

RISPOSTA EMATOPOIETICA INIZIALE ALLA TERAPIA CON ESA: FATTORE PROGNOSTICO IMPORTANTE?



Dr.ssa Lucia Del Vecchio

Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale
Ospedale Alessandro Manzoni
Lecco
e-mail: luciadelvechio@yahoo.com

Gli studi di intervento sulla correzione completa dell'anemia con gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) nei pazienti con malattia renale cronica (CKD) non hanno dato i risultati sperati. Recentemente, il "Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp® Therapy" (TREAT) (1) ha mostrato, in più di 4000 pazienti con diabete tipo 2 e CKD moderata-severa, che la randomizzazione a darbepoetina alfa con un target di emoglobina >13 g/dL aveva un effetto neutro rispetto al placebo sul rischio di raggiungere un *end-point* cardiovascolare o renale composto, ma si associava a un rischio maggiore di ictus o di morte per neoplasia (se con una storia pregressa).

Recentemente, è stata pubblicata da Solomon et al. (2) un'analisi secondaria dello studio TREAT, volta a chiarire il ruolo della responsività agli ESA nel rischio di eventi cardiovascolari durante

il trattamento con ESA, soprattutto se a dosaggi elevati. Dopo aggiustamento per una serie di variabili, i pazienti con una variazione dell'emoglobina <2% dopo due dosi fisse pro-chilo di darbepoetina alfa hanno avuto un rischio maggiore di raggiungere un *end-point* cardiovascolare, rispetto ai pazienti con una risposta ematopoietica migliore. Il rischio di ictus era, invece, simile nei due sottogruppi e maggiore rispetto al gruppo placebo.

Questi dati si prestano a una serie di considerazioni.

Dato che l'analisi primaria aveva evidenziato un effetto neutro del trattamento con darbepoetina alfa rispetto al placebo (1), ci saremmo aspettati di trovare, all'analisi secondaria (2), un maggiore rischio cardiovascolare negli iporesponsivi, ma inferiore rispetto al placebo nel gruppo con una migliore risposta ematopoietica. In più, questo studio non chiarisce perché non si coglie una differenza sulla previsione di ictus. I risultati delle analisi secondarie devono essere interpretati con estrema cautela.

Questa analisi secondaria ci suggerisce un modo semplice per individuare un sottogruppo di pazienti a maggior rischio di eventi cardiovascolari, dopo solo due somministrazioni di ESA. Tuttavia, non chiarisce se è un problema di emoglobina troppo alta, di dosi eccessive di ESA oppure di comorbidità dei pazienti.

I dati di Solomon et al. (2) non supporterebbero un effetto dannoso di valori di emoglobina elevati: dopo 12 settimane, l'emoglobina media nei pazienti iporesponsivi era leggermente inferiore rispetto a quella degli altri pazienti. Questo è in linea con dati precedenti, che hanno mostrato un minor numero di eventi cardiovascolari in chi ha raggiunto i valori più alti di emoglobina con la terapia (3) o in chi presenta questi valori spontaneamente senza necessità di ESA (4).

È stato ipotizzato che, nei pazienti iporesponsivi, le dosi eccessive di ESA possano risultare tossiche, in parte per l'attivazione di effetti pleiotropici. L'analisi secondaria dello studio TREAT (2) mostra, tuttavia, che la differenza di dose di darbepoetina alfa somministrata nel *follow-up* nei pazienti con "buona" o "cattiva" risposta ematopoietica iniziale non è rilevante (solo 65 µg/mese, con una notevole sovrapposizione tra i due gruppi). Anche il fatto che i pazienti con buona risposta ematopoietica abbiano un rischio di eventi paragonabile al placebo non supporterebbe la tossicità degli ESA.

A questo punto, ci restano le caratteristiche dei pazienti. Come suggerito anche da Solomon et al. (2), è verosimile che una scarsa risposta ematopoietica agli ESA sia un marcatore di severità della malattia. A conferma di ciò, i pazienti iporesponsivi avevano maggiori probabilità di avere una patologia cardiovascolare o insufficienza cardiaca, di essere in sovrappeso e di avere livelli più elevati di proteina C reattiva (PCR). I pazienti iporesponsivi erano, quindi, quelli con maggiore infiammazione. Il loro *outcome* peggiore potrebbe essere il risultato della loro condizione di base più che del trattamento dell'anemia. A oggi, non sappiamo se la terapia con ESA possa interagire con le comorbidità dei pazienti e se possa avere un effetto negativo in pazienti con particolari condizioni predisponenti (flogosi cronica, patologia cardiovascolare preesistente, diabete, grado di CKD).

In attesa di ulteriori studi, la posizione attuale degli esperti è quella di non modificare, nella maggioranza dei pazienti, il target di emoglobina consigliato (11-12 g/dL) e di pesare, nel singolo paziente, le dosi necessarie per ottenere quel target, cercando di evitare di esporre i pazienti a dosaggi particolarmente elevati, soprattutto quando è ovvio che il peggioramento dell'anemia non è solo legato alla CKD (5).

In una parola, vi è la tendenza a passare dal target di emoglobina all'indice di resistenza agli ESA, considerando insieme i valori di emoglobina e i dosaggi di ESA per raggiungerli.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361 (21): 2019-32.
2. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363 (12): 1146-55.
3. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74 (6): 791-8.
4. Goodkin DA, Fuller DS, Robinson BM, et al. Naturally occurring higher hemoglobin concentration does not increase mortality among hemodialysis patient. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(2): 358-65.
5. Locatelli F, Aljama P, Canaud B, et al; Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(9): 2846-50.