Ipertensione molto frequente con sorafenib

Data 07 ottobre 2008
Categoria oncologia

L'ipertensione può comparire precocemente nel corso del trattamento con sorafenib, per cui è necessario monitorare settimanalmente la pressione sanguigna nelle prime 6 settimane di terapia ed eventualmente trattarla con antipertensivi standard.

Il sorafenib è un inibitore "multitarget" delle tirosin-chinasi con un ampio spettro di attività antitumorale sulla proliferazione di cellule cancerose e sull'angiogenesi. Agisce su un'ampia gamma di bersagli che includono recettori per fattori di crescita (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1, 2 e 3; Platelet-Derived Growth Factor Receptor ß, c-KIT) ed enzimi (Raf-chinasi, FMS-Like tyrosine kinase 3 RET-receptor tyrosine kinase). È utilizzato per il trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato (RCC) o del carcinoma epatocellulare; un'applicazione in altri tipi di cancro è in corso di valutazione.

Come molti farmaci, sorafenib è associato a importanti effetti avversi. Oltre a diarrea, rash, stanchezza e reazioni cutanee alle mani e ai piedi, gli eventi avversi maggiormente riscontrati nello studio TARGET (Escudier B. et al. N Engl J Med 2007, 356: 125-34), numerosi trial riportano l'ipertensione, la cui incidenza varia in un range compreso tra 16 e 42,6%. Il riconoscimento e il trattamento dell'ipertensione sono importanti per evitare eventi cardiovascolari gravi. Tuttavia, dato il numero limitato dei pazienti nei diversi studi, il rischio di ipertensione associato ad una terapia con sorafenib non è chiaramente definito. Con questo obiettivo, è stata effettuata una revisione sistematica ed una metanalisi degli studi clinici pubblicati per stabilire l'incidenza di ipertensione associata all'uso di sorafenib.

La selezione degli studi da includere nell'analisi è stata effettuata consultando le banche dati Medline (da luglio 1966 a luglio 2007) e Web of Science, e analizzando gli abstract presentati ai meeting annuali, dal 2004 al 2007, dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO). Quelli scelti dovevano rispondere ai seguenti requisiti: studi clinici prospettici in pazienti con il cancro, assegnati al trattamento con sorafenib in monoterapia ad una dose iniziale di 400 mg due volte al giorno, e con dati disponibili per valutare la comparsa e l'incidenza dell'ipertensione. Per dare un significato clinico, il rischio di ipertensione è stato valutato unicamente alla dose terapeutica approvata di 400 mg due volte al giorno; quindi, sono stati esclusi dall'analisi studi di fase I, che presentavano dosaggi variabili, ed inclusi studi di fase II e III nei quali sorafenib veniva somministrato in monoterapia al dosaggio standard.
Gli end point sono stati selezionati in base al profilo di sicurezza di ciascun trial. L'ipertensione è stata registrata in base alla versione 2 o 3 del Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): grado 1 - asintomatica, transitoria (<24h) con un aumento della pressione sanguigna >20 mmHg (diastolica) o >150/100 mmHg, se precedentemente nei limiti normali, terapia non richiesta; grado 2 - ricorrente o persistente (>24h) o aumento sintomatico >20 mmHg (diastolica) o >150/100 mmHg, se precedentemente nei limiti normali, da potere richiedere una monoterapia; grado 3 – era necessario più di un farmaco o un trattamento più intensivo di quello precedente; grado 4 – conseguenze pericolose per la vita (crisi ipertensive). Sono stati inclusi nello studio i dati relativi all'incidenza di ipertensione di grado 1 o superiori.
L'incidenza e il rischio relativo (RR) di ipertensione sono stati calcolati utilizzando modelli di random-effects e di fixed-effects, tenendo conto dell'eterogeneicità degli studi inclusi.

Sono stati esaminati 223 articoli e ne sono stati selezionati 9, pubblicati tra gennaio 2006 e giugno 2007, che hanno coinvolto 4599 pazienti affetti da RCC o altri tumori solidi; 3567 pazienti erano assegnati alla monoterapia con sorafenib. L'ipertensione non era stata menzionata come caratteristica pre-esistente in nessuno studio. L'incidenza complessiva di ipertensione di qualsiasi grado e di grado elevato (3 o 4) è stata rispettivamente del 23.4% (95% CI, 16-32.9) e del 5.7% (95% CI, 2.5-12.6) nei pazienti in terapia con sorafenib. Non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di ipertensione, di qualsiasi grado (RR 1.03) o di grado elevato (RR 1.23), tra i pazienti con RCC o tumori non RCC, nonostante i pazienti affetti da RCC possano essere più suscettibili a sviluppare ipertensione a causa di una pregressa nefrectomia o di una disfunzione renale. Sorafenib è stato associato ad un significativo incremento del rischio di ipertensione di qualsiasi grado e di grado elevato in pazienti con cancro con un RR di 6.11 (2.44-15.32) rispetto al gruppo di controllo.

L'ipertensione può comparire precocemente nel corso del trattamento con sorafenib, per cui è necessario monitorare settimanalmente la pressione sanguigna nelle prime 6 settimane di terapia ed eventualmente trattarla con antipertensivi standard. In caso di un'ipertensione grave, oltre ad una terapia antipertensiva, si deve prendere in considerazione una temporanea o definitiva sospensione del farmaco.

Commento

Lo studio ha parecchi limiti, derivanti da quelli dei singoli trial che avevano sottostimato l'incidenza dell'ipertensione associata a sorafenib a causa di difetti delle versioni 2 o 3 del CTCAE per la registrazione di eventi avversi. Infatti, il CTCAE considera ipertesi solo i pazienti con un aumento della pressione diastolica >20 mmHg e una pressione

sanguigna > 150/100 mmHg, di conseguenza potrebbero essere stati esclusi dall'analisi molti pazienti considerati ipertesi in base ai criteri standard (140/90 mmHg).

È stato dimostrato che sorafenib è associato ad un importante rischio di ipertensione. Gli eventi avversi cardiovascolari e l'ipertensione necessitano di una sorveglianza post-marketing e i nuovi studi dovrebbero essere mirati ad identificare il meccanismo e il trattamento appropriato dell'ipertensione indotta dal farmaco.

DottoressaDanielaPiccioni

Riferimentobibliografico

Shenhong W. Et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncology 2008; 9: 117-23.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]