

# Linee guida per il trattamento dell'anemia nella malattia renale cronica

Antonino Cartabellotta<sup>1\*</sup>, Biagio Di Iorio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medico, Fondazione GIMBE, <sup>2</sup>Medico, UOC di Nefrologia, Presidio Ospedaliero A. Landolfi, ASL Avellino

Circa il 5% della popolazione degli Stati Uniti e Regno Unito è affetta da malattia renale cronica (MRC) allo stadio 3-5 [velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]<sup>1,2</sup> e circa il 15% di questi pazienti soffrono di anemia in accordo ai criteri definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Nel Regno Unito oltre 100.000 persone sono affette da anemia da MRC<sup>3</sup>, che si sviluppa parallelamente alla progressione della malattia renale ed è principalmente causata da carenza di eritropoietina; altri fattori concomitanti sono la carenza di ferro, acido folico, vitamina B12, le emorragie, le infezioni e le infiammazioni.

Questo articolo sintetizza le recenti raccomandazioni del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) per il trattamento dell'anemia nella MRC<sup>5</sup>. Le raccomandazioni del NICE sono basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida — *Guidelines Development Group* (GDG) — e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

## 1. Diagnosi e valutazione dell'anemia

• Considerare di valutare e trattare l'anemia nei pazienti con MRC se:

- l'emoglobina è ≤110 g/L (o ≤105 g/L nei bambini di età <2 anni), oppure
- il paziente presenta sintomi riferibili all'anemia: stanchezza, dispnea, letargia, palpitazioni

*[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a moderata da studi prospettici e retrospettivi di coorte]*

• Un eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dovrebbe indurre a verificare se l'anemia è causata da MRC, mentre se il eGFR è ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> è più probabile che l'anemia sia dovuta ad altre cause. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa e molto bassa da studi di coorte retrospettivi e trasversali]*

• Effettuare test diagnostici per verificare eventuale carenza di ferro e determinare la potenziale risposta terapeutica con preparati a base di ferro e il fabbisogno a lungo termine di ferro ogni tre mesi (ogni 1-3 mesi nei

pazienti dializzati). I test diagnostici raccomandati sono:

- percentuale di eritrociti ipocromici (>6%), solo se è possibile analizzare il campione di sangue entro sei ore dal prelievo
- se non è possibile utilizzare la percentuale di eritrociti ipocromici, utilizzare il contenuto reticolocitario di emoglobina (<29 pg) o un test equivalente, come l'emoglobina equivalente reticolocitaria
- se questi test non sono disponibili o il soggetto è affetto da talassemia o trait talassemico, utilizzare la combinazione di saturazione della transferrina (<20%) e il valore di ferritina sierica (<100 mg/L).

*[Raccomandazione basata su evidenze di bassa qualità da trial randomizzati e controllati, su evidenze di qualità bassa e molto bassa da una meta-analisi di studi di accuratezza diagnostica, su un'analisi di costo-efficacia e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

• Non richiedere la saturazione della transferrina o la ferritina sierica solo per valutare lo stato di carenza marziale nei pazienti con anemia di MRC. I pazienti affetti da MRC spesso presentano uno stato infiammatorio complesso che rende difficile diagnosticare la carenza di ferro utilizzando esclusivamente questi test standard. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi di accuratezza diagnostica di coorte, su un'analisi di costo-efficacia, e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 2. Trattamento dell'anemia

### 2.1. Agenti stimolanti l'eritropoiesi

• Offrire il trattamento con agenti stimolanti l'eritropo-

**Citazione.** Cartabellotta A, Di Iorio B. Linee guida per il trattamento dell'anemia nella malattia renale cronica. *Evidence* 2015;7(11): e1000124.

**Publicato** 20 novembre 2015

**Copyright.** © 2015 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

**Fonti di finanziamento.** Nessuna.

**Conflitti d'interesse.** Nessuno dichiarato

**Provenienza.** Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

\* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

iesi — *erythropietin stimulating agents* (ESA), endovena o sottocute, nei pazienti con MRC e anemia che potrebbero trarre beneficio in termini di qualità della vita e di funzionalità fisica. Trattare qualsiasi carenza marziale prima di iniziare la terapia ESA, o almeno in parallelo e ovviamente non iniziare trattamento con ESA ignorando la carenza di ferro. *[Raccomandazione basata su evidenze di alta qualità da una revisione sistematica e una meta-analisi di trial controllati randomizzati]*

- Nei pazienti con anemia di MRC non è generalmente raccomandato correggere l'emoglobina con ESA sino a livelli normali, ma si consiglia di:

- mantenere l'emoglobina in un range tra 100-120 g/L negli adulti, giovani e bambini di età  $\geq 2$  anni, e tra 95-115 g/L nei bambini di età  $< 2$  anni, valori che riflettono il normale range per fasce di età
- non attendere che i livelli vadano fuori dal range desiderato prima di aggiustare la terapia (es. agire quando l'emoglobina è a 5 g/L dai limiti del range)

*[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da moderata a molto da trial controllati randomizzati per gli adulti; sull'esperienza e l'opinione dei GDG per i bambini]*

## 2.2. Preparati a base di ferro

### 2.2.1. Carenza marziale in pazienti che non ricevono ESA

- Nei pazienti non emodializzati, prendere in considerazione la terapia per os prima di quella per via endovenosa. In caso di intolleranza al ferro per os, oppure se il target dell'emoglobina non viene raggiunto entro tre mesi, somministrare ferro per via endovenosa.

- Nei pazienti emodializzati offrire terapia con ferro per via endovenosa.

*[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da elevata a molto bassa da trial controllati randomizzati, su un'analisi dei costi e esperienza e l'opinione del GDG]*

### 2.2.2. Carenza marziale in pazienti che ricevono ESA

- Discutere i rischi e benefici delle opzioni terapeutiche<sup>5</sup> e tenere in considerazione le preferenze del paziente.

- Agli adulti e ai giovani offrire una terapia con ferro per via endovenosa, più efficace per correggere la carenza di ferro negli adulti e giovani in trattamento con ESA. Infatti, la terapia per os non fornisce ferro al midollo osseo a un ritmo sufficiente per consentire un adeguato stimolo dell'eritropoiesi.

- Ai bambini emodializzati, prescrivere la terapia con ferro per via endovenosa.

- Ai bambini non emodializzati, considerare l'opzione per os. Se il bambino è intollerante al ferro per os o il target dell'emoglobina non viene raggiunto entro tre mesi, somministrare ferro per via endovenosa.

*[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da elevata a molto bassa da trial controllati randomizzati, sull'analisi dei costi, e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Negli adulti e nei giovani in trattamento con ESA somministrare ferro per os solo se:

- la terapia marziale per via endovenosa è controindicata, *oppure*
- il paziente, dopo aver discusso efficacia e gli effetti collaterali della terapia per os e per via endovenosa, preferisce la somministrazione orale.

*[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da elevata a molto bassa da trial controllati randomizzati, sull'analisi dei costi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Nei pazienti adulti non emodializzati considerare un dosaggio di ferro endovena elevato e un regime di somministrazione a bassa frequenza. Nei bambini e negli adulti emodializzati può essere più appropriato un basso dosaggio e un regime di somministrazione ad alta frequenza. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da elevata a moderata da trial controllati randomizzati, sull'analisi dei costi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 3. Monitoraggio e mantenimento dei livelli di ferro

- Nei pazienti in trattamento con ESA prescrivere la terapia con ferro per mantenere:

- la percentuale di globuli rossi ipocromici  $< 6\%$  (a meno che la ferritina sia  $> 800 \mu\text{g/L}$ )
- il contenuto reticolocitario di emoglobina, o test equivalenti,  $> 29 \text{ pg}$  (a meno che la ferritina sierica sia  $> 800 \mu\text{g/L}$ )
- la saturazione della transferrina  $> 20\%$  e la ferritina sierica  $> 100 \text{ mg/L}$  (a meno che la ferritina sierica sia  $> 800 \mu\text{g/L}$ ).

- I test per la valutazione dello status marziale devono essere monitorati:

- ogni 1-3 mesi nei pazienti emodializzati
- ogni 3 mesi nei pazienti non emodializzati o sottoposti a dialisi peritoneale; se l'emocromo è nella norma controllare lo stato del ferro comporta scarso beneficio.

*[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Nei pazienti in terapia marziale, i livelli di ferritina sierica non devono superare  $800 \mu\text{g/L}$ . Per evitare che questo accada, aggiustare il dosaggio del ferro quando la ferritina sierica raggiunge i  $500 \mu\text{g/L}$ . *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Per evitare il sovraccarico di ferro, monitorare le riserve marziali misurando la ferritina sierica ogni 1-3 mesi. *[Raccomandazione basata su evidenze di bassa qualità da uno studio di coorte e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 4. Resistenza agli ESA ed emotrasfusione

I pazienti resistenti agli ESA ricevono spesso dosi elevate di ESA e/o frequenti emotrasfusioni, con benefici limitati e costi elevati per il servizio sanitario<sup>5</sup>.

- Nei pazienti resistenti all'ESA è utile una consulenza ematologica, in particolare nel sospetto di una concomi-

tante malattia ematologica. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Valutare e discutere con il paziente o, se è il caso, con familiari o caregivers rischi e benefici delle trasfusioni di globuli rossi<sup>5</sup>. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]
  - Evitare, se possibile, emotrasfusioni nei pazienti con anemia da MRC per i quali il trapianto di rene è una opzione terapeutica, al fine di evitare la sensibilizzazione. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa e molto bassa da studi osservazionali]
  - Quando occorre trasfondere globuli rossi, oltre al livello di emoglobina prendere in considerazione anche la sintomatologia del paziente, la qualità della vita, le eventuali comorbidità e la possibilità di un futuro trapianto di rene. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG].
  - Nei pazienti resistenti agli ESA e frequentemente trasfusi, rivalutare il tasso di trasfusioni di globuli rossi e prendere in considerazione un periodo di sospensione dell'ESA quando:
    - tutte le cause reversibili di resistenza all'ESA sono state escluse (es. patologie infiammatorie o altre malattie intercorrenti, come infezioni), e
    - le condizioni del paziente sono altrimenti "stabili" (senza malattie intercorrenti), e
    - il paziente sta ricevendo un'emo dialisi adeguata.
  - Rivedere il tasso di trasfusioni di globuli rossi 1-3 mesi dopo l'interruzione della terapia con ESA. Se il tasso di trasfusioni è aumentato, considerare la ripresa della terapia ESA.
- [Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

## 5. Potenziali ostacoli all'implementazione

Questa linea guida suggerisce che i test "tradizionali" (ferritina o saturazione di transferrina) da soli non dovrebbero più essere utilizzati per la diagnosi della carenza di ferro nell'anemia da MRC. Di conseguenza, i laboratori di ematologia dovrebbero considerare i nuovi test quando rinnovano o acquistano gli analizzatori di emocromo. L'uso dei test raccomandati per la diagnosi e il trattamento della carenza di ferro in pazienti con anemia da MRC dovrebbe migliorare l'accuratezza diagnostica, aumentando l'efficacia della prescrizione di preparati a base di ferro e migliorare l'assistenza al paziente.

## 6. Quali raccomandazioni per la ricerca futura?

Il GDG ha identificato le seguenti priorità per la ricerca futura:

- Nei pazienti con MRC in terapia con ESA e con una concomitante malattia infettiva acuta grave, qual è la gestione ottimale dell'anemia, in termini di efficacia e di costo-efficacia?

- Nei pazienti in trattamento continuato con ESA e anemia resistente da MRC, qual è l'efficacia e la costo-efficacia del trattamento con alte dosi di ESA rispetto alle trasfusioni?
- Nei pazienti in emodialisi con anemia resistente all'ESA qual è l'intervento terapeutico più efficace?
- Nei pazienti con anemia da MRC che optano per un trattamento conservativo in relazione all'emo dialisi, qual è l'efficacia e la costo efficacia delle varie terapie con ferro?
- Nei pazienti con anemia da MRC che optano per un trattamento conservativo, qual è l'efficacia clinica e la costo-efficacia della terapia per diversi valori target di emoglobina?

## BIBLIOGRAFIA

1. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12
2. De Lusignan S, Chan T, Stevens P, et al. Identifying patients with chronic kidney disease from general practice computer records. *Fam Pract* 2005;22:234-41.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Anaemia management in chronic kidney disease: update 2011. February, 2011. Disponibile a: <http://guidance.nice.org.uk/CG114>. Ultimo accesso: 20 novembre 2015.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in primary and secondary care. July, 2014. Disponibile a: <http://guidance.nice.org.uk/CG182>. Ultimo accesso: 20 novembre 2015.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Anaemia management in chronic kidney disease: update 2015. June, 2015. Disponibile a: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng8>. Ultimo accesso: 20 novembre 2015.