



Perché l'anemia nell'insufficienza renale cronica?

Alessandro Balducci Direttore della U.O.C. di Nefrologia dell'Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata. Roma

E' una storia vecchia che risale all'inizio dell'ottocento, allorquando furono fatte le prime osservazioni su pazienti affetti da Malattia di Bright (il cosiddetto rene grinzoso) che presentavano una graduale diminuzione della "ematosina" (antica definizione di emoglobina).

Poi, durante il secolo scorso, è stato scoperto un ormone prodotto dai reni, denominato eritropoietina (EPO), che regola la concentrazione dell'emoglobina, cioè del trasportatore di ossigeno ai tessuti. Si è visto che in presenza di insufficienza renale la quantità di EPO in circolo è ridotta.

Gli strabilianti progressi dell'ingegneria genetica hanno condotto nel giro di pochi anni, nella seconda metà del '900, alla purificazione, clonazione e sequenziazione dell'ormone, ed infine alla sua produzione su scala industriale. Una volta disponibile a costi ragionevoli, la somministrazione di EPO ai malati di reni è diventata semplice routine, e ha enormemente contribuito al miglioramento della loro qualità di vita, specialmente nei dializzati, che sovente si dovevano sottoporre a trasfusioni di sangue una o due volte al mese. Un conto è vivere con una concentrazione di emoglobina di 6-8 g/dl, altro è con valori di 11-12 g/dl !

Da questa vera e propria rivoluzione abbiamo avuto la conferma definitiva che la causa dell'anemia nella insufficienza renale cronica era dovuta alla carenza di EPO.

Quando comincia a comparire?

La storia naturale dell'insufficienza renale cronica (IRC) fino alla fase terminale che richiede il ricorso alla dialisi e/o al trapianto, può durare molti anni, anche decenni.

Il peggioramento della funzione renale si evidenzia con il calo del GFR (filtrato glomerulare renale) che, a secondo dei livelli, permette di suddividere in vari stadi l'entità della IRC. Una diminuzione della emoglobina al di sotto dei 13g/dl è già presente allo stadio 3 di IRC (30-59 ml/min di GFR) che, con grossolana approssimazione, potremmo situare su valori di 2-3 mg/dl di creatininemia per un valore normale inferiore a 1 mg/dl.

In questo stadio non ci troviamo in presenza di un'anemia franca e clinicamente significativa, ma di fronte a valori ai limiti inferiori della norma, o poco al di sotto.

Quando l'insufficienza renale progredisce sino allo stadio 4 (15-29 ml/min di GFR) o 5 (<15ml/min di GFR)¹, i valori di emoglobina scendono al di sotto di 12 e poi anche di 11 g/dl.

Quest'ultimo dato rappresenta il cut-off o valore soglia, al di sotto del quale tutte le linee guida nazionali ed internazionali pongono l'indicazione al trattamento con EPO.

Quali esami devono essere eseguiti?

L'esame di base è certamente l'emocromo, semplice, poco costoso e largamente diffuso che, nel 2006, è risultato al primo posto tra gli esami eseguiti nei laboratori del Lazio, con largo margine rispetto ai successivi in graduatoria. La sua ampia disponibilità consente di mettere in evidenza con facilità le anemie. Data la possibile correlazione dell'anemia con l'insufficienza renale, è evidente l'interesse di questo test anche nello screening nefrologico.

Ma, per rendere ottimale la terapia con eritropoietina ed eventualmente ferro, dobbiamo eseguire anche altri esami. Essi sono:

- a) Sideremia= quantità di ferro in assoluto;
- b) Saturazione della transferrina in % (TSAT%)= disponibilità di ferro in circolo;
- c) Ferritina= quantità di ferro di deposito nei tessuti.

Vi sono altri parametri che si possono prendere in considerazione, ma i tre succitati sono più che sufficienti per una valutazione delle eventuali carenze o di un sovraccarico di ferro; difatti il metabolismo di quest'ultimo riveste un ruolo fondamentale, poiché una terapia con EPO per essere efficace deve essere preceduta da una opportuna valutazione dello "status" del ferro.

Soprattutto i valori di b) e c) servono da guida per l'inizio della terapia: la TSAT% deve essere inferiore al 20% ed il target a cui pervenire è intorno al 30-50%.

Per la ferritina vi è indicazione a somministrare ferro al di sotto dei 100 ng/ml nei pazienti in predialisi e di 200 ng/ml nei dializzati. Il valore soglia da non superare differisce secondo le varie linee guida: In Europa si preferisce restare al di sotto dei 500 ng/ml; negli Stati Uniti, con un atteggiamento forse più aggressivo, si arriva tranquillamente anche fino agli 800 ng/dl.

¹ IRC terminale

Quali sono i rischi a breve e lungo termine della anemia non trattata?

Vi sono rischi a breve termine, ma di natura sistemica, quali un'alterata risposta immune (cellulomediata), una disfunzione muscolare con ridotte "performances", alterazioni del sonno e delle funzioni cognitive, depressione.

Tuttavia il rischio di gran lunga maggiore è quello degli effetti a lungo termine sul sistema cardiovascolare. Esso è talmente importante che ha dato luogo alla definizione di un'entità chiamata "*cardio-renal anemia syndrome*" nella quale, al progressivo declino della funzione renale, si affianca una costante diminuzione della emoglobina ed un peggioramento dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Dunque, cuore e rene possono danneggiarsi reciprocamente, e l'anemia a funge da moltiplicatore dei rischi di mortalità soprattutto cardiovascolare. L'anemia determina aumento della portata e della frequenza cardiaca, vasodilatazione con diminuzione delle resistenze periferiche, incremento del numero di episodi di angina e/o ischemia miocardica. Il risultato finale sarà lo sviluppo dapprima di una ipertrofia, e poi di una dilatazione ventricolare sinistra con esito in uno scompenso cardiaco congestizio irreversibile.

Quali le terapie?

La correzione dell'anemia si attua mediante la somministrazione di due farmaci: il ferro e l'eritropoietina. Il primo svolge un ruolo fondamentale nell'ovviare alla carenza, nei pazienti affetti da IRC, di questo minerale indispensabile alla sintesi dei progenitori eritroidi, a livello del midollo osseo per dare luogo ai globuli rossi maturi. Ne consegue che, senza un adeguato rifornimento di ferro al midollo osseo, l'azione dell'eritropoietina sarà molto meno efficace. Ecco perché, prima di iniziare un trattamento con EPO, va esaminato attentamente lo stato del ferro mediante i parametri già citati (ferritina, TSAT%) ed eventualmente altri più sofisticati ma di controversa affidabilità, come la % di emazie ipocromiche o il contenuto emoglobinico dei reticolociti.

Comunque, solo dopo avere "ottimizzato" lo stato del ferro sarà opportuno procedere alla terapia con EPO, a meno che i valori di emoglobina non siano su livelli preoccupanti specie dal punto di vista cardiovascolare, cioè al di sotto dei 9 g/dl.

Ferro per os (quali le incompatibilità?) O per vena? Quando?

In un paziente con insufficienza renale cronica non in dialisi, il ferro va di regola somministrato per via orale², così come nei pazienti in dialisi peritoneale. Il problema principale è rappresentato dalla tollerabilità gastrointestinale; in caso negativo, si deve passare alla via endovenosa lenta (infusione in 30 minuti), che però comporta il rischio di reazioni tossiche o allergiche in relazione al composto utilizzato ed alle sue caratteristiche (peso molecolare, legame, etc.).

Nei pazienti in dialisi la somministrazione di una fiala di ferrigluconato sodico a fine seduta è ben tollerata: essa va calibrata in relazione ai valori dell'emocromo e dei parametri dianzi citati (ferritina, TSAT%).

Quando si è raggiunta una condizione di equilibrio, o “*steady-state*”, una fiala a settimana di ferro costituisce la dose di mantenimento abituale negli emodializzati. Nei pazienti con trattamento conservativo, una volta ottenuti i valori desiderati, il trattamento può anche essere sospeso, monitorando la situazione con dei prelievi ematici tri/quadrimestrali.

Quale e quanta EPO?

Il grande progresso della ingegneria genetica ha reso la terapia con EPO un evento pressochè routinario. Tutte le formulazioni in commercio sono sicure e prossimamente uscirà anche il primo biosimilare alla EPO a.

Anche questa materia molto “scottante” potrà rappresentare un problema solo in caso di provenienze incerte o di dubbia qualità; ma, se i produttori saranno sempre le grandi multinazionali, i rischi saranno ridottissimi o inesistenti.

Oggi abbiamo a disposizione EPO di differente durata: alfa, beta, darbopoietina, C.E.R.A.

Il dibattito su quale usare è infinito: quelle a bassa durata di azione possono in realtà essere somministrate anche mono-settimanalmente, o addirittura, in certi casi, ogni 15 giorni. Le formulazioni a lunga durata arrivano, per ora, fino ad una frequenza mensile, consentendo una soddisfacente maneggevolezza in caso di sospensione per raggiungimento di livelli troppo elevati di emoglobina.

Va da sé che, in un paziente ambulatoriale con IRC, si potrebbe preferire una EPO a più lunga durata di azione, tenuto anche conto della maggiore stabilità dei livelli di emoglobina, che invece sono molto fluttuanti nei dializzati, a causa del diverso grado di idratazione nell'intervallo tra una seduta dialitica e l'altra. In questi ultimi, l'impiego di una EPO “*short acting*” può essere indicato

² In dosi frazionate, lontane dai pasti

almeno nei primi tempi dall'inizio della terapia extracorporea, fino a trovare un corretto aggiustamento posologico.

Non si deve però mai dimenticare che svariate condizioni morbose intercorrenti (febbre, disidratazione, emorragie, malnutrizione, iperparatiroidismo, fibrosi midollare, deficit di folati, condizioni infiammatorie croniche) vanno ad alterare l'equilibrio raggiunto ed in questi casi la strategia terapeutica muta radicalmente.

Quanta EPO?

Le linee guida americane, europee, italiane concordano al momento su un "range" tra 11 e 12 g/dl di Emoglobina come valore "bersaglio" sia in dialisi sia in predialisi, negli stadi 3, 4, 5. L'intervallo di valori è tuttavia molto stretto soprattutto nei dializzati: pertanto in questi pazienti è opportuno eseguire l'emocromo 1-2 volte al mese per poter intervenire tempestivamente in caso di significative variazioni verso l'alto o il basso. Come già detto, mediamente, in terapia conservativa controlli ogni 2-3-4 mesi sono sufficienti.

Quali sono i rischi dell'EPO e del Ferro?

Al di là delle reazioni acute o ritardate, rare se si utilizza il ferrigluconato, il pericolo maggiore è legato all'accumulo di ferro nei macrofagi del sistema reticolo-endoteliale, evento frequente nell'era pre-EPO delle trasfusioni ripetute. Oggi si tratta di quadri eccezionali, se si è attenti a rimanere negli intervalli di valori suggeriti dalle linee guida, come detto in precedenza. Per l'EPO un grave rischio è stato quello della aplasia della serie rossa anticorpo-mediata (PRCA), dovuta all'EPO? impiegata sottocute. Si è scoperto che ne era causa il rilascio di composti organici da parte del polisorbato contenuto nei tappi di gomma delle siringhe pre-riempite. Modificato il rivestimento di questi tappi, e facendo ricorso alla somministrazione di EPO? solo per via endovenosa, la frequenza della PRCA è diminuita drasticamente.

Oggi come venti anni fa, all'inizio dell'era eritropoietinica, i problemi connessi al suo impiego riguardano l'apparato cardiovascolare. Un aumento eccessivo dell'emoglobina e dell'ematocrito determina una iperviscosità ematica con possibili episodi di ischemia ed infarto multipli, trombosi diffuse (ivi compresa quella dell'accesso vascolare), accidenti vascolari cerebrali. Tutto ciò può essere evitato con i controlli frequenti dell'emocromo (di cui si è già parlato) ed un prudente aggiustamento della posologia, in modo da rimanere quanto più vicini possibili ai "range" stabiliti dalle linee guida (11-12 g/dl di emoglobina, 33-36% di ematocrito).

Mentre è indubbio che la mortalità cardiovascolare cresce per valori di Hb inferiori ai 9-10 g/dl sia in dialisi sia in terapia conservativa, molto meno chiaro è il rischio rappresentato da questo punto di vista quando si “ipercorregge” l’anemia. Due studi comparsi a fine 2006 hanno lanciato un campanello di allarme, importante anche in pazienti classificati allo stadio 3 e 4 di insufficienza renale cronica (GFR tra 15 e 59 ml/minuto).

Al di là delle critiche metodologiche ad essi mosse, la cautela si impone, e solo le osservazioni dei prossimi anni ci diranno se dobbiamo restare negli ambiti internazionalmente stabiliti o tentare quella “normalizzazione” dell’emoglobinemia che era sembrata a portata di mano pochissimi anni orsono.

Quali sviluppi si prevedono in questo trattamento?

Sicuramente compariranno farmaci sempre più maneggevoli, efficaci e meno costosi anche grazie al ricorso ai biosimilari.

Le reazioni avverse sono ormai rarissime, la tollerabilità ottima e l’aumento della durata di somministrazione potrà assicurare livelli soddisfacenti di mantenimento del farmaco nei pazienti.

Il vantaggio principale è stato il notevolissimo miglioramento della qualità della vita rispetto all’epoca delle trasfusioni.

La vera sfida si giocherà sul terreno del rischio cardiovascolare. Due sono le risposte che attendiamo dalla ricerca: se la correzione dell’anemia riduce la progressione del danno renale e se riduce anche in modo significativo la mortalità cardiovascolare, tenuto conto che proprio l’anemia è forse il più importante moltiplicatore del rischio cardiovascolare medesimo, prima causa di morte nei pazienti nefropatici.