

## SCOMPENSO CARDIACO E ANEMIA

*N. Acquarone, G. Antonucci, S. Lione*

*Struttura Complessa Medicina Interna 1°; Ente Ospedaliero Ospedali Galliera - Genova*

L'attuale trattamento medico dello scompenso cardiaco cronico è basato principalmente sul blocco neuro-ormonale. Tuttavia, malgrado l'introduzione di nuovi farmaci più efficaci, lo scompenso cardiaco continua a rappresentare una causa importante di morbidità e di mortalità suggerendo che il beneficio fornito da questo approccio terapeutico possa aver raggiunto un plateau. Pertanto è in corso una attiva ricerca di nuovi meccanismi patogenetici che possono contribuire al persistere degli outcome sfavorevoli associati alla malattia e costituire quindi nuovi target di intervento farmacologico. Recentemente l'anemia è stata identificata come una frequente ed importante comorbidità nei pazienti con scompenso cardiaco. Infatti diversi studi osservazionali e trial clinici suggeriscono che una bassa concentrazione di emoglobina costituisce un fattore di rischio indipendente di aumentata morbidità e mortalità in questa popolazione. L'anemia sta emergendo quindi come un potenziale obiettivo terapeutico nello scompenso cardiaco.

### **Prevalenza dell'anemia nello scompenso cardiaco**

La prevalenza dell'anemia nei pazienti con scompenso cardiaco riportata nei trial controllati e randomizzati e negli studi di coorte varia dal 9% al 70% (1,2). Questa variazione così ampia riflette innanzitutto la mancanza di una uniforme definizione dell'anemia associata allo scompenso cardiaco per cui i singoli studi hanno adottato diversi valori soglia di emoglobina. Alcuni studi hanno impiegato nelle loro analisi la definizione di anemia della World Health Organization (concentrazione di emoglobina <13,0 g/dL nell'uomo e <12,0 g/dL nella donna), mentre altri non hanno tenuto conto delle differenze nei livelli di emoglobina tra i due sessi ed hanno utilizzato uno stesso valore soglia di emoglobina di 12,0 g/dL sia per l'uomo che per la donna. Altri studi hanno impiegato valori di emoglobina ancora diversi scelti arbitrariamente. Naturalmente la prevalenza è tanto più alta quanto più alto è il valore soglia di emoglobina adottato per definire l'anemia (1,2). Anche le caratteristiche cliniche delle popolazioni esaminate hanno una significativa influenza sulla prevalenza dell'anemia.

L'anemia infatti è più frequente nei soggetti con scompenso cardiaco più severo, con età più avanzata, con presenza di importanti comorbidità come la malattia renale cronica e il diabete mellito (1,2). Inoltre essa è più frequente nei soggetti ospedalizzati rispetto a quelli trattati nella comunità e nei pazienti non selezionati degli studi di coorte rispetto a quelli altamente selezionati dei trial clinici in cui le comorbidità sono scarsamente rappresentate (2).

### **Patogenesi dell'anemia nello scompenso cardiaco**

Diversi potenziali meccanismi possono contribuire alla patogenesi dell'anemia associata allo scompenso cardiaco.

La causa più importante è probabilmente rappresentata dalla diminuita produzione di eritropoietina secondaria alla coesistenza di malattia renale cronica. La malattia renale cronica (definita come filtrato glomerulare < 60 mL/min) è una frequente comorbidità nei pazienti con scompenso cardiaco (prevalenza stimata 50% circa) e, in diversi studi, è un forte predittore indipendente di aumentato rischio di anemia. Nei pazienti con malattia renale cronica senza scompenso cardiaco, una riduzione moderato-severa della funzione renale si associa ad una diminuita produzione di eritropoietina e ad una progressiva riduzione dei livelli di emoglobina correlata linearmente con la riduzione del filtrato glomerulare. L'eritropoietina previene la morte cellulare programmata delle cellule progenitrici degli eritrociti e di conseguenza stimola la loro proliferazione, maturazione e differenziazione ed ha quindi un ruolo centrale nella regolazione dell'emopoiesi (3,4).

Lo scompenso cardiaco di per sé, anche in assenza di una insufficienza renale concomitante, può essere causa di anemia. In questa sindrome i livelli circolanti di alcune citokine proinfiammatorie, come il tumor necrosis factor-alfa, l'interleukina-1, l'interleukina-6, sono elevati (3,4). Queste citokine possono interferire a più livelli con l'eritropoiesi inducendo un quadro di "anemia della malattia cronica". Esse infatti sono capaci di ridurre la secrezione renale di eritropoietina e di sopprimere la risposta del midollo osseo all'eritropoietina. Le citokine proinfiammatorie inoltre riducono i livelli di ferro nella circolazione e

quindi la sua biodisponibilità per l'eritropoiesi sia aumentando i livelli di epcidina, un peptide di produzione epatica che inibisce l'assorbimento intestinale del ferro, sia riducendo i livelli di ferroportina, una proteina deputata ad esportare il ferro dai depositi nei macrofagi e negli epatociti alla circolazione (3,4).

Vi sono diverse possibili ulteriori cause di anemia nello scompenso cardiaco.

L'inibizione farmacologica del sistema renina-angiotensina può contribuire allo sviluppo dell'anemia. Le analisi retrospettive di alcuni trial clinici infatti dimostrano che la terapia con gli ACE inibitori o con i bloccanti dei recettori dell'angiotensina si associa ad una moderata ma statisticamente significativa diminuzione della concentrazione dell'emoglobina. I meccanismi attraverso cui l'inibizione del sistema renina-angiotensina determina anemia sono complessi e comprendono una riduzione della secrezione di eritropoietina, un effetto inibitorio diretto sui precursori eritroidi nel midollo osseo, un aumento dei livelli di un tetrapeptide (Ac-ASKD) anch'esso capace di inibire i precursori dei globuli rossi (3,4).

Così pure l'espansione del volume plasmatico associata allo scompenso cardiaco può contribuire allo sviluppo dell'anemia attraverso un processo di emodiluizione (3,4). Infine il deficit di ferro secondario a malnutrizione, a malassorbimento gastrointestinale e all'uso cronico di aspirina può rappresentare un'ulteriore causa potenziale di anemia (3,4).

#### **Conseguenze cliniche dell'anemia nello scompenso cardiaco**

I pazienti con scompenso cardiaco e anemia hanno, rispetto ai pazienti non-anemici, una peggiore qualità di vita, una peggiore classe funzionale NYHA (New York Heart Association), una minore frazione di eiezione ventricolare sinistra, una minore tolleranza all'esercizio, una minore utilizzazione dell'ossigeno durante lo sforzo massimale, livelli più elevati di peptide natriuretico tipo B, una più severa ipertrofia ventricolare sinistra (2). Ma soprattutto, i dati di recenti studi osservazionali e trial clinici suggeriscono che la riduzione dell'emoglobina nei pazienti con scompenso cardiaco è un potente predittore indipendente di aumentato rischio di morte e di ospedalizzazione (1-4). I dati disponibili suggeriscono una associazione lineare tra la riduzione di emoglobina e l'aumento del rischio di mortalità (3).

I meccanismi che legano l'anemia all'aumento della mortalità non sono stati caratterizzati ma sembrano essere correlati soprattutto ad un processo di rimodellamento cardiaco. Le modificazioni emodinamiche che accompagnano l'anemia severa comprendono la riduzione delle resistenze periferiche, l'aumento del precarico e l'aumento della gittata cardiaca. Queste risposte adattive possono determinare nel tempo un aumento della massa ventricolare sinistra che rappresenta un forte predittore di morbilità e mortalità cardiaca (4).

#### **Il circolo vizioso tra anemia, scompenso cardiaco e malattia renale cronica: la "cardio-renal-anemia syndrome"**

L'associazione tra anemia, scompenso cardiaco e malattia renale cronica è frequente. Circa la metà dei pazienti ricoverati con diagnosi primaria di scompenso cardiaco presenta anemia e la grande maggioranza ha una significativa riduzione della funzione renale (5). La coesistenza delle tre condizioni ha un effetto additivo nell'aumentare il rischio di mortalità (6). Questa negativa interrelazione ha suggerito l'esistenza di una nuova sindrome definita "cardio-renal-anemia syndrome" che riconosce un link patogenetico tra le tre componenti, ciascuna delle quali è capace di causare o aggravare l'altra in un continuo circolo vizioso (7). Pertanto bassi livelli di emoglobina determinano la progressione sia del danno renale che del danno cardiaco e vice versa. Viene proposta la seguente spiegazione fisiopatologica di questo processo (7). La vasodilatazione periferica e la riduzione della pressione arteriosa secondarie all'anemia, determinano l'attivazione del sistema nervoso simpatico, del sistema renina-angiotensina-aldosterone e dell'ormone antidiuretico. L'attivazione neuro-ormonale causa riduzione del flusso renale ematico e del filtrato glomerulare con conseguente aumento del riassorbimento di acqua e sodio ed espansione del volume plasmatico. L'aumento della volemia a sua volta è responsabile dell'aumento della gittata cardiaca per cui il ventricolo sinistro si dilata e si ipertrofica con successiva perdita di cellule miocardiche e fibrosi. Il deterioramento della funzione ventricolare sinistra riduce ulteriormente la perfusione renale ed il filtrato glomerulare ed il circolo vizioso continua peggiorando l'anemia ed il danno cardiaco e renale. Inoltre, la noradrenalina, l'angiotensina II, l'aldosterone e la vasopressina hanno un ruolo centrale sia nei processi del rimodellamento avverso cardiaco sia nei processi

che determinano l'inizio e la progressione del danno renale (7).

Il corollario di questa ipotesi è che solo l'adeguato trattamento di tutte le tre condizioni può rallentare la progressione sia dello scompenso cardiaco che della malattia renale cronica.

#### **Approccio terapeutico**

In relazione alle attuali conoscenze circa l'associazione tra bassi livelli di emoglobina ed outcome clinici avversi, l'anemia sta emergendo come un possibile target terapeutico nel trattamento dello scompenso cardiaco. Alcuni piccoli studi hanno esplorato l'uso dell'eritropoietina umana ricombinante in associazione alla somministrazione di ferro per via orale o endovenosa come mezzo per aumentare i livelli di emoglobina in pazienti con scompenso cardiaco in cui oltre ad una anemia moderato-severa era presente anche ad una insufficienza renale moderato-severa (filtrato glomerulare < 60 mL/min) (8-11). I risultati di questi studi sembrano indicare che nel breve periodo l'eritropoietina può migliorare la qualità di vita, la frazione di eiezione ventricolare sinistra, la classe funzionale NYHA, la tolleranza all'esercizio, l'utilizzazione di ossigeno durante lo sforzo massimale, oltre a stabilizzare la funzione renale, ridurre le ospedalizzazioni, i livelli di peptide natriuretico tipo-B e il rimodellamento avverso del ventricolo sinistro (8-11). Tuttavia la recente pubblicazione di due importanti trial sulla correzione dell'anemia con eritropoietina in pazienti con insufficienza renale cronica moderato-severa non associata a scompenso cardiaco - il Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia treatment (CREATE) e il Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency (CHOIR) - ha sollevato il problema della sicurezza della terapia cronica con eritropoietina in questa popolazione (12,13). In questi due studi, che si proponevano di definire i livelli target ottimali di emoglobina, il gruppo di pazienti randomizzati a ricevere eritropoietina in modo da raggiungere livelli di emoglobina più elevati mostrava un aumento della mortalità e degli eventi cardiovascolari rispetto al gruppo in cui l'eritropoietina era somministrata in modo da raggiungere livelli di emoglobina più bassi (12,13). Anche i risultati di due meta-analisi che includevano questi due studi sono a favore di più bassi livelli target di emoglobina. Infatti il rischio di mortalità per tutte le cause era significativamente maggiore nei pazienti in cui veniva raggiunta una concentrazione di emoglobina tra

12 e 16 g/dL (14). Questo eccesso di mortalità per livelli di emoglobina considerati entro il normale range fisiologico, era correlabile ad un aumento degli eventi cardiovascolari severi (15). Una recente revisione delle indicazioni sull'uso dell'eritropoietina della U.S. Food and Drug Administration (FDA), basata sugli studi CREATE e CHOIR, raccomanda che nei pazienti con insufficienza renale cronica i dosaggi di questo farmaco vengano individualizzati per raggiungere e mantenere livelli di emoglobina entro il range di 10-12 g/dL (16). Benché i dati ottenuti nei pazienti con malattia renale cronica non possano essere direttamente estesi ai pazienti con scompenso cardiaco, essi suggeriscono cautela nella completa correzione dell'anemia anche in questa popolazione. In attesa che i risultati di alcuni larghi studi randomizzati e controllati, attualmente in corso sia nei pazienti con insufficienza renale cronica che in quelli con scompenso cardiaco, forniscano ulteriori informazioni circa i benefici e la sicurezza nel lungo termine del trattamento con eritropoietina, sembra prudente adottare anche nei pazienti con scompenso cardiaco le raccomandazioni della FDA.

Un problema frequente nei pazienti anemici con scompenso cardiaco è rappresentato dal deficit di ferro secondario a malassorbimento, perdita cronica di sangue, ridotta liberazione di ferro dai depositi cellulari. Due piccoli studi pubblicati di recente dimostrano che la somministrazione di ferro per via venosa, come unica terapia dell'anemia associata allo scompenso cardiaco, migliora i sintomi e la capacità di esercizio, supportando quindi l'utilità di questo trattamento (17,18). D'altra parte le linee guida attuali della National Kidney Foundation raccomandano che durante il trattamento con eritropoietina venga somministrata una quantità di ferro sufficiente a mantenere la transferrina sierica >200 ng/mL e la saturazione della transferrina >20% al fine di ottimizzare la risposta alla terapia (19).

#### **Raccomandazioni per la pratica clinica**

Nei pazienti con scompenso cardiaco in cui venga documentata la presenza di anemia (definita secondo i criteri della World Health Organization) è necessario valutare lo stato del ferro e determinare il filtrato glomerulare. La terapia con eritropoietina deve essere riservata a quei pazienti con anemia moderato-severa (emoglobina <10 g/dL) e concomitante malattia renale cronica moderato-severa (filtrato glomerulare < 60 mL/min). In questi pazienti i dosaggi di eritro-

poyetina devono essere individualizzati per raggiungere è mantenere livelli di emoglobina tra 10 e 12 g/dL. In base ai dati attualmente disponibili il trattamento con eritropoietina non può essere raccomandato nei pazienti con anemia di grado meno severo e funzione renale conservata (3).

### Conclusioni

L'anemia è una frequente comorbidità nei pazienti con scompenso cardiaco e rappresenta un predittore indipendente di mortalità e morbilità.

Benchè i meccanismi patogenetici non siano del tutto definiti è probabile che l'anemia sia la conseguenza di una complessa interazione tra ridotta performance cardiaca, malattia renale cronica, iporesponsività del midollo osseo, deficit di ferro, concomitante terapia farmacologica ed emodiluizione. In relazione al suo impatto su-

gli outcome clinici, l'anemia sta emergendo come un possibile target terapeutico nello scompenso cardiaco. Dati preliminari sembrano indicare che la

correzione dell'anemia con eritropoietina in combinazione al ferro possa associarsi ad un miglioramento dello stato clinico, della qualità di vita, del numero di ospedalizzazioni e della funzione cardiaca e renale. Peraltro, in considerazione della assenza di dati sugli outcomes a lungo

termine e delle preoccupazioni sollevate dai risultati di alcuni studi recenti circa la sicurezza della terapia cronica con eritropoietina nei pazienti con malattia renale cronica, questo trattamento deve essere impiegata con cautela nei pazienti con scompenso cardiaco.

### Bibliografia

- 1) Lindelfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2005;149:391-401.
- 2) Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol.* 2004;17:749-61.
- 3) Tang YD, Katz ST. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006;113:2454-61.
- 4) Mitchell J. Emerging role of anemia in heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:15D-20D
- 5) Fonorow GC, Adams KF, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005;293:572-80.
- 6) Herzog CA, Muster HA, Li S, et al: Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease, and anemia on survival in the Medicare population. *J Card Fail.* 2004;10:467-72.
- 7) Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia - the cardio-renal anemia syndrome. *Blood Purif.* 2004;22:277-84.
- 8) Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1775-80.
- 9) Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107:294-9.
- 10) Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J.* 2006;152:1096.e9-15
- 11) Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, et al. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J.* 2007;154:645.e9-15.
- 12) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006 ;355:2085-98.
- 13) Dreke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2071-84
- 14) Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;369:381-8.
- 15) Strippoli GF, Tognoni G, Navaneethan SD, et al. Haemoglobin targets: we were wrong, time to move on. *Lancet.* 2007;369:346-50.
- 16) FDA ALERT [Updated November 14, 2007]. Information for Healthcare Professionals:

Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA).  
<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE200711HCP.htm>

17) Bolger AP, Bartlett FR, Pensto HS, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1225-7

18) Intravenous iron reduces NT-pro-brain

natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1657-65.

19) NKF-K/DOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. Using iron agents. *American Journal of Kidney Disease.* 2006;47: S58-S70