



Rassegna - Anemia in emodialisi, resistenza e mortalità

# Anemia e resistenza all'eritropoietina nel paziente uremico in dialisi

G. Bernabini, V. Panichi

UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Versilia, Lido di Camaiore, Lucca



Vincenzo Panichi

## L'anemia e mortalità nella popolazione uremica

L'anemia secondaria a insufficienza renale è dovuta alla ridotta produzione renale di eritropoietina (EPO) con minore stimolazione dell'eritropoiesi midollare e alla più breve vita media eritrocitaria

per la presenza di tossine uremiche circolanti.

La patogenesi di questa anemia è attualmente considerata di tipo multifattoriale, in quanto molteplici sono i fenomeni che intervengono nel determinarla, come una limitata disponibilità di ferro per l'eritropoiesi, un'inaappropriata proliferazione dei precursori eritroidi, una ridotta espressione di recettori per l'EPO e un'alterazione dei meccanismi di trasduzione del segnale intracellulare dell'EPO.

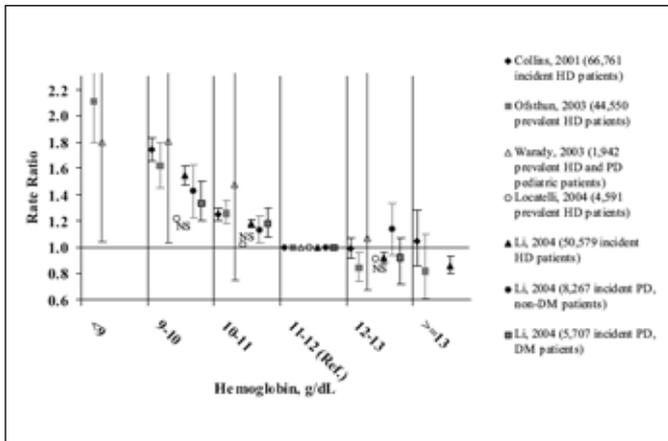
La relazione tra valori di Hb e mortalità è stata analizzata in numerosi studi osservazionali e trials randomizzati controllati.

Gli studi osservazionali (Fig. 1) tendono ad essere eterogenei per quanto riguarda la popolazione studiata, il periodo di follow-up, l'insieme di covariate considerate (come la dose dialitica, lo stato nutrizionale, la presenza di diabete e storia di malattia cardiaca), quindi non può essere stabilita fermamente una relazione causa-effetto. Pur con questi limiti, gli studi osservazionali hanno concluso che è presente un aumento della mortalità per valori di Hb inferiori a 10-11 g/dL o occasionalmente 11-12 g/dL. Il rischio di morte per valori di Hb superiori al range target è molto variabile tra gli studi in esame (1, 2).

Nella review condotta da Volkova e Arab, sono riportati cinque trials randomizzati controllati (TRCs) volti a valutare gli effetti della terapia con rHuEPO nel rag-

giungimento del target di Hb sulla mortalità (Fig. 2). Due di questi trials confrontano rHuEPO *versus* placebo mentre negli altri tre tutti i pazienti venivano trattati con rHuEPO e randomizzati in due gruppi con valori di Hb diversi (1, 2). La ridotta numerosità di questi studi e il breve follow-up non consentono di dimostrare alcun effetto sulla mortalità. Inoltre, nei trials che confrontano la terapia con rHuEPO *versus* placebo, non vengono raggiunti valori di Hb > 11 g/dL non potendo così trarre conclusioni sugli effetti di valori di Hb più elevati (1, 2). Nello studio U.S. Normal Hematocrit Study condotto da Besarab et al, 1233 pazienti in trattamento emodialitico (età media 65 anni) con grave malattia cardiaca (insufficienza cardiaca congestizia e/o cardiopatia ischemica) e valori di Hb basali tra 9 e 11 g/dL sono stati randomizzati per ricevere rHuEPO allo scopo di raggiungere valori di Hb di 10±1 g/dL in un gruppo e di 14±1 g/dL nell'altro gruppo. Lo studio è stato interrotto prematuramente per un aumento del numero di infarti miocardici non fatali e morte nel gruppo con valori di Hb normali. I pazienti con valori di Hb più elevati avevano tuttavia un miglioramento significativo della qualità di vita e una minore necessità di emotrasfusioni rispetto al gruppo con valori più bassi. Questo trial suggerisce che i pazienti cardiopatici non beneficiano di valori di Hb più elevati e tale pratica non è pertanto raccomandata (2, 3).

Il TRC più recente riguardo la normalizzazione dei valori di Hb è quello realizzato da Furuland et al. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati per raggiungere valori di Hb da 9 a 12 g/dL *versus* valori da 13,5 a 16 g/dL. In questo caso pazienti con grave patologia cardiaca sono stati esclusi. La mortalità era simile nei due gruppi (13,4% in quello con valori normali *vs* 13,5% nel gruppo con valori subnormali,  $p=0,98$ ). In ogni caso, la qualità di vita è risultata migliore nel gruppo con valori di Hb normali (1, 2).

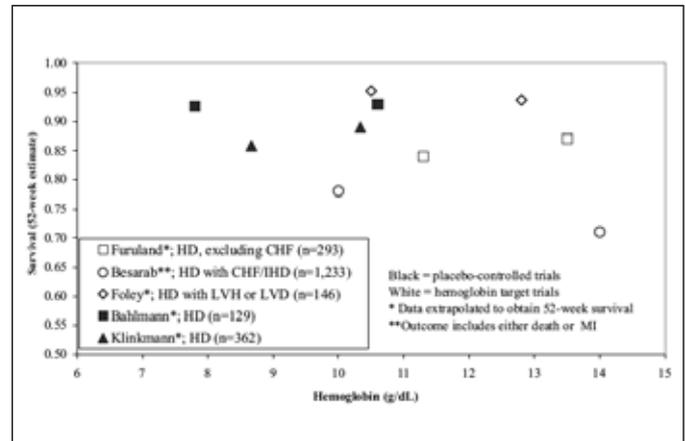


**Fig. 1 - Relazione tra valori di Hb e mortalità: studi osservazionali con gruppo di riferimento 11-12 gr/dL. Volkova e Arab. Am J Kidney Dis 2006.**

Di notevole rilievo è lo studio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study), studio prospettico osservazionale basato su dati raccolti da campioni rappresentativi di pazienti in emodialisi di 5 Paesi europei: Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito. Lo studio esamina il trattamento dell'anemia e gli outcomes. La relazione tra mortalità o ospedalizzazione e concentrazione di emoglobina è stata analizzata tenendo conto delle caratteristiche demografiche e delle comorbidità dei pazienti. Valori di Hb più elevati sono risultati associati con un RR di mortalità inferiore del 5% per ogni incremento di Hb di 1 g/dL. Concentrazioni di Hb più elevate sono inoltre associate a un RR di ospedalizzazione inferiore al 4% per ogni aumento di Hb di 1 g/dL. I pazienti con Hb < 10 g/dL hanno invece un rischio superiore del 29% di ospedalizzazione rispetto ai pazienti con Hb compresa tra 11-12 g/dL.

I pazienti con età compresa tra 18 e 65 anni con valori di Hb < 10 g/dL mostrano un rischio di morte del 51% più alto rispetto ai pazienti della stessa età con valori di Hb tra 11 e 11,99 g/dL. Quanto riscontrato per questi due gruppi di età è risultato tanto più evidente quando l'analisi è stata ristretta a pazienti in dialisi da tempo superiore a 180 giorni, e in questi ultimi, è stata notata la tendenza a un miglioramento della sopravvivenza per entrambi i gruppi di età per valori di Hb  $\geq$  12 g/dL (1, 4).

Un altro studio abbastanza recente è quello condotto da Regidor et al su 58.058 pazienti in trattamento emodialitico. Gli autori hanno indagato le relazioni tra variazioni della concentrazione di Hb e della dose di ESA nel tempo (2 anni) e sopravvivenza. Nei pazienti prevalenti valori di Hb compresi tra 12 e 13 g/dL sono associati con il rischio più basso di mortalità per tutte le cause e



**Fig. 2 - Trials clinici con mortalità come end-point: sopravvivenza a 52 settimane versus concentrazione di Hb. Volkova e Arab. Am J Kidney Dis 2006.**

per cause cardiovascolari. Inoltre valori di Hb inferiori a quelli raccomandati dalle linee guida K/DOQI (11-11,5 g/dL) sono risultati associati con un rischio di morte più elevato rispetto al range con valori compresi tra 11,5 e 12 g/dL. Una riduzione o un incremento di Hb nel tempo è associato rispettivamente con un più alto e più basso rischio di morte, indipendentemente dai valori di base. La somministrazione di ogni dose di ESA è associata con una migliore sopravvivenza mentre, fra coloro che ricevono ESA, la necessità di dosi più elevate è in relazione con una ridotta sopravvivenza (1, 5).

## Anemia, resistenza all'eritropoietina e tecniche dialitiche

Negli anni 2000 la disponibilità di numerosi agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESAs) ha portato alla quasi completa scomparsa dell'anemia di grado severo che richiede emotrasfusioni.

Nonostante questo una percentuale abbastanza consistente di pazienti, circa il 10%, non riesce ancora a raggiungere il valore di Hb target raccomandato dalle linee guida internazionali (Hb 11-12 g/dL Linee guida K/DOQI).

Il termine di Resistenza all'Eritropoietina è stato quindi introdotto per definire quei pazienti che non raggiungono il target di Hb nonostante una dose di ESA superiore a quelle usuali o che continuamente necessitano di dosi più elevate per mantenere nel range i valori di Hb.

Numerosi studi presenti in letteratura hanno evidenziato l'associazione tra incremento degli indici infiammatori e ridotta risposta agli ESA; in particolare, valori elevati di proteina C reattiva (PCR) vengono riscontrati spesso nei pazienti in emodialisi che necessitano di dosi più elevate

di ESA. In questi pazienti, i livelli di PCR correlano positivamente con i livelli di altre citochine pro-infiammatorie come l'interleukina-6 (IL-6), la quale presenta valori da 8 a 10 volte più elevati nei pazienti in emodialisi che si associano ad alte dosi di ESA.

L'infiammazione cronica, mediante la produzione di citochine pro-infiammatorie [(IL-6, IL-1, Interferon- $\gamma$  (INF $\gamma$ ) e Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ )] determina infatti soppressione midollare con inibizione della proliferazione e della differenziazione dei progenitori eritroidi ed aumento dei livelli di una piccola proteina, l'epcidina, prodotta dal fegato in risposta a stimoli infiammatori e al ferro stesso e sembra fortemente legata al meccanismo della resistenza all'eritropoietina. L'Epcidina interagisce infatti con recettori che si trovano sia sulla superficie delle cellule intestinali che su quella dei macrofagi, regolando il metabolismo del ferro mediante la riduzione dell'assorbimento intestinale e favorendone il legame dentro le cellule del sistema reticolo endoteliale con conseguente deprivazione di ferro a carico dei precursori della serie eritroide (6, 7). Un numero, limitato di pubblicazioni ha cercato di definire il ruolo dell'epcidina nella sindrome uremica e l'eventuale effetto di differenti tecniche dialitiche sulla sua rimozione.

Negli ultimi anni, la capacità di eliminazione delle tossine uremiche a peso molecolare medio-alto nei trattamenti in HDF è stata aumentata grazie allo sviluppo di dializzatori aventi membrane con caratteristiche tali da permettere volumi di UF sempre maggiori. L'HDF permette di abbinare i vantaggi della rimozione dei soluti a basso peso molecolare per via diffusiva (determinato dal gradiente di concentrazione tra il dialisato e il plasma) con i vantaggi della rimozione di sostanze a peso molecolare medio-alto per via convettiva.

Sulla base delle numerosi segnalazioni che ne riportano i vantaggi, le tecniche dialitiche miste, si vanno rapidamente diffondendo nei Centri Dialisi italiani, favorite dalla possibilità di produrre on-line ed infondere illimitate quantità di liquido di reinfusione, preparato sterilmente a basso costo dall'acqua di rete. Il numero di pazienti in trattamento è in continuo aumento ma non vi sono tuttavia studi prospettici su larga scala che forniscano prove inconfutabili dell'impatto di queste tecniche dialitiche sulla sopravvivenza dei pazienti in trattamento sostitutivo cronico (8-12).

Nello studio RISCAVID è stato recentemente dimostrato come in un gruppo di 757 pazienti prevalenti in BHD da circa 7 anni, il gruppo di pazienti trattati con HDF on-line ha mostrato una migliore sopravvivenza rispetto al gruppo trattato in BHD dopo correzione per tutte le principali comorbidità (13).

Diversi studi recenti hanno riportato come, rispetto alla

BHD, in HDF on-line sia possibile ottenere un'aumentata rimozione di soluti a basso peso molecolare, quali l'urea (14-17), la creatinina (16) e il fosforo (18-20), ma soprattutto di soluti a peso molecolare medio alto. Ciò è stato descritto per la beta2-microglobulina (beta2-m, 11.8 kD), per la mioglobina (17.2 kD) (15-17) e l'osteocalcina (5.8 kD) e per alcune frazioni del complemento, come il fattore D (24 kD) i cui livelli sono elevati in pazienti con insufficienza renale. La rimozione del fattore D induce una ridotta generazione di composti attivi della via alternativa del complemento.

Studi non controllati in pazienti trattati con HDF on-line riportano un miglior controllo dell'iperfosforemia (18) e dell'anemia con significativo aumento dei livelli di Hb e riduzione del dosaggio di eritropoietina (19, 20), possibilmente per una maggiore rimozione di inibitori medio-molecolari dell'eritropoiesi.

È stata inoltre riportato che la HDF si associa ad un'aumentata rimozione di dimetil-arginina asimmetrica (ADMA, 202 D) e, per un meccanismo di adsorbimento alla membrana, di altre frazioni complementari, quali la frazione Ba (33kD), il C3a (8.9 kD), il C5a (11 kD), e citochine pro-infiammatorie come il TNF-alfa (17 kF), l'interleukina-1 (IL-1, 18 kD) (21) e le interleukine 6 e 8 (22).

I composti medio-molecolari di cui sopra hanno un ruolo patogenetico o sono marker delle più frequenti complicazioni a lungo termine e cause di morte nei pazienti in trattamento dialitico, quali la amiloidosi da beta2-m, la malattia MCV, l'infiammazione e la malnutrizione.

## Conclusioni

I pazienti in trattamento emodialitico mostrano una enorme mortalità cardiovascolare rispetto alla popolazione generale e i fattori di rischio tradizionali (età, sesso, familiarità, iperomocisteinemia, fumo, obesità, ipertensione, dislipidemia) non sono in grado di spiegare questo fenomeno. Tra i fattori di rischio non tradizionali (sovraccarico di volume, anemia, iperparatiroidismo secondario, ADMA, stress ossidativo, ipermetabolismo, AGEs, infiammazione cronica) l'anemia e la resistenza all'eritropoietina giocano un ruolo fondamentale e possono essere determinate dallo stato infiammatorio cronico della sindrome uremica. L'infiammazione cronica, mediante la produzione di citochine pro-infiammatorie determina soppressione midollare con inibizione della proliferazione e della differenziazione dei progenitori eritroidi e aumento dei livelli di epcidina. Questa proteina provoca, a sua volta, deprivazione di ferro a carico dei precursori della serie eritroide per la riduzione

dell'assorbimento intestinale e l' intrappolamento del ferro dentro le cellule del sistema reticolo endoteliale con conseguente sviluppo di resistenza al trattamento con eritropoietina. L'HDF on-line sembra determinare un miglior controllo dell'anemia ed un miglioramento dello stato infiammatorio cronico per una maggiore rimozione di inibitori medio-molecolari dell'eritropoiesi ed aumentata rimozione, mediante adsorbimento alla membrana, di frazioni complementari, e citochine pro-infiammatorie. Sono necessari tuttavia ulteriori studi a conferma di tali ipotesi e per chiarire il ruolo della rimozione dialitica dell'epcidina.

## Riassunto

Esiste uno stretto legame tra anemia, malattia cardiovascolare e mortalità nei pazienti in dialisi. L'anemia rappresenta infatti un fattore prognostico negativo ed è associata a una scarsa sopravvivenza e a una ridotta qualità della vita nei soggetti in trattamento dialitico.

Oggi, la disponibilità di numerosi agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESAs) ha portato alla quasi completa scomparsa dell'anemia di grado severo che richiede emotrasfusioni.

Nonostante questo una percentuale abbastanza consistente di pazienti, circa il 10%, non riesce ancora a raggiungere il valore di Hb target raccomandato dalle linee guida internazionali; il termine di Resistenza all'Eritropoietina è stato quindi introdotto per definire quei pazienti che non raggiungono il target di Hb nonostante una dose di ESA superiore a quelle usuali o che continuamente necessitano di dosi più elevate per mantenere nel range i valori di Hb.

Numerosi studi presenti in letteratura hanno evidenziato l'associazione tra incremento degli indici infiammatori e ridotta risposta agli ESA; l'infiammazione cronica, mediante la produzione di citochine pro-infiammatorie determina soppressione midollare con inibizione della proliferazione e della differenziazione dei progenitori eritroidi e aumento dei livelli di una piccola proteina, l'epcidina, prodotta dal fegato in risposta a stimoli infiammatori che sembra fortemente legata al meccanismo della resistenza all'eritropoietina.

**Parole chiave:** Anemia, Resistenza all'eritropoietina, Epcidina, HDF on-line

## Indirizzo degli Autori:

Vincenzo Panichi, MD  
UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Versilia  
Via Aurelia 335  
55041 Lido di Camaiore, Lucca  
v.panichi@usl12.toscana.it

## Bibliografia

1. Rosner MH and Bolton WK. Target Hemoglobin; in Nissenson AR and Fine RN: Handbook of dialysis therapy. 4<sup>a</sup> edizione, Saunders Elsevier, 2008: 845-54.
2. Volkova N and Arab L. Evidence-based systematic literature review of haemoglobin/hematocrit and all-cause mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 24-36.
3. Besarab A, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-90.
4. Locatelli F, Pisoni RL, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 121-32.
5. Regidor DL, et al. Association between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1181-91.
6. Schmidt RJ and Besarab A. Anemia in patients with end-stage renal disease; in Nissenson AR and Fine RN: Handbook of dialysis therapy. 4<sup>a</sup> edizione, Saunders Elsevier; 2008: 761-9.
7. Stenvinkel P and Bárány P. Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure: links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 5): S32-7.
8. Canaud B, Levesque R, et al. On-Line hemodiafiltration as routine treatment of end-stage renal failure: why pre- or mixed dilution mode is necessary in on-line hemodiafiltration today? *Blood Purif* 2004; 22 (Suppl 2): S40-8.
9. Krietes DH, Collins G, et al. Mid-dilution on-line haemodiafiltration in a standard dialyser configuration. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 155-60.
10. Pedrini LA, De C, et al. Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. *Kidney Int* 2000; 58: 2155-65.

11. Pedrini LA, De C, et al. On-line mixed hemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control: effect on middle-molecule removal. *Kidney Int* 2003; 64: 1505-13.
12. Pizzarelli F, Tetta C, et al. Double-chamber on-line hemodiafiltration: a novel technique with intra-treatment monitoring of dialysate ultrafilter integrity. *Blood Purif* 2000; 18: 237-41.
13. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2337-43.
14. Ahrenholz P, Winkler RE, et al. On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: a comparison of efficacy. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 81-90.
15. Lin CL, Yang CW, et al. Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2001; 19: 301-07.
16. Lornoy W, Because I, et al. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 1): S49-54.
17. Wizemann V, Kulz M, et al. Efficacy of haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 4): S27-30.
18. Ding F, Ahrenholz P, et al. On-line hemodiafiltration versus acetate free-biofiltration: a prospective crossover study. *Artif Organs* 2002; 26: 169-80.
19. Minutolo R, Bellizzi V, et al. Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1046-54.
20. Bonforte G, Grillo P, et al: Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif* 2002; 20: 357-63.
21. Gonella M, Prtaesi G, et al. Improvement of anemia in patients on chronic dialysis treated by hemodiafiltration. *Blood Purif* 1989; 7: 186-91.
22. Bouman CS, van Olden RW, et al. Cytokine filtration and adsorption during pre-and postdilution hemofiltration in four different membranes. *Blood Purif* 1998; 16: 261-8.
23. Goldfarb S, Golperr TA. Proinflammatory cytokines and hemofiltration membranes. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 228-32.