Bosentan nell'ipertensione polmonare: EARLY study

Data 26 marzo 2009
Categoria pneumologia

Il trattamento con bosentan è stato associato ad una più bassa incidenza di peggioramento funzionale rispetto al placebo.

L'ipertensione arteriosa polmonare è una malattia a rapida progressione e con sintomatologia ingravescente. Il trattamento dell'ipertensione polmonare è stato finora studiato in pazienti con patologia avanzata (classe funzionale, FC, WHO III e IV).
Lo studio EARLY è un trial randomizzato in doppio cieco verso placebo condotto per valutare l'effetto del bosentan, antagonista duplice dei recettori dell'endotelina, in pazienti con ipertensione polmonare WHO FC II.
Lo studio ha coinvolto pazienti di età =12 anni con diagnosi di ipertensione polmonare idiopatica, familiare o associata ad infezione da HIV, uso di anoressizzanti, difetto del setto atriale di diametro <2 cm, difetto del setto ventricolare di diametro <1 cm, dotto arterioso pervio, patologie del tessuto connettivo o autoimmuni.
I pazienti, al basale, dovevano avere una distanza percorsa nel test del cammino in 6 minuti <80% del normale o <500 m associata ad un indice per la dispnea di Borg =2 e una resistenza vascolare polmonare =320 dyn/s/cm5. I trattamenti approvati per l'ipertensione polmonare (es. prostanoidi ed altri antagonisti del recettore delle endoteline) sono stati proibiti, mentre è stato permesso l'uso concomitante di anticoagulanti e calcio-antagonisti purché già assunti da almeno un mese prima della randomizzazione ed a dosi stabili durante tutto il trattamento.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere bosentan (n=93) alla dose iniziale di 62,5 mg/2 volte/die fino ad arrivare a 125 mg/2 volte/die dopo 4 settimane (se il peso corporeo era <40 kg la dose rimaneva 62,5 mg/2 volte/die) o placebo (n=92) per 6 mesi.

Gli end point primari erano la resistenza vascolare polmonare a 6 mesi (valore prognostico) espressa come percentuale rispetto al basale e la variazione dal basale a 6 mesi dei risultati del test del cammino.

Gli end point secondari comprendevano: tempo di insorgenza di un peggioramento clinico (definito in termini di mortalità, ricovero per complicazioni dell'ipertensione polmonare, progressione sintomatica dell'ipertensione polmonare, cioè presenza di almeno uno dei seguenti sintomi: comparsa o peggioramento di insufficienza del cuore destro, riduzione =10% del test del cammino o riduzione =5% del test del cammino in associazione ad un aumento =2 dell'indice di Borg), variazione dal basale a 6 mesi di WHO FC, indice per la dispnea di Borg, resistenza polmonare totale, pressione polmonare media, indice cardiaco e saturazione di ossigeno venoso.

L'analisi post-hoc comprendeva la valutazione della frequenza di elementi soggettivi di peggioramento clinico. Ventidue pazienti hanno interrotto precocemente il trattamento; nel gruppo trattato con bosentan gli eventi avversi sono stati la causa più frequente di interruzione (soprattutto alterazione della funzionalità epatica). Il peggioramento dell'ipertensione polmonare è stato il motivo più frequente di interruzione nel gruppo placebo (6 pazienti). A 20 settimane, 84 (90%) pazienti del gruppo bosentan erano ancora in trattamento ed 80 (86%) lo erano a 24 settimane.
A 6 mesi, la resistenza vascolare polmonare media era 83,2% (IC 95% 73,8-93,7) rispetto al basale nel gruppo trattato e 107,5% (97,6-118,4) nel gruppo placebo (effetto del trattamento -22•6%, IC 95% da -33,5 a -10,0; p<0,0001).

L'analisi primaria per il test del cammino a 6 minuti ha coinvolto 177 pazienti (86 nel gruppo bosentan e 91 nel gruppo placebo). La distanza media percorsa è aumentata nel gruppo trattato (11,2 m, IC 95% da -4,6 a 27,0) ed è diminuita nel gruppo placebo (-7•9 m, da -24,3 a 8,5), ma i risultati non sono stati statisticamente significativi a 6 mesi (media 19,1 m, IC 95% da -3,6 a 41,8; p=0,0758, a favore del bosentan).

Il peggioramento clinico è stato procrastinato dal trattamento con bosentan (hazard ratio 0,227; IC 95% 0,065-0,798; p=0,0114). I 14 pazienti che sono sopravvissuti al primo episodio di peggioramento hanno avuto uno o più dei seguenti segni di deterioramento: interruzione prematura del trial, ricovero conseguente, peggioramento emodinamico o peggioramento della capacità di esercizio o funzionale alla fine dello studio.

Il trattamento con bosentan è stato associato ad una più bassa incidenza di peggioramento funzionale rispetto al placebo (3 pazienti nel gruppo bosentan vs 12 nel gruppo placebo, p=0,0285). Tra i trattati, 65 (70%) pazienti hanno avuto almeno un evento avverso rispetto ai 60 (65%) randomizzati a placebo. Complessivamente, il numero di eventi avversi è stato simile tra i 2 bracci durante i 6 mesi di studio. Gli eventi più segnalati nel gruppo trattato sono stati rinofaringite ed alterazione dei test di funzionalità epatica (aumento delle transaminasi =3 il limite superiore della norma in 12 pazienti del gruppo bosentan rispetto a 2 del gruppo placebo), mentre l'incidenza di edema era simile tra i 2 gruppi. Nel periodo di studio si sono verificati 2 decessi, uno per gruppo (probabilmente per le conseguenze di una sottostante sindrome antifosfolipidi nel paziente trattato con bosentan e per emorragia spinale spontanea nel paziente randomizzato a placebo; entrambi i pazienti erano affetti da lupus eritematoso sistemico). Sono stati segnalati 2 casi di sincope nel gruppo trattato con bosentan ed 1 scompenso ventricolare destro nel gruppo randomizzato a placebo.

La prevenzione del deterioramento clinico può essere considerato un importante risultato del trattamento, soprattutto nei

pazienti con ipertensione polmonare moderatamente sintomatica, come quelli arruolati nello studio EARLY.

I risultati di questo studio suggeriscono che il peggioramento clinico potrebbe essere un end point primario da considerare nei prossimi trial sull'ipertensione polmonare, soprattutto in pazienti moderatamente sintomatici.
Il principale limite di questo studio consiste nella brevità della fase in doppio cieco, non sufficiente a rilevare la differenza tra bosentan e placebo per alcuni end point, a causa della minore gravità della patologia al basale. Sarebbe quindi opportuno prevedere un periodo di follow-up più lungo. Inoltre, questo studio non ha permesso l'analisi per sottogruppi (ad esempio la valutazione dell'effetto esercitato dalla causa dell'ipertensione polmonare) ed anche questo limite deve essere tenuto in considerazione nel disegno dei prossimi trial.

Dottoressa Maria Antonietta Catania

Riferimentobibliografico

Galiè N et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 2093-100.

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