

Costo della correzione dell'anemia in una popolazione in dialisi che ha ridotto l'infiammazione

cap.10 Infiammazione e costi dell'anemia in emodialisi

Biagio Di Iorio¹, Lucia Di Micco², Luigi Russo², Luca Nardone¹, Emanuele De Simone³, Maria Luisa Sirico¹, Gabriella Di Natale¹, Domenico Russo²

¹Department of Nephrology, "A. Landolfi" Hospital (Solofra, Avellino), Solofra, Italy

²Department of Statistics, University of Naples "Federico II", Naples, Italy

³Nephrology, AORN "G. Moscati, Avellino, Italy



Biagio Di Iorio

ABSTRACT

Questo studio è una post-hoc analisi che analizza i costi dell'eritropoetina (EPO) contemporaneamente all'utilizzo di un filtro (Estorclean PLUS) posto prima dell'ingresso dell'acqua, già sottoposta a biosmosi, al monitor di dialisi per la preparazione del bagno di dialisi.

Ventinueve pazienti (19 trattati con epoetin alfa e 10 con darboepoetina alfa) sono stati inclusi nell'analisi. Abbiamo dimostrato che si ottiene un risparmio di 210 € per paziente (35 € per paziente ogni mese) che facevano uso di epoetina alfa durante il periodo sperimentale di 6 mesi, rispetto al periodo di controllo e di 545 € per paziente (90 € per paziente ogni mese) che facevano uso di darboepoetina. Estorclean PLUS ha un costo di 600 € (25 € al mese per paziente) ed è stato utilizzato per 6 mesi. La terapia con ferro per via endovenosa con sodio ferrigluconato aveva un costo di 0,545 € / 62,5 mg.

In conclusione durante il periodo sperimentale con l'uso di Estorclean abbiamo ottenuto un risparmio globale di 11 € per paziente al mese con epoetina alfa e 30 € per paziente al mese con darboepoetina alfa per trattare l'anemia in pazienti in dialisi.

PAROLE CHIAVE: Anemia, costi, dialisi, bagno di dialisi

ABSTRACT

This is a post-hoc analysis evaluating erythropoiesis stimulating agents' (ESA) related costs while using an additional ultrafilter (Estorclean PLUS) to produce ultrapure dialysis water located within the fluid pathway after the treatment with reverse osmosis and before the dialysis machine.

Twenty-nine patients (19 treated with epoetin alfa and 10 with darboepoetin alfa) were included in the analysis. We showed to gain savings of 210 € per patient (35 € per patient each month) with epoetin alfa during the experimental period of 6 months, compared to the control period and of 545 € per patient (90 € per patient each month) with darboepoetin alfa. Estorclean PLUS had a cost of 600 € (25 € per month per each patient) and was used for 6 months. Intravenous iron therapy with sodium ferrigluconate had a cost of 0,545 €/62,5 mg.

In conclusion, during the experimental period with the use of Estorclean, we obtained global savings of 11 € per patient per month with epoetin alfa and 30 € per patient per month with darboepoetin alfa to treat anemia in dialysis patients.

KEYWORDS: Anemia, costs, dialysis, dialysis bath

INTRODUZIONE

L'anemia è una delle complicanze più importanti per mortalità e morbilità della Malattia Renale Cronica – Chronic Kidney Disease (CKD) (1). Già nel 1905 Carnot e Deflandre avevano ipotizzato l'esistenza di un fattore umorale, che chiamarono emopoietina, che regolava la produzione dei globuli rossi (2). Successivamente, e la storia è nota, nel 1977 Miyake e coll riuscirono a purificare l'eritropoietina umana (EPO) (3) e nel 1985 Lin e Jacobs clonarono il gene dell'eritropoietina e svilupparono una linea cellulare trasfettata capace di produrre eritropoietina ricombinante umana. Nasce così un farmaco rivoluzionario che ha permesso di ridurre in modo eccezionale la necessità di trasfusioni in CKD e in dialisi, aumentando in modo sensibile la sopravvivenza dei pazienti e riducendo le comorbidità e i ricoveri ospedalieri (4).

D'altro canto, la valutazione economica del costo complessivo del trattamento dialitico ha introdotto i costi connessi all'utilizzo dell'EPO, mentre spesso i benefici economici delle ridotte ospedalizzazioni e trasfusioni normalmente non vengono considerati nelle valutazioni farmaco-economiche aziendali. Tutto ciò porta a un continuo scontro tra prescrittori e decisori della spesa che ha visto una recrudescenza con l'immissione in commercio di EPO biosimilari (5).

La quantità di EPO necessaria per la correzione dell'anemia in pazienti in dialisi è condizionata da vari fattori (assetto marziale, efficienza dialitica, stato infiammatorio) che possono condizionare un aumento delle quantità del farmaco da utilizzare per mantenere il paziente in target terapeutico. Il nostro gruppo ha dimostrato che, oltre ai conosciuti fattori che provocano un habitus micro infiammatorio, anche la presenza di DNA batterico nel bagno di dialisi può condizionare la microinfiammazione del paziente in dialisi e una relativa resistenza all'EPO (6).

Questo studio è una post-hoc analisi che analizza i costi dell'EPO durante l'utilizzo di un filtro (Estorclean PLUS) posizionato prima dell'ingresso dell'acqua, già sottoposta a biosmosi, al monitor di dialisi per la preparazione del bagno di dialisi (6).

Metodi

Per il disegno dello studio (studio randomizzato cross-over) e le caratteristiche di Estorclean PLUS si rimanda al lavoro originale (6).

In quest'analisi post-hoc abbiamo incluso solo i 19 pazienti che facevano uso di epoetina alfa e i 10 pazienti che facevano uso di darboepoetina alfa, escludendo i 3 pazienti trattati con metossipoli-etilen-glicole-epoetina beta, in quanto non esiste un fattore di correzione per calcolare l'Erythropoietin Resistance Index-Indice di Resistenza all'EPO (ERI) comparabile con quello delle altre due epoetine usate.

Siccome lo studio è stato svolto presso la UOC di Nefrologia di Solofra (Av), è stato preso in considerazione il costo di EPO che l'ASL di Avellino paga per l'approvvigionamento dei due tipi di EPO che corrisponde a 0.0037 euro per unità per l'epoetina alfa e di 1.4045 euro per mcg per la darboepoetina alfa.

Abbiamo calcolato il consumo e i costi mensili per singolo paziente di EPO distinguendo tra epoetina alfa e darboepoetina alfa. Abbiamo inserito anche il costo delle eventuali somministrazioni di ferro (Sodio Ferrigluconato il cui costo è di euro 0.545 euro per fiala contenente 62,5mg di ferro).

Abbiamo misurato per singolo mese il valore di emoglobina e il valore di ERI relativo.

Poiché Estorclean PLUS ha una durata di 6 mesi ed è utilizzabile per i 4 pazienti che dializzano sullo stesso monitor, il suo costo totale (che è di euro 600) è stato diviso per singolo paziente e per mese.

Analisi statistica

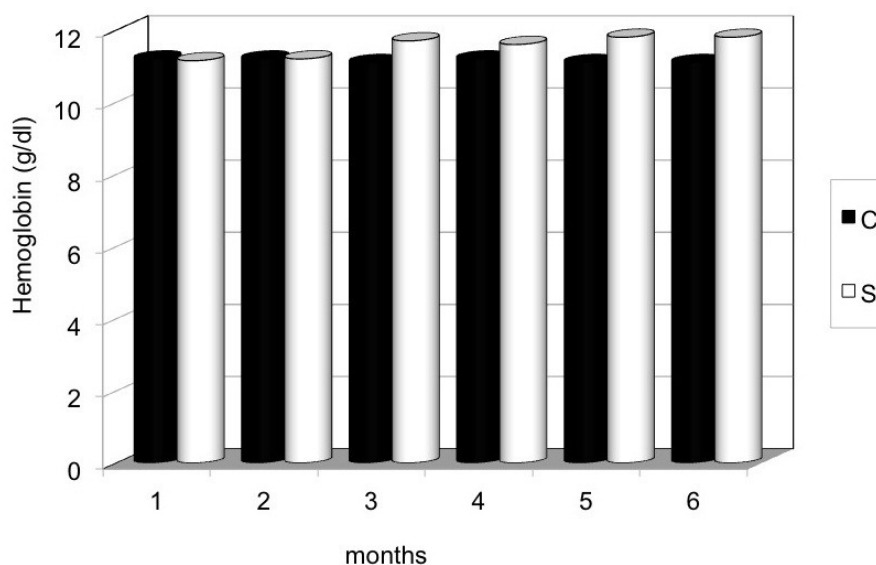
I dati sono espressi come media \pm deviazione standard (DS) o come mediana, dove appropriato. È stato utilizzato il metodo di Anderson-Darling per il test di normalità e il test non parametrico Wilcoxon Signed Ranks Test per confrontare la distribuzione dei dati appaiati.

Risultati

Ventinueve pazienti sono stati inclusi nello studio, di cui 19 in trattamento con epoetina alfa e 10 con darboepoetina alfa, 11 sono maschi, con un'età media è di 71 ± 16 anni e un'età dialitica di 48 ± 32 mesi.

La Figura 1 mostra la mediana dell'emoglobina di tutti i pazienti per i singoli mesi dello studio, mostrando che le variazioni significative avvengono nella fase sperimentale a partire dal terzo mese di utilizzo di Estorclean PLUS.

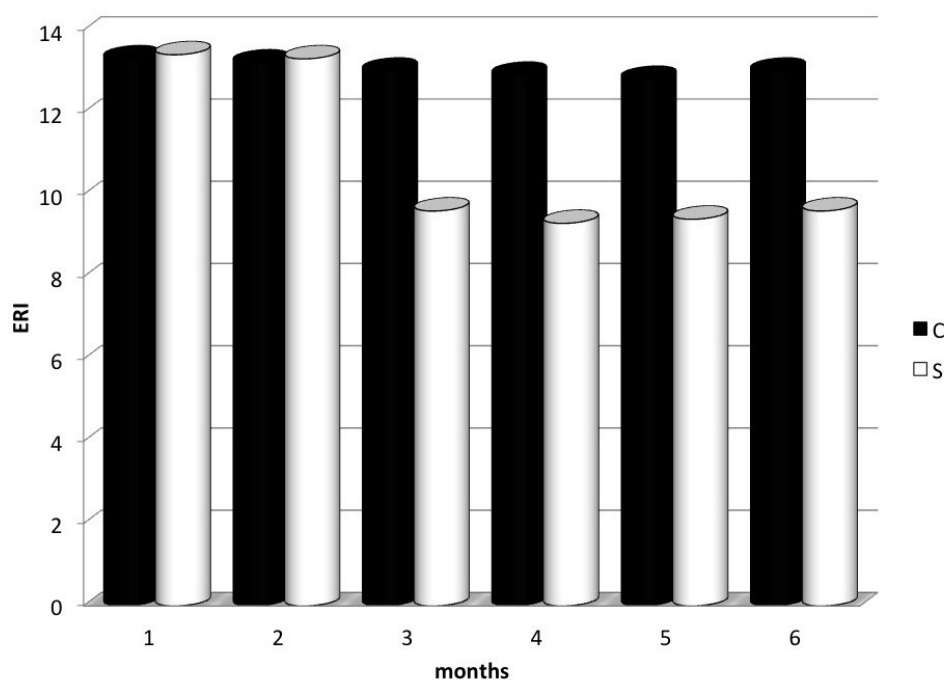
Figura 1



Mediana dell'emoglobina di tutti i pazienti per i singoli mesi dello studio

La Figura 2 mostra la mediana di ERI di tutti i pazienti per i singoli mesi dello studio, confermando che dal terzo mese si ha una riduzione della resistenza eritropoetica.

Figura 2



Mediana di ERI di tutti i pazienti per i singoli mesi dello studio

La Tabella 1 mostra la quantità di eritropoetina consumata per singolo mese per i 19 pazienti in epoetina alfa e per i 10 pazienti in darboepoetina alfa. Per tutti i 19 pazienti trattati con epoetina alfa, dopo i 6 mesi della fase sperimentale si osserva una riduzione del consumo di EPO di 1084000 Unità, mentre nei 10 pazienti trattati con darboepoetina alfa la riduzione è di 3880 mcg. Il costo sostenuto durante la fase sperimentale rispetto alla fase di controllo varia da +163 a -1302 euro per l'epoetina alfa (con un risparmio di 4011 euro in 6 mesi, cioè 211 euro per paziente), e da +674 a -1460 euro per la darboepoetina alfa (con un risparmio totale in 6 mesi di 5449 euro, cioè 545 euro per paziente).

Lo stato del ferro è mostrato nella Tabella 2. È evidente che la riduzione delle citochine infiammatorie, come già dimostrato nel precedente lavoro (6), contribuisce ad un miglior utilizzo del pool del ferro da parte delle cellule emopoietiche.

Durante la fase controllo tutti i 29 pazienti hanno utilizzato 72 fiale/mese di Sodio-Ferrigluconato per un costo mensile di 39,24 euro, invece nella fase sperimentale hanno utilizzato 52 fiale con un costo mensile di 28,34 euro.

Tabella 1

	Mese 1	Mese 2	Mese 3	Mese 4	Mese 5	Mese 6
Epoietina alfa (n=19)						
Controlli	876000	860000	832000	884000	904000	888000
Sperimentali	816000	904000	644000	648000	552000	596000
Differenza (Sperimentali- Controlli)	-60000	44000	-188000	-236000	-352000	-292000
Euro risparmiati	-222	162,8	-695,6	-873,2	-1302,4	-1080,4
Darboepoietina (n=10)						
Controlli	3200	3680	3360	3280	3120	3320
Sperimentali	3680	3280	2200	2240	2400	2400
Differenza (Sperimentali- Controlli)	480	-400	-1160	-1040	-720	-920
Euro risparmiati	674	-562	-1629	-1460	-1011	-1292

Quantità di eritropoietina consumata per singolo mese per i 19 pazienti in Epoetina alfa e per i 10 pazienti in darboepoietina (unità di Epoietina alfa e mcg di Darboepoietina) e valutazione dei costi risparmiati per ridotto uso di EPO per singolo mese.

Tabella 2

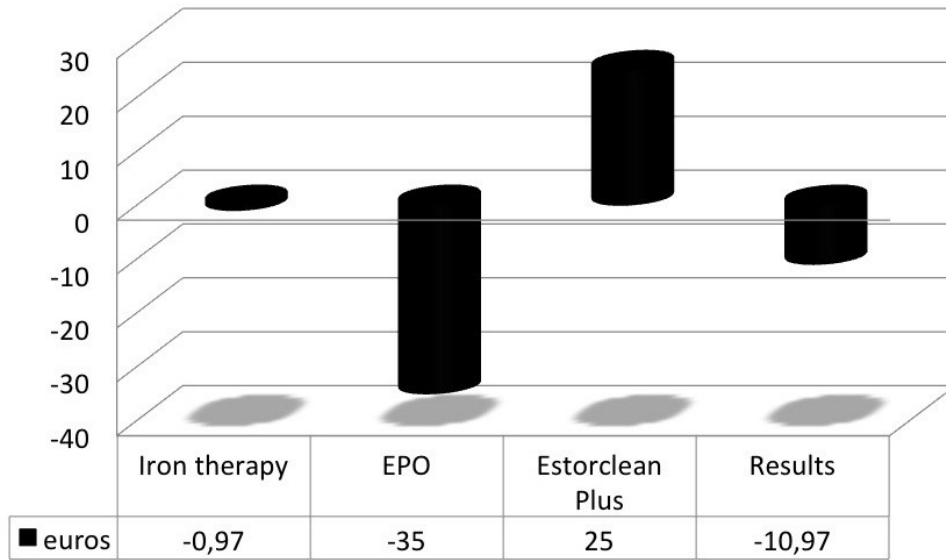
	Controllo	Sperimentale	p
Sideremia (mcg/dl)	48±24	64±18	0,006
Tranferrinemia (mg/dl)	175±47	214±40	0,001
Ferritinemia (ng/dl)	522±1219	350±328	0,466
TSAT (%)	21±14	31±11	0,004

Parametri di controllo del pool Ferro nei 29 soggetti partecipanti allo studio (media±DS)

Infine, la Figura 3 mostra il risparmio ottenuto (circa 11 euro/paziente/mese), analizzando tutti i costi sostenuti, per singolo paziente/mese per l'uso di epoetina alfa, mentre la Figura 4 mostra il risparmio ottenuto con darboepoietina alfa (circa 30 euro/mese/paziente).

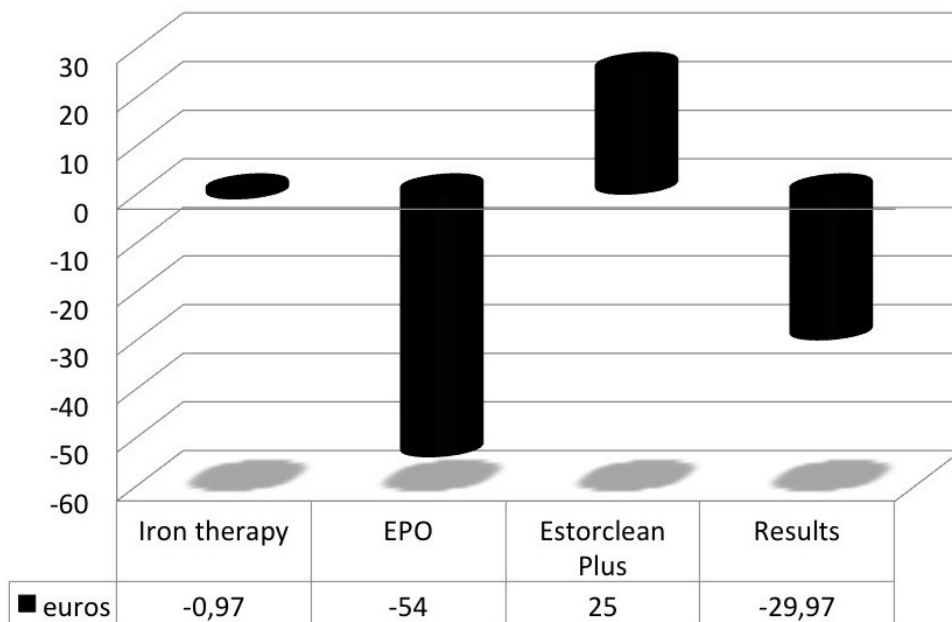
Ovviamente dal calcolo dei costi sono esclusi i costi della dialisi che, come già indicato nel lavoro precedente (6), sono rimasti invariati durante la fase sperimentale.

Figura 3



Costi sostenuti per singolo paziente/mese per l'uso di Epo-Alfa

Figura 4



Costi sostenuti per singolo paziente/mese per l'uso di Darboepoietina

CONCLUSIONI

L'infiammazione svolge un ruolo importante nella patogenesi dell'aterosclerosi e dell'anemia, con notevole impatto sulla morbilità e mortalità dei pazienti con CKD (7, 8). Nei pazienti in dialisi, vi è l'intervento di un fattore aggiuntivo nel determinismo dell'infiammazione, rappresentato dalla sterilità del bagno di dialisi (6, 9, 10). Infatti, vi è attualmente un grande interesse nei confronti della sterilità del bagno di dialisi (11, 12, 13) che ha un notevole impatto sull'anemia e sulla risposta all'eritropoetina (14, 15). E sempre maggiore interesse è focalizzato sulla possibile contaminazione del bagno di dialisi con frammenti di DNA batterico (6, 16, 17). Frammenti di DNA batterico sono stati ritrovati anche in dialisi peritoneale (18).

Abbiamo dimostrato che l'uso di dispositivi aggiuntivi alla normale biosmosi può migliorare l'assetto infiammatorio dei pazienti in dialisi (6). Infatti, abbiamo ottenuto una riduzione dei livelli delle citochine proinfiammatorie (-9.98% per IL-6, -7.14% per IL-8, -6.67% per TNF-alfa) e un incremento delle citochine antinfiammatorie (+9.5% per IL-4, 2% per IL-17).

Il beneficio ottenuto riducendo lo stato infiammatorio si riflette sul miglioramento dello stato di salute dei pazienti, attraverso l'azione sulla microinfiammazione e sull'incremento dei valori di emoglobinemia. In aggiunta, anche l'aspetto economico ne risente positivamente grazie alla riduzione dei costi connessi al minore dosaggio di EPO necessaria alla correzione dello stato anemico.

Quest'analisi post-hoc ha dimostrato che è stato ottenuto durante i 6 mesi della fase sperimentale, rispetto alla fase controllo, un risparmio di circa 210 euro per paziente (35 euro paziente /mese) nei soggetti trattati con epoetina alfa, e di circa 545 euro per paziente (90 euro paziente/mese) in quelli trattati con darboepoetina alfa. Entrambe le somme sono superiori al costo di Estorclean Plus (25 euro/paziente/mese).

Se analizziamo tutti i costi, compreso quello legato al trattamento con il ferro, otteniamo un risparmio complessivo di 11 euro/paziente/mese nel gruppo in terapia con epoetina alfa e di circa 30 euro/ paziente/mese nel gruppo in terapia con darboepoetina alfa.

La nostra analisi economica presenta dei limiti. Infatti, non è stata valutata l'influenza dell'azione antinfiammatoria del dispositivo sulla riduzione del numero di ricoveri o di morti evitabili né sulla riduzione del rischio connesso alla somministrazione endovenosa del ferro (19). Sicuramente è necessaria un'analisi più ampia per confermare gli effetti dell'utilizzo di Estorclean PLUS sullo stato infiammatorio dei pazienti in dialisi e il suo impatto economico.

BIBLIOGRAFIA

1. Sato Y, Fujimoto S, Konta T, et al. Anemia as a risk factor for all-cause mortality: obscure synergic effect of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2017 in press
2. Carnot P. et Deflandre C. Sur l'activité hémoïétique du sérum au cours de la régénération du sang. *CR. Acad. Sci.* 1906; 143 :432-5.
3. Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem*. 1977;252(15):5558-64.
4. Macdougall IC, Obrador GT. How important is transfusion avoidance in 2013? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(5):1092-9
5. Pani L. AIFA. Farmaci Biotecnologici e Biosimilari: Innovazione e sostenibilità del sistema pubblico, disponibile sul sito web del Senato italiano.
6. Di Iorio B, Di Micco L, Bruzzese D et al. Ultrapure dialysis water obtained with additional ultrafilter may reduce inflammation in patients on hemodialysis. *J nephrol* 2017;30(6):795-801
7. Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. (2017) End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. *Contrib Nephrol*. 191:32-43
8. Zhang W, He J, Zhang F, Huang C, et al. (2013) Prognostic role of C-reactive protein and interleukin-6 in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 26(2):243-53
9. Borges MC, Vogt BP, Martin LC, Caramori JC. (2017) Malnutrition Inflammation Score cut-off predicting mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nutr ESPEN*. 17:63-67
10. Upadhyay A, Susantitaphong P, Jaber BL. (2017) Ultrapure versus standard dialysate: A cost-benefit analysis. *Semin Dial*. 30(5):398-402
11. Bossola M, Sanguinetti M, Scribano D et al (2009) Circulating bacterial-derived DNA fragments and markers of inflammation in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:379-385
12. Gomila M, Gasco J, Gil J et al (2006) A molecular microbial ecology approach to studying hemodialysis water and fluid. *Kidney Int* 70:1567-1576
13. Penne EL, Visser L, van den Dorpel MA et al (2009) Microbiological quality and quality control of purified water and ultrapure dialysis fluids for online hemodiafiltration in routine clinical practice. *Kidney Int* 76:665-672
14. De Francisco LMA, Stenvinkel P, Vaulant S (2009) Inflammation and its impact on anemia in chronic kidney disease: from hemo- globin variability to hyporesponsiveness. *Nephrol Dial Transpl* 2:18-26
15. Goicoechea M, Martin J, De Seguera P et al (1998) Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54:1337-1343
16. Schindler R, Beck W, Deppisch R et al (2004) Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. *J Am Soc Nephrol* 15:3207-3214
17. Ching-Ha Kwan B, Chow KM et al (2013) Effect of using ultrapure dialysate for hemodialysis on the level of circulating bacterial fragment in renal failure patients. *Nephron Clin Pract* 123:246-253
18. Kumbasar A, Gursu M, Kaya C, et al. (2012) The effect of different doses and types of intravenous iron on oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *J Nephrol*. 25(5):825-32
19. Szeto CC, Kwan BCH et al (2015) Circulating bacterial-derived DNA fragment level is a strong predictor of cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *PLOS One*. doi:10.1371/journal.pone.0125162

Corrispondenza a:

Dott. Biagio R Di Iorio
UOC di Nefrologia,
via Melito, 83029 Solofra (AV), Italy
e-mail br.diiorio@gmail.com