

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

Coordinamento Generale Linee Guida SIN: G. Fuiano, C. Zoccali

Revisione 2003 Coordinatore: G. Triolo

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

Revisori: A. Albertazzi, M. Amato, G. Cancarini, L. Del Vecchio, G. Maschio, D.A. Procaccini, C. Spinelli

Guidelines for the treatment of anemia in chronic renal failure

Evaluation of anemia:

Before beginning epoetin treatment, it is essential to evaluate the level of anemia (Hb < 11-12g/dL) by the following measurements:

- Hb concentration
- Red blood cell indices (MCV, MCH, MCHC)
- Reticulocyte count
- Iron stores and availability
- C-reactive protein (CRP)

Target for anemia treatment:

The minimum target Hb concentration to be attained is 11g/dL. The upper limit is established individually on a clinical basis. Pending further data, it is advisable to maintain and not exceed 12 g/dL for patients with cardiovascular disease, diabetes, and graft access.

Use of iron:

At the start of epoetin treatment, 150 mg of iron are needed for every expected increase of 1 g/dL of Hb. It is important to achieve and maintain levels of TSAT > 20%, serum ferritin 100 mcg/L and hypochromic red cells > 6% both before initiating epoetin treatment and during its administration.

TSAT levels should not persistently exceed > 50% and serum ferritin > 500 mcg/L. When administering oral iron the dose should be at least 200 mg/die elemental iron; on the other hand, when the intravenous route is used, the dose should be 30-60 mg/IV dose in the form of low molecular weight salts (iron sodium gluconate) while the higher doses should be reserved for patients with transferrin levels > 170 mg/dL.

Administration of epoetin:

The dosage of epoetin is individual with more than tenfold variability among individuals and all aiming at the same target Hb concentration. There are no clinical parameters entirely capable of predicting the necessary dosage. Therapeutic range is very wide, without any toxic effects for clinical use up to 100.000 IU/week. The target Hb concentration is reached in most patients with mild anaemia after 2 months' treatment with 4.000-10.000 epoetin (20-50 mcg darbepoetin alpha) per week. The Hb concentration, along with the reticulocyte count, must be checked weekly following initiation and monthly during maintenance. Patients with a stable dose-response during conservative therapy may require less frequent monitoring (every 2-3 months).

Inadequate response to epoetin treatment:

If any resistance is encountered, after excluding all the acute and chronic conditions of inadequate response, the reticulocyte count (severe reduction in the presence of anti-erythropoietin antibodies) and the erythropoietin dosage should be measured. The target Hb concentration 11-12 g/dL is maintained in 90-95% of the patients by administering 1.000-30.000 IU of epoetin (5-150 mcg darbepoetin alpha) per week in the presence of adequate reserves of iron. Higher dosages define a state of resistance. Diagnosis of pure red cell (PRCA) from anti-erythropoietin antibodies is confirmed by bone marrow examination (almost total loss of erythroblasts). If anti-erythropoietin antibodies are present or there is a well founded suspicion of PRCA, the administration of epoetin and other similar treatment should be avoided.

Side effects of epoetin treatment:

The treatment of anaemia with epoetin does not hasten the progression of CRF. Blood pressure is to be checked regularly during initiation of epoetin and the treatment should be discontinued in cases of refractory hypertension or hypertensive encephalopathy. There should be increased surveillance of graft access, especially in those patients who risk vascular depletion. In general, heparin requirements do not increase but it may be advisable to evaluate a dose increase. PRCA from anti-erythropoietin antibodies has been detected with an incidence ranging from 0.12 to 1.1 cases/every 10 thousand patients treated. (G Ital Nefrol 2003; 20 (suppl 24): S61-82)

Sezioni:

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

Bibliografia

Appendici

Legenda:

- IRC = Insufficienza renale cronica
Hb = Emoglobina
Ht = Ematocrito
FG = Filtrato glomerulare
TSAT = % Transferrina saturata
PRCA = Aplasia pura serie rossa

Standard e raccomandazioni:

- A indica una solida evidenza scientifica (trial controllato randomizzato o meta-analisi di trial)
B si basa su studi clinici ben condotti ma non randomizzati
C si basa solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi che riportano esperienze cliniche in maniera descrittiva

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 g/dL nei due sessi prima della pubertà e nelle donne in età fertile e Hb < 12 g/dL nei maschi adulti e nelle donne in menopausa** (1).

1.2 Quando iniziare la valutazione dell'anemia

Raccomandazione (B)

La valutazione dell'anemia deve essere effettuata nei

pazienti con IRC e proseguita sistematicamente quando Hb < 11 g/dL nei due sessi prima della pubertà e nelle donne in età fertile, e quando Hb < 12 g/dL nei maschi adulti e nelle donne in menopausa.

Il livello di IRC al quale i pazienti diventano anemici è molto variabile, ma frequentemente si osserva per valori di FG (filtrato glomerulare) < 30-40 mL/min (FG misurato o calcolato con la formula di Cockcroft-Gault), corrispondenti, nell'adulto di taglia media, a valori di Creatininemia > 2 mg/dL.

Per quanto in passato sia stato riportato che in alcuni pazienti diabetici l'anemia può comparire più precocemente (FG < 60-50 mL/min, con creatinina < 2 mg/dL), una recente segnalazione non conferma questa differenza (2).

Allo scopo di valutare gli indici ematologici secondo uno standard accettabile, deve essere utilizzato un contatore automatico delle cellule (3, 4).

Nei pazienti in emodialisi il prelievo viene abitualmente

eseguito prima della seduta, dopo l'intervallo lungo. Occorre tuttavia tenere presente che in corso di dialisi si verifica un aumento medio dell'emoglobina del 9-13% (5).

1.3 Strumenti di valutazione dell'anemia

Raccomandazione (B)

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

- Hb
- indici eritrocitari (MCV, MCH, MCHC), conta dei reticolociti
- metabolismo del ferro (raccomandazioni 3.2 e 3.3)
- proteina C reattiva (PCR)

Indagini complementari per una valutazione completa:

- dosaggio sierico della vitamina B12, concentrazioni sieriche e/o intraeritrocitarie dei folati
- conta e formula leucocitaria
- test per emolisi (aptoglobina, LDH, bilirubina, test di Coombs)
- elettroforesi serica e urinaria (quando possibile)
- ricerca di sangue occulto nelle feci
- PTH, alluminiemia
- Biopsia midollare (casi particolari).

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 (6). L'anemia che si associa a IRC è generalmente normocromica e normocitica. La microcitosi può indicare deficit di ferro, accumulo di alluminio, emoglobinopatie, perdite croniche. 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) (4).

Una conta reticolocitaria elevata $>100.000/\text{mm}^3$ (considerato il grado di anemia) può indicare un'attività emolitica (sindrome emolitica uremica) o perdite gastro-intestinali. Conte leucocitarie o piastriniche anormali possono riflettere un disturbo delle altre linee midollari oltre all'eritroide (patologia neoplastica, vasculiti).

1.4 Diagnosi di anemia secondaria a insufficienza renale cronica

Raccomandazione (C)

In assenza di altre cause di anemia, nei soggetti con IRC il deficit di eritropoietina rappresenta il fattore eziologico più verosimile.

Il dosaggio dei livelli serici di eritropoietina non è utile.

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 seri-

ci 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 (7).

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 eziologico determinante).

Sezione 2. Obiettivo di correzione dell'anemia nei pazienti con insufficienza renale cronica

Raccomandazioni (A, B, C)

- Il livello di Hb da raggiungere come obiettivo minimo della terapia è B 11 g/dL.
- Il limite superiore va definito individualmente su base clinica. Si consiglia, in attesa di ulteriori evidenze, di non superare stabilmente valori di 12 g/dL nei pazienti con manifesta patologia cardiovascolare.
- La normalizzazione dei livelli di Hb non è quindi raccomandabile in particolare nei soggetti uremici con:
 - patologia cardio-vascolare sintomatica, in particolare con protesi vascolare (A).
 - diabete mellito con complicanze cardiovascolari (B).
 - patologia polmonare condizionante ipossiemia (C).
 - anemia falciforme in forma omozigote (Hb ottimale tra i 7 e 9 g/dL) (B).
 - pazienti portatori di protesi vascolare, in cui può essere particolarmente utile il controllo dell'Hb anche al termine della seduta emodialitica (C).

Il target di concentrazione di Hb rappresenta un'area di ampia discussione ed a tutt'oggi non è stata raggiunta la definizione del rapporto costo-efficacia (8-10).

Diversi studi osservazionali hanno dimostrato una chiara associazione tra aumento dei livelli di Hb e/o Ht e riduzione della mortalità (11-13) e delle ospedalizzazioni (11, 14) nei pazienti emodializzati. Questi studi hanno identificato il minor rischio di mortalità, sia globale che cardiovascolare, a valori di ematocrito compresi tra 33 e 36%.

È inoltre ormai accettato che il raggiungimento della concentrazione di soli 9-10 g/dL non produca risultati in termini di qualità della vita (15-19), osservati invece a livelli di 10-11 g/dL o più (20-29), anche se non confermati a pieno da altri Autori (16, 30, 31).

Ulteriori incrementi sono stati oggetto di studio ed è stato dimostrato come una Hb a livelli normali si accom-

pagni a miglioramento delle funzioni cognitive e/o dell'attività fisica (9, 10, 32-51).

Permangono, per contro, timori che una normalizzazione dei livelli di Hb si possa accompagnare ad un numero crescente di complicazioni cardiovascolari (52-54) per aumento della viscosità.

Nello studio randomizzato e controllato di Besarab (47) su 1233 pazienti in dialisi e ad alto rischio (cardiopatologia sintomatica, portatori di protesi vascolari, prevalentemente diabetici) il gruppo trattato con epoetina per raggiungere un Ht di 42% (contro Ht 30% del gruppo di controllo) aveva una più alta incidenza di trombosi della fistola artero-venosa (26% contro 11%). Questo studio, bloccato precocemente a causa del numero di morti maggiore (peraltro con differenza statisticamente non significativa), ha mostrato nei pazienti con Ht realmente normalizzato (oltre l'intenzione al trattamento) una mortalità cardiovascolare sovrapponibile nei due gruppi. La non pericolosità di un "normale ematocrito" venne successivamente sottolineata da altri Autori (11, 55-57) in studi osservazionali, in uno dei quali era anche riportata l'assenza di regressione della cardiopatologia (58). Un unico studio prospettico randomizzato ha dimostrato mortalità paragonabili nei pazienti con ematocrito normalizzato senza patologie cardiovascolari maggiori (59). Inoltre, un modello matematico di previsione di spesa ha mostrato un aumento di circa 10 volte per passare da 12 a 13 g/dL di Hb, proposta che gli autori considerano quindi improponibile in assenza di evidenze di efficacia (60). Infine, una recente rassegna Cochrane relativa a 16 trial condotti sull'argomento conclude che "livelli di Hb inferiori a 12 g/dL sono associati con minor rischio di morte nella popolazione con patologia cardiovascolare (soprattutto pazienti in dialisi) paragonato con valori di Hb >13.3 g/dL" (61). Nella stessa rassegna, che comprende peraltro lo studio di Besarab, gli autori concludono anche che sono necessari ulteriori studi controllati che paragonino i benefici di valori di Hb suddivisi in categorie più strette in modo da poter valutare l'effetto di variazioni di 1 g/dL tra 10 e 14 g/dL. Studi di questo genere sono richiesti anche nella popolazione in predialisi per la quale la rassegna Cochrane del 2001 (62) conclude per la mancanza di evidenze di effetti favorevoli ad eccezione di quelli sulla qualità di vita e sulle prestazioni fisiche (è in corso a tale riguardo lo studio CREATE). Più recentemente, tuttavia, uno studio - in aperto, non randomizzato, della durata di un anno ha dimostrato un miglioramento della funzione cardiaca ed una riduzione dell'ospedalizzazione in pazienti in pre-dialisi, diabetici e non, affetti da insufficienza cardiaca cronica di grado severo e moderato, con l'aumento del valore medio dell'Hb da 10.5 a 13 g/dL (63).

In conclusione, non si può dire con certezza, oggi, quale sia l'obiettivo di Hb ottimale, che potrebbe essere diffe-

rente nei pazienti in terapia conservativa ed in dialisi peritoneale rispetto a quelli in emodialisi, soggetti a bruschi aumenti dell'emoglobina intradialitica secondaria all'ultrafiltrazione.

In analogia con altre linee guida (64) possiamo considerare valido il limite inferiore dell'obiettivo di correzione, Hb 11 g/dL, al di sotto del quale la letteratura indica concordemente un aumento di mortalità e di rischio di patologia da anemia. Tuttavia, al momento attuale, non esistono evidenze concordi che consentano di fissare un limite superiore che, per prudenza, non dovrebbe essere troppo elevato (>12 g/dL, secondo la rassegna Cochrane) nei pazienti con patologia cardiovascolare sintomatica, in particolare se portatori di protesi vascolari.

Inoltre nel paziente uremico, e specialmente nel diabetico, l'anemia deve essere corretta lentamente, considerando l'importante patologia del microcircolo ad esso associato (suggerimento prudenziale non ancora supportato dai dati della letteratura).

Nei pazienti uremici con forma omozigote di anemia falciforme è dannoso portare i livelli di Hb alla norma poiché potrebbe scatenare crisi emolitiche essendo la forma S la maggior quota di Hb sintetizzata (65). Anche nelle forme di talassemia major, la correzione dell'anemia deve essere cauta, per evitare un'eccessiva stimolazione a livello del midollo osseo.

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 (66). 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 (67). 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 livelli di Hb (68-74).

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

Raccomandazioni (A, B)

- Nella fase di induzione della terapia con epoetina, per ogni aumento atteso di 1 g/dL di Hb sono necessari 150 mg di ferro (A).
- Nella fase di mantenimento della terapia con epoetina il fabbisogno è minore (possono essere sufficienti 30 mg/settimana) (B).

Nei pazienti in emodialisi il bilancio giornaliero di ferro è frequentemente negativo a causa del sommarsi di: ridotto introito alimentare, aumentate perdite gastroenteriche e perdite correlate al trattamento extracorporeo (totale uguale a 4-5 mg/die) (75) (Appendice 1.1). Il fabbisogno di ferro 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 = $150 \text{ mg} \times (\text{Hb voluta} - \text{Hb attuale}) = 150 \text{ mg} \times 3 = 450 \text{ mg}$

ovvero 450 mg di ferro in 90 giorni = 5 mg/die

Aggiungendo le perdite, si arriva ad un fabbisogno di circa 9-10 mg/die

3.2 Indicatori dello stato del ferro

Raccomandazione (B)

Lo stato del ferro deve essere valutato con la ferritinemia e con gli indici della disponibilità marziale a livello del midollo (% degli eritrociti ipocromici o contenuto di emoglobina nei reticulociti) o, in alternativa a questi, con la TSAT.

I parametri dello stato marziale sono il ferro circolante (sideremia), il trasportatore ematico (transferrina) e il deposito (espresso dalla 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 (72, 76).

I nuovi parametri recentemente introdotti per valutare la disponibilità del ferro a livello midollare (% eritrociti ipocromici, contenuto di emoglobina nei reticulociti, recettori solubili della transferrina, zinco-protoporfirina) sono risultati in grado di indicare lo stato di carenza marziale, identificando correttamente i pazienti in grado di aumentare la loro emoglobina in risposta ad un ciclo di terapia marziale (77). Tra di loro, il migliore rapporto costo/efficacia è stato dimostrato per la % degli eritrociti ipocromici > 6% (vedi Appendice 1.2) (78, 79).

3.3 Livelli-obiettivo degli indicatori

Raccomandazioni (B, C)

- Raggiungere e mantenere livelli di TSAT > 20% e ferritina > 100 µg/L prima di iniziare la terapia con epoetina e durante la sua prosecuzione (B).
- Considerare una % di eritrociti ipocromici > 6% come indice di carenza di ferro a livello midollare (B).
- Prima di dichiarare un paziente resistente alla terapia

con epoetina dovrebbero essere raggiunti livelli di TSAT = 30-40% e di ferritina = 300-400 µg/L (B).

- Non dovrebbero essere stabilmente superate TSAT > 50% e ferritina > 500 µg/L (C).

3.3.1

Definizioni operative delle condizioni patologiche dell'equilibrio del ferro: Carenza assoluta, carenza funzionale e sovraccarico di ferro. 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 µg/L). Carenza funzionale = carenza di ferro nelle sedi di utilizzo, mentre i depositi possono contenere quantità normali o anche elevate. In queste condizioni l'anemia si associa a TSAT < 20%, ferritina > 100 (in alcuni studi > 500) µg/L, ed eritrociti ipocromici > 10% (in alcuni studi > 3-6%). Sovraccarico = reale accumulo di ferro in tutti i settori di distribuzione; TSAT > 45% e ferritina > 400 µg/L (80-84).

3.3.2

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 della popolazione generale (TSAT < 15%, ferritina < 12 µg/L), tanto che la carenza assoluta nei pazienti in dialisi è stata definita da livelli di TSAT < 20%, ferritina < 100 µg/L. Recenti studi consentono di aggiungere a questi indicatori una % di eritrociti ipocromici > 6% (79).

Un ulteriore arricchimento del pool del ferro (fino a TSAT 30-40% e ferritina di 300-400 µg/L) migliora l'eritropoiesi a parità di dosi di epoetina (73, 74).

Tuttavia, nelle condizioni di carenza funzionale, l'indicazione ad aumentare la supplementazione di ferro, che porterebbe ad accumuli extra-midollari potenzialmente pericolosi, non è sufficientemente suffragata da evidenze di sicurezza.

Inoltre, meno chiari e dimostrati sono i livelli-obiettivo da non superare per evitare uno stato di accumulo. Nonostante esistano studi clinici con livelli di ferritina fino a 1000 µg/L, e siano state avanzate riserve sul ruolo dell'accumulo del ferro di per sé nel condizionare gli effetti negativi riportati in alcuni studi (difetti funzionali dei leucociti con livelli di ferritina > 650 µg/L, maggiore incidenza di infezioni e forse anche un aumentato rischio di neoplasie) (85, 86), è opportuno mantenere un atteggiamento di prudenza fino al raggiungimento di nuove evidenze (opinione) in particolare negli epatopatici cronici e/o con segni di attività di

epatite virale.

Occorre ricordare che la ferritina, essendo proteina di fase acuta, può aumentare nel sangue circolante in conseguenza di processi flogistici (vedi Appendice 1.2).

3.4 Monitorizzazione dello stato del ferro

Raccomandazioni (B, C)

- Determinare TSAT e ferritina e, se possibile, la % degli eritrociti ipocromici ogni mese nella fase di induzione della terapia con epoetina ed ogni 2-3 mesi nella fase di mantenimento (C).
- Se si utilizza una dose di ferro ev A 125 mg/settimana non è necessario sospendere la terapia prima dei controlli ematici (B).
- Se si utilizzano dosi di ferro ev di 200 - 500 o > 1000 mg/settimana è necessaria la sospensione di 1 o 2 settimane, rispettivamente, prima dei controlli ematici (B).
- Determinare la TSAT sempre alla stessa ora del giorno, per evitare l'effetto delle variazioni circadiane (C).

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. (Appendice 1.3). 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 solo se si utilizzano dosaggi elevati (87-89).

3.5 Modalità di somministrazione del ferro

Terapia marziale per via orale:

Raccomandazioni (A, B, C)

- Somministrare almeno 200 mg/die di ferro elemento (A).
- Assunzione del ferro 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti, a distanza di almeno 30 min da tè o caffè, di 3-4 ore da chelanti del fosforo, antiacidi e gastroprotettori (B).
- Non utilizzare ferro in formule protette a lenta dismissione (C).

TABELLA I - 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	
	Gluciferro	300/fl	37.5	
	Ferrematos	300/fl	37.5	
	Ironax	300/fl	37.5	
	Losferron	695/cp	80	
	Sustemial	300/fl	37.5	
Edetato	Ferrocplex	-/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	
	Ferfolin	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	
Saccarato (complesso)	Ferrosprint	177/fl	62.5	
	Ferrum Hausmann	100/fl	40	
	Unifer	117/cp, bust	40	
		117/fl	40	
		183/fl	62.5	
		183/bust	62.5	
Condroitinsolfato (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 II - 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)	InFed (ev)	Intrafer (im) Malto (im, ev)
Ferro, mg/fiala	40	62.5	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

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 e in dialisi peritoneale.

Il fabbisogno per os di ferro elemento è di 200 mg/die (10% del ferro ingerito viene assorbito sia con la dieta che con la supplementazione farmacologica, 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. Per questo l'assunzione viene spesso effettuata vicino ai pasti (il che ne riduce ulteriormente l'assorbimento) mentre sarebbe invece più efficace a stomaco vuoto.

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 1.4, Tab. I).

Terapia marziale per via endovenosa:

Raccomandazioni (B, C)

- Non superare 30-60 mg/dose con prodotti a base di sali a basso peso molecolare, (ferro gluconato), riservando le dosi maggiori ai pazienti con transferrina > 170 mg/dL (B).
- Diluire in soluzione fisiologica ottenendo una con-

centrazione finale < 1 mg/mL (C).

- In attesa di ulteriori dati comparativi, può essere prudente infondere lentamente la preparazione diluita, a velocità < 2 mg/minuto (C).

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 nei pazienti in emodialisi, mentre in quelli in conservativa è spesso sufficiente la terapia per os.

In generale, più la molecola è piccola e lineare ed il legame è di tipo ionico (es. gluconato, PM < 50000 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 30 mg se i livelli di transferrina sono < 170 mg/dL (79, 90), (Tab. II). In studi osservazionali non sono riportati effetti collaterali con l'infusione di 2mg/min di una soluzione diluita (62.5 mg in 50 mL di soluzione fisiologica in 30 minuti) (88, 91) né con boli di prodotto non-diluito somministrato in 2 minuti (79).

Per le formulazioni di ferro-saccarato è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza di dosi di 100-300 mg infuse alla velocità di 1-3 mL/min (92, 93). Anche per questo composto è stata dimostrata una temporanea sovrassaturazione della transferrina se vengono infuse dosi > 40 mg in presenza di transferrina < 180 mg/dL (94).

Sezione 4. Somministrazione di epoetina

Principi generali della terapia con epoetina o analoghi

Proteine eritropoietiche disponibili

L'eritropoietina ricombinante umana (rHuEpo, epoetina) alfa e beta, pur essendo ottenuta con le tecniche di ingegneria ricombinante nelle cellule di hamster cinese, non è del tutto identica all'eritropoietina endogena (PM 30.4 kD) a causa di sottili differenze nella porzione glicidica (95).

Di impiego clinico dal 1986, in Italia è disponibile nelle forme farmaceutiche denominate epoetina alfa o beta. Recentemente è stato prodotto un analogo iperglicato dell'epoetina denominato darbepoetina alfa (novel erythropoiesis stimulating protein, NESP, PM 38 kD), ottenuto aggiungendo due catene oligosaccaridiche all'epoetina, ed in commercio in Italia dal Novembre 2001 (Appendice 2).

Anticorpi anti-eritropoietina

Le segnalazioni, nel 2002, di anticorpi anti-eritropoietina associati al quadro clinico di Aplasia pura della serie rossa (PRCA) in pazienti affetti da IRC e trattati con epoetina (96-98) hanno indotto i Governi nazionali europei a modificare il regolamento sulla somministrazione di epoetina alfa in questa categoria di pazienti, nonostante il rischio della complicità sia molto piccolo.

Nel Dicembre 2002 il Ministero della Salute Italiano, in concerto con le Autorità Europee, sulla base del principio di precauzione controindicava l'impiego di prodotti a base di epoetina alfa per via sottocutanea nei pazienti affetti da IRC (99). La restrizione non comprende il trattamento delle altre anemie. Il Canada, fornito della stessa epoetina alfa, lascia la decisione della via ev o sc al curante, in termini di rischio/beneficio per il paziente.

I casi di PRCA nei pazienti nefropatici trattati con epoetina sono stati riscontrati con frequenza crescente dal 1998 al 2002, perlopiù in corso di terapia con epoetina alfa e soprattutto al di fuori degli USA. Le principali differenze tra l'epoetina alfa commercializzata negli USA e in Europa sono nello stabilizzante (albumina umana da sempre in USA, albumina umana fino al 1998, sostituita poi con polisorbato-80 in Canada, Australia ed Europa) e nella via di somministrazione (prevalentemente ev negli USA e sc in Canada ed Europa, ad eccezione della Germania, prevalentemente ev). Lo stabilizzante per l'epoetina beta (distribuzione ristretta all'Europa) è stato sempre il Polisorbato-20. Lo stabilizzante per la darbepoetina alfa è l'albumina umana per gli USA e il polisorbato-80 per l'Europa, ma a concentrazione inferiore rispetto all'epoetina alfa.

Al 31 Dicembre 2002 venivano segnalati 224 casi sospetti di PRCA, di cui 114 confermati con biopsia midollare. Le informazioni erano incomplete, perché la via di somministrazione era riportata nel 81.2% dei casi, e

nei casi in cui la via di somministrazione era riportata, la modalità sottocutanea rappresentava il 95.9% dei casi. Venivano riportati 141 trattati esclusivamente con epoetina alfa, su una popolazione stimata di 1.690.000 pazienti anno, 8 trattati esclusivamente con epoetina beta su una popolazione stimata di 333.000 pazienti anno, e 75 casi trattati con alfa e beta.

Per l'Europa veniva stimato un tasso di incidenza di 0.07 su 10.000 pazienti anno, nella somministrazione ev, e 2.07 su 10.000 pazienti anno nella somministrazione sottocutanea. Il rischio relativo per Ac anti-eritropoietina veniva pertanto stimato 30:1 per la via somministrazione sc rispetto alla ev. In Europa il tasso di incidenza di PRCA con anticorpi anti-eritropoietina variava nel tempo e veniva stimato 0.03 su 10.000 pazienti anno tra il 1989 e il 1997, e 1.24 su 10.000 pazienti anno dal 1998 al 2002 per i trattati con epoetina alfa; 0.10 su 10.000 pazienti anno tra il 1990 e il 1997, e 0.14 su 10.000 pazienti anno dal 1998 al 2002 per i trattati con epoetina beta (99-101).

Le stime sono probabilmente distorte, non essendo certe le popolazioni esposte esclusivamente a una o più epoetine e analoghi. A carico della Darbepoetina alfa, somministrata a circa 90.000 pazienti non risultavano casi sospetti di PRCA.

L'Agenzia europea per i farmaci (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA) raccomanda, nella somministrazione di proteine terapeutiche (Interferon, Epoetina, Insulina, GH, ecc.) di considerare tra i *fattori immunogeni la via di somministrazione* (sc, intramuscolare, ev in ordine decrescente) e la *frequenza di somministrazione* (meno frequente è meno immunogena) (102).

Raccomandazione (A)

Somministrare epoetina (alfa o beta) o analoghi (darbepoetina alfa) ai pazienti con anemia secondaria a IRC in terapia conservativa o sostitutiva (emodialisi, dialisi peritoneale, trapianto), adeguando posologia, via e ritmo di somministrazione al fine di mantenere nel lungo termine la concentrazione di Hb prossima all'obiettivo Hb = 11-12 g/dL, e secondo quanto indicato sul foglio illustrativo.

Nel paziente con anemia secondaria a IRC la correzione dell'anemia è spesso possibile solo con somministrazione di epoetina o analoghi.

L'obiettivo della terapia è la cura e la prevenzione della patologia da anemia, in particolare la patologia cardiaca, che è irreversibile o parzialmente reversibile (10, 11, 17, 20, 43, 64, 103, 104).

Le molteplici combinazioni efficaci di dose-via-ritmo riportate negli studi clinici con epoetina, dalla somministrazione ev quotidiana, trisettimanale, bisettimanale,

monosettimanale, alla somministrazione sc quotidiana, tri-, bisettimanale, monosettimanale, o ultrasettimanale (ogni due) indicano che tutte le modalità di somministrazione sono efficaci una volta superata la soglia midollare individuale (2, 64, 105-119). Per quanto riguarda la via sc la metanalisi della rassegna Cochrane (120) ha dimostrato una sostanziale equivalenza tra dose unica o plurisomministrazione nei pazienti stabilizzati; mentre non sono ancora disponibili evidenze sul rapporto di efficacia tra mono e plurisomministrazione per via ev. Occorre sottolineare che, al momento, in Italia, le indicazioni, sul foglio illustrativo, alla somministrazione monosettimanale o quindicinale sono solo per epoetina beta e darbepoetina alfa; ad oggi le indicazioni sui fogli illustrativi non propongono somministrazioni più dilazionate. La somministrazione quotidiana ev o sc non ha significato nella pratica clinica.

Finora la somministrazione di darbepoetina alfa ev e sc è stata titolata sulla posologia settimanale equivalente di epoetina, trasformando il ritmo di somministrazione da infrasettimanale a monosettimanale, e da monosettimanale a ultrasettimanale (dosi per iniezione più elevate su intervalli più prolungati) (114, 121, 122).

La somministrazione ottimale delle proteine eritropoietiche è quella che ottiene la massima risposta individuale con la dose minima e con il minor disturbo per il paziente.

4.1 Posologia

Raccomandazioni (A, B, C)

- La posologia è individuale con una variabilità di oltre 10 volte fra individui per uno stesso obiettivo Hb, e non esistono parametri clinici o bioumorali di previsione della posologia necessaria. La finestra terapeutica è molto ampia, senza effetti tossici per le posologie di impiego clinico fino a 100.000 U/settimana (C).
- Dopo aver escluso altre cause di anemia, è preferibile iniziare la terapia appena Hb < 11 g/dL per prevenire la patologia da anemia e per ridurre il costo della terapia (la correzione dell'anemia richiede un incremento di posologia fino al 100% rispetto al mantenimento di Hb 11-12 g/dL) (C).
- L'obiettivo Hb 11-12 g/dL viene raggiunto nella maggioranza dei pazienti con anemia lieve-moderata dopo 2 mesi di trattamento con 4.000-10.000 U di epoetina (20-50 mcg darbepoetina alfa) per settimana. Alcuni pazienti rispondono a posologie aumentate di tre-quattro volte. Obiettivi Hb > 12 g/dL richiedono un aumento della posologia dell'ordine di 8.000 U/settimana per ogni ulteriore g/dL (B).
- L'obiettivo Hb 11-12 g/dL viene mantenuto nel 90-95% dei pazienti somministrando 1.000-30.000 U di

epoetina (5-150 mcg darbepoetina alfa) per settimana, in presenza di adeguate riserve di ferro. Posologie superiori definiscono convenzionalmente uno stato di resistenza alla posologia standard o una patogenesi mista dell'anemia (C). Le stesse posologie per kg di peso sono valide nel bambino (25-400 U/kg oppure 0.13-2 mcg/kg) (A).

Variabilità della posologia

Un decennio di esperienza clinica ha dimostrato che la posologia è funzione, nell'ordine, dell'obiettivo di correzione dell'anemia, della disponibilità di ferro, della via e del ritmo di somministrazione. Lo schema più efficiente è quello che consente il consumo minore a parità di obiettivo terapeutico, dato che la correzione dell'anemia si ottiene con qualsiasi combinazione di dose-via-ritmo di somministrazione e che la finestra terapeutica è amplissima (senza rischi concreti di tossicità da superdosaggio).

La posologia dell'epoetina e della darbepoetina alfa è individuale sia in induzione che nel mantenimento di uno stesso obiettivo Hb, con una variabilità di oltre 10 volte fra individui e per uno stesso obiettivo Hb, e non esistono parametri clinici o bioumorali di previsione della posologia necessaria (2, 47, 64, 106-119, 121-123).

La posologia di epoetina o analoghi deve essere regolata sull'obiettivo di Hb indipendentemente dal peso corporeo. L'espressione della posologia per peso corporeo nell'adulto è una convenzione utilizzata in letteratura per l'analisi statistica dei dati, non ha valore clinico e può risultare fuorviante.

Il confronto basato sul rapporto dose/risposta (denominato indice di resistenza) ha significato solo se la risposta Hb è costante.

L'efficienza ottimale complessiva di un'Unità Operativa si raggiunge più facilmente ottimizzando i parametri delle somministrazioni individuali piuttosto che applicando uno schema medio a tutti i pazienti.

Posologia iniziale

Il nadir razionale per il trattamento dell'anemia è il limite inferiore normale di Hb (11 g/dL nelle femmine in età fertile e 12 g/dL nel maschio e in menopausa, Raccomandazione 1.2).

Nell'anemia lieve-moderata (Hb 8-10 g/dL) l'obiettivo Hb 11-12 g/dL viene raggiunto nella maggioranza dei pazienti dopo 2 mesi di trattamento con 4.000-10.000 U di epoetina (20-50 mcg darbepoetina alfa) per settimana inducendo una sintesi di Hb, raccomandata, di 0.2-0.5 g/dL per settimana. Alcuni pazienti (5-10%) rispondono a posologie aumentate di tre-quattro volte (12.000 a 30.000 U/settimana) (105, 106, 118). Nei pazienti in fase conservativa sono sufficienti generalmente dosaggi più bassi.

In ogni paziente la posologia necessaria per la correzione iniziale dell'anemia è maggiore della posologia necessaria per mantenere l'obiettivo (aumento di circa 5.000-7.000 U/settimana rispetto alla curva della fase di mantenimento) (105-107, 109-111, 118, 122).

Obiettivi Hb > 12 g/dL richiedono un aumento della posologia dell'ordine di 8.000 U/settimana per ogni ulteriore g/dL (47).

Posologia standard di mantenimento

La posologia standard di epoetina, compresa tra 1.000 e 30.000 U/settimana (corrispondente a 25-400 U/kg/settimana per taglie medie), ovvero tra 5 e 150 mcg/settimana di darbepoetina alfa, è efficace nel mantenimento dell'obiettivo Hb 11-12 g/dL nel 90-95% dei pazienti con anemia da IRC (2, 64, 105-119, 121, 122).

La posologia mediana in emodialisi in molte casistiche non selezionate è di 6.000-8.000 U di epoetina e con mantenimento dell'obiettivo nella maggioranza dei pazienti (64, 105-113, 115-117, 121-23). Il mantenimento dell'obiettivo Hb nel 100% dei pazienti e nel lungo termine richiede posologie sicuramente più elevate, peraltro ignote (10, 47, 105-108).

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 nell'induzione della risposta che nel mantenimento.

I risultati con darbepoetina alfa in dialisi e in terapia conservativa seguono le stesse curve dose-risposta dell'epoetina (corrispondenza di attività nominale 1 mcg di darbepoetina alfa = 200 U di epoetina, almeno fino a 10.000 U) (114, 119, 121, 122).

Posologie limite

La terapia può essere sospesa temporaneamente nei pazienti che richiedano posologie inferiori a 1.000 U/settimana.

In seguito a sospensione della terapia, la riduzione attesa di Hb è mediamente di 0.5 g/dL per settimana, per epoetina e darbepoetina alfa (64, 106, 114, 121, 122).

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).

Opzioni per la titolazione della posologia

Schede tecniche e altre linee guida suggeriscono degli schemi complicati di titolazione, che peraltro non sono stati oggetto di verifica con studi clinici controllati.

Come indicazione generale, 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 (114, 121, 122).

1. Titolazione della dose su scala continua o discreta

La titolazione su *scala continua in U per iniezione* (es. 3200 U, 6500 U, ecc) non ha alcuna utilità clinica, è complicata, non offre nessun vantaggio sulla risposta, e crea problemi di conservazione (es. catena del freddo).

La titolazione su *scala discreta*, è più semplice e preferibile, soprattutto nell'autosomministrazione (64). In Italia la scala della titolazione discreta è di 500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 6.000, 8.000, 10.000 e 40.000 U di epoetina alfa, di 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 6.000, e 10.000 U di epoetina beta, e di 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80 e 150 mcg di darbepoetina alfa.

2. Titolazione a frequenza variabile

La variazione della posologia settimanale può essere ottenuta cambiando il *ritmo della somministrazione di una stessa quantità per iniezione*, ed è preferibile nella somministrazione sc (64).

Il ritmo di somministrazione più efficiente, da infrasettimanale a ultrasettimanale, può cambiare nel tempo in uno stesso soggetto, secondo le condizioni cliniche, e va deciso a livello individuale.

4.2 Verifica dell'obiettivo Hb

Raccomandazione (C)

Verificare la concentrazione di Hb ogni due settimane in induzione e ogni mese, insieme con i reticolociti, nel mantenimento.

Nei pazienti con dose-risposta stabile e in terapia conservativa sono sufficienti verifiche meno frequenti (ogni 2-3 mesi).

Data l'inerzia delle variazioni di Hb dopo somministrazione di epoetina o analoghi, 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) (64). La stessa inerzia di risposta del midollo uremico assicura un'ampia finestra terapeutica, con minime conseguenze di eventuali errori grossolani di titolazione, possibili nell'autosomministrazione.

Nella fase di induzione la determinazione della Hb dovrebbe essere effettuata una - due volte al mese. L'anemizzazione (>1 g/dL/settimana) da anticorpi anti-

eritropoietina viene segnalata dalla drastica riduzione della conta reticolocitaria (< 1%) (98), che pertanto va eseguita in sincronia con l'emocromo, con frequenza mensile.

Verifiche più frequenti sono necessarie in corso di anemizzazione acuta o di stati flogistici acuti o cronici. L'eventuale poliglobulia iatrogena non richiede verifiche più frequenti dopo l'adattamento della terapia.

Nel mantenimento, nei pazienti con dose-risposta stabile (variazioni mensili di Hb \pm 0.5 g/dL) in dialisi sono consigliate verifiche ogni due mesi; in terapia conservativa sono sufficienti verifiche meno frequenti (ogni 2-3 mesi). Infatti in assenza di altre cause di anemizzazione, le variazioni di Hb sono determinate dal bilancio fra produzione midollare e sopravvivenza degli eritrociti (2-3 mesi).

4.3 Via di somministrazione di epoetina e analoghi

Raccomandazioni (A, B, C)

- La via di somministrazione deve rispettare le correnti disposizioni ministeriali (via ev per epoetina alfa, vie ev e sc per epoetina beta e darbepoetina alfa), e seguendo le raccomandazioni per la conservazione del farmaco (A).
- La scelta della via di somministrazione, ev o sc se ammessa, dovrebbe essere basata sulla risposta individuale, in termini di costo-efficacia, e concordata con il paziente (C).
- Il dosaggio sc consente un risparmio della dose del 15-30% della epoetina beta (A).
- Il dosaggio di darbepoetina alfa per via endovenosa è equivalente a quello sc (B).

In letteratura ricorre l'indicazione sintetica di un risparmio medio del 30% di epoetina somministrata per via sc rispetto alla via ev, ragione che in Europa ha condizionato la scelta della via sc anche in emodialisi (107).

Nell'unico studio randomizzato, controllato, e meglio documentato (208 pazienti in HD), la via sc consentiva 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 consentiva un maggior risparmio di sostanza rispetto alla via sc (107). Pertanto, *il risparmio medio complessivamente della via sc rispetto alla via ev era del 10-15%, come confermato in un recente studio eseguito tramite l'elaborazione di un modello matematico teorico* (60). In ampi studi osservazionali della letteratura (17.000 soggetti) vengono riportate differenze fra 630 U (9 U/kg) e 3360 U (48 U/kg) per settimana (risparmio per via sc) (117).

I dati disponibili con darbepoetina alfa indicherebbero una sostanziale equivalenza fra posologia somministrata per via ev o sc (121).

La somministrazione sc a bassa frequenza, settimanale e ultrasettimanale, presenta vantaggi di semplicità ed è preferita dai pazienti che praticano l'autosomministrazione (pazienti con IRC in terapia conservativa o in dialisi peritoneale).

Come riportato nelle considerazioni iniziali, le segnalazioni, nel 2002, di anticorpi anti-eritropoietina associati al quadro clinico di PRCA hanno indotto i Governi nazionali europei a modificare il regolamento sulla somministrazione di epoetina alfa. In Italia, l'attuale regolamento per la cura dell'anemia renale obbliga alla somministrazione per via ev dell'epoetina alfa, e lascia libera la scelta fra via ev e sc per l'epoetina beta e per la darbepoetina alfa. Nella cura delle altre anemie (ammesse alla terapia), la scelta della via è libera anche per l'epoetina alfa (99), poiché i casi segnalati di PRCA si sono verificati solo in pazienti con IRC.

La via intraperitoneale richiede posologie maggiori rispetto alle vie ev e sc, e non è quindi consigliata.

La via intramuscolare non è stata ancora sfruttata.

Sezione 5. Inadeguata risposta all'epoetina

L'inadeguata risposta all'epoetina dipende dalla tipologia del paziente uremico, in particolare da condizioni di comorbilità (15, 21, 103, 124). 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).

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 25 a 400 U/kg/settimana per le taglie medie). 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

Raccomandazione (C)

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

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.

5.2 Condizioni croniche di inadeguata risposta all'epoetina

Raccomandazione (B)

Se si verifica resistenza all'epoetina, dopo esclusione delle condizioni acute e croniche di inadeguata risposta, è raccomandabile effettuare il conteggio dei reticolociti (drastica riduzione in presenza di anticorpi anti-eritropoietina), ed eventualmente il dosaggio dell'eritropoietina. La conferma dell'aplasia della serie rossa si ottiene con l'aspirato midollare (pressoché totale scomparsa degli eritroblasti). In presenza di anticorpi anti-eritropoietina o di sospetto fondato di PRCA deve essere evitata la somministrazione di epoetina ed analoghi. A diagnosi confermata si consiglia di considerare l'indicazione a terapie mirate (terapia immunodepressiva, trapianto renale).

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.

- 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)
- Rigtetto 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, ane-

mia falciforme)

- Utilizzo di ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II
- Formazione di anticorpi anti-eritropoietina

Neoplasie, infezioni e flogosi croniche agiscono con produzione e liberazione di citochine quali tumor necrosis factor e interleuchina 1 con attività inibitrice sull'eritropoiesi (125-127). 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 (128) e della PCR (129). Un livello elevato di PCR, spesso associato ad infiammazione o ad infezione, è stato considerato predittivo per resistenza all'epoetina (130). Un caso sempre più frequente è rappresentato dalle infezioni croniche nei portatori di cateteri a permanenza e di protesi vascolari. Nei pazienti pediatrici in CAPD, le peritoniti possono esercitare un effetto protratto di soppressione sulla risposta all'epoetina (131). Per quel che riguarda il mieloma multiplo, i dati a disposizione sono scarsi e contraddittori (132-134). Le ragioni reali di questa variabilità nell'efficacia non sono note. Alcuni lavori hanno espresso timori riguardo alla potenziale attività di stimolo esercitata dalla terapia protratta con citochine sulla proliferazione di cloni maligni, ma in realtà l'epoetina non è controindicata nel trattamento dell'anemia di pazienti con uremia da mieloma (135).

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. L'effetto dello stato nutrizionale sulla mancata risposta all'epoetina nei pazienti uremici non è stato studiato in modo approfondito; si può postulare che possa dipendere dalla mancata disponibilità di un adeguato substrato proteico per la sintesi delle cellule emopoietiche (136).

Folati e la 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. Uno studio, comunque, suggerisce come la concomitante assunzione di folati sia in grado di migliorare la risposta all'epoetina (137); inoltre viene segnalato che, pur in presenza di livelli di folati nei range all'inizio della terapia con epoetina, col passare del tempo si sviluppano macrocitosi e resistenza in assenza di adeguati supplementi (138). La macrocitosi deve essere valutata con attenzione, perché si può osservare dopo epoetina (grossi reticolociti immaturi in circolo) e nel sovraccarico di ferro (139).

La dialisi inadeguata può ridurre la proliferazione midollare eritroide e la sopravvivenza delle emazie in cir-

colo. È ancora controverso l'effetto provocato dai diversi trattamenti extracorporei nella risposta all'epoetina (140).

L'iperparatiroidismo e l'intossicazione da alluminio sono condizioni associate ad una resistenza all'azione dell'epoetina nelle forme più gravi. Il PTH può agire sia inducendo osteite fibroso-cistica, che sostituisce elementi dell'eritrono con tessuto fibroso, sia con un'azione diretta di inibizione sulla sintesi di eritropoietina endogena. Sebbene nessuno studio sia riuscito a determinare una significativa correlazione tra livelli di PTH intatto e dose di epoetina, vi è un'associazione fra grado di fibrosi e dose di epoetina necessaria a mantenere stabile l'ematocrito (141). 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 (141-143).

Le perdite croniche di sangue determinano anche perdita di ferro.

Pazienti affetti da talassemia alfa e beta possono rispondere in modo inadeguato alla terapia con epoetina (richiedono posologie maggiori di epoetina) (144, 145).

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 androgeni in grado di migliorare la risposta all'epoetina in pazienti resistenti.

La carnitina sembra rappresentare un potenziale fattore di prolungamento della sopravvivenza degli eritrociti (aumento di Hb dopo 4 mesi di trattamento) consentendo un certo risparmio di epoetina (fino al 19% in qualche casistica) (146-149).

Il fatto che gli ACE inibitori venissero utilizzati per il trattamento dell'eritrocitosi del post-trapianto aveva indotto a pensare ad una loro inibizione dell'eritropoiesi nell'uremico e di conseguenza, ad una ridotta efficacia dell'epoetina. I risultati sono contraddittori, così come l'eventuale meccanismo d'azione (interferenza con la secrezione di eritropoietina nativa, inibizione diretta del midollo eritroide, riduzione dell'attività della AcSDKP, inibitore della ematopoiesi midollare) (150-156). Non è giustificabile a livello clinico non utilizzare ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II, e quindi rinunciare alla cardioprotezione e in terapia conservativa alla nefroprotezione per prevenire una potenziale lieve inibizione dell'eritropoiesi.

Fenomenologia clinica della PRCA

Pazienti con età 28-76 anni (mediana di 61 anni per le donne e di 66 anni per gli uomini), esordio dopo 4-60

mesi dall'inizio del trattamento con epoetina (media 7 mesi), anemia grave con necessità di emotrasfusioni. *La diagnosi di laboratorio di PRCA* è semplice dopo l'esclusione di altre cause di anemizzazione. La diagnosi è sospettata quando si osserva un'aumentata resistenza all'azione dell'epoetina con rapida anemizzazione (>1 g/dL/settimana) e diminuzione progressiva dei reticolociti ($< 1\%$ ovvero $< 10.000/mm^3$) associate a un rapido aumento di TSAT e ferritina, in assenza di variazioni di leucociti e piastrine. La conferma viene fornita dall'aspirato midollare che dimostra la pressoché totale scomparsa dei progenitori eritroidi ($< 5\%$, con blocco della maturazione) e dalla dimostrazione di anticorpi anti-eritropoietina (immunoprecipitazione) (98). Tale dosaggio deve essere effettuato dopo la conferma della diagnosi di aplasia midollare della serie rossa all'aspirato midollare.

L'incertezza sulla efficienza diagnostica del test e l'estrema rarità dei casi rendono improponibile la ricerca sistematica di anticorpi anti-eritropoietina in tutti i pazienti trattati (98).

Il decorso clinico è stato caratterizzato da remissione parziale in 6 su 13 pazienti entro 2 anni dall'esordio, dopo terapia immunosoppressiva con l'associazione steroidi e ciclofosfamide, seguita da parziale recupero dell'attività eritropoietica e rapida scomparsa degli anticorpi. Il trapianto di rene è sempre stato seguito da una risoluzione rapida e completa, con rapida scomparsa degli anticorpi (98).

5.3 Trasfusioni di sangue nel paziente uremico

Raccomandazione (C)

Le trasfusioni nei pazienti con IRC sono giustificate nei pazienti con anemia acuta, grave e sintomatica, e nei casi di resistenza all'epoetina, in particolare nella PRCA.

La necessità delle trasfusioni è diminuita dopo l'introduzione dell'epoetina, ma le richieste sono ancora superiori alle aspettative di abbattimento (indicatore di utilizzo inadeguato di epoetina).

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 ed ai casi di mancata correzione dell'anemia cronica per resistenza all'epoetina (157). Nei candidati al trapianto, è necessario adottare norme per ridurre il rischio di sensibilizzazione (ad es. emazie filtrate).

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

Raccomandazione (B)

La correzione dell'anemia con epoetina non accelera la progressione dell'IRC.

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 (104) e per migliorarne la qualità di vita. La temuta progressione dell'IRC, paventata da alcuni vecchi studi sperimentali nel ratto (158, 159) non è stata osservata su un lungo periodo a fronte di una completa correzione dell'anemia con epoetina (160).

In diversi studi clinici non è mai stata osservata accelerazione dell'IRC (161), e la correzione dell'anemia con epoetina poteva ritardare la progressione dell'IRC, a condizione che la pressione arteriosa fosse ben controllata (162). Nel recente studio di Furuland et al (59), che ha studiato l'effetto della normalizzazione dell'emoglobina anche in un sottogruppo di pazienti con IRC in fase conservativa, non si evidenziavano differenze nella velocità di progressione dell'IRC tra pazienti mantenuti a livelli di emoglobina convenzionali rispetto a pazienti randomizzati a valori più alti di emoglobina.

Recenti studi sperimentali hanno dimostrato che l'ipossia può svolgere un'azione diretta di tipo profibrotico, modificando le funzioni dei fibroblasti (163, 164).

6.2 Ipertensione arteriosa

Raccomandazione (C)

- Controllare spesso la pressione arteriosa all'inizio del trattamento con epoetina.
- Iniziare il trattamento o adeguare la posologia dei farmaci antiipertensivi.
- 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.

Circa il 23% dei pazienti con IRC in trattamento con epoetina presenta la comparsa o un aumento della pres-

sione arteriosa (64). La causa dell'ipertensione associata con l'uso di epoetina rimane incerta (ipotesi di aumentata reattività vascolare e/o variazioni emodinamiche conseguenti all'aumento della massa eritrocitaria).

L'aumento della pressione arteriosa associata ad epoetina non è in rapporto alla dose utilizzata o alla normalizzazione dell'ematocrito (47, 165).

Il rialzo pressorio da epoetina risponde allo stesso trattamento dell'ipertensione arteriosa nei pazienti in IRC non trattati con epoetina.

6.3 Convulsioni

Raccomandazione (C)

- 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.

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.

6.4 Trombosi accesso vascolare

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 ed eccessiva disidratazione intradialitica.

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 (166).

Tuttavia l'incidenza di trombosi degli accessi vascola-

ri protesici è risultata più elevata nei pazienti con normale Ht rispetto a quelli con Ht più basso (47). Nel già citato studio di Furuland et al (59) invece non si è osservato un aumento dell'incidenza di trombosi dell'accesso vascolare nei pazienti randomizzati ad un'emoglobina più elevata (13.5-15 g/dL nelle donne e 14.5-16 g/dL negli uomini) rispetto a quelli randomizzati a valori di emoglobina convenzionali (9-12 g/dL per entrambi i sessi).

6.5 Dose di eparina

Raccomandazione (C)

I pazienti emodializzati trattati con epoetina non richiedono generalmente più eparina. Tuttavia è prudente valutare l'opportunità di un aumento della dose.

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. 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 (106).

6.6 Ridotta adeguatezza dialitica

Raccomandazione (C)

Adegua le dosi dialitiche agli aumentati apporti alimentari che possono seguire la correzione dell'anemia od eventualmente alla riduzione dell'efficienza, se dovesse verificarsi, in presenza di Hb elevata.

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 (106).

6.7 Aplasia midollare pura della serie eritroide (PRCA)

La diagnosi e il trattamento della PRCA sono descritte nelle sezioni 4 e 5.

6.8 Altri effetti

Raccomandazione (C)

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

La somministrazione di epoetina in pazienti emodializzati aumenta la produzione cellulare e il rilascio dei marcatori neoplastici CEA ed alfa-Fetoproteina aumentando i livelli plasmatici (167).

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; 2303.
2. Valderrabano F, Horl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. Pre-dialysis survey on anaemia management. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 89-100.
3. 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.
4. 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.
5. Movilli E, Zani R, Carli O et al: Predialysis vs postdialysis hematocrit evaluation during Epo therapy. Am J Kidney Dis 2002; 39: 850-3.
6. Hillman RS, Finch CA. Clinical approach - Anemia. In Red Cell Manual 5th ed, edited by Hillman RD, Finch CA, Philadelphia, PA, Davis 1985; 24.
7. Lamperi S, Carozzi S. Erythropoiesis disorders in chronic renal failure. Nephron 1985; 39: 201-15.
8. Minetti L. Erythropoietin treatment in renal anemia. How high should the target hematocrit be? J Nephrol 1997; 10: 117-9.
9. Ritz E, Amann K. Optimal haemoglobin during treatment with recombinant human erythropoietin. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (suppl 2): S16-22.
10. Collins AJ, Keane WF. Higher haematocrit levels: do they improve patient outcomes, and are they cost effective? Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 1627-9.
11. 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.
12. Ma JZ, Ebben J, Xia H, et al. Haematocrit level and associated mortality in haemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 610-9.
13. Collins AJ, Li S, St Peter W, et al. Death, hospitalization and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36-39%. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2465-73.

14. Xia H, Ebben J, Ma JZ, et al. Haematocrit level and hospitalizations risks in haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1309-16.
15. Muirhead N, Bargman J, Burgess E, et al. Evidence-based recommendations for the clinical use recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: S1-24.
16. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *Br Med J* 1990; 300: 573-8.
17. Levin NW, Lazarus JM, Nissenson AR. Maximizing patient benefits with epoetin alfa therapy. National Cooperative rHu Erythropoietin Study in patients with chronic renal failure an interim Report. *Am J Kidney Dis* 1993; 22 (suppl 1): S3-12.
18. Ifudu O, Paul H, Mayers JD, et al. Pervasive failed rehabilitation in center-based maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 394-400.
19. Erythropoietin. In: Disney APS, ed. Sixteenth report of the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA). Woodville, Adelaide, South Australia 1993; 130-5.
20. Evans RW, Rader B, Manninen DL. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group: The Quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA* 1990; 263: 825-30.
21. Valderrabano F. Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 1996; 50: 1373-91.
22. Delano BG. Improvements in quality of life following treatment with r-HuEPO in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 14-8.
23. Auer J, Simon G, Stevens J, et al. Quality of life improvements in CAPD patients treated with subcutaneous administered erythropoietin for anemia. *Perit Dial Int* 1992; 12: 40-2.
24. Walls J. Haemoglobin-is better? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 56-61.
25. Beuerstein KM, Nissenson AR, Port FK, et al. The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being in chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 763-73.
26. Lopez-Gomez JM, Jofre R, Moreno F, et al. Quality of life in predialysis chronic renal failure (CRF) patients: effect of rH-EPO therapy. *Nephrology* 1997; 2 (suppl 1): S309 (abstract).
27. Moreno F, Aracil FJ, Perez R, Valderrabano F. Controlled study on the improvement of quality of life in elderly hemodialysis patients after correcting end-stage renal disease-related anemia with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 548-56.
28. Essink-Bot ML, Krabbe PFM, Van Agt HME, Bonsel GJ. NHP or SIP-a comparative study in renal insufficiency associated anemia. *Qual Life Res* 1996; 5: 91-100.
29. Parsons DS, Harris DCH. A review of quality of life in renal failure. *Pharmacoeconomics* 1997; 12: 140-60.
30. McMahon LP, Johns JA, McKenzie A, et al. Haemodynamic changes and physical performance at comparative levels of haemoglobin after long-term treatment with recombinant erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 1199-206 (RCT).
31. McMahon LP, Dawborn JK. Subjective quality of life assessment in hemodialysis patients at different levels of hemoglobin following use of recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 1992; 12: 162-9 (RCT).
32. Nissenson AR. Optimal hematocrit for hemodialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 524-7.
33. Sangkabutra T, McKenna MJ, Mason K, et al. Effects of K+, pH, and different haemoglobin levels on maximal exercise performance in haemodialysis patients. *Nephrology* 1997; 2: S304 (abstract) (RCT).
34. Mason K, Skinner S, Sangkabutra T, et al. Effects of erythropoietin on cardiac mass and function, ambulatory blood pressure and blood volumes at comparative levels of haemoglobin. *Nephrology* 1997; 2: S304 (abstract) (RCT).
35. Mason K, McMahon LP. Normalization of haemoglobin in haemodialysis patients: a comparative study. *Nephrology* 1997; 2: S305 (abstract) (RCT).
36. Suzuki M, Tsutsui M, Yokoyama A, Hirasawa Y. Normalization of Hematocrit with recombinant human erythropoietin in chronic hemodialysis patients does not fully improve their exercise tolerance abilities. *Artif Organs* 1995; 19: 1258-61.
37. Bonelli C, Alvarez S, Alsina M, Brana D. Search of a good hematocrit (H) for patients (P) with a chronic renal insufficiency in hemodialysis. International Congress of Nephrology, Madrid, Spain, July 1995; 507 (abstract).
38. Eschbach JW, Glenny R, Robertson T, et al. Normalizing the hematocrit (HCT) in hemodialysis patients (HDP) with EPO improves quality of life (Q/L) and is safe. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 425 (abstract).
39. Riedel E, Hampl H, Nundel M, Bosh J. Total correction of renal anemia improves malnutrition and amino acid (AA) metabolism in hemodialysis (HD) patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1462 (abstract).
40. Barany P, Svedenhag J, Katarski KJ, et al. Physiological effects of correcting anemia in Hemodialysis patients (HD pts) to a normal HB. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1472 (abstract).
41. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Relationship between anemia of chronic renal failure (ACRF) and sleep, sleep disorders, and daytime alertness: benefits of normalizing hematocrit (The Sleepo Trial). *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1473 (abstract).
42. Mak RHK. Human recombinant erythropoietin (EPO) corrects insulin resistance and hyperlipidemia in patients on peritoneal dialysis (PD). *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1490 (abstract).
43. Nissenson AR, Pickett JL, Theberge DC, et al. Brain function is better in hemodialysis (HD) patients (PTS) when hematocrit (HCT) is normalized with erythropoietin (rHuEPO). *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1459 (abstract).
44. Avram MM, Sreedhara R, Batish R, et al. Characteristics of very long-term survivors on hemodialysis (HD); survival up to 30 years. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1437 (abstract).
45. Hayashi T, Shoji T, Okada N, et al. To see the effect on circadian blood pressure variation and cardiac function in predialysis patients when hematocrit is normalized to 40% following recombinant human erythropoietin. *Nephrology* 1997; 3: S304 (abstract).
46. Valderrabano F. Data from the collaborative Spanish multicentre study of quality of life during progressive normalization of haemoglobin in 152 haemodialysis patients. Presented at the 2nd European Epoetin Symposium. 'Optimizing Anaemia Therapy in CRF', Crete 1998; 17-19 April.
47. 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 (RCT).
48. Danielsen B. Data from the Scandinavian Multicentre controlled study of normalization of the haemoglobin in 425 uraemic patients. Presented at the 2nd European Epoetin Symposium, 'Optimizing Anaemia Therapy in CRF', Crete, 1998; 17-9 April (RCT).
49. Parfrey PS. Data from the Canadian multicentre controlled study of normalization of the haemoglobin in 76 patients with normal LV mass at beginning of trial. Presented at the 2nd European Epoetin Symposium, 'Optimizing Anaemia Therapy in CRF', Crete 1998; 17-9 April (RCT).
50. Nagao K, Tsuchihashi K, Ura N, et al. Appropriate hematocrit levels of erythropoietin supplementary therapy in end-stage renal failure complicated by coronary artery disease. *Can J Cardiol* 1997; 13: 747-53.
51. Paulitschke M, Hampl H, Lerche D, et al. Effects of total correction of renal anemia in hemodialysis patients by rH-EPO therapy on rheology of whole blood and red blood cells. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: A193 (abstract).
52. Junor BJR. Hematocrit above 30% in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with erythropoietin is harmful. *Perit Dial Int* 1993; 13: S535-7.
53. Shinaberger JH, Miller JH, Gardner PW. Erythropoietin alert: risks of high hematocrit hemodialysis. *ASAIO Trans* 1988; 34:

- 179-84.
54. Raine AEG. Hypertension blood viscosity and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy. *Lancet* 1988; 1: 97-9.
55. Evans SJW. Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients. *Nephron* 1997; 76: 116 (letter).
56. Iseki K. Reply to the letter by S. J.W. Evans. *Nephron* 1997; 76: 117 (letter).
57. Ofsthun N, LaBrecque J, Lacson E, et al. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 1908-14.
58. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58 (3): 1325-35.
59. Furuland H, Linde T, Ahlmen J, et al. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 353-61.
60. Tonelli M, Winkelmayr W, Jindal K, et al. The cost-effectiveness of maintaining higher hemoglobin target with erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 64: 295-304.
61. Strippoli GFM, Manno C, Schena FP, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit target for the anemia of chronic kidney disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Update Software.
62. Cody J, Daly C, Campbell M, et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
63. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dialysis Transplantation* 2003; 18: 141-6.
64. National Kidney Foundation. K-DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease, 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (suppl): S182-238.
65. Rodgers GP, Dover GJ, Uyesaka N, et al. Augmentation by erythropoietin of the fetal-hemoglobin response to hydroxyurea in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 73-80.
66. Fontanella A, Coronel F, Santos JL. Haeme biosynthesis in uremic patients on CAPD or hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 45: 220-3.
67. Baynes RD. Iron deficiency. In: *Iron metabolism in health and disease*, edited by Brock JH, Haliday JW, Pippard MJ, Powel LW, London, Saunders, 1994; 189-225.
68. Eschbach JW: The anaemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-48.
69. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 319-33.
70. Sunder-Plausmann: Erythropoietin and iron. *Clin Nephrol* 1997; 47: 141-57.
71. Sakiewicz P, Paganini E. The use of iron in patients on chronic dialysis: mistakes and misconceptions. *J Nephrol* 1997; 11: 120-35.
72. Schaefer RM, Schaefer L. Iron monitoring and supplementation: how do we achieve the best results? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (suppl 2): S9-12.
73. 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 (9): 1797-802.
74. 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.
75. 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.
76. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, et al. Laboratory tests of iron status: correlation or common sense? *Clin Chem* 1996; 42: 718-24.
77. Baldus M, Salopek S, Schliesser J, et al. Experience with zinc porphyrin as a marker of endogenous iron availability in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 486-91.
78. 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.
79. Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (7): 1416-23.
80. 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.
81. Avill I, Hulme B, Bain B, et al. Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. *Br Med J* 1992; 304: 225-6.
82. 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.
83. Der-Cheng 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.
84. 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.
85. Patruta SI, Edlinger R, Sunder-Plassmann G, Horl WH. Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (4): 655-63.
86. Fishbane S. Review of issues relating to iron and infection. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (4 Suppl 2): S47-52.
87. Besarab A, Kaiser JW, Frinak S. A study of parenteral iron regimens in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (1): 21-8.
88. Nissenson AR, Lindsay RM, Swan S, Seligman P, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose is safe and effective in hemodialysis patients: North American Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (3): 471-82.
89. Roe DJ, Harford AM, Zager PG, et al. Iron utilization after iron dextran administration for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: a prospective analysis and comparison of two agents. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (6): 855-60.
90. Zanen AL, Adriaansen HJ, van Bommel EF, Posthuma R, Th de Jong GM. 'Oversaturation' of transferrin after intravenous ferric gluconate (Ferrlecit®) in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (5): 820-4.
91. Navarro JF, Teruel JL, Liano F, Marcen R, Ortuno J. Effectiveness of intravenous administration of Fe-gluconate-Na complex to maintain adequate body iron stores in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1996; 16 (4): 268-72.
92. Richardson D, Bartlett C, Jolly H, Will EJ. Intravenous iron for CAPD populations: proactive or reactive strategies? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (1): 115-951.
93. Charytan C, Levin N, Al-Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, Van Wyck DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (2): 300-7.
94. Sunder-Plassmann G, Horl WH. Safety of intravenous injection of iron saccharate in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (9): 1797-802.
95. Bunn HF. Sugar in erythropoietin: clinical and forensic implications. *Blood* 2002; 99: 1503.
96. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469-75.
97. Gershon SK, Luksemburg H, Cote TR, Braun MM. Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 1584-6.

98. Eckardt KU, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 865-9.
99. Ministero della Salute, Roma. Dear Doctor Letter, 11 Dicembre 2002. <http://www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/Epoetina>.
100. Johnson & Johnson, USA. Summary of PRCA Case Report. <http://www.jnj.com> (search: prca).
101. Swissmedic, Istituto svizzero per gli agenti terapeutici, Centro di farmacovigilanza. Nouvel effet indésirable grave mais rare de l'EPO. Mars 2003. <http://www.swissmedic.ch> (italiano/ricerca: prca).
102. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for guidance on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as drug substance (CPMP 3097/02). Annex on non-clinical and clinical considerations, 2002. <http://www.emea.eu.int>.
103. Ismail N, Becker BN. An opportunity to intervene: erythropoietin for the treatment of anaemia in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 14-7.
104. 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.
105. 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.
106. Besarab A. Optimizing epoetin therapy in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *Am J Kidney Dis* 1993; 22 (suppl): S13-22.
107. 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.
108. Weiss LG, Clyne N, Divino Fihlho, et al. The efficacy of once weekly compared with two or three times weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized controlled multicentre trial. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15: 2014-9.
109. Austrian multicenter study group of r-HuEPO in predialysis patients. *Nephron* 1992, 61: 399-403.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Thomas M, Saker BM, Thatcher GN, et al. Cost-effectiveness of weekly and fortnightly subcutaneous erythropoietin. *Lancet* 1990; 335: 1533-4.
114. Locatelli F, Canaud B, Gioacardi F, et al. Treatment of anemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 362-9.
115. Locatelli F, Baldamus CA, Villa G, et al. Once-weekly compared with three-times-weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized, multicenter, therapeutic-equivalence study. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 119-25.
116. Piccoli A, Malagoli A, Komninos G, Pastori G. Subcutaneous epoetin-alpha every one, two, and three weeks in renal anemia. *J Nephrol* 2002; 15: 565-74.
117. Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 439-46.
118. Besarab A, Samarapungavan D. Treatment of anemia in dialysis patients. In: Henrich WL, Ed. Principles and practice of dialysis (2nd edn). Baltimore: Williams & Wilkins 1999; 398-436.
119. Scott SD: Dose conversion from recombinant human erythropoietin to darbepoetin alfa: recommendations from clinical studies. *Pharmacotherapy* 2002; 22: S160S-5.
120. Cody J, Daly C, Campbell M, et al. Frequency of administration of recombinant human erythropoietin for anaemia of end-stage renal disease in dialysis patients (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3 2003. Oxford: Update Software.
121. Macdougall IC. An overview of the efficacy and safety of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (suppl 3): S14-21.
122. Locatelli F, Olivares J, Walker R, et al. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2001; 60: 741-7.
123. Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with Epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2392-5.
124. Stivelman JC: Resistance to recombinant human erythropoietin therapy: a real clinic entity? *Semin Nephrol* 1989; 9 (suppl 2): S8-11.
125. 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.
126. Roodman GD, Johnson RA, Clifton 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.
127. Panzetta G, Ianche M, Bianco F, et al. Ruolo delle malattie infiammatorie e infettive nella risposta all'Eritropoietina nei pazienti in dialisi. *Giorn Ital Nefrol* 1998; 15: 197-202.
128. 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.
129. 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.
130. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 63-72.
131. Hymes LC, Hawthorne SM, Colwers BM. Impaired response to recombinant erythropoietin therapy in children with peritonitis. *Dial Transplant* 1994; 23: 462-3.
132. Caillette A, Barreto S, Gimenez E, Labeeuw M, Zech P. Is erythropoietin safe and effective in myeloma patients receiving hemodialysis? *Clin Nephrol* 1993; 40: 176-8.
133. Taylor JK, Mactier RA, Stewart WK, Henderson IS. Effect of erythropoietin on anaemia in patients with myeloma receiving hemodialysis. *BMJ* 1990, 301: 476-7.
134. Ruedin P, Pechere Bertschi A, Chapuis B, Benedet P, Leski M. Safety and efficacy of recombinant human erythropoietin treatment of anaemia associated with multiple myeloma in haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 315-8.
135. Roger S, Russell NH, Morgan AG. Effect of erythropoietin in patients with myeloma. *BMJ* 1990; 301: 667.
136. Siimes MA, Ronnholm KAR, Antikainen M, Holmberg C. Factors limiting the erythropoietin response in rapidly growing infants with congenital nephrosis on a peritoneal dialysis regimen after nephrectomy. *J Pediatr* 1992; 120: 44-8.
137. Ono K, Hisasue Y. Is folate supplementation necessary in hemodialysis patients on erythropoietin therapy? *Clin Nephrol* 1992; 38: 290-2.
138. Pronai W, Riegler-Keil M, Silberbauer K, Stockenhuber F. Folic acid supplementation improves erythropoietin response. *Nephron* 1995; 71: 395-400.
139. 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.
140. 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.
141. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone

- ne and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993; 328: 171-5.
142. Grutzmacher P, Ehmer B, Limbach J, et al. Treatment with recombinant human erythropoietin in patients with aluminium overload and hyperparathyroidism. *Blood Purif* 1990; 8: 279-84.
143. 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.
144. 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: 817-82.
145. 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.
146. Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, et al. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1999; 55 (S69): 93-106.
147. Nikolaos S, Gorge A, Telemachos T, et al. Effects of L-carnitine supplementation on red blood cells deformability in hemodialyzed patients. *Ren Fail.* 2000; 22: 73-80.
148. Labonia WD. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 757-64.
149. Albertazzi A, Gaiani G, Ruggiero P, et al. Effetti della L-carnitina sull'anemia nei pazienti in dialisi. *Giorn It Nefrol* 2001; 18 (S17): 80-4.
150. Conlon PJ, Albers F, Butterly D, Schwab S. ACE inhibitors do not affect erythropoietin efficiency in hemodialysis patients (letter). *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1359-60.
151. Abu-Alfa AK, Cruz D, Perazella MA, Mahnensmith RL, Simn D, Bia MJ. ACE inhibitors do not induce recombinant human erythropoietin resistance in hemodialysis patients? (letter) *Nephron Dial Transplant* 1997; 11: 749-51.
152. Hess E, Sperschneider H, Stein G. Do ACE inhibitors influence the dose of human recombinant erythropoietin in dialysis patients? (letter) *Nephrol Dial Transplant* 1997; 11: 749-51.
153. Walter J. Does captopril decrease the effect of human recombinant erythropoietin in haemodialysis patients? (letter) *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 142.
154. Dhondt AW, Vanholder RC, Ringoir SMG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and higher erythropoietin requirement in chronic haemodialysis patients: possible implications of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 393-7.
155. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux M-O, Bourgeon B. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1206-10.
156. Le Meur Y, Lorgeot V, Comte L, et al. Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: relationship with erythropoietin requirements. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 3: 510-7.
157. Audet AM, Goodnough LT. Practice strategies for elective red blood transfusion. *Ann Intern Med* 1992; 116: 403-6.
158. Myers BD, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VIII. Effects of hematocrit. *Circ Res* 1975; 36 (3): 425-35.
159. Lafferty HM, Garcia DL, Rennke HG, Troy JL, Anderson S, Brenner BM. Anemia ameliorates progressive renal injury in experimental DOCA-salt hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1 (10): 1180-5.
160. 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: 2210-5.
161. 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.
162. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in non diabetic patients. *Nephron* 1997; 77: 176-85.
163. Agocha A, Lee HW, Eghbali-Webb M. Hypoxia regulates basal and induced DNA synthesis and collagen type I production in human cardiac fibroblasts: effects of transforming growth factor-beta1, thyroid hormone, angiotensin II and basic fibroblast growth factor. *Mol Cell Cardio* 1997; 29: 2233-44.
164. Tamamori M, Ito H, Hiroe M, Marumo F, Hata RI. Stimulation of collagen synthesis in rat cardiac fibroblasts by exposure to hypoxic culture conditions and suppression of the effect of natriuretic peptides. *Cell Biol Int* 1997; 21: 175-80.
165. Berns J, Rudnick M, Cohen R, Bower J, Wood B. Effects of normal hematocrit on ambulatory blood pressure in epoietin-treated hemodialysis patients with cardiac disease. *Kidney Int* 1999; 56: 253-60.
166. 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.
167. 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.
168. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, et al. Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. *Clin Chem* 1994; 40: 768-73.
169. 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.

Appendice 1 Compartimenti e metabolismo del ferro

1.1 - 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), stitlicidio ematico

gastro-enterico 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., = 1-2 mg/die) e allo stitico cronico connesso alle metodiche extracorporee e ai prelievi (15-25 mL/seduta, ma riportati fino a 3-6 g/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 è 10 g/L x 5.6 L = 56 g. Occorrerà disporre di 56 g x 3.4 mg = 190 mg di ferro, valore teorico vicino a quello dimostrato dall'esperienza clinica (aumentare 1 g di Hb consuma 150 mg di ferro di deposito). Nella fase di mantenimento sono sufficienti dosi minori, anche perché la distruzione degli eritrociti nella milza (10-20 mL/die) comporta un recupero del ferro contenuto in circa 7 g di emoglobina.

1.2 - 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 µg/dL) può avere un valore diagnostico in casi estremi, per es: valori molto bassi (< 50 µg/dL) 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 saturazione 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 µg/dL, se la transferrina è 180 µg/dL (saturazione intorno al 30%) o 400 µg/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:

$TSAT \% = \text{Ferro } (\mu\text{g/dL}) / (\text{Transferrina } (\text{mg/dL}) \times 1.41) \times 100$, oppure

$TSAT \% = (\text{Ferro } (\mu\text{g/dL}) / \text{Transferrina } (\text{mg/dL})) \times 70.9$

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 µg/L (bambini e donne in età fertile); 30-300 µg/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.

Il contenuto di emoglobina dei reticolociti espresso in valori assoluti è stato recentemente utilizzato come indicatore della disponibilità di ferro per la sintesi di nuovi eritrociti a livello midollare. Valori < 26 o < 28 pg sono usati come soglia per la definizione di carenza di ferro.

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 poter-

ne consentire una collocazione definita 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 mol/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 (168, 169).

1.3 - 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. Potrebbe essere più opportuno verificare l'utilità di sostanze in grado di aumentare la dismissione di ferro dai depositi, come l'acido ascorbico (effetto riducente), tenendo conto del rischio di aumento dell'ossalato.

1.4 - 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), ma non complicanze mortali, 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.

Appendice 2 Farmacodinamica e farmacocinetica di epoetina e analoghi

Dopo somministrazione ev di 0.5 mcg/kg a pazienti in CAPD, la clearance plasmatica della darbepoetina alfa è risultata ridotta di circa tre volte (emivita plasmatica prolungata di circa tre volte, 25 h vs 9 h) rispetto a una dose equivalente di epoetina (100 U/kg). Dopo somministrazione sc di darbepoetina alfa, la clearance plasmatica è risultata ridotta di circa due volte (emivita plasmatica prolungata di circa due volte, 49 h vs 24 h) con tempo al picco plasmatico in ritardo di 24-36 ore

rispetto all'epoetina (54 h vs 16-24 h) (123) e volume di distribuzione simile (prossimo alla volemia).

L'assorbimento sc, variabile fra individui e nello stesso individuo, riduce la biodisponibilità media delle tre proteine al 20% (123).

Se l'effetto fosse semplicemente proporzionale alla concentrazione plasmatica delle proteine eritropoietiche (area sotto la curva), la risposta midollare sarebbe facilmente prevedibile e la sintesi di una stessa quantità di Hb si otterrebbe con metà dose di una sostanza con emivita doppia. Invece la risposta midollare individuale rimane imprevedibile e in parte spiegata da una farmacodinamica complessa (64, 105, 106, 116, 118, 119).

Per l'attivazione dell'eritropoiesi è sufficiente una somministrazione intermittente di epoetina o analoghi in quantità sufficiente, per picco e durata, da superare la soglia midollare individuale per l'eritropoietina (stimata fra 200 e 600 mU/mL), in accordo con i modelli di farmacocinetica-farmacodinamica (106, 116, 118).

La somministrazione ev continua, in pompa, non presenta alcun vantaggio.

La darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi agendo sullo stesso recettore dell'epoetina e dell'eritropoietina (cellule eritroidi progenitrici), con una affinità lievemente ridotta (123). Sulla base del rapporto di massa fra le due molecole, 1 mcg di Darbepoetina alfa corrisponderebbe all'attività nominale di 200 U di epoetina.

Il fattore di conversione 1:200 non sarebbe fisso, ma potrebbe dipendere dalla dose e dalle caratteristiche individuali. Peraltro potrebbe essere adeguato fino a 7.000-10.000

U/settimana (119).

Il confronto è di fatto impossibile perché nella maggior parte degli studi comparativi fra epoetina e darbepoetina alfa, per via ev e sc, è stata somministrata una dose settimanale equivalente, ma con iniezioni meno frequenti di dosi singole maggiori di darbepoetina alfa in unica somministrazione per settimana, con conseguente disparità nella farmacocinetica (es. epoetina 6.000 U in 3 iniezioni da 2.000 U vs darbepoetina alfa 30 mcg in unica iniezione) (114, 121, 122).

Comunque, nella prospettiva del clinico, la quantificazione dell'effetto farmacologico si può ottenere solo dalla curva dose-risposta (% individui che rispondono, in ordinata e dose in ascissa), raramente riportata negli studi clinici che tradizionalmente forniscono la media della dose e la media della risposta Hb (una stessa media può derivare da curve molto differenti) (5).

L'elevata variabilità della risposta individuale alle tre proteine (stessa Hb ottenuta con dosi differenti di 10-30 volte sia ev che sc) (2, 5, 64, 105-110, 114, 115, 119, 121, 122) può dipendere da motivi farmacocinetici (dose uguale, profilo ematico diverso) e farmacodinamici (profilo ematico uguale, risposta midollare diversa).

La valutazione farmacodinamica delle tre proteine viene complicata dalla latenza di due-tre mesi (vita delle emazie) fra dose e risposta Hb, dalla relazione del tipo tutto-o-nulla fra risposta e dose (una dose subliminale non induce risposta, e la frequenza dei soggetti che rispondono aumenta con l'esponenziale della dose somministrata) e dalla legge massa-effetto sui recettori (occupazione dei recettori delle cellule progenitrici proporzionale alla concentrazione iperbolica di eritropoietina nel midollo).