla settimana finchè l'emoglobina si è stabilizzata e sempre 2 volte alla settimana per 2-6 settimane dopo ogni aggiustamento di dosaggio, di ridurre la dose di eritropoietina se l'emoglobina aumenta più di 1g/dL in un periodo di 2 settimane, per i pazienti con una storia di ipertensione o malattie cardiovascolari di monitorare attentamente la pressione arteriosa .

Bibliografia
1. http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE_HCP.pdf

Commento di Marco Grassi

Alcuni articoli hanno di recente sollevato il problema dell'aumento di aggressività nell'utilizzo di eritropoietina nel trattamento della anemia in pazienti dializzati per insufficienza renale cronica. L'EPO è abitualmente dosata in modo da raggiungere un determinato livello di ematocrito ed emoglobina. Il problema è quale livello di emoglobina raggiungere e quanta EPO utilizzare per raggiungere questo livello . La più recente Revisione Cochrane sull'argomento conclude che " un trattamento più aggressivo nel tentativo di raggiungere livelli di emoglobina vicini al normale non è confortato dalla letteratura attualmente disponibile. Non vi sono differenze significative nel rischio di morte fra il livello di emoglobina > 13,3 g/dL e inferiore o uguale a 12,0 g/dL . Bassi livelli di emoglobina sono associati ad aumentato rischio di epilessia mentre alti livelli aumentano le probabilità di ipertensione. In pazienti in condizione predialitica il livello di emoglobina non influisce sulla evoluzione verso la IRC conclamata."
Un articolo di Health Affairs osserva che nonostante la mancanza di prove di efficacia a sostegno di un trattamento più aggressivo dell'anemia, Medicare (organizzazione statale USA), che paga la maggior parte delle spese per dialisi negli USA, ha progressivamente accettato di pagare l'utilizzo di EPO per raggiungere più elevati livelli di emoglobina. Questa politica di finanziamento delle cure croniche per pazienti dializzati non è basata su convincenti prove di efficacia né sui target di emoglobina suggeriti dalla FDA per l'utilizzo del farmaco. Tale politica di spesa fa si che attualmente l'EPO sia il singolo farmaco che incide maggiormente nel conto totale di Medicare (22% del costo totale della dialisi). Medicare giustifica la decisione di incrementare l'utilizzo di EPO sulla base delle linee guida KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) che suggeriscono appunto un approccio terapeutico più aggressivo. Un' attenta analisi di queste linee guida rileva però che questa indicazione è supportata da pochi RCT (peraltro di qualità modesta, come già rilevato anche nella Revisione Cochrane) e inficiata da pesanti vizi metodologici (è fatto largo uso di opinioni di esperti e di risultati tratti da studi osservazionali) per non tacere del fatto che queste linee guida sono apertamente e dichiaratamente sponsorizzate da uno dei maggiori produttore di EPO.
In una intervista rilasciata ad un importante quotidiano statunitense il dr. Straube, Direttore Medico di Medicare, ammette che la decisione di utilizzare largamente l'EPO è basata più su " abitudini consolidate e linee guida promosse dall'industria che sui risultati dei trial clinici randomizzati."
La pubblicazione degli studi CHOIR e CREATE giunge come una mazzata a rompere le tranquille abitudini dei prescrittori di EPO e a mettere seriamente in discussione le linee guida fino ad oggi seguite. I risultati: una sovracorrezione dell'anemia non comporta benefici apprezzabili, semmai potrebbe essere pericolosa. Tanto è vero che la FDA ha prontamente emesso un "alert" dai toni e dalle indicazioni inequivocabili.

Bibliografia
1. Strippoli GFM et al. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4.
2. Cotter D et al. Translating epoetin research into practice: the role of government and the use of scientific evidence. Health Affairs 2006; 25: 1249-1259