

Utilizzo di eritropoietina e *targets* di emoglobina e progressione del danno renale: Linea Guida

P. Ravani, L. Del Vecchio, L. De Nicola, B. Cianciaruso

Erythropoietins and haemoglobin targets to prevent the progression of chronic kidney disease: guideline from the Italian Society of Nephrology

Background. The current 3rd edition of the Italian Society of Nephrology guidelines has been drawn up to summarize evidence of key intervention issues on the basis of Systematic Reviews (SR) of Randomized Trials (RCT) or RCT data only. The present guideline reports evidence of the use of Erythropoietins (EPO) and/or optimal haemoglobin (Hgb) targets to delay Chronic Kidney Disease (CKD) progression.

Methods. SR of RCT and RCT on EPO and different Hgb targets in CKD (pre-dialysis) were identified searching in the Cochrane Library and Renal Health Library (2005 update). Quality of SR and RCT was assessed according to current methodological standards.

Results. Two SR (15 RCT) and 5 further RCT were found addressing the intervention issue. No significant evidence supporting the use of EPO compared with placebo/no treatment to prevent or delay CKD progression was found (evidence from SR). Progression rates do not appear to be affected by Hgb targets (evidence from SR). Methodological quality of included RCT was suboptimal. In diabetic patients not receiving renin-angiotensin-system inhibitors, early EPO treatment (when Hgb \geq 9g/dL) with target Hgb \geq 13g/dL as compared to delayed treatment initiation (Hgb $<$ 9g/dL) is associated with reduced risk of disease progression, end-stage renal disease and death (evidence from RCT).

Conclusion. In CKD patients not undergoing dialysis current evidence does not support the hypothesis that EPO treatment or optimal Hgb targets reduce the progression rate of the disease. Further studies are necessary to test this hypothesis in selected patient populations. (G Ital Nefrol 2007; 24 (Suppl. 37): S91-8)

KEY WORDS: Erythropoietin, Chronic Kidney Disease, Hemoglobin, Anemia, Progression

PAROLE CHIAVE: Eritropoietina, Malattie Renali Croniche, Emoglobina, Anemia, Progressione

LINEA GUIDA

Nei soggetti affetti da insufficienza renale cronica in fase pre-dialitica non esiste evidenza a favore dell'ipotesi che l'utilizzo di eritropoietina (EPO) nei confronti del placebo o del non trattamento per la terapia dell'anemia ritardi la progressione del danno renale o posticipi la necessità di iniziare il trattamento dialitico (livello di evidenza 1). Inoltre la velocità di progressione della malattia renale cronica non è modificata dal *target* di emoglobina (Hgb) od ematocrito (livello 1). Recenti studi randomizzati confermano questi risultati in popolazioni di soggetti non selezionati (livello di evidenza 2).

Nei soggetti non diabetici non trattati con ACE-inibitori o sartani, la terapia con EPO e *target* di Hgb \geq 13 g/dL iniziata precocemente (quando Hgb \geq 9 g/dL) rispetto ad un inizio tardivo (quando Hgb $<$ 9 g/dL) potrebbe ridurre il rischio di progressione della malattia renale, di uremia terminale e di morte (livello 2).

Premesse

L'anemia è una complicanza comune dell'insufficienza renale cronica e si associa a perdita di appetito, aumentato senso di fatica, ridotte prestazioni fisiche e cognitive, e maggiore morbilità (1). Esiste una correlazione diretta tra

livelli di emoglobina (Hgb) e deterioramento della funzione renale (2). La prevalenza dell'anemia nei soggetti con filtrato glomerulare ["glomerular filtration rate" (GFR)] $<$ 25 mL/min, ma non ancora in trattamento sostitutivo, arriva fino all'87%, mentre l'85% dei soggetti che iniziano dialisi presenta livelli di Hgb $<$ 10 g/dL (3).

Il trattamento con eritropoietina (EPO) corregge l'anemia e riduce il ricorso ad emotrasfusioni, sia nei soggetti in trattamento sostitutivo (4) che in fase pre-dialitica (5). Inoltre, nei soggetti non ancora in trattamento dialitico, il maggior benessere conseguente al trattamento dell'anemia con EPO potrebbe ritardare l'inizio della terapia sostitutiva, con possibili vantaggi economici e sociali. D'altra parte, è necessario tener conto del possibile effetto opposto sulla progressione, principalmente imputabile al peggiore controllo pressorio (6).

Scopo di questa Linea Guida è di verificare, sulla base delle evidenze che derivano dalle revisioni sistematiche e dagli studi randomizzati controllati (RCT), se il trattamento con EPO comporta benefici sulla progressione del danno renale nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica e quali sono i vantaggi e gli svantaggi di due diversi livelli (alti e bassi) di Hgb.

Strategia di ricerca bibliografica

La ricerca è stata effettuata utilizzando la stringa "(anemia OR anaemia) OR (hemoglobin OR haemoglobin) OR (EPO OR epoietin OR epoietins OR erythropoietin OR erythropoietins OR darbopoietin OR darboepoietin OR darbepoietin)" mediante le banche dati Medline e con il ricorso alla Renal Health Library (<http://www.update-software.com/Publications/renal/>), prodotta dal Cochrane Renal Group, che contiene il più aggiornato elenco degli RCT prodotti in Nefrologia, Dialisi e Trapianto. Questo elenco deriva da ricerche bibliografiche condotte in Medline, Embase, numerosi altri database di studi clinici e la ricerca bibliografica manuale negli Atti dei principali Congressi di interesse nefrologico e nelle pagine di bibliografia degli RCT inclusi in revisioni sistematiche di tipo Cochrane. Infine la ricerca bibliografica è stata completata manualmente, facendo uso di Riviste Scientifiche, Atti Congressuali ed altre Linee Guida.

Evidenza disponibile

La ricerca bibliografica ha permesso di individuare 616 RCT e 18 Revisioni Cochrane nella Renal Health Library. Di questi lavori, 2 revisioni Cochrane (5, 7) hanno come quesito l'argomento della presente Linea Guida, per cui la loro analisi critica è il riferimento principale fino al 2003. Sono stati inoltre valutati altri 5 studi primari pubblicati successivamente (8, 9, 25-27). Le caratteristiche di tutti gli studi analizzati in questa Linea Guida sono riportate in Tabella I.

Descrizione degli studi

Trattamento con EPO e progressione del danno renale: Revisione Cochrane di Cody

La revisione di Cody et al. (5) ha utilizzato la classica

metodologia e strategia di ricerca generata dal gruppo Cochrane per individuare RCT e quasi RCT in 13 diversi database elettronici; la ricerca elettronica è stata completata dalla ricerca manuale, dal contatto con esperti e compagnie produttrici di EPO, dalla valutazione delle bibliografie degli articoli e dall'ulteriore ricerca su internet. Il **quesito di ricerca** della revisione è il seguente: "Il trattamento con EPO comporta benefici in termini di progressione dell'insufficienza renale cronica?" I **pazienti** identificati sono i soggetti con insufficienza renale in fase pre-dialitica (diabetici e non); i gruppi **d'intervento** e di **controllo** sono il trattamento con EPO *versus* il placebo o il non trattamento e gli **outcomes** sono il tempo all'evento dialisi, il numero di eventi per gruppo e le modificazioni del GFR e della creatinemia.

Nella revisione sono inclusi 12 RCT (10-18, 21, 22, 24), di cui 4 (10-13) sono parte di uno studio multicentrico (14). I risultati di quest'ultimo sono stati considerati, ove possibile, al posto di quelli dei singoli studi. Tutti gli RCT sono stati condotti negli USA, a parte due condotti in Svezia (15, 24) e uno in Giappone (16). La maggior parte degli RCT ha arruolato pochi pazienti ed è caratterizzato da breve *follow-up* (8-12 settimane). Solo 3 RCT (16-18) hanno superato i 6 mesi (da 36 settimane ad un anno), di cui uno (17) ha incluso soltanto 17 partecipanti.

Target di emoglobina e progressione del danno renale: Revisione Cochrane di Strippoli

Anche la revisione di Strippoli et al. (7) ha utilizzato la classica metodologia e strategia di ricerca generata dal gruppo Cochrane. Il **quesito di ricerca** della revisione è il seguente: "Quali sono i vantaggi e gli svantaggi di due diversi livelli (alti e bassi) di Hgb?" I **pazienti** identificati sono i soggetti con insufficienza renale in fase sia dialitica che pre-dialitica (diabetici e non); i gruppi **d'intervento** e di **controllo** sono diversi **targets** di Hgb ed ematocrito raggiunti con EPO (e darbopoietina) verso il placebo o il non trattamento e gli **outcomes** includono le modificazioni del GFR e della creatinemia nei pazienti in pre-dialisi. Dei 16 RCT inclusi nella revisione, 10 RCT hanno arruolato pazienti in fase pre-dialitica (10, 13, 15, 16, 19-24).

Target di emoglobina e precocità dell'intervento e progressione

Cinque recenti RCT successivi alle revisioni Cochrane hanno valutato l'effetto di diversi **target** di Hgb sulla massa ventricolare sinistra o su end-points cardiovascolari, riportando anche le variazioni del GFR e della precocità dell'intervento sulla progressione (8, 9, 25-27).

Qualità degli studi. La valutazione metodologica assume che ogni *bias* sia minimizzato in un RCT in presenza dei seguenti criteri: a) corretta segretezza della randomizzazione ("*allocation concealment*") dei pazienti prima dell'ingresso formale nello studio; b) adeguato mascheramento dei pazienti, dei clinici e degli *outcome assessors* (*blinding*); c) descri-

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI RCT INCLUSI

Autore ed anno	N. pazienti	Disegno dello studio	Setting	Caratteristiche partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (settimane)	Commenti
Abraham PA, 1990 (Review Cochrane Cody, Strippoli) (10)	8 (3 F)	RCT	USA	Età media 47 anni; creatininemia > 3.0 mg/dL; Hct < 36%	EPO alfa i.v. 50-150 U/kg x 3/settimana 4 pazienti	Placebo 4 pazienti	8-12	Parte di uno studio multicentrico (Teehan 1990)
Brown CD, 1995 (Review Cochrane Cody) (17)	17	RCT	USA	Creatininemia 221 - 442 µmol/L; HCT < 30%	EPO alfa s.c. 50-150 U/kg x 3/settimana 8 pazienti	Placebo 9 pazienti	54	Publicato come <i>abstract</i>
Clyne N, 1992 (Review Cochrane Cody, Strippoli) (15)	22 (11 F)	RCT	Svezia	GFR < 25 mL/min; Hct < 28% o Hb < 70% dei valori attesi	EPO alfa e.v. 300 u/kg/settimana iniziale, poi qb per Hct > 30% 12 pazienti	Non trattamento 10 pazienti	12	
Eschbach JW, 1989 (Review Cochrane Cody) (11)	17	RCT	USA	Età 24-72 anni; Creatininemia 353 - 972 µmol/L; Hct < 30%	EPO alfa e.v./s.c. 50 U/kg/settimana 12 pazienti	Placebo 6 pazienti	8-12	Parte di uno studio multicentrico (Teehan 1990)
Kleinman KS, 1989 (Review Cochrane Cody, Strippoli) (19)	14 (5 F)	RCT	USA	Età media 28.2 anni; Creatininemia 265 - 972 µmol/L; Hct < 30%	EPO alfa s.c. 100 U/kg/settimana 7 pazienti	Placebo 7 pazienti	12	
Kuriyama S, 1997 (Review Cochrane Cody, Strippoli) (16)	73	RCT	Giappone	Età media 63.8 anni; Creatininemia 2.9 mg/dL; Hct < 28%	EPO e.v. 6000 U/settimana qb per Hct 33-35% 42 pazienti	Non trattamento 31 pazienti	36	
Lim VS, 1989 (Review Cochrane Cody, Strippoli) (13)	14 (4 F)	RCT	USA	Età 30-70 anni; Creatininemia 548 µmol/L; Hct 27%	EPO e.v. 50-150 U/kg x 3/settimana 11 pazienti	Placebo 3 pazienti	8	Parte di uno studio multicentrico
Roth D, 1994 (Review Cochrane Cody) (18)	83 (56 F)	RCT	USA	Età 18-75 anni; PA media 114 mmHg; Creatininemia 265.2-707.2 µmol/L; Hct < 30%	EPO s.c. 50-150 U/kg x 3/settimana 43 pazienti	Non trattamento 40 pazienti	48	
Stone WJ, 1988 (Review Cochrane Cody) (12)	12 (1 F)	RCT	USA	Età 45-73 anni; GFR 10-30 mL/min; Anemia	EPO (tipo non chiarito) e.v. 50-150 U/kg x 3/settimana 9 pazienti	Placebo 3 pazienti	8	Parte di uno studio multicentrico

segue

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI RCT INCLUSI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti	Disegno dello studio	Setting	Caratteristiche partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (settimane)	Commenti
Teehan BP, 1989 (Review Cochrane Cody) (14)	12 (6 F)	RCT	USA	Creatinemia 5.1 mg/dL; Hct medio 25,2%	EPO (tipo non chiarito) s.c. 100 U/kg x 3/settimana 6 pazienti	Placebo 6 pazienti	12	Lo studio include pazienti diversi da quelli dello studio multicentrico (diversi metodi)
Teehan BP, 1990 (Review Cochrane Cody, Strippoli) (21)	117 (46 F)	RCT	USA	Età 24-79 anni; Creatinemia 260-880 µmol/L; Hct < 38% M, < 32% F	EPO (tipo non chiarito) e.v. 50-150 U/kg x 3/settimana 86 pazienti	Placebo 31 pazienti	8	Include gli studi di Abraham, Eschbach, Lim e Stone
Watson A, 1989 (Review Cochrane Cody, Strippoli) (22)	11 (5 F)	RCT	USA	Età 43-79 anni; Anemia	EPO (tipo non chiarito) s.c. 100 U/kg x 3/settimana 5 pazienti	Placebo 6 pazienti	12	
Brandt JR, 1999 (Review Cochrane Strippoli) (23)	44	RCT	USA	Età < 21 anni	EPO (Hb > 12 g/dL) Target	EPO (Hb < 12 g/dL) Target	80	
Revicki DA, 1995 (Review Cochrane Strippoli) (20)	83	RCT	USA	Età 56-58 anni	EPO (Hct > 35%) Target	EPO (Hct < 35%) Target	48	
Furuland H, 2003 (Review Cochrane Strippoli) (24)	416	RCT		Età 60 anni	EPO (Hct > 40-45%) Target	EPO (Hct < 27-36%) Target	48-76	
Roger SD, 2004 (8)	155	RCT	Oceania	Riduzione Hgb ≥ 1 g/dL	Hgb 12-13 g/dL 75 pazienti	Hgb 9-10 g/dL 80 pazienti	96	
Gouva C, 2004 (9)	88	RCT	Grecia	Hgb 9-11.6 g/dL	EPO subito (target ≥ 13 g/dL) 45 pazienti	EPO se < 9 g/dL (target ≥ 13 g/dL) 43 pazienti	22.5	
Levin A, 2005 (25)	172	RCT	Canada	Età media 57; GFR 28 mL/min; Hgb 11.7 g/dL	EPO alfa sc Target 12-14 g/dL	EPO alfa sc Quando Hgb ≤ 9 g/dL Target 9-10.5 g/dL	98	
Singh, 2006 (26)	1432	RCT	USA	Età media 66 anni; MDRD_GFR 27 mL/min; Hgb 10 g/dL	EPO alfa sc Target 13.5 g/dL	EPO alfa sc Target 11.3 g/dL	70	EP primario composito (morte, infarto, ospedalizzazione per scompenso, ictus); secondario: inizio dialisi
Drueke, 2006 (27)	603	RCT	Internazionale	Età media 59 anni; MDRD_GFR 24.5 mL/min; Hgb 11.6 g/dL	EPO beta sc Target 13-15 g/dL	EPO beta sc Target 10.5- 11.5 g/dL	152	EP primario composito di 8 eventi cardiovascolari; secondario: inizio dialisi

zione delle ragioni e del numero dei “*withdrawals*” e dei “*dropouts*” [perdite al *follow-up* (“*lost to follow-up*”)]; d) analisi statistica condotta per intenzione al trattamento (“*intention-to-treat analysis*”). La qualità di tutti gli studi analizzati in questa Linea Guida è riportata in Tabella II.

Analisi statistica. L’analisi statistica ha valutato il rischio relativo [“*relative risk*” (RR)] con intervalli di confidenza (IC) al 95% e differenza di rischio per gli *outcomes* dicotomici e la differenza pesata tra le medie [“*weighted mean difference*” (WMD)] con IC al 95% per gli *outcomes* continui. Sono stati inoltre valutati il numero dei pazienti da trattare [“*number needed to treat* (NNT)] per ottenere il beneficio [“*to benefit*” (NNTB)] o per osservare l’evento sfavorevole [“*to harm*” (NNTH)].

Risultati

Revisione Cochrane di Cody. Questa revisione (5) ha analizzato gli effetti della terapia con EPO sulla progressione del danno renale. Gli Autori osservano che nessuno degli RCT inclusi soddisfa i criteri di qualità metodologica. I risultati più importanti sono riportati in seguito.

Rischio di iniziare dialisi (*hard outcomes*). Cinque studi (12, 15-18) per un totale di 207 pazienti hanno permesso di calcolare il rischio di iniziare dialisi. La probabilità di iniziare dialisi era minore nel gruppo trattato con EPO. L’effetto dell’esposizione ad EPO era clinicamente rilevante anche se statisticamente non significativo (numero eventi 35/114 nel gruppo EPO *versus* 40/93 nel gruppo di controllo, RR 0.71; IC 95% da 0.49 a 1.02; $p = 0.0669$).

Modificazione del GFR (*variabili continue*). Anche da questa analisi non sono emersi vantaggi statisticamente significativi fra i trattati, sia considerando il GFR a fine trattamento (WMD -1.59 mL/min; IC 95% da -3.66 a 0.49) che il suo decremento (WMD -0.7 mL/min; IC 95% da -3.2 a 1.8). I valori di creatinemia andavano addirittura nella direzione opposta (76.12 $\mu\text{mol/L}$, da -7.94 a 160.17; 114.92 $\mu\text{mol/L}$, da 37.83 a 192.01). Non è emersa evidenza d’eterogeneità tra gli studi. Solo uno studio ha valutato la sopravvivenza renale (tempo all’evento dialisi), risultata simile fra trattati e non trattati (18).

Significato clinico della differenza di rischio osservata. La differenza di rischio osservata dagli autori (0.123, IC 95% da -0.008 a 0.251), corrisponde a un numero di pazienti da trattare per la durata dello studio (da 6 mesi ad un anno) di 8, ossia bisogna trattare 8 pazienti come quelli arruolati nello studio perché uno eviti l’evento per effetto del trattamento. La non significatività statistica del risultato si traduce in intervallo che oltrepassa il limite del beneficio del trattamento, da un possibile effetto maggiore, 4 pazienti da trattare per ottenere il beneficio sperato (*to benefit*), a 121 da trattare per ottenere il contrario (*to harm*): NNT 8, da NNTB 4 a NNTH di 121.

Revisione Cochrane di Strippoli. In questa revisione (7) è stato analizzato l’effetto di un diverso target di Hgb e la progressione del danno renale. Anche gli Autori della presente revisione concludono che nessuno degli RCT inclusi soddisfa tutti i criteri valutazione metodologica. I risultati più importanti sono riportati in seguito.

Modificazione di creatinemia e GFR (*variabili continue*). Non sono emerse differenze significative in termini di peggioramento della funzione renale tra gruppi appartenenti a *target* alto o basso di emoglobina/ematocrito, sia considerando la creatinemia (EPO *versus* placebo, 4 RCT, 77 pazienti) che la *clearance* della creatinina (EPO *versus* EPO, 1 RCT, 40 pazienti). Non è emersa evidenza d’eterogeneità tra gli studi. Solo uno studio ha valutato la sopravvivenza renale (tempo all’evento dialisi), risultata simile fra trattati e non trattati (18).

Target di emoglobina e precocità dell’intervento e progressione. Due RCT successivi alle revisioni Cochrane hanno valutato l’effetto del target di Hgb su endpoints hards (inizio del trattamento sostitutivo) o surrogati (modificazioni del GFR). La valutazione metodologica dei 2 RCT è riportata in Tabella II.

Modificazioni del GFR (*variabili quantitative*). Roger et al. (8) riportano una riduzione del GFR (a due anni) di $8 \pm 9 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ nel gruppo normalizzato per i livelli di Hgb *versus* $6 \pm 8 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ nel gruppo di controllo (differenza non statisticamente significativa). Lo studio riporta anche un maggior rischio di raggiungere l’*endpoint* dell’inizio dialisi nel gruppo normalizzato, un risultato non ampiamente discusso dagli Autori (24/75 *versus* 15/80). Un simile risultato è stato riportato da Levin et al. (25): 11/85 *versus* 8/87. Combinando i dati dei due studi (che hanno lo stesso disegno) è possibile calcolare un RR pari a 1.58 (IC 95% da 0.98 a 2.56; $p = 0.055$, al limite della significatività statistica), ossia un rischio di iniziare dialisi del 58% maggiore nel gruppo sperimentale. Tuttavia, non sono fornite informazioni sulla sopravvivenza renale, assolutamente necessaria per stimare correttamente il rischio negli studi di *follow-up*.

Rischio di inizio dialisi (*variabili qualitative*). Tale analisi di sopravvivenza è fornita da Gouva et al. (9), che hanno riportato un RR di progressione ridotto di oltre il 60% nei soggetti non diabetici non trattati con ACE-I (modello multivariato, *Hazard Ratio* 0.37, IC 95% da 0.18 a 0.73; $p = 0.012$). Tale rischio, indipendente dalla funzione renale di partenza e non modificato in base alla funzione renale basale (assenza di interazione tra esposizione e GFR basale) si traduce nei pazienti ad alto rischio basale con mortalità ad un anno del 40% in un NNTB (per 1 anno) di 5 (IC 95% da 3 a 12), un risultato clinicamente rilevante oltre che significativo statisticamente. Due ulteriori RCT sono stati pubblicati in popolazioni di soggetti con malattie renali croniche non selezionati (26, 27), vedi Tabelle I e II. Nonostante in questi studi l’outcome renale sia un outcome

TABELLA II - QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI RCT INCLUSI

Autore ed anno	Metodo di segretezza della randomizzazione (allocation concealment)	Pazienti	Ricercatori	Medici che hanno valutato l'outcome	Utilizzo del cieco (blinding)	Utilizzo analisi per intenzione al trattamento (intention-to-treat analysis)	Perdite al follow-up (%)
Abraham PA, 1990 (10)	Non chiaro	Si	Si	No	Non chiaro	Si	Non chiaro
Brown CD, 1995 (17)	Non chiaro	No	No	No	Non chiaro	Non chiaro	Non chiaro
Clyne N, 1992 (15)	Non chiaro	No	No	No	Non chiaro	No	2/22 (9%)
Eschbach JW, 1989 (11)	Non chiaro	Non chiaro	Non chiaro	No	Non chiaro	Non chiaro	Non chiaro
Kleinman KS, 1989 (19)	Non chiaro	Si	Si	No	Non chiaro	Non chiaro	1/14 (7.1%)
Kuriyama S, 1997 (16)	Non chiaro	No	No	No	Non chiaro	Non chiaro	Non chiaro
Lim VS, 1989 (13)	Si	Si	Si	No	Non chiaro	Non chiaro	1/14 (7.1%)
Roth D, 1994 (18)	Non chiaro	No	No	No	Non chiaro	Non chiaro	48/83 (57.8%)
Stone WJ, 1988 (12)	Non chiaro	Si	Si	No	Non chiaro	Non chiaro	Non chiaro
Teehan BP, 1989 (14)	Non chiaro	Si	Si	No	Non chiaro	Non chiaro	Non chiaro
Teehan BP, 1990 (21)	Adeguato	Si	Si	No	Non chiaro	Non chiaro	Non chiaro
Watson A, 1989 (22)	Si	Si	Si	No	Non chiaro	Non chiaro	Non chiaro
Brandt JR, 1999 (23)	Non chiaro	No	No	No	Non chiaro	No	1/44 (2.3%)
Revicki DA, 1995 (20)	Non chiaro	No	No	No	Non chiaro	Si	48/83 (57.8%)
Furuland H, 2003 (24)	Non chiaro	No	No	No	Non chiaro	No	40/416 (9.6%)
Roger SD, 2004 (8)	Non chiaro	No	No	No	Non chiaro	Si	1/155 (0.6%)
Gouvea C, 2004 (9)	Si	No	No	No	Non chiaro	Si	3/88 (3.4%)
Levin A, 2005 (25)	Si	No	No	Si	Non chiaro	Si	20/172 (11.6%)
Singh C, 2006 (26)	Non riportato	No	No	Si	Non chiaro	Si	307/1432 (21%)
Drueke C, 2006 (27)	Non riportato	No	No	Si	Non chiaro	Si	127/603 (21%)

TABELLA III - COSA DICONO LE ALTRE LINEE GUIDA SUL TARGET DI EMOGLOBINA ED EMATOCRITO NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Linea Guida	Nazione	Anno	Target Hgb (g/dL)
National Kidney Foundation-Dialysis Outcome Quality Initiative (NKF-DOQI)	USA	2000	11-12
British Renal Association	UK	2002	≥ 10
Canadian Society of Nephrology	Canada	1999	11-12
European Best Practice Guidelines	Europa	2004	> 11 (non > 12 nei cardiopatici)
Health Care and Financing Administration	USA	2000	10.3-12
Caring for Australians with Renal Impairment (CARI)	Australia	2003	12-14 (non > 12 nei cardiopatici)

secondario e non primario come nello studio di Gouva, anche questi due grossi studi sono negativi. In particolare non è confermata l'ipotesi della metanalisi di Cody di un possibile vantaggio in termini di progressione del danno renale nei pazienti trattati con EPO fino a normalizzazione dei livelli di emoglobina. Nello studio CHOIR (26) il rischio di inizio dialisi non è risultato significativamente diverso tra trattati (target 13.5 g/dL) e controlli (target 11.3 g/dL); nello studio CREATE (27) una differenza di rischio è diventata significativa statisticamente dopo 18 mesi di trattamento, ma nella direzione opposta a quella attesa.

Sintesi conclusiva dell'evidenza

Considerando gli *hard outcomes*, la revisione di Cody et al. (5) e il lavoro di Gouva et al. (9) suggeriscono una possibile riduzione del rischio di progressione associato al trattamento con EPO (verso il non trattamento o il placebo) e al suo utilizzo precoce (verso l'intervento tardivo). Tuttavia, il risultato della meta-analisi non raggiunge la significatività statistica, mentre il risultato dello studio di Gouva et al. (9) emerge da una popolazione di soggetti non diabetici e non in trattamento con ACE-inibitori (ACE-I), farmaci ampiamente utilizzati nei nefropatici. Il dato non è inoltre confermato dal confronto tra diversi *targets* di Hgb (8). Gli studi CHOIR e CREATE (26, 27), pur non essendo stati disegnati per rispondere al quesito di questa linea guida, non supportano l'ipotesi che la normalizzazione dell'ematocrito mediante uso di EPO possa migliorare l'outcome renale e ridurre il rischio di dialisi nei soggetti con nefropatie croniche.

Implicazioni per la pratica clinica

Non è possibile sostenere sulla base dell'evidenza disponibile che il trattamento con EPO, il suo utilizzo precoce e i *target* di Hgb raggiunti possano influenzare la progressione dell'insufficienza renale cronica. È anche possibile che la normalizzazione dei valori emoglobinici possa influenzare negativamente la progressione del danno renale.

Applicabilità

Le due revisioni sistematiche discusse includono pazienti di diversa età e comorbilità. La buona qualità delle revisioni rassicura circa le conclusioni raggiunte, anche in termini di validità estrinseca (generalizzabilità dei risultati). Pertanto la Linea Guida sembra oggi generalizzabile anche alla popolazione dei pazienti con nefropatie croniche trattati nei Centri Italiani.

Implicazioni per la ricerca

Ulteriori RCT sarebbero necessari per colmare le lacune evidenziate dalle revisioni sistematiche. In particolare la scadente qualità metodologica degli RCT disponibili non permette di trarre conclusioni definitive (indipendentemente dai risultati emersi) sia rispetto all'effetto sulla progressione del trattamento con EPO (verso il non trattamento o il placebo) sia rispetto a diversi *targets* di Hgb (normalizzazione verso la correzione parziale). Inoltre il principale problema dell'evidenza disponibile è che i dati sulla progressione sono dati di outcome secondario, ossia risultano in studi disegnati per testare principalmente altre ipotesi. Tuttavia è difficile pensare che dopo la pubblicazione degli studi CHOIR e CREATE sia ancora eticamente proponibile un grosso investimento economico (e biologico) su ulteriori trials per verificare un'ipotesi che inevitabilmente è legata al rischio cardiovascolare discusso nella linea guida dell'anemia (28). L'ipotesi richiederebbe di disegnare uno studio primario in pazienti diabetici e non, in trattamento con ACE-I e non. Ciascuno di questi studi dovrebbe comprendere almeno 100 pazienti per braccio (con lo stesso rischio basale stimato dallo studio di Gouva, ossia sopravvivenza mediana nei controlli di circa 18 mesi; totale 200 pazienti) per dimostrare una riduzione di rischio di almeno il 50% (a due code, ossia un $RR \leq 0.5 \geq 2$ negli esposti senza considerare i dropins) nel gruppo sperimentale con un errore alfa (errore di I tipo, ossia la probabilità di rigettare l'ipotesi nulla (in questo caso di assenza di effetto) quando invece è vera commettendo un falso positivo) del 5% e beta (errore di II tipo, ossia la probabilità di non rigettare l'ipotesi nulla quando invece dovrebbe essere rigettata perché falsa; rischio di falso negativo) del 20% (con un tempo di arruolamento di un anno, un'ulteriore anno di *follow-up* dopo la fine dell'arruolamento e una percentuale di *dropouts* del 10%). Se oltre a questi effetti principali si vuole testare una modificazione di effetto (da testare come interazione) allora sono necessari RCT con almeno 880 pazienti (esempio, 220 in "EPO e ACE-I", 220 in "EPO e no ACE-I", 220 in "ACE-I e no EPO", 220 in "no EPO e no ACE-I"). Se l'effetto che vogliamo dimostrare è minore (esempio $RR 0.7$ o ≥ 1.4) sempre tenendo conto delle stesse probabilità di errore di I e II tipo (alfa e beta) e ipotizzando assenza di interazione, allora il numero di pazienti per gruppo aumenta a oltre 400. Bisogna infine tener presente che oggi, a parità di errore alfa, si tende a disegnare *trials* che abbiano una potenza maggiore ($1 - \beta = 90\%$) in modo che il rischio di un "falso negativo" (non rigettare l'ipotesi nulla quando è falsa e quindi da rigettare) sia non superiore al 10%. Questo aumenta la dimensione dello studio e i suoi costi.

Altre Linee Guida

La letteratura scientifica sull'argomento contiene numerose indicazioni terapeutiche nell'ambito di revisioni e di opinioni degli Autori, che riuniscono evidenze ed impressioni personali. Le Linee Guida basate sulle evidenze non sono molte, in quanto sono pochi gli RCT adeguatamente dimensionati. Nella Tabella III è schematizzato il contenuto delle Linee Guida di altre Società Scientifiche.

Indirizzo degli Autori:

Pietro Ravani, MD (Nephrology), MSc (Biostat)
Clinical Epidemiology Unit, Faculty of Medicine
Memorial University of Newfoundland
The Health Sciences Centre, PRC: room 1407
300 Prince Philip Drive, St. John's, NL
A1B 3V6, Canada
e-mail: pietro.ravani@med.mun.ca
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Azienda Istituti Ospitalieri di Cremona
Largo Priori 1
26100 Cremona
e-mail: p.ravani@ospedale.cremona.it

Bibliografia

1. Lundin AP. Quality of life: subjective and objective improvements with recombinant human erythropoietin therapy. *Semin Nephrol* 1989; 9 (Suppl. 1): 22-9.
2. Koch KM, Frei U. Treatment of renal anemia, 1960-1990. In: *Advances in Nephrology from the Necker Hospital* 1991; 20: 19-30.
3. Obrador GT, Roberts T, St Peter WL, Frazier E, Pereira BJ, Collins AJ. Trends in anemia at initiation of dialysis in the United States. *Kidney Int* 2001; 60: 1875-84.
4. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ* 1990; 300: 573-8.
5. Cody J, Daly C, Campbell M, et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients (Cochrane Review). In: *The Renal Health Library*, 2005. Oxford: Update Software Ltd. Available from <http://www.update-software.com>. (Reprinted from *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
6. Garcia DL, Anderson S, Renke HG, Brenner BM. Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 6142-6.
7. Strippoli GFM, Manno C, Schena FP, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3154-65.
8. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 148-56.
9. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66: 753-60.
10. Abraham PA, Opsahl JA, Rachael KM, Asinger R, Halstenson CE. Renal function during erythropoietin therapy for anemia in predialysis chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 1990; 10: 128-36.
11. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, Abels RI, Adamson JW. Treatment of the anaemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1989; 321: 158-63.
12. Stone WJ, Graber SE, Krantz SB, et al. Treatment of the anaemia of predialysis patients with recombinant human erythropoietin: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med Sci* 1988; 296: 171-9.
13. Lim VS, DeGowin RL, Zavala D, et al. Recombinant human erythropoietin treatment in predialysis patients. A double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 108-14.
14. Teehan BP, Sigler MH, Brown JM, et al. Hematologic and physiologic studies during correction of anaemia with recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Transplant Proc* 1989; 21 (Suppl. 2): 63-6.
15. Clyne N, Jogestrand T. Effect of erythropoietin on physical exercise capacity and on renal function in predialytic uremic patients. *Nephron* 1992; 60: 390-6.
16. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77: 176-85.
17. Brown CD, Zhao ZH, Thomas LL, Friedman EA. Erythropoietin delays the onset of uremia in anemic azotemic diabetic predialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 447A.
18. Roth D, Smith RD, Schulman G, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 777-84.
19. Kleinman KS, Schweitzer SU. Human recombinant erythropoietin (rhuepo) treatment of severe anemia associated with progressive renal failure may delay the need to initiate regular dialytic therapy. *Kidney Int* 1990; 37: 240.
20. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 548-54.
21. Teehan BP, Benz RL, Sigler MH, Brown JM. Early intervention with recombinant human erythropoietin therapy. *Semin Nephrol* 1990; 10 (Suppl. 1): 28-34.
22. Watson A, Gimenez L, Walser M, Cotton S, Spivak J. A prospective double-blind study of subcutaneous recombinant-human erythropoietin in predialysis renal failure. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 856.
23. Brandt JR, Avner ED, Hickman RO, Watkins SL. Safety and efficacy of erythropoietin in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 143-7.
24. Furuland H, Linde T, Ahlmen J, Christensson A, Strombom U, Danielson BG. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 353-61.
25. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, et al. Canadian Randomized Trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 970-3.
26. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. for the CHOIR investigators: Correction of anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
27. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A for the CREATE investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.
28. Canavesi C, Strippoli GFM, Bonomini M, Triolo G. Target ottimali di emoglobina per l'insufficienza renale cronica: Linea Guida. *G Ital Nefrol* 2007; 24 (Suppl 37): S99-106.