Eritropoietina nelle anemie da cancro: spesso il meglio è nemico del bene

Data 04 febbraio 2007
Categoria oncologia

Nelle anemie neoplastiche non indotte da chemio o radioterapia ripristinare i livelli "fisiologici" di emoglobina mediante darbepoietina alfa aumenta i rischi senza apportare alcun vantaggio.

Dalla stessa ditta che sponsorizzava lo studio viene un warning riguardante i risultati di trial di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo, il cui scopo era di valutare se la somministrazione di darbepoietina alfa riducesse il numero di trasfusioni necessarie nei pazienti con neoplasie ed anemia non indotta dalla chemio o dalla radioterapia.
Lo studio ha arruolato 989 pazienti con livelli plasmatici di emoglobina < 11 g/dl, affetti da cancro, che non stavano ricevendo trattamenti chemio o radioterapici in grado di provocare depressione midollare. Il trattamento attivo è stato di 16 settimane cui è seguito un follow-up di ulteriori 16 settimane durante il quale sono stati raccolti i dati di sicurezza mentre i pazienti continuavano ad assumere il trattamento attivo od il placebo. Un ulteriore follow-up di almeno 2 anni è stato ottenuto per tutti i pazienti partecipanti. Il target di Hb nel gruppo attivo era 12 g/dl.
Nessun significativo beneficio è stato osservato per quanto concerne l'end point primario dello studio (Hazard ratio 0.89; 95% CI: 0.65, 1.22), essendo stata registrata una percentuale di trasfusioni del 24% nel gruppo placebo vs. 18% nel gruppo darbepoietina, p=0.15. Durante le 16 settimane di trattamento un maggior numero di morti è stato registrato nel gruppo attivo (26%; 136/515) rispetto al quallo placebo (20%; 94/470). In riferimento al follow-up mediano di 4.3 mesi il numero assoluto di morti è stato superiore nel gruppo attivo (216/470=46%) rispetto a quello placebo (250/515=49%), Hazard Ratio 1.25; 95% CI: 1.04, 1.51).

Fonte:
FDA http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Aranesp_DHCP_012707.htm

Commento di Luca Puccetti

Continuano le delusioni per coloro che intendono allargare le indicazioni dell'eritropietina. Il presente studio, i cui risultati, a detta della ditta AMGEN che lo ha sponsorizzato, verranno pubblicati quanto prima possibile, dimostra che la somministrazione di darbepoietina alfa in pazienti neoplastici con anemia non indotta da trattamenti chemio- o radioterapici non solo è inutile, ma addirittura dannosa. Ovviamente il miglioramento soggettivo, che spesso viene riferito dai pazienti in trattamento con eritropietina, non può assolutamente controbilanciare un aumento della mortalità, anche se occorre per correttezza metodologica sottolineare che questo studio non era stato disegnato al fine di valutare la mortalità, ma il ricorso alle trasfusioni. Dal punto di vista speculativo è possbile che gli effetti ipertensivizzanti e emoreologici dell'eritropietina sopravanzino in senso negativo il vantaggio derivante dal teorico minore lavoro del cuore in rapporto ad una migliore ossigenazione. Questo risultato negativo si aggiunge a quelli riportati negli studi volti a valutare se il ripristino di livelli "fisiologici" di emoglobina in pazienti anemici con insufficienza renale cronica possa apportare benefici in termini di eventi cardiovascolari rispetto al trattamento standard che mira a ripristinare livelli subottimali di emoglobina.

Nello studio **CREATE** (3) sono stati arruolati 603 pazienti con un filtrato glomerulare (GFR) da 15.0 a 35.0 ml per minuto per 1.73 m2 di superficie corporea e anemia moderata-severa (livelli di emoglobina, 11.0 - 12.5 g per decilitro) ad un trattamento mirato a ripristinare i livelli fisiologici di Hb (13.0 - 15.0 g per decilitro) o livelli subottimali di Hb (10.5 - 11.5 g per decilitro). Il trattamento è stato condotto mediante somministrazioni sottocutanee di epoietina beta iniziato subito alla randomizzazione nel gruppo destinato al ripristino dei livelli fisiologici di Hb o allorquando i livelli di Hb scendevano sotto i 10.5 g per decilitro nel gruppo destinato al ripristino dei valori subottimali di Hb. L'end point primario era un indice cardiovascolare composito mentre end points secondari erano: l'indice della massa ventricolare sinistra, il punteggio indicante la qualità della vita e la progressione della nefropatia.
Nei tre anni dello studio, la completa correzione dei livelli di Hb non è risultata associata ad una riduzione degli eventi cardiovascolari (58 eventi nel gruppo Hb ottimale vs 47 eventi nel gruppo Hb subottimale; hazard ratio, 0.78; 95% CI, da 0.53 a 1.14; P=0.20). Al tempo basale la media della stima del GFR è stata 24.9 ml per minuto nel gruppo Hb fisiologica e 24.2 ml per minuto nel gruppo Hb subottimale ed è diminuita rispettivamente di 3.6 e di 3.1 ml per minuto per anno (P=0.40). La dialisi è stata più frequentemente necessaria nel gruppo Hb fisiologica che nel gruppo Hb subottimale (127 vs. 111, P=0.03). Gli episodi ipertensivi e la cefalea sono risultati più frequenti nel gruppo Hb fisiologica. Gli Autori concludono che una correzione completa dell'anemia mediante epoietina beta in soggetti con IRC non diminuisce il rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari.

Risultati persino più precoccupanti sono derivati dallo studio **CHOIR** (4) un trial in aperto su 1432 pazienti con IRC. Tra questi 715 sono stati randomizzati a ricevere una dose of epoietina alfa sufficiente a raggiungere livelli di Hb di 13.5 g per decilitro e 717 ad una dose sufficiente a conseguire livelli di Hb di 11.3 g per decilitro. L' end point primario era un indice composito costituito da: morte, infarto miocardico, ospedalizzazione per scompenso cardiaco (senza trapianto renale) ed ictus. La durata mediana dello studio è stata di 16 mesi. Nel gruppo "Hb fisiologica" sono stati osservati 125 eventi vs 97 nel gruppo Hb subottimale (hazard ratio, 1.34; 95% CI, da 1.03 a 1.74; P=0.03). Sono state osservate 65 morti (29.3%), 101 ricoveri per scompenso (45.5%), 25 infarti (11.3%), e 23 ictus (10.4%). Il miglioramento della qualità

di vita è stato simile nei due gruppi, ma un maggior numero di pazienti del gruppo Hb elevata hanno subito eventi avversi seri rispetto a quelli del gruppo Hb subottimale. Gli autori concludono che perseguire il raggiungimento di livelli di Hb di almeno 13.5 g per decilitro comporta maggiori rischi senza alcun vantaggio rispetto alla strategia di ottenere livelli subottimali di Hb.

Le linee guida europee (3) e statunitensi (4) raccomandano di mantenere l'Hb nei pazienti con IRC ad almeno 11.0 g/dL. Le linee guida USA richiamano alla cautela in merito a strategie che intendano mantenere l'Hb >13 g/dl, mentre nelle linee guida europee il limite superiore non è preso in considerazione. Le linee guida italiane sembrano molto più lungimiranti in quanto consigliando un target di emoglobina tra 11 e 12 g/dl (5). In base ai risultati dei due studi sopracitati anche nel caso delle eritropoietine è opportuno rimanere strettamente aderenti alle indicazioni approvate, come avverte la FDA che raccomanda di non oltrepassare come target i 12 g7dl di Hb e sempre nelle indicazioni approvate.

Per altri particolari sull'eritropoietina vedi:
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2891
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3098

Referenze

1) NEJM 2006; 355:2071-2084
2) NEJM 2006; 355:2085-2098
3) Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19: .
4) NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anaemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2006; 47(5 Suppl 3): S11-S15.
5) Giornale Italiano di Nefrologia / Anno 20, S-24 2003/pp. S61-S82; http://www.sin-italy.org/lineeguida/LG_anemia.pdf