

C'ERA UNA VOLTA... ADESSO "CERA": L'ATTIVATORE CONTINUO DEL RECETTORE DELL'ERITROPOIETINA



Dr. Mario Cozzolino

U.O. Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera San Paolo
Polo Universitario
Milano
✉ e-mail: mariocozzolino@hotmail.com

C'era una volta un paziente con insufficienza renale cronica in dialisi che si sentiva molto stanco. Era pallido e inappetente. La sua emoglobina oscillava tra 6 e 10 g/dL, grazie alle numerose emotrasfusioni a cui veniva sottoposto. Questo poteva essere l'inizio di una storia di quasi 20 anni fa. Successivamente, alla fine degli anni '80, la scoperta dell'eritropoietina (EPO) ricombinante umana ha completamente cambiato questa storia, non solo per i pazienti in dialisi, ma anche per i soggetti con malattia renale cronica agli stadi pre-dialitici (CKD stages 3-4). Tuttavia, a causa dell'emivita relativamente breve dell'EPO plasmatica (da 6 a 8 ore) (1), i pazienti venivano sottoposti a 2-3 iniezioni alla settimana. Pertanto, si è sentito un fabbisogno clinico per il passaggio ad un analogo dell'EPO di seconda generazione (darbopoietina alfa), con il vantaggio importante per il paziente di ridurre la frequenza di somministrazione a una volta ogni una o due settimane.

Ma la storia non finisce certo qui! Presto anche in Italia (inizio del 2009) avremo a disposizione un nuovo analogo dell'EPO di terza generazione: il CERA (*Continuous Erythropoietin Receptor Activator*). Il principio attivo di CERA è costituito da Epoetina beta legata a una sostanza chimica denominata metossipoli-etilenglicole, che differisce dagli altri ESA per la struttura molecolare e la differente modalità di interazione con il recettore per l'EPO, che si traduce in una ridotta clearance sistemica e in una prolungata emivita (135-139 ore). La peculiarità farmacocinetica dell'attivazione continua del recettore dell'EPO simula l'azione fisiologica e non risente della via di somministrazione ev vs sc, semplificando la maneggevolezza del farmaco.

Molta attesa si è creata nel mondo nefrologico per questa novità e recentemente uno studio clinico ben condotto e pubblicato su *Clinical Journal of American Society of Nephrology* (2) ha mostrato che i pazienti con malattia renale cronica possono essere trattati con successo con CERA, mediante una riduzione della frequenza di somministrazione.

Nello studio ARCTOS (*Administration of CERA in CKD Patients to Treat Anemia with a Twice Monthly Schedule*), 324 pazienti con malattia renale cronica non in dialisi sono stati randomizzati a ricevere CERA una volta ogni 2 settimane oppure darbopoietina alfa una volta a settimana per via sottocutanea (2). La percentuale di risposta sui livelli di emoglobina è stata del 97.5% per CERA e 96.3% per darbopoietina. Dopo 28 settimane, i pazienti che avevano risposto a CERA sono stati randomizzati a continuare il trattamento due volte al mese o una volta al mese con lo stesso dosaggio, mentre i pazienti trattati con darbopoietina sono rimasti in trattamento con il farmaco una volta a settimana. All'analisi *post hoc*, solo il 12.4% dei pazienti trattati con CERA ha presentato un valore di emoglobina superiore a 13 g/dL durante le prime 8 settimane, mentre il 33.5% dei pazienti trattati con darbopoietina ha superato questo limite.

Sicuramente, CERA offrirà una nuova arma per ottimizzare la terapia dell'anemia dei pazienti con malattia renale cronica: ma cosa c'è dietro l'angolo per i prossimi anni? La ricerca in questo campo offre altre possibilità: le "Small-molecule Erythropoiesis-Stimulating Agents" (*peptide- (Hematide) and non-peptide-based agents*), gli inibitori della prolil-idrossilasi (stabilizzatori del *fattore HIF, Hypoxia-inducible Factor*), gli inibitori del GATA, gli inibitori della fosfatasi delle cellule emopoietiche. Queste strategie terapeutiche rimangono per ora nei laboratori, ma tra 5-10 anni potranno rappresentare il futuro del trattamento dell'anemia in corso di malattia renale conica.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Macdougall IC, Roberts DE, Coles GA, Williams JD. Clinical pharmacokinetics of epoetin (recombinant human erythropoietin). *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 99-113.
2. Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, et al. ARCTOS Study Investigators. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (2): 337-47. Epub 2008 Feb 20.