



Newsletter numero 283 del 15.09.2020

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Rischio di ospedalizzazione associata alle benzodiazepine e "Z-Drugs" in Italia: uno studio nazionale multicentrico nei Pronto Soccorso
- L'uso combinato di benzodiazepine e oppioidi riduce il rischio di apnea notturna nei pazienti con dolore cronico
- Sistema renina-angiotensina e malattia da coronavirus 2019.
- Inibitori SGLT2 in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta: risultati di una meta-analisi degli studi EMPEROR-Reduced e DAPA-HF
- Colchicina nei pazienti con malattia coronarica cronica
- Evolocumab nel trattamento dell'ipercolesterolemia familiare eterozigote in pediatria

Rischio di ospedalizzazione associata alle benzodiazepine e "Z-Drugs" in Italia: uno studio nazionale multicentrico nei Pronto Soccorso*A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo*

Le benzodiazepine (BZD) e le nonbenzodiazepine (o "Z-Drugs", ZD) rappresentano due classi di farmaci psicoattivi, utilizzati in particolare per trattare ansia e insonnia, tra i più prescritti in assoluto, specialmente negli adulti. Tali farmaci possono essere usati per brevi o lunghi periodi. Se nel primo caso è più probabile che l'utilizzo sia efficace e sicuro, il secondo è associato ad un maggior rischio di uso improprio, il quale può provocare conseguenti eventi avversi (Adverse Events, AE) più o meno gravi e aumentati accessi nei pronto soccorso (PS) e possibili ospedalizzazioni.

Negli ultimi decenni, la prescrizione di questi farmaci psicoattivi è aumentata. Contemporaneamente sono aumentati gli accessi nei PS, sia negli Stati Uniti che in Europa. Le linee guida a livello internazionale raccomandano di evitare la prescrizione di tali farmaci in pazienti anziani, a prescindere dalla durata del trattamento. Nonostante ciò, BDZ e ZD sono ugualmente e frequentemente prescritti in maniera inappropriata.

Visti i problemi a livello internazionale, gli autori di questo studio osservazionale hanno analizzato retrospettivamente la situazione a livello italiano, descrivendo le caratteristiche di BZD e ZD correlate agli AE registrati nelle visite o in occasione di ricoveri nei reparti di PS, considerando soprattutto l'emivita di questi farmaci.

L'analisi osservazionale retrospettiva è stata eseguita sui report di sospette reazioni avverse raccolte dal 1 Gennaio 2007 al 31 Dicembre 2018 nei PS partecipanti al progetto di farmacovigilanza attiva, MEREAFaPS (Monitoraggio Epidemiologico delle Reazioni e degli Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso).

Lo studio coinvolge 92 strutture di PS in differenti parti d'Italia: Piemonte, Lombardia, Toscana, Emilia-Romagna e Campania che rappresentano circa il 45% della popolazione italiana, ovvero 28 milioni di persone. Tutti gli eventi avversi che hanno portato all'accesso in PS sono stati raccolti dalle cartelle cliniche mentre i dati di ospedalizzazione sono stati ricavati dal database di dimissioni degli ospedali. Seguendo la normativa italiana in materia di farmacovigilanza, attraverso il modulo di segnalazione, sono stati registrati: caratteristiche demografiche dei pazienti (età, sesso, etnia); stato clinico dei pazienti al momento del ricovero; quadro completo dei farmaci sospettati di aver provocato l'evento avverso (via di somministrazione, durata terapia, dose e indicazione terapeutica); descrizione dell'AE ed infine l'esito.

I farmaci sospetti, sono stati suddivisi secondo la classificazione ATC (Anatomical Therapeutical Chemical) e sono stati considerati: N05BA e N05CD (derivati delle BDZ) e N05CF (derivati nonbenzodiazepinici) con i relativi tempi di emivita plasmatica ottenuti dalla letteratura più recente. I pazienti che hanno riportato almeno un AE correlato ai suddetti farmaci, sono stati inclusi nell'analisi. La descrizione degli AE è stata eseguita in base alla diagnosi e ai sintomi; la causalità tra farmaci sospetti ed AE è stata valutata con l'algoritmo di Naranjo. Per ogni agente sospetto, i tassi di visita in PS e ospedalizzazione sono stati calcolati dividendo il numero totale dei rapporti di farmacovigilanza raccolti durante il periodo di studio per il numero medio di dosi giornaliere definite (Defined Daily Dose, DDD) su 1000 abitanti all'anno, somministrate durante lo stesso periodo.

Per ogni principio attivo, rispetto a tutti gli altri appartenenti a BZD e ZD, è stata utilizzata la regressione logistica univariata per stimare gli odds ratio dell'ospedalizzazione con intervalli di confidenza al 95%. È stata eseguita anche la regressione logistica multivariata, aggiustata per età, sesso, etnia caucasica, numero di farmaci sospetti, presenza di farmaci concomitanti e presenza di condizioni concomitanti. La regressione lineare univariata è stata impiegata per valutare gli odds ratio dell'ospedalizzazione in base all'emivita plasmatica degli agenti sospetti. La significatività in tutti i casi è stata considerata con $p < 0,05$.

Dall'analisi delle caratteristiche della popolazione in esame, emerge che un totale di 3203 pazienti si sono presentati al PS a causa di eventi avversi correlati a BZD e ZD (67,1% femmine, 87,4% caucasici), ed il 52,0% sono stati successivamente ricoverati. L'età media calcolata è di 52,9 anni ed il 4,6% erano pazienti pediatrici, il 63,8% adulti ed il 30,5% anziani. Al momento dell'ingresso al PS, la maggior parte dei pazienti (85,1%) ha manifestato

un solo AE, mentre la restante parte (14,9%) mostrava due o più AEs. La concomitanza di due o più AE è stata riscontrata maggiormente nelle donne (70,0%).

La maggior parte dei farmaci sospetti sono stati somministrati per via orale (98,5%) e le terapie concomitanti sono state riportate nel 42,5% dei casi (soprattutto: antidepressivi, antitrombotici e antipsicotici), mentre circa il 45,3% dei pazienti mostrava comorbidità. Nei report degli AE, i termini "abuso/utilizzo improprio" e "overdose" sono riportati singolarmente o entrambi nel 25% dei casi.

Le visite al PS sono state concluse come "risoluzione completa" nel 39,4% dei casi o "miglioramento" della condizione del paziente nel 45,6%. I "casi irrisolti" risultano essere il 2,9%, poiché la segnalazione di AE è stata eseguita immediatamente dopo la loro insorgenza e non era disponibile alcun follow-up. I dati "non disponibili" sono stati osservati nell'11,5% dei casi, poiché non risultavano completate tutte le sezioni presenti nel modulo di segnalazione.

Sono stati osservati quattro casi di decesso. I pazienti deceduti erano tutte donne di età ≥ 75 anni, per le quali la valutazione di causalità tramite l'algoritmo di Naranjo era coerente con una relazione "possibile" tra gli eventi e i farmaci sospetti. Tra i pazienti non ospedalizzati e ospedalizzati è stata osservata una differenza statisticamente significativa per gruppi di età ($p = 0,001$), età media ($p < 0,001$), numero di farmaci sospetti ($p < 0,001$) e via di somministrazione ($p = 0,001$), presenza di condizioni concomitanti ($p < 0,001$), abuso / uso improprio ($p < 0,001$), errore terapeutico ($p < 0,001$) ed esito ($p < 0,001$).

Sono stati analizzate 3762 visite di pazienti in pronto soccorso con reazioni avverse da BZD-ZD e i farmaci maggiormente presenti erano: lorazepam (21,4%), alprazolam (18,2%), delorazepam (11,6%). All'interno di questo gruppo analizzato, più della metà dei pazienti sono andati incontro a ricovero con effetti avversi causati da: flurazepam (65,2%), lorazepam (58,2%) e diazepam (53,1%).

È stata eseguita anche un'analisi multivariata, aggiustata per i potenziali fattori confondenti, ed il rischio di ospedalizzazione era significativamente più alto per prazepam (3,26 [1,31–8,11]), flurazepam (1,62 [1,15–2,27]) e lorazepam (1,36 [1,15–1,61]). Diversamente, il midazolam (0,22 [0,09–0,53]) era associato a un minor rischio di ospedalizzazione rispetto ad altre BZD o ZD. È stata inoltre osservata un'associazione positiva tra l'emivita plasmatica di ciascun agente sospetto e il rischio di ospedalizzazione.

Concentrandosi su pazienti di età ≥ 65 anni, i sospetti BZD e ZD più frequentemente segnalati sono stati: lorazepam, alprazolam, zolpidem, lormetazepam e bromazepam. In questo gruppo, il rischio di ospedalizzazione era significativamente più alto per prazepam (3,98 [1,03–15,3]) e lorazepam (1,58 [1,19–2,11]) e significativamente più basso per midazolam (0,20, [0,04–0,89]). In generale, considerando i farmaci BZD e ZD più comunemente prescritti in Italia, sono stati osservati tassi più elevati di visite in PS e ospedalizzazioni per: bromazepam, delorazepam e zolpidem. Altri agenti sospetti (come lormetazepam, lorazepam e alprazolam) sono stati prescritti più frequentemente ma sono stati osservati tassi di visite e ospedalizzazioni molto più bassi.

Nonostante questo sia il primo studio italiano multicentrico che considera l'emivita plasmatica dei farmaci presi in esame come caratteristica potenzialmente farmacologica associata al rischio di AE, esso presenta dei punti critici per la sua natura osservazionale retrospettiva. Infatti, come discusso dagli autori, lo studio può aver sottostimato AE, informazioni imprecise e/o incomplete. Gli autori sottolineano il fatto di quanto sia difficoltoso condurre studi sulla sicurezza di BZD e ZD sulla base delle loro prescrizioni, poiché tali farmaci non sono rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale italiano, inoltre affermano che condurre studi di questo tipo, possono essere un'ottima strategia per caratterizzare questi farmaci in termini di sicurezza nella vita reale.

L'uso inappropriato di ansiolitici è un problema sempre più rilevante. Questi farmaci sono comunemente prescritti, possono creare dipendenza e possono essere potenzialmente fatali, specialmente se combinati con alcool o oppioidi. Purtroppo, il numero crescente di decessi collegati a BZD e ZD non ha ridotto il flusso prescrittivo di questi agenti farmacologici. Nessun altro studio multicentrico nazionale ha valutato l'associazione tra l'emivita plasmatica di BZD e ZD, il rischio di visita in PS e ospedalizzazione nella popolazione generale. Pertanto, i risultati dello studio possono essere utili ai medici di base e ai medici di PS per gestire al meglio eventuali AE correlati a BZD e ZD.

Attualmente, la comunità scientifica internazionale concentra la propria attenzione su altre

tipologie di dipendenze (oppioidi soprattutto), nonostante la letteratura internazionale ed in particolare lo studio di Lombardi e collaboratori, mostrano l'esistenza di pericoli legati all'utilizzo improprio di BZD e ZD.

Conflitti d'interesse: Gli autori non riportano relazioni che potrebbero essere interpretate come un conflitto d'interesse.

Riferimenti bibliografici:

Lombardi N, Bettiol A, Crescioli G, Rivaldi C, Bonaiuti R, Venegoni M, Vighi GD, Mugelli A, Mannaioni G, Vannacci A. 2020 Risk of hospitalisation associated with benzodiazepines and z-drugs in Italy: a nationwide multicentre study in emergency departments. *Internal and Emergency Medicine*, <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02339-7>.

L'uso combinato di benzodiazepine e oppioidi riduce il rischio di apnea notturna nei pazienti con dolore cronico

A cura del Prof Luca Gallelli

Negli ultimi due decenni, c'è stata una continua escalation nell'uso di oppioidi nel trattamento del dolore cronico non neoplastico e, nel 70% dei pazienti trattati si è registrato lo sviluppo di apnea notturna. Recentemente, l'Accademia Americana di Medicina del Sonno ha sottolineato che l'uso cronico di oppioidi si associa ad apnea centrale del sonno (CSA) e apnea ostruttiva del sonno (OSA). I pazienti con dolore cronico presentano perdita di sonno, ansia e depressione, per tale motivo sono trattati, oltre che con oppioidi anche con vari farmaci, come benzodiazepine, zopiclone, antidepressivi, gabapentinoidi (gabapentin / pregabalin) e miorilassanti, con il risultato di deprimere l'attività respiratoria. Nonostante ciò, dal 2003 al 2015 si è registrato un aumento delle prescrizioni di benzodiazepine nei pazienti trattati con oppioidi. Le benzodiazepine possono avere un effetto additivo sulla depressione respiratoria e sull'apnea notturna nei pazienti trattati con oppioidi poiché deprimono la risposta di eccitazione all'ipossia e all'ipercapnia. D'altra parte, benzodiazepine ed altri ipnotici non benzodiazepinici possono avere un effetto positivo sul sonno, con un aumento dell'efficienza del sonno, una riduzione della latenza dell'inizio del sonno e una riduzione della gravità dell'apnea notturna nei pazienti con apnea.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto della co-somministrazione di farmaci ad azione centrale e oppioidi sulla prevalenza e gravità di apnea notturna nei pazienti con dolore cronico.

È stato effettuato uno studio prospettico di coorte presso cinque cliniche per il dolore cronico. Ogni partecipante è stata sottoposta a una polisonnografia in laboratorio e sono stati calcolati gli equivalenti in milligrammi di morfina giornaliera.

L'end-point primario è stato rappresentato dalla variazione dell'indice di apnea-ipopnea (AHI), un parametro derivato dalla polisonnografia che indica la gravità dell'apnea notturna. L'end point secondario è stato rappresentato dalla variazione dei parametri di polisonnografia, dell'indice di apnea centrale (CAI), dell'indice di eccitazione respiratoria e di altri parametri del sonno.

I pazienti sono stati inclusi se avevano: 1) >18 anni; 2) uso di oppioidi per dolore cronico non neoplastico > 3 mesi; 3) dose stabile di oppioidi per ≥ 4 settimane; 4) firmato scritto consenso informato. I criteri di esclusione erano: 1) partecipanti che avevano una precedente diagnosi di disturbi respiratori del sonno con o senza trattamento negli ultimi 3 anni; 2) partecipanti con dolore cronico secondario a una neoplasia o metastasi; 3) condizioni neurologiche o psichiatriche note; e 4) necessità di una valutazione clinica urgente del sonno a causa di condizioni mediche gravi o critiche.

I partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi: pazienti con dolore in trattamento con oppioidi e con farmaci ad azione centrale; pazienti con dolore in trattamento con oppioidi.

Sono stati scrinati 3089 pazienti in 5 centri, di questi 332 sono stati eleggibili allo studio; di questi 204 (61.4%) sono stati sottoposti a polisonnografia e 128 (38,6%) sono stati esclusi a causa del mancato completamento della polisonnografia.

L'età media dei partecipanti sottoposti a polisonnografia è stata di 52 ± 13 anni con una media BMI di 28,6 e il 41% erano maschi. Il 35% (71 su 204) dei pazienti assumeva oppioidi da soli e il 65% (133 su 204) oppioidi + farmaci ad azione centrale.

Il 59% aveva apnea notturna di nuova diagnosi (72% ostruttiva, 20% centrale e 8% indeterminata), senza differenza significativa tra coloro che assumevano farmaci centrali + oppioidi rispetto a quelli che assumevano solo oppioidi (68% (48 su 71) contro 54% (72 su 133), $p = 0,063$). Dei 120 partecipanti, il 45,8% aveva una forma lieve di apnea notturna, il 23,3% una forma moderata, e il 30,8% una forma grave, senza differenze tra coloro che assumevano un farmaco ad azione centrale + oppioide rispetto a quelli che assumono solo oppioidi ($p = 0,057$).

In ambedue i gruppi, un aumento significativo delle probabilità di apnea notturna ($AHI \geq 5$ eventi/h) era associato all'età (OR 1,06, IC 95%: 1,03–1,095, $p < 0,001$) ed al BMI (OR 1,08, IC 95%: 1,03–1,14, $p = 0,004$). I pazienti trattati con benzodiazepine + oppioidi hanno avuto un riduzione del 69% delle probabilità di avere apnea notturna (indice di apnea-ipopnea ≥ 5 eventi/h) rispetto ai soli consumatori di oppioidi (OR 0,31, IC 95%: 0,12–0,80, $p = 0,015$). Inoltre, l'uso concomitante di benzodiazepine + oppioidi rispetto all'uso di soli oppioidi è stato associato a una riduzione dei punteggi dell'indice di eccitazione respiratoria ($p = 0,03$). La SpO₂ media durante la notte era inferiore di circa l'1% nel trattato con benzodiazepine + oppioidi rispetto ai pazienti trattati solo con oppioidi ($93,1 \pm 2,5$ contro $94,4 \pm 2,1\%$, $p = 0,01$).

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono che in pazienti con dolore cronico in trattamento con oppioidi, la somministrazione di alcuni sedativi benzodiazepinici ha indotto una lieve depressione respiratoria ma paradossalmente ha anche ridotto il rischio e la gravità dell'apnea notturna aumentando la soglia di eccitazione respiratoria.

Conflitto di interessi

Alcuni autori hanno dichiarato alcuni conflitti di interesse relativi a grants o partecipazioni a gruppi di lavoro o congressi. Lo studio è stato supportato dall'University Health Network Foundation, the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care Innovation Fund and University Health Network–Mount Sinai Hospital. I fondi relative sono stati depositati presso il Crossref Funder Registry.

Riferimenti bibliografici

Mir et al. Concomitant benzodiazepine and opioids decrease sleep apnoea risk in chronic pain patients. ERJ Open Res 2020; 6: 00093-2020 [<https://doi.org/10.1183/23120541.00093-2020>].

Sistema renina-angiotensina e malattia da coronavirus 2019

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Il sistema renina-angiotensina (RAS) è un sistema ormonale complesso composto da diversi mediatori che possono influenzare le funzioni cardiovascolare, renale, immunitaria e nervosa. Molti componenti del RAS sono stati isolati in diversi tessuti, compreso il polmone. Questo sistema è composto da due pathway: il RAS classico e il RAS non classico, che hanno attività opposte, soprattutto per le funzioni renale e cardiovascolare. È stato scoperto che un componente del RAS non classico, l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) presente sulla superficie polmonare, è un recettore funzionale per i coronavirus. La sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 1 (SARS-COV-1) e SARS-COV-2, responsabili rispettivamente della SARS e della più recente malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), sono entrambe in grado di legare l'ACE2 nel polmone. I pazienti affetti da COVID-19 mostrano sintomi respiratori e simil-influenzali, che possono essere complicati da linfopenia e polmonite interstiziale con alti livelli di citochine pro-infiammatorie che possono portare a sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e insufficienza d'organo. Sebbene le manifestazioni cliniche del COVID-19 siano rappresentate principalmente da sintomi respiratori, alcuni pazienti hanno

sviluppato anche gravi danni cardiovascolari. Inoltre, è stato riscontrato un aumento del rischio di morte nei pazienti con malattie cardiovascolari.

Comprendere i meccanismi con cui il sistema renina-angiotensina (RAS) interagisce con SARS-COV-2 è fondamentale per il trattamento di pazienti con COVID-19. Inoltre, considerando l'interazione tra il virus e l'ACE2, sono state sollevate preoccupazioni sull'uso degli inibitori del RAS in pazienti con COVID-19 in quanto possono alterare i livelli di espressione di ACE2 e influire sulla virulenza o la trasmissione del SARS-COV-2. In questa revisione viene esaminato il ruolo fisiologico del RAS nelle infezioni da SARS-COV-2 e come farmaci che agiscano su questo sistema possano influire sulla patologia.

Il pathway del sistema renina-angiotensina classico coinvolge come principale peptide effettore l'angiotensina II (AII), la cui sintesi inizia con la scissione dell'angiotensinogeno in angiotensina I (AI) da parte della renina e quindi la sua conversione in AII da parte dell'ACE. Gli effetti principali dell'AII sono spiegati dalla sua interazione con tre recettori (AT1, AT2 e nonAT1nonAT2). La stimolazione del recettore AT1 può indurre vasocostrizione, aumentare il rilascio di catecolamine e la sintesi di aldosterone. Inoltre, i recettori AT1 possono stimolare la fibrosi, i processi infiammatori, la riduzione dell'attività della collagenasi e l'espressione della protein chinasi attivata dal mitogeno (MAPK). Come azione pro-infiammatoria, questi recettori sembrano essere coinvolti in diverse vie quali la down-regolazione dell'espressione della NADPH ossidasi nelle cellule muscolari lisce; il potenziamento della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'attività di fattori nucleari di trascrizione pro-infiammatori come il fattore nucleare-kappaB (NF-kB), il rilascio di diversi tipi di citochine come TNF- α , IL-6 e MCP-1 e lo spostamento del fenotipo dei macrofagi verso lo stato di polarizzazione M1 pro-infiammatorio. La stimolazione dei recettori AT2, invece, ha un ruolo protettivo inducendo effetti antinfiammatori, antiossidanti e antifibrotici.

Il RAS non classico coinvolge altri mediatori ed enzimi peptidici. Nello specifico, il principale mediatore è l'angiotensina 1-7 (A1-7), la cui sintesi può coinvolgere due diverse vie. Uno inizia con la scissione di AII in A1-7 da parte della carbossipeptidasi ACE2, mentre un altro attraverso la scissione di AI in angiotensina 1-9 (A1-9) da parte di ACE2 e la sua successiva conversione in A1-7 da parte di ACE. Ad oggi sono riconosciute due forme di ACE2, una solubile e un'altra transmembrana, che contribuiscono entrambe alla generazione di A1-7. L'A1-7 stimola il recettore MAS1, promuovendo il rilascio di ossido nitrico e effetti anti-infiammatori. Inoltre, l'attivazione dei recettori MAS1, espressi sulla superficie dei macrofagi, inibisce il fenotipo infiammatorio dei macrofagi e il rilascio di citochine pro-infiammatorie. Pertanto, A1-7 è considerato un componente del sistema renina angiotensina che esercita effetti cardiovascolari e renali opposti rispetto all'asse ACE/AII/AT1.

SARS-COV-2 è un betacoronavirus con genoma a RNA incapsulato all'interno di una membrana. Il genoma codifica per diverse proteine strutturali, inclusa la proteina spike glicosilata (S) che è un importante induttore della risposta immunitaria dell'ospite e media l'invasione legandosi alla proteina recettore ACE2 presente sulla superficie delle cellule epiteliali alveolari polmonari. L'affinità della regione di legame della proteina S con il dominio extracellulare di ACE2 è stata stimata di 15 nM. Il processo di invasione richiede l'attivazione della proteina S, che è facilitata dalla serina proteasi transmembrana umana di tipo 2 (TMPRSS211). In particolare, TMPRSS211 scinde la proteina S e genera le subunità S1 e S2. Questo è un passaggio critico poiché entrambe le subunità sono essenziali per l'ingresso virale nelle cellule ospiti. S1 è la subunità riconosciuta da ACE2 e quella che facilita l'attaccamento virale, mentre S2 è la subunità che guida la fusione di membrana e l'internalizzazione virale nell'epitelio polmonare.

Un'altra considerazione importante è che l'internalizzazione di ACE2 mediata da SARS-COV-2 potrebbe potenzialmente comportare una ridotta presenza di ACE2 sulla superficie cellulare, portando all'assenza di un fattore chiave per la degradazione dell'AII e la sintesi di A1-7. Uno squilibrio tra i livelli di AII e A1-7 può ulteriormente esacerbare il danno polmonare provocato da SARS-COV-2. Pertanto, una diminuzione dell'ACE2 può contribuire alla riduzione della funzione polmonare e all'aumento della fibrosi e dell'infiammazione dei tessuti dovute a COVID-19.

Potenzialmente, una volta che il SARS-COV-2 entra in circolo, può infettare qualsiasi tessuto che esprime l'ACE2, compreso il cuore o altri tessuti cardiovascolari. È noto che

l'infezione stessa può avere un impatto diretto sulle malattie cardiovascolari e sullo sviluppo di complicanze cardiovascolari. Un'altra ipotesi per l'induzione del danno cardiaco considera la riduzione di ACE2 causata da SARS-COV-2, che potrebbe esacerbare i sintomi in pazienti con patologie cardiovascolari sottostanti. Infatti, uno studio preclinico mostra che i modelli animali knockout per ACE2 avevano un rimodellamento ventricolare sinistro peggiore in risposta al danno acuto indotto da AII, suggerendo un ruolo protettivo del RAS non classico nel recupero miocardico. Per corroborare questa ipotesi, uno studio ha dimostrato che il livello di AII nel campione di plasma di pazienti infetti da SARS-COV-2 era marcatamente alto e associato linearmente alla carica virale e al danno polmonare. Inoltre, un altro studio ha rilevato nel 35% dei campioni di cuore di pazienti con SARS la presenza di RNA virale associato a una ridotta espressione della proteina ACE2. Un altro meccanismo proposto di danno miocardico include la tempesta di citochine.

Infine, è stato mostrato che il COVID-19 può produrre una forma di coagulazione intravascolare disseminata (DIC) per la presenza di microtrombi osservati in autopsie di pazienti con COVID-19.

Sono state sollevate preoccupazioni sull'uso degli inibitori del RAS in pazienti con COVID-19 poiché l'uso di questi farmaci può determinare un aumento dell'espressione dell'ACE2 e quindi della virulenza della SARS-COV-2. Tra i farmaci in grado di inibire il RAS vi sono gli inibitori della renina, gli ACE inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB). Gli ACE inibitori e gli ARB sono tra i farmaci più comunemente usati nel mondo per il trattamento delle malattie cardiovascolari. Pertanto, le preoccupazioni sul loro uso nei pazienti con COVID-19 sono ancora più importanti. Studi iniziali hanno mostrato che i pazienti con COVID-19 e condizioni cardiovascolari coesistenti avevano una malattia più grave, ricoveri più frequenti nel reparto di terapia intensiva ed erano più inclini a ricevere ventilazione meccanica o a morire. Inoltre, anche se esiste una relazione tra l'inibizione del RAS e l'aumentata espressione dell'ACE2, non ci sono prove che dimostrino una relazione causale tra l'attività dell'ACE2 e la mortalità associata a SARS-COV-2.

Un altro aspetto che dovrebbe essere considerato è il potenziale danno associato alla sospensione di un inibitore del sistema renina -angiotensina in un paziente con una condizione cardiovascolare stabile. A questo proposito, studi clinici hanno dimostrato una rapida ricaduta della cardiomiopatia dilatativa o un declino della condizione clinica dopo l'interruzione del trattamento farmacologico con un inibitore del RAS. Inoltre, ci sono solide prove sull'effetto degli inibitori del RAS nel ridurre la mortalità nei pazienti con malattie cardiovascolari. Questi farmaci sono infatti la terapia cardine nei pazienti con scompenso cardiaco, con il più alto livello di evidenza della riduzione della mortalità. Per questo le Società Scientifiche hanno espresso la loro opinione sull'uso di inibitori del RAS, evidenziando l'assenza di prove che suggeriscano un'eventuale interruzione degli ACE-inibitori, o ARB nei pazienti con COVID-19. Diversi studi osservazionali e prospettici stanno valutando l'effetto di questi farmaci sulla possibilità di essere infettati da COVID-19 e presentare forme più gravi della patologia cardiaca o polmonare.

Sono in corso studi sull'utilizzo di nuovi approcci farmacologici per prevenire l'ingresso virale di SARS-COV-2 con particolare attenzione alla inibizione dell'interazione tra la proteina S e l'ACE2.

Tra le molecole di interesse sono in risalto il camostat mesilato, il nafamostat mesilato, il gabexato, l'umifenovir e l'idrossiclorochina/clorochina. Nafamostat e camostat sono inibitori della proteasi TMPRSS211. Il gabexato ha invece molteplici meccanismi d'azione con attività anticoagulante e antiaggregante da un lato e dall'altro è un inibitore della serina proteasi con proprietà antivirali e antinfiammatorie.

Sebbene questi farmaci agiscano sull'inibizione della proteasi, umifenovir e l'idrossiclorochina/clorochina influenzano direttamente l'interazione tra proteina S ed ACE2. Questi farmaci sono in grado di elevare il pH endosomiale e interferire con la glicosilazione di ACE2. Inoltre, risultati preliminari in vitro hanno dimostrato che remdesivir e clorochina sono altamente efficaci nell'inibizione dell'infezione da SARS-COV-2. Molti studi clinici sono in corso per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'idrossiclorochina per la profilassi pre-esposizione, la profilassi post-esposizione e il trattamento di COVID-19. Tuttavia, va notato che i risultati ottenuti sugli effetti della clorochina sono contrastanti.

Umifenovir interferisce invece con l'attaccamento della proteina dell'involucro virale alle cellule ospiti. Umifenovir è un agente antivirale attualmente autorizzato in Russia, ma non in Europa, per il trattamento dell'influenza A e B.

Sulla base del ruolo benefico della via di RAS non classica, che sembra mancare nei pazienti con COVID-19, sono state fatte delle ipotesi sul potenziale approccio terapeutico di ripristino della via ACE2/A1-7. Questa ipotesi si basa su prove precliniche che mostrano un miglioramento dell'ossigenazione, riduzione dell'infiammazione e riduzione della fibrosi tissutale dopo infusione di A1-7 in due modelli di ARDS. Alcuni studi hanno anche dimostrato che la somministrazione dell'ACE2 ricombinante umano solubile è stata in grado di invertire il processo di lesione polmonare in modelli preclinici di altre infezioni virali.

Al momento le prove cliniche a supporto di questa teoria sono scarse. Uno studio di fase 2 condotto in pazienti con ARDS ha mostrato che l'infusione di ACE2 riduceva in modo sicuro il livello di AII, ma questo studio non era sufficientemente potente per dimostrare l'efficacia in termini di funzione polmonare. Sono in corso ricerche cliniche per valutare l'impatto clinico di un ripristino del RAS non classico (ACE2 e A1-7) in pazienti con COVID-19. È in corso uno studio controllato volto a valutare l'efficacia, la sicurezza e l'impatto clinico dell'infusione di A1-7 in una coorte di pazienti COVID-19 che necessitano di ventilazione meccanica (NCT04332666). È stato invece sospeso uno studio clinico che mirava a valutare dati biologici, fisiologici e clinici preliminari con l'utilizzo di ACE2 ricombinante rispetto alla cura standard in pazienti con COVID-19 (NCT04287686).

Inoltre, sulla base degli effetti protettivi su diversi organi degli inibitori del RAS, sono in corso molti studi per indagare la loro efficacia nei pazienti con COVID-19.

Sono in corso due studi per indagare il ruolo del losartan nel trattamento del COVID-19 in pazienti che non hanno precedentemente ricevuto un inibitore RAS e sono o ospedalizzati (NCT04312009) o non ospedalizzati (NCT04311177). Inoltre, uno studio pragmatico adattativo, randomizzato, in cieco sta confrontando il trattamento con lopinavir/ritonavir, o idrossiclorochina, o losartan vs. placebo in pazienti con COVID-19 (NCT0432801). Un altro studio clinico randomizzato e controllato valuterà il trattamento con valsartan rispetto al placebo per la prevenzione dell'ARDS in pazienti ospedalizzati con COVID-19 (NCT04335786). Infine, è in corso uno studio clinico pilota (randomizzato in cieco) per valutare la sicurezza e l'efficacia di telmisartan rispetto al placebo nel ridurre le complicanze polmonari e cardiache nei pazienti con COVID-19 (NCT04360551).

Il sistema renina-angiotensina aldosterone svolge un ruolo complesso nell'infezione da SARS-COV-2. L'internalizzazione di SARS-COV-2 può causare una riduzione di ACE2 sulla superficie cellulare. Una riduzione di ACE2 può ulteriormente contribuire al deterioramento della funzione polmonare e al danno miocardico. Tuttavia, ci sono scarse evidenze cliniche sull'efficacia del ripristino della funzionalità ACE2 per il trattamento del danno polmonare indotto da virus.

Ad oggi sono scarse le evidenze a favore di una possibile associazione tra l'utilizzo di farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina e l'aumento della mortalità nei pazienti con COVID-19.

Parole chiave:

COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Danno cardiaco, Danno polmonare.

Conflitto di interessi:

Gli autori dichiarano che la ricerca è stata condotta in assenza di rapporti commerciali o finanziari che potrebbero essere interpretati come un potenziale conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici:

Mascolo A, Scavone C, Rafaniello C, Ferrajolo C, Racagni G, Berrino L, Paolisso G, Rossi F and Capuano A (2020).

Renin-Angiotensin System and Coronavirus Disease 2019: A Narrative Review.

Front. Cardiovasc. Med. 7:143. doi: 10.3389/fcvm.2020.00143

Inibitori SGLT2 in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta: risultati di una meta-analisi degli studi EMPEROR-Reduced e DAPA-HF*A cura della dott.ssa Liberata Sportiello*

Ampi studi condotti su pazienti con diabete di tipo 2 hanno mostrato che gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (Sodium-Glucose co-Transporter-2, SGLT2) migliorano gli esiti cardiovascolari e renali ed, in particolare, riducono il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti con o senza pregressa storia di insufficienza cardiaca.

Lo studio DAPA-HF (Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure) è stato il primo studio specificamente progettato per valutare gli effetti di un inibitore SGLT2, dapagliflozin, sull'incidenza del peggioramento dell'insufficienza cardiaca o della morte cardiovascolare in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) con o senza diabete. Lo studio EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction) è stato designato contemporaneamente per studiare la stessa popolazione target, trattata però con empagliflozin, ma arricchita di pazienti con insufficienza cardiaca cronica e frazione di eiezione marcatamente ridotta ed elevate concentrazioni di peptide natriuretico. Nell'insieme, tali studi hanno arruolato un intervallo più ampio di gravità di HFrEF rispetto a ciascuno studio da solo. In ogni studio, l'inibitore SGLT2 considerato ha ridotto il rischio dell'endpoint composto di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Nessuno dei due studi aveva una potenza adeguata per valutare gli effetti del trattamento sugli esiti secondari, come morte da tutte le cause, morte cardiovascolare e gravi eventi avversi renali o per caratterizzare gli effetti in sottogruppi clinicamente importanti.

Poiché DAPA-HF ed EMPEROR-Reduced sono gli unici studi che hanno incluso, fino ad oggi, pazienti con HFrEF sintomatici, con peptidi natriuretici elevati e con e senza diabete di tipo 2, lo studio di seguito presentato ha valutato gli effetti dell'inibizione di SGLT2 in questa specifica popolazione. Utilizzando i dati di tali studi, è stata condotta una meta-analisi per stimare gli effetti di dapagliflozin ed empagliflozin su eventi fatali, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca ed esiti renali e in sottogruppi clinicamente rilevanti in un ampio spettro di pazienti con HFrEF.

E' stata eseguita una meta-analisi dei due studi sopracitati condotti su larga scala, in cui sono stati valutati gli effetti di dapagliflozin (DAPA-HF) ed empagliflozin (EMPEROR-Reduced). EMPEROR-Reduced ha testato empagliflozin al dosaggio di 10 mg/die per via orale, mentre DAPA-HF dapagliflozin 10 mg/die per via orale; in entrambi i casi rispetto al placebo. Il tempo mediano di follow-up è stato di 16 mesi in EMPEROR-Reduced e 18 mesi in DAPA-HF.

Per tale meta-analisi è stata pre-specificata l'inclusione dei soli due studi sopracitati; pertanto, non è stata intrapresa alcuna ricerca formale nella letteratura. Non sono stati, infatti, inclusi piccoli studi (<300 pazienti) di breve durata (12 settimane o meno), perché questi non hanno fornito informazioni significative sugli esiti principali.

L'endpoint primario predefinito in tale meta-analisi era il tempo alla morte da tutte le cause. Gli endpoint secondari valutati erano il tempo alla morte cardiovascolare, il primo ricovero per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare, il primo ricovero per insufficienza cardiaca, i ricoveri ricorrenti per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare e un endpoint composto renale definito come diminuzione sostenuta del 50% o più della percentuale stimata della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR), della malattia renale allo stadio terminale (ESRD) o della morte per cause renali. Il rischio combinato di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca è stato valutato anche in sottogruppi predefiniti, basandosi sui dati pubblicati per lo studio DAPA-HF.

Poiché la definizione di alcuni endpoint differiva leggermente tra i due studi, sono stati utilizzati i dati per ciascun paziente nello studio EMPEROR-Reduced per replicare le definizioni DAPA-HF degli endpoint selezionati. L'endpoint primario era leggermente diverso tra i due studi. In DAPA-HF, l'endpoint primario era un endpoint composto per morte cardiovascolare o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, comprese visite urgenti con terapia endovenosa per insufficienza cardiaca. Poiché pochissimi pazienti hanno ricevuto solo una visita urgente per insufficienza cardiaca e gli effetti del trattamento sull'endpoint primario erano quasi identici quando tali visite sono state incluse o escluse, è stato ipotizzato che gli effetti del sottogruppo

sull'endpoint primario DAPA-HF rappresentassero gli effetti del trattamento sull'endpoint primario EMPEROR-Reduced, che non aveva incluso gli interventi urgenti. Poiché anche la definizione degli endpoint renali compositi valutati in DAPA-HF e in EMPEROR-Reduced differiva leggermente, è stata utilizzata la definizione dello studio DAPA-HF che includeva un declino sostenuto del 50% o superiore dell'eGFR; malattia renale allo stadio terminale, definita come eGFR sostenuta inferiore a 15 mL/min per 1,73 m², dialisi cronica o trapianto renale; o morte renale. I sottogruppi predefiniti in studio erano: diabete di tipo 2 (sì o no), sesso, trattamento con inibitore della neprilisina del recettore dell'angiotensina (ARNI) (sì o no), classe II o III-IV della New York Heart Association (NYHA), razza (bianco, nero o asiatico), regione (Nord America, America Latina, Europa o Asia), età inferiore o superiore a 65 anni (e inoltre <55, 55-64, 65-74 e ≥75 anni), storia di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (sì o no), eGFR inferiore o superiore a 60 ml/min per 1,73m² e indice di massa corporea (BMI) inferiore o superiore a 30 kg/m². Poiché le definizioni di eventi avversi variavano tra i due studi, sono stati forniti solo dati descrittivi sugli endpoint di sicurezza selezionati di interesse (es. ipoglicemia, amputazioni degli arti inferiori non di tipo traumatico, fratture e chetoacidosi). Sono state utilizzate stime puntuali con un intervallo di confidenza al 95% (CI) come riportato per i singoli studi usati per la meta-analisi, sulla base di un'analisi intent-to-treat di tutti i pazienti assegnati in modo casuale.

Entrambi gli studi includevano pazienti con HFrEF (LVEF ≤40%) con e senza diabete. Rispetto a quelli in DAPA-HF, i pazienti arruolati nello studio EMPEROR-Reduced avevano una frazione di eiezione inferiore (27% vs 31%), concentrazioni più elevate di peptide natriuretico di tipo B pro N-terminale e eGFR inferiore ed avevano maggiori probabilità di essere stati trattati con un inibitore della neprilisina al basale (20% vs 11%).

Tra gli 8.474 pazienti dei due studi, in termini di decesso vi era una riduzione del 13% della morte da tutte le cause (HR aggregato 0,87, IC 95% 0,77-0,98; p=0,018) e del 14% della morte cardiovascolare (0,86, 0,76-0,98; p=0,027). L'inibizione di SGLT2 è stata accompagnata da una significativa riduzione del 26% nel rischio combinato di morte cardiovascolare o primo ricovero per insufficienza cardiaca, una significativa diminuzione del 25% nel rischio composito di ricoveri ricorrenti per scompenso cardiaco o morte cardiovascolare e una significativa riduzione del 31% del rischio della prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Non vi erano evidenze statistiche di eterogeneità per nessuno di questi endpoint.

Il rischio associato all'endpoint composito renale (cioè dialisi cronica, trapianto renale o una riduzione sostenuta ≥50% dell'eGFR) è stato significativamente ridotto dall'inibizione di SGLT2. I cambiamenti nel tempo dell'eGFR erano simili in entrambi gli studi; la differenza correlata all'andamento della eGFR era di 1,73 mL/min per 1,73 m² (95% CI 1,10-2,37) tra empagliflozin e placebo in EMPEROR-Reduced e di 1,8 mL/min per 1,73 m² tra dapagliflozin e placebo in DAPA-HF, entrambi con p<0,0001.

Gli effetti combinati del trattamento per il rispettivo endpoint primario in ciascuno studio (tempo al primo ricovero per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare) valutati per sottogruppi, in base a diabete, età, sesso, trattamento con ARNI, storia di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, eGFR e BMI, non evidenziavano interazioni con il trattamento per sottogruppo. Sono state, invece, osservate significative interazioni da trattamento per sottogruppo nel caso di classe funzionale NYHA, razza e regione. L'HR aggregato per i pazienti della classe NYHA II differiva da quello per i pazienti della classe III - IV (interazione p=0,0087). L'HR aggregato per i pazienti di razza bianca differiva da quello per i pazienti di razza nera e asiatica (interazione p=0,0063). Infine, l'HR raggruppato differiva in Europa da quello in Nord America, America Latina e Asia (interazione p=0,037). Nonostante queste differenze osservate tra i sottogruppi, nessuna delle analisi ha indicato eterogeneità tra dapagliflozin ed empagliflozin all'interno di ciascun sottogruppo. Sebbene il numero assoluto di eventi avversi non possa essere confrontato tra i due studi, a causa delle diverse definizioni di eventi avversi e periodi di osservazione, il profilo di sicurezza di entrambi gli inibitori SGLT2 non ha indicato alcun eccesso di eventi avversi di interesse rispetto a quelli dei rispettivi gruppi placebo. In particolare, l'incidenza di eventi ipoglicemici gravi è stata bassa, senza alcun aumento nei gruppi di trattamento attivo in entrambi gli studi. Anche l'incidenza di eventi avversi renali, fratture ossee e amputazioni degli arti inferiori è stata bilanciata tra i gruppi di trattamento attivo e i rispettivi gruppi placebo in ogni studio. Nessun caso di chetoacidosi è stato registrato in EMPEROR-Reduced, mentre ne sono stati registrati 3 (0,1%) in DAPA-HF.

Tale studio rappresenta la prima meta-analisi dei due principali studi volti alla valutazione degli effetti degli inibitori SGLT2 in pazienti con HFrEF con o senza diabete. In pazienti con un ampio spettro di gravità di HFrEF, l'inibizione di SGLT2 con empagliflozin o dapagliflozin, quando aggiunti a tutti i trattamenti appropriati per insufficienza cardiaca, ha ridotto la morte da tutte le cause e la morte cardiovascolare, l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e gli eventi avversi renali gravi, senza eterogeneità tra i due studi.

Nessun incremento di effetti avversi gravi è stato osservato nei due studi. Inoltre, nessuna differenza rilevante per gli eventi avversi di interesse è emersa negli studi DAPA-HF o EMPEROR-Reduced e in generale gli inibitori SGLT2 sono stati ben tollerati in entrambi gli studi.

Diversi limiti sono stati evidenziati in questa meta-analisi dagli autori. Non è stato possibile avere accesso ai dati dei singoli pazienti dello studio DAPA-HF; pertanto, sono stati valutati solo gli endpoint e i sottogruppi che erano pubblicamente disponibili per lo studio DAPA-HF. Non è stata effettuata alcuna correzione per la molteplicità dei test per sottogruppi; di conseguenza, i dati per sottogruppi dovrebbero essere considerati come delle ipotesi. Inoltre, l'eterogeneità statistica non può essere individuata in modo affidabile tenuto conto che l'analisi si è basata solo su due studi. Tuttavia, le stime puntuali per tutti gli endpoint erano notevolmente coerenti. In conclusione, tale meta-analisi stabilisce una solida base di evidenze che conferma un ruolo importante di empagliflozin o dapagliflozin nel ridurre i ricoveri ospedalieri per insufficienza cardiaca nei pazienti con HFrEF e suggerisce che questi farmaci riducono anche la morte da tutte le cause e la morte cardiovascolare, oltre a migliorare gli esiti renali.

Parole chiave: inibitori SGLT2, dapagliflozin, empagliflozin, scompenso cardiaco, ospedalizzazione, rischio cardiovascolare, meta-analisi

Conflitto di interesse: Lo studio è stato supportato dall'azienda farmaceutica Boehringer Ingelheim. Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi e finanziamenti da alcune aziende, tra cui anche Boehringer Ingelheim.

Riferimento bibliografico:

Faiez Zannad et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31824-9.

Colchicina nei pazienti con malattia coronarica cronica

A cura del Dott. Emiliano Cappello e del Dott. Marco Tuccori

I pazienti con malattia coronarica cronica presentano un rischio elevato di eventi cardiovascolari acuti anche quando mettono in atto quei comportamenti nello stile di vita necessari a ridurre il fattore di rischio. È ben riconosciuto come l'infiammazione abbia un ruolo centrale nella progressione della malattia coronarica. La possibilità che la terapia antinfiammatoria possa migliorare gli esiti cardiovascolari è stata evidenziata per la prima volta nello studio CANTOS, i cui risultati hanno mostrato che il rischio di eventi cardiovascolari ricorrenti era inferiore tra coloro che avevano ricevuto canakinumab rispetto al placebo. Il canakinumab presenta un meccanismo d'azione mirato, basato sull'inibizione selettiva dell'interleuchina-1 β , al contrario, la colchicina presenta un effetto antiinfiammatorio molteplice, che include l'inibizione della polimerizzazione della tubulina e l'alterazione della reattività dei leucociti.

Nello studio COLCOT, che ha arruolato pazienti che hanno avuto un infarto del miocardio, il tasso di eventi cardiovascolari acuti è stato inferiore tra coloro che hanno ricevuto 0,5 mg di colchicina una volta al giorno rispetto a coloro che hanno ricevuto placebo. Un precedente studio sulla colchicina a basso dosaggio, denominato LoDoCo ha confermato i risultati dello studio COLCOT. Lo studio LoDoCo era in aperto, ed aveva arruolato soltanto 532 pazienti, pertanto per confermare i suoi risultati è stato condotto uno studio sperimentale,

randomizzato, controllato, in doppio cieco, sulla colchicina a basso dosaggio, denominato LoDoCo2 per determinare se 0,5 mg di colchicina una volta al giorno, rispetto al placebo, abbiano un effetto preventivo su eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia coronarica cronica. Presentiamo qui lo studio LoDoCo2.

Su un totale di 5522 pazienti, 2762 sono stati assegnati al gruppo colchicina e 2760 al gruppo placebo. La durata mediana del follow-up è stata di 28,6 mesi. L'endpoint primario era un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico spontaneo (non procedurale), ictus ischemico o rivascolarizzazione coronarica guidata dall'ischemia. L'endpoint secondario chiave era un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico spontaneo o ictus ischemico. L'endpoint primario si è verificato in 187 pazienti (6,8%) nel gruppo colchicina e in 264 pazienti (9,6%) nel gruppo placebo (incidenza 2,5 vs 3,6 eventi per 100 persone-anno, HR 0,69; IC 95 %, da 0,57 a 0,83; $p < 0,001$). L'endpoint secondario si è verificato in 115 pazienti (4,2%) nel gruppo colchicina e in 157 pazienti (5,7%) nel gruppo placebo (incidenza, 1,5 vs 2,1 eventi per 100 persone-anno; HR 0,72; 95% IC, da 0,57 a 0,92; $p = 0,007$).

La colchicina non ha determinato una minore incidenza di decessi per qualsiasi causa rispetto al placebo (73 vs 60 decessi; incidenza, rispettivamente 0,9 vs 0,8 eventi, per 100 persone-anno; HR 1,21; IC 95%, 0,86-1,71).

L'incidenza di morte per cause non cardiovascolari è risultata maggiore nel gruppo colchicina rispetto al gruppo placebo (incidenza, 0,7 vs 0,5 eventi per 100 persone-anno; HR 1,51; 95% IC, 0,99-2,31).

Nei 2 gruppi di studio sono stati osservati tassi simili di diagnosi di cancro, ospedalizzazione per infezione, ospedalizzazione per polmonite e ospedalizzazione per eventi gastrointestinali. La gotta si è verificata in 38 pazienti (1,4%) nel gruppo colchicina e in 95 pazienti (3,4%) nel gruppo placebo (rapporto di incidenza cumulativa 0,40; IC 95%, 0,28-0,58). La neutropenia e gli effetti miotossici sono risultati rari in entrambi i gruppi di studio.

Tra i pazienti con malattia coronarica cronica, 0,5 mg di colchicina una volta al giorno hanno determinato un rischio relativo inferiore del 31% di morte cardiovascolare, infarto miocardico spontaneo, ictus ischemico o rivascolarizzazione coronarica guidata dall'ischemia (l'endpoint primario) rispetto al placebo, con un HR di 0,69.

I tassi di incidenza di morte per qualsiasi causa e morte non cardiovascolare erano più alti con la colchicina rispetto al placebo. La differenza osservata nell'incidenza di morte non cardiovascolare tra i gruppi di studio non è risultata significativa, come mostrato dall'intervallo di confidenza del 95%, e potrebbe essere stata dovuta al caso, sebbene il rapporto di rischio di 1,51 sia di potenziale preoccupazione. Le singole cause di morte non consentono una chiara interpretazione di questo risultato.

I risultati dello studio mostrano che tra i pazienti con malattia coronarica cronica, la maggior parte dei quali già in terapia di prevenzione secondaria di comprovata efficacia, il verificarsi di eventi cardiovascolari era significativamente inferiore con la colchicina a basso dosaggio rispetto al placebo.

Precedenti studi hanno fornito dati che suggeriscono come l'infiammazione abbia un ruolo nella patogenesi delle malattie cardiovascolari e delle complicanze correlate a queste patologie, pertanto mitigare l'infiammazione può ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. I risultati dello studio LoDoCo2 qui presentato, sono coerenti con quelli ottenuti nel primo studio LoDoCo e nello studio COLCOT, fornendo ulteriore supporto per i potenziali benefici della terapia antinfiammatoria nei pazienti con malattia coronarica. L'entità del beneficio della colchicina a basso dosaggio nello studio LoDoCo2 è coerente con quello mostrato nei precedenti studi di terapia antiinfiammatoria per gli eventi cardiovascolari.

Parole chiave: malattia coronarica cronica, eventi cardiovascolari, colchicina, trial clinico, infiammazione

Conflitto d'interessi: nessun conflitto d'interessi dichiarato

Riferimenti bibliografici:

Stefan M. Nidorf, MD, Aernoud TL Fiolet, MD, Arend Mosterd, MD, John W. Eikelboom, MD, Astrid Schut, M.Sc., Tjerk SJ Opstal, MD, Salem HK The, MD, Xiao-Fang Xu, MD, Mark A. Ireland, MD, Timo Lenderink, MD, Donald Latchem, MD, Pieter Hoogslag, MD, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary

Disease - The New England Journal of Medicine. August 31, 2020
DOI: 10.1056/NEJMoa2021372

Evolocumab nel trattamento dell'ipercolesterolemia familiare eterozigote in pediatria

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'ipercolesterolemia familiare, condizione genetica caratterizzata da un'elevata concentrazione plasmatica di colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) già a partire dalla nascita e da un aumentato rischio di comparsa prematura di malattia cardiovascolare aterosclerotica, in oltre il 90% dei casi è dovuta a mutazioni del gene che codifica per il recettore LDL (LDLR). Tuttavia, possono essere interessati altri geni come quelli che codificano per l'apolipoproteina B (APOB), o per la pro-proteina convertasi subtilisina-chexina di tipo 9 (PCSK9) o per la proteina adattatore del recettore LDL-1 (LDLRAP1). Visto che i cambiamenti fisiopatologici aterosclerotici iniziano nelle prime fasi di vita, sempre più evidenze suggeriscono che mantenere bassi livelli di colesterolo LDL già durante l'infanzia può essere fondamentale per la prevenzione dell'aterosclerosi. Le attuali linee-guida raccomandano di iniziare la terapia tra gli 8 e i 10 anni di vita, con una statina, terapia di prima scelta, con l'aggiunta di ezetimibe. Ciononostante, in alcuni casi si registra un mancato controllo dei livelli di LDL. Evolocumab, anticorpo monoclonale completamente umano antagonista del PCSK9, impedendo al PCSK9 di degradare il recettore LDL, ne aumenta la disponibilità, riducendo i livelli di colesterolo LDL fino al 60% negli adulti. Pertanto, il farmaco è stato approvato nel 2015 per ridurre i livelli di colesterolo LDL negli adulti con iperlipidemia, inclusa ipercolesterolemia familiare, e nel 2017 in prevenzione per ridurre negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica il rischio di infarto miocardico, ictus e rivascolarizzazione.

L'obiettivo dello studio clinico di seguito presentato è stato di valutare l'efficacia e la sicurezza di evolocumab come terapia aggiuntiva al trattamento appropriato con statine, con o senza ezetimibe, in pazienti pediatriche con ipercolesterolemia familiare e con mancato controllo dei livelli di colesterolo LDL.

HAUSER-RCT, uno studio di superiorità di fase 3 randomizzato, controllato con placebo, a gruppi paralleli, ha reclutato tra Marzo 2016 e Novembre 2019 in 47 centri di 23 paesi tra Asia, Europa e America del Nord e America latina, bambini di età compresa tra 10 e 17 anni con diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote confermata tramite test genetico o in base ai criteri diagnostici clinici applicabili, definiti dal Simon Broome Register Group, Dutch Lipid Clinic Network, e dal programma Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths. Le misurazioni dei biomarcatori e i test farmacogenetici sono stati eseguiti dopo aver ottenuto il consenso informato scritto a partecipare allo studio (dal paziente o da un tutore legale) in conformità alle normative locali. È attualmente in corso uno studio di estensione in aperto (HAUSER-OLE), a cui hanno potuto partecipare tutti i pazienti che hanno completato il presente studio.

Sono stati inclusi bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote in regime dietetico a basso contenuto di grassi, in trattamento ipolipemizzante stabile per almeno 4 settimane prima dello screening e con livelli di colesterolo LDL non inferiori a 130 mg/dl e livelli di trigliceridi non superiori a 400 mg/dl. Dopo un periodo di screening non superiore a 8 settimane, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 2:1 a ricevere iniezioni sottocutanee mensili di evolocumab (420 mg) o placebo per 24 settimane.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione percentuale del livello di colesterolo LDL dal basale alla settimana 24. Gli endpoint secondari includevano la variazione percentuale media del livello di colesterolo LDL dal basale alle settimane 22 e 24, la variazione assoluta del livello di colesterolo LDL dal basale alla settimana 24 e le variazioni percentuali del livello di colesterolo delle lipoproteine HDL, del livello di apolipoproteina B, del rapporto tra colesterolo totale e colesterolo HDL e del rapporto tra apolipoproteina B e apolipoproteina A1 dal basale alla settimana 24. Gli endpoint di sicurezza includevano la valutazione dell'incidenza di eventi avversi che si sono verificati durante il periodo di trattamento, le valutazioni di laboratorio dei livelli ormonali e delle vitamine A, D, E, K e lo sviluppo di anticorpi anti-evolocumab e test di

sicurezza specifici condotti al basale e alla settimana 24 per valutare la funzione cognitiva (batteria di test cognitivi Cogstate), la crescita e lo sviluppo puberale (stadiazione di Tanner), lo spessore intima-media della carotide per la progressione dell'aterosclerosi, e variazioni all'elettrocardiogramma (ECG).

Su 158 bambini arruolati, 157 sono stati randomizzati a ricevere evolocumab (n= 104) o placebo (n= 53). Le caratteristiche demografiche e cliniche erano bilanciate tra i due gruppi: la popolazione era prevalentemente femminile (n= 88, 60%), di etnia caucasica (n= 133, 85%), con età media di 13,7 anni ($\pm 2,4$). 18 pazienti (11%) presentavano almeno due fattori di rischio per malattia cardiovascolare aterosclerotica, 52 (33%) avevano storia familiare di primo grado di malattia cardiovascolare aterosclerotica prematura, 104 pazienti (66%) hanno ricevuto una diagnosi molecolare di ipercolesterolemia familiare e di questi, 100 (96%) presentavano una mutazione del recettore LDL, 3 (3%) una mutazione per APOB e un paziente (1%) una mutazione del PCSK9. La terapia ipolipemizzante di base, nel 79% (124 pazienti) si trattava di statine ad alta o moderata intensità e nel 13% (21 pazienti) di ezetimibe in aggiunta, non è stata mai cambiata durante lo studio. In media, il livello di colesterolo LDL al basale era 184,3 ($\pm 45,6$) mg/dl.

Rispetto al placebo, evolocumab ha mostrato un miglior profilo di efficacia, relativamente ad entrambi gli endpoint (P <0,001 per tutti i confronti, con aggiustamento per confronti multipli). Alla settimana 24, la variazione percentuale media del livello di colesterolo LDL è stata di -44,5% nel gruppo trattato e -6,2% nel gruppo placebo (differenza di -38,3 punti percentuali; IC al 95%: da -45,5 a -31,1). In assoluto, la variazione media dei livelli di colesterolo LDL è stata di -77,5 mg/dl nel gruppo trattato e -9,0 mg/dl nel gruppo placebo (differenza di -68,6 mg/dl; IC 95%: da -83,1 a -54,0).

Evolocumab si è mostrato efficace per tutta la durata dello studio. Una riduzione del colesterolo LDL maggiore del 50% è stata osservata alla settimana 22 nel 62% dei pazienti trattati (60/97) e in nessun paziente tra i 49 del gruppo placebo e alla settimana 24 nel 45% dei pazienti trattati (43/96) e in un paziente tra i 44 del gruppo placebo (2%). Un livello di colesterolo LDL inferiore a 130 mg/dl è stato raggiunto nel 79% dei 97 pazienti trattati e nel 14% dei 49 pazienti del gruppo placebo alla settimana 22 e nel 74% dei 96 pazienti trattati e nel 23% dei 44 del gruppo placebo alla settimana 24.

L'efficacia di evolocumab è stata confermata dalle analisi di sensibilità, inclusa un'analisi in cui le valutazioni sono state effettuate al di fuori della finestra temporale prestabilita della settimana 24 e dalle analisi dei sottogruppi per età.

Non sono emerse differenze significative tra il gruppo trattato e il gruppo placebo relativamente all'incidenza degli eventi avversi: il 62% dei pazienti trattati e il 64% nel gruppo placebo hanno riportato almeno un evento avverso. Gli eventi avversi più comuni, con una frequenza maggiore del 2% dei pazienti in entrambi i gruppi sono stati cefalea, dolore orofaringeo, influenza, malattia di tipo influenzale, infezione delle vie respiratorie e costipazione. Quattro pazienti nel gruppo evolocumab (4%) hanno interrotto il trattamento a causa di comparsa di evento avverso non grave (1 paziente), per richiesta specifica di interruzione (2 pazienti) o per assenza ad una visita programmata (1 paziente). Tutte le altre valutazioni di efficacia e sicurezza erano simili tra i due gruppi: sviluppo puberale, variabili di crescita strutturale, e livelli di ormoni, vitamine, glicemia.

Lo studio ha dimostrato l'efficacia di evolocumab nella popolazione pediatrica nel ridurre significativamente i livelli plasmatici di colesterolo LDL dal basale alla settimana 24 rispetto al placebo quando aggiunto alla terapia con statine con o senza ezetimibe. Sono stati osservati anche benefici significativi rispetto alle altre variabili lipidiche, a fronte di un buon profilo di sicurezza.

Parole chiave: evolocumab, ipercolesterolemia familiare, bambini, RCT di fase II/III.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato da Amgen.

Riferimento bibliografico

Santos RD, et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020 Aug 29; DOI: 10.1056 / NEJMoa2019910

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott. Emiliano Cappello (Università di Pisa) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto

alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
