

Nuovi approcci nel trattamento dell'anemia nel paziente dializzato: inibitori di HIF-PH e gestione personalizzata

Maria Grazia Asciolla, Fabio Di Gennaro, Felicia Volpe, Ludovica Pinfildi, Ilaria Ida Giordano, Carmen Nacca, Sara Simioli, Carlo Garofalo

Unità di Nefrologia, Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta - Italy

New approaches to the treatment of anemia in patients on dialysis: HIF-PH inhibitors and personalized management

Anemia in patients undergoing dialysis has a multifactorial pathogenesis. Currently, the available treatments for renal anemia include erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) and hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHIs). Numerous randomized controlled trials and meta-analyses have demonstrated that HIF-PHIs have efficacy and safety comparable to ESAs, including in patients on dialysis, with these findings further supported by real-world evidence. In addition, by improving iron metabolism, HIF-PHIs reduce the need for intravenous iron supplementation. Surprisingly, the recently published KDIGO guidelines do not recommend HIF-PHIs as first-line therapy for renal anemia, whereas the UK Kidney Association guidelines consider HIF-PHIs and ESAs as alternative first-line treatment options. In contrast, the ERA Best Practice recommendations advocate a personalized treatment approach based on the distinct characteristics of these drug classes, highlighting the role of HIF-PHIs in patients with inflammation or hyporesponsiveness to ESAs.

Keywords: Anemia, Dialysis, Guidelines, HIF-PHIs

Introduzione

L'anemia è una complicanza comune della malattia renale cronica (CKD), con una patogenesi multifattoriale che include ridotta produzione di eritropoietina (EPO), carenza di ferro e infiammazione cronica. Infatti, l'alterato sensing dell'ossigeno porta a una riduzione progressiva dei livelli di EPO e all'incapacità di aumentare la sua produzione in presenza di stimoli pro-anemici. Inoltre, la carenza marziale dovuta a perdite ematiche, il deficit dell'assorbimento intestinale del ferro e la sua alterata mobilizzazione dai depositi concorrono a un'eritropoiesi inefficace. Infine, lo stato di infiammazione cronica sistemica, dovuto alla CKD e alle comorbidità associate, contribuisce all'anemia indirettamente, riducendo la disponibilità di ferro (come conseguenza dell'aumento dei livelli di epacina), o direttamente, agendo a livello del midollo osseo. I pazienti in emodialisi (HD) presentano ulteriori fattori che peggiorano l'anemia, come le perdite ematiche ricorrenti dal circuito extracorporeo dialitico. Anche la sopravvivenza dei globuli rossi è

ridotta in presenza di uremia, stress ossidativo e contatto con le membrane di dialisi. Inoltre, lo stato infiammatorio, conseguente alla bio-incompatibilità delle membrane, all'uso di cateteri venosi e a problemi connessi all'accesso vascolare, può ulteriormente promuovere la carenza marziale e aumentare l'ipo-responsività ai tradizionali farmaci usati per trattare l'anemia, quali gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA).

Gli inibitori della prolin-idrossilasi del fattore inducibile dell'ipossia (HIF-PHI) sono una nuova classe di farmaci usati per il trattamento dell'anemia renale che mimano la fisiologica risposta all'ipossia: attraverso l'inibizione reversibile dell'enzima HIF-prolin-idrossilasi, che normalmente causa la degradazione di HIF-alfa, stabilizzano la subunità HIF-alfa che può traslocare nel nucleo, etero-dimerizzare con la subunità HIF-beta e attivare la trascrizione di geni coinvolti nell'eritropoiesi. Di conseguenza, aumentano la produzione endogena di EPO non inducendone picchi nei livelli plasmatici a differenza degli ESA.

Supplementazione marziale

La supplementazione marziale è spesso associata agli ESA o agli HIF-PHI per ottimizzare l'eritropoiesi. In HD, le Linee Guida suggeriscono di iniziare una terapia marziale quando la ferritinemia è ≤ 500 ng/ml e la saturazione di transferrina (TSAT) è $\leq 30\%$. Tuttavia, per la CKD non-dialitica (ND-CKD) o in dialisi peritoneale (PD) il trattamento è raccomandato se la

Received: July 16, 2026

Accepted: July 20, 2026

Published online: September 24, 2026

Indirizzo per la corrispondenza:

Carlo Garofalo

email: carlo.garofalo@unicampania.it



ferritinemia è < 100 ng/ml con una TSAT < 40% o se la ferritinemia è tra 100 e 300 ng/ml con una TSAT < 25%.

Gli HIF-PHi, a differenza degli ESA, non solo aumentano la trascrizione di EPO, ma migliorano anche il metabolismo del ferro stimolando i trasportatori duodenali del ferro, la transferrina e i recettori della transferrina e sopprimendo l'epcidina, aumentando quindi l'espressione della ferroportina sulla superficie di enterociti e macrofagi. Questi effetti sono testimoniati da un incremento significativo della sideremia e da una riduzione della ferritinemia. Pertanto, gli HIF-PHi permettono, nei pazienti in dialisi, un minore ricorso a una supplementazione di ferro endovenoso.

Efficacia degli HIF-PHi

Una revisione sistematica e una metanalisi di studi clinici randomizzati controllati (RCT) di fase 3 che confrontavano gli HIF-PHi e gli ESA in CKD hanno valutato come outcome di efficacia l'incremento di emoglobina rispetto al basale e il raggiungimento di un target prestabilito di emoglobina (1). Gli HIF-PHi erano associati a un incremento di emoglobina di circa 0,1 g/dL maggiore rispetto agli ESA. Nonostante fosse statisticamente significativa, questa differenza era clinicamente irrilevante, come confermato dall'assenza di differenza tra HIF-PHi ed ESA, nel raggiungimento del target di emoglobina. Analisi di sottogruppo hanno, inoltre, suggerito che l'efficacia clinica è simile nei pazienti sia in dialisi che non, con maggiore efficacia degli HIF-PHi rispetto agli ESA short-acting, ma simile a quella degli ESA long-acting. Inoltre, da una meta-regressione è emerso che i pazienti più giovani rispondevano meglio degli anziani agli HIF-PHi, probabilmente per una migliore reattività del midollo osseo.

In presenza di infiammazione sistemica, la dose degli ESA richiesta per mantenere i livelli di emoglobina tende ad aumentare con l'entità dell'infiammazione (dosi maggiori sono necessarie all'aumentare della proteina C-reattiva), mentre la correzione dell'emoglobina con gli HIF-PHi non è significativamente influenzata dallo stato infiammatorio. Quindi, gli HIF-PHi possono avere un vantaggio nella gestione dell'anemia nei pazienti in dialisi che sono caratterizzati da un substrato infiammatorio cronico.

Sicurezza degli HIF-PHi

Riguardo alla sicurezza, dalla metanalisi emergeva che l'incidenza di eventi avversi come cancro, eventi cardiovascolari maggiori (MACE), eventi cardiovascolari maggiori più ospedalizzazioni (MACE+), trombosi/embolia polmonare, trombosi dell'accesso vascolare e morte non differiva significativamente tra HIF-PHi ed ESA. Un limite nell'interpretazione di questi dati è collegato alla breve durata dei RCT inclusi. Tuttavia, i dati real-world provenienti dai paesi in cui gli HIF-PHi vengono prescritti da più tempo ne confermano la buona sicurezza. In particolare, il registro ROXSTAR, che include le informazioni cliniche di 2.021 pazienti con CKD (di cui il 75,5% in dialisi) da 61 centri in Cina, riportava incoraggianti risultati con un tasso di mortalità dell'1.9% e nessun evento correlato all'uso del Roxadustat (2). Risultati simili sono stati riportati anche dai registri giapponesi.

Raccomandazioni delle Linee Guida sulla prescrizione degli HIF-PHi

Sorprendentemente, nonostante le evidenze da RCT e metanalisi, le Linee Guida KDIGO-2026 per la gestione dell'anemia non suggeriscono gli HIF-PHi come trattamento di prima linea per la CKD, con una classe di evidenza molto bassa (2D) (3). Viceversa, quelle dell'UK Kidney Association suggeriscono gli ESA o gli HIF-PHi, in ND-CKD o dialisi, come farmaci alternativi con una classe di evidenza moderata (2B) (4). Le European Renal Best Practice dell'ERA sottolineano, inoltre, la possibilità di un approccio personalizzato nella scelta degli HIF-PHi per i pazienti in HD e PD, basato su: convenienza del trattamento orale, eventuale agofobia, ipo-responsività agli ESA, presenza di stato infiammatorio cronico, ipersensibilità o indisponibilità di terapia marziale ed esposizione a minori livelli circolanti di EPO rispetto agli ESA (Fig. 1) (5).

Conclusioni

Gli HIF-PHi hanno un documentato profilo di efficacia e sicurezza simile a quello degli ESA nel trattamento dell'anemia in dialisi. Per questo, la scelta clinica tra HIF-PHi o ESA dovrebbe essere ponderata considerando le caratteristiche di ogni singolo paziente con un approccio personalizzato.

	Emodialisi	Dialisi peritoneale
Convenienza del trattamento orale	✗	✓
Agofobia o incapacità a praticare in autonomia ESA	✓	✓
Ipo-responsività o intolleranza agli ESA	✓	✓
Stati infiammatori cronici	✓	✓
Ipersensibilità o indisponibilità alla terapia marziale	✓	✓
Esposizione a minori livelli circolanti di EPO	✓	✓
Dati di efficacia e sicurezza dai trial clinici	✓	✓

FIGURA 1 - Considerazioni pratiche nella prescrizione di HIF-PHi nei pazienti in dialisi. Adattato da Stoumpos et al., NDT 2024 (5).

Inoltre, gli HIF-PHi possono rappresentare un'efficace alternativa agli ESA quando insorgono resistenza/ipo-responsività agli ESA stessi. Infine, considerando lo stato infiammatorio riscontrato nei pazienti in HD e PD, associato a carenza marziale funzionale, l'uso degli HIF-PHi potrebbe essere più vantaggioso, consentendo anche una minore frequenza di somministrazioni endovenose di ferro.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Minutolo R, Liberti ME, Simeon V, et al. Efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in patients with chronic kidney disease: meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. Clin Kidney J. 2023;17(1):sfad143. [CrossRef PubMed](#)
2. Du X, Wang Y, Guo Q, et al. A National, Multi-Center, Prospective Study Evaluating the Long-Term Safety and Effectiveness of Roxadustat for Anemia Treatment in Patients with CKD (ROXSTAR Registry): TH-PO980. J Am Soc Nephrol. 2023; 34(11S):365. [CrossRef](#)
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO 2026 Clinical Practice Guideline for the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD). Kidney Int. 2026;109(1S):S1-S99. [PubMed](#)
4. Bhandari S, Spencer S, Oliveira B, et al. UK kidney association clinical practice guideline: update of anaemia of chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2025;26(1):193. [CrossRef PubMed](#)
5. Stoumpos S, Crowe K, Sarafidis P, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors for anaemia in chronic kidney disease: a clinical practice document by the European Renal Best Practice board of the European Renal Association. Nephrol Dial Transplant. 2024;39(10):1710-1730. [CrossRef PubMed](#)