

I RISULTATI DELLO STUDIO TREAT: INSEGNAMENTI E LIMITI



Dr.ssa Lucia Del Vecchio

Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale

Ospedale "A. Manzoni"

Lecco

✉ e-mail: luciadelvechio@yahoo.com

I farmaci stimolanti l'eritropoiesi (ESA) hanno migliorato la qualità della vita, ridotto la necessità di trasfusioni e migliorato la prognosi dei pazienti nefropatici. Nel 2007 l'evidenza di un possibile aumento del rischio di morte in pazienti randomizzati ad elevati livelli di Hb ha portato ad una revisione del target consigliato (Hb tra 11 e 12 g/dL) (1).

Il "Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp® (darbepoetin alpha) Therapy" (TREAT), è lo studio clinico di maggiori dimensioni, in doppio cieco e controllato con

placebo, che abbia testato l'ipotesi se la correzione completa dell'anemia possa migliorare l'outcome e la qualità della vita dei pazienti nefropatici (2).

Più di 4000 diabetici di tipo 2, con malattia renale cronica e anemia sono stati randomizzati a darbepoetina alfa (Hb=13 g/dL) oppure a placebo (farmaco attivo se Hb <9 g/dL). La correzione completa dell'anemia con darbepoetina non ha mostrato nessun effetto rispetto al placebo sui due endpoint primari (morte o eventi cardiovascolari oppure morte o eventi renali). Se il gruppo di controllo sviluppava un numero minore di ictus fatali e non, e morti per neoplasie (in chi aveva una storia pregressa), il gruppo di correzione completa necessitava di meno rivascolarizzazioni coronariche e emotrasfusioni, e aveva un modesto miglioramento del senso di fatica.

Gli ideatori dello studio sono stati attenti nell'evitare aumenti rapidi dell'Hb con la terapia con darbepoetina alfa (3). Questo potrebbe avere contribuito al fatto che nel TREAT il rischio relativo di morte o eventi cardiovascolari nel gruppo sperimentale rispetto a quello di controllo è prossimo all'unità (HR 1.05, IC 0.94-1.17; p=0.41), mentre è più elevato nel CREATE (HR 0.78 a favore del gruppo di controllo, IC 0.53-1.14; p=0.20) e nel CHOIR (HR 1.34; IC 1.03-1.74, p=0.03).

I risultati dell'analisi secondaria destano preoccupazione e suggeriscono cautela nell'utilizzare la terapia con ESA mirando ad un target troppo elevato nei pazienti diabetici, soprattutto in presenza di una storia di malattia cardiovascolare o di neoplasia. Il grado di evidenza di queste analisi secondarie è basso.

A dispetto di ciò, molti esperti consigliano di utilizzare gli ESA solo per brevi periodi, in presenza di anemia grave che non possa essere gestita con ferro e/o emotrasfusioni (4).

È davvero pensabile controllare l'anemia dei nostri pazienti senza ricorrere agli ESA? Io non credo. Nello studio TREAT la metà dei pazienti del gruppo "placebo" è stato trattato con darbepoetina alfa (5). Non solo. I valori medi di Hb del gruppo di controllo sono progressivamente aumentati (da un valore basale di 10.0 g/dL ad uno finale di 11.4 g/dL). Questi valori sono in linea con quanto suggerito dalle Linee Guida (1).

Il disegno dello studio prevedeva di arruolare pazienti anche con un certo grado di carenza marziale (saturazione della transferrina fino a 15%). Il trend positivo dei valori di Hb nel gruppo di controllo, nonostante una terapia minima con ESA, può essere spiegato dal fatto che questi pazienti hanno ricevuto una maggiore supplementazione marziale ev. Nel gruppo sperimentale l'utilizzo degli ESA in pazienti con scorte marziali non adeguate potrebbe avere comportato l'utilizzo di dosi più elevate di darbepoetina alfa rispetto al necessario. La stimolazione dell'eritropoiesi potrebbe a sua volta avere ridotto le scorte marziali, stimolato la sintesi di piastrine e aumentato il rischio trombotico.

Purtroppo lo studio non aggiunge nulla rispetto ai target di Hb oggi consigliati dalle Linee Guida Internazionali (11-12 g/dL); non si può escludere che i due obiettivi terapeutici dello studio TREAT siano gli estremi di una curva a "U" di rischio, il cui centro, e quindi miglior risultato, è rappresentato da un controllo parziale dell'anemia mediante ESA e ferro, somministrati in modo integrato in base alle necessità.

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

BIBLIOGRAFIA

1. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2007 Update of Hemoglobin Target. Am J Kidney Dis, Settembre 2007 supplemento.
2. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al.; TREAT investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2009; 361: 2019-32. Epub 2009 Oct 30.
3. Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents-- time for a reevaluation. N Engl J Med 2010; 362 (3): 189-92. Epub 2010 Jan 6.
4. Singh AK. Does TREAT give the boost to ESAs in the treatment of CKD anemia? J Am Soc Nephrol 2010; 21: 2-6. Epub 2009 Dec 24.
5. Locatelli F, Del Vecchio L, Casartelli D. N Engl J Med 2010 (in stampa).