

ASSOCIAZIONE TRA UTILIZZO DI FARMACI ANTI-ANGIOGENICI E INSORGENZA DI IPERTENSIONE

Torrigiani Ginevra^{a,b}, Franchi Matteo^{a,b,c}, Mancina Giuseppe^d, Corrao Giovanni^{a,b}

^a *National Centre for Healthcare Research and Pharmacoepidemiology, University of Milano-Bicocca, 20126 Milan, Italy*

^b *Unit of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, Department of Statistics and Quantitative Methods, University of Milano-Bicocca, 20126 Milan, Italy*

^c *Centro Cardiologico Monzino IRCCS, 20138 Milan, Italy*

^d *University of Milano-Bicocca, 20126 Milan, Italy*

Introduzione

Studi clinici controllati e randomizzati hanno mostrato che le terapie anti-angiogeniche (AAG), in particolare gli agenti che bloccano la segnalazione del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), hanno migliorato gli esiti clinici dei pazienti affetti da tumore e sono ora utilizzate come terapie di prima linea per il trattamento di alcuni tumori. Tuttavia, recenti evidenze hanno suggerito che l'ipertensione sistemica di nuova insorgenza è una comune complicanza di molte terapie anti-angiogeniche. [1,2]

Obiettivi

L'obiettivo principale di questo studio è la valutazione dell'associazione tra l'utilizzo di farmaci anti-angiogenici e l'insorgenza di ipertensione su un'ampia coorte, su base di popolazione, di pazienti affetti da tumore maligno.

L'obiettivo secondario è la valutazione dell'associazione tra l'utilizzo di farmaci anti-angiogenici e il rischio di insorgenza di ictus o infarto del miocardio, ovvero complicanze gravi dell'ipertensione.

Metodi

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo su base di popolazione utilizzando i database sanitari amministrativi della Regione Lombardia. È stata identificata la coorte di pazienti di età pari o superiore a 40 anni con una nuova diagnosi di tumore (data indice) tra il 2009 e il 2017, utilizzando i codici diagnostici ICD9-CM riportati nel flusso dei ricoveri ospedalieri. Sono stati esclusi i pazienti per i quali risultava un trattamento con farmaci antiipertensivi nei cinque anni precedenti la data indice e quelli che sono deceduti nei tre mesi successivi alla data indice. Ciascun paziente che ha iniziato una terapia con AAG (caso indice) è stato appaiato (1:1:1) con un paziente trattato solo con altra chemioterapia e con un paziente non trattato farmacologicamente sulla base della data indice, della sede tumorale e della data di inizio della terapia antineoplastica con AAG o con altra chemioterapia. Al fine di evitare la distorsione da tempo immortale (immortal-time-bias), ciascuno dei tre pazienti appaiati è stato seguito dalla data di inizio della terapia con AAG del caso indice fino alla prima data tra l'inizio del trattamento antiipertensivo (ovvero l'esito di interesse), definito come almeno 3 prescrizioni di farmaci antiipertensivi, la censura per decesso o per migrazione, o i due anni successivi rispetto all'inizio del follow-up. Sono state stimate le funzioni cumulative di incidenza considerando la morte come evento competitivo ed è stato adattato un modello di regressione Fine e Gray, aggiustato per età, sesso e Cancer Multimorbidity Score, al fine di stimare l'Hazard Ratio (HR) e gli intervalli di confidenza al 95% (CI) dell'associazione tra trattamento con AAG e insorgenza di ipertensione.

Risultati

La coorte finale includeva 3,333 triplete di pazienti appaiati. L'età mediana era pari a 62 anni e il 46% della coorte era di sesso maschile. L'incidenza cumulativa di ipertensione di nuova insorgenza era significativamente più alta tra i pazienti trattati con AAG, rispetto agli altri due gruppi di trattamento. L'incidenza cumulativa è aumentata rapidamente già nei primi sei mesi dopo l'inizio della terapia con AAG (19.1%). Il trattamento con AAG è risultato associato ad un incremento del rischio di ipertensione pari a 3.73 (95% CI 3.34 - 4.14) volte e 4.00 (95% CI 3.56 - 4.48) volte rispetto ai pazienti trattati, rispettivamente, con altra chemioterapia e con quelli non trattati. Inoltre, il trattamento con AAG è risultato associato ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti trattati con altra chemioterapia (HR: 2.26, 95% CI 1.23 - 4.11) e a quelli non trattati (HR: 3.29, 95% CI 1.68 - 6.41).

Conclusioni

In conclusione, i pazienti oncologici trattati con AAG hanno mostrato un rischio notevolmente più elevato di sviluppare ipertensione rispetto ai pazienti oncologici trattati con altra chemioterapia o non trattati farmacologicamente. Il rischio è aumentato rapidamente già nei primi mesi dopo l'inizio della terapia con farmaci anti-angiogenici.

Bibliografia

1. Dong M, Wang R, Sun P, et al. Clinical significance of hypertension in patients with different types of cancer treated with antiangiogenic drugs. *Oncol Lett.* 2021 Apr; 21(4):315.
2. Alivon M, Giroux J, Briet M, Goldwasser F, Laurent S, Boutouyrie P. Large artery stiffness and hypertension after antiangiogenic drugs: influence on cancer progression. *J Hypertens.* 2015 Jun; 33(6):1310-7.

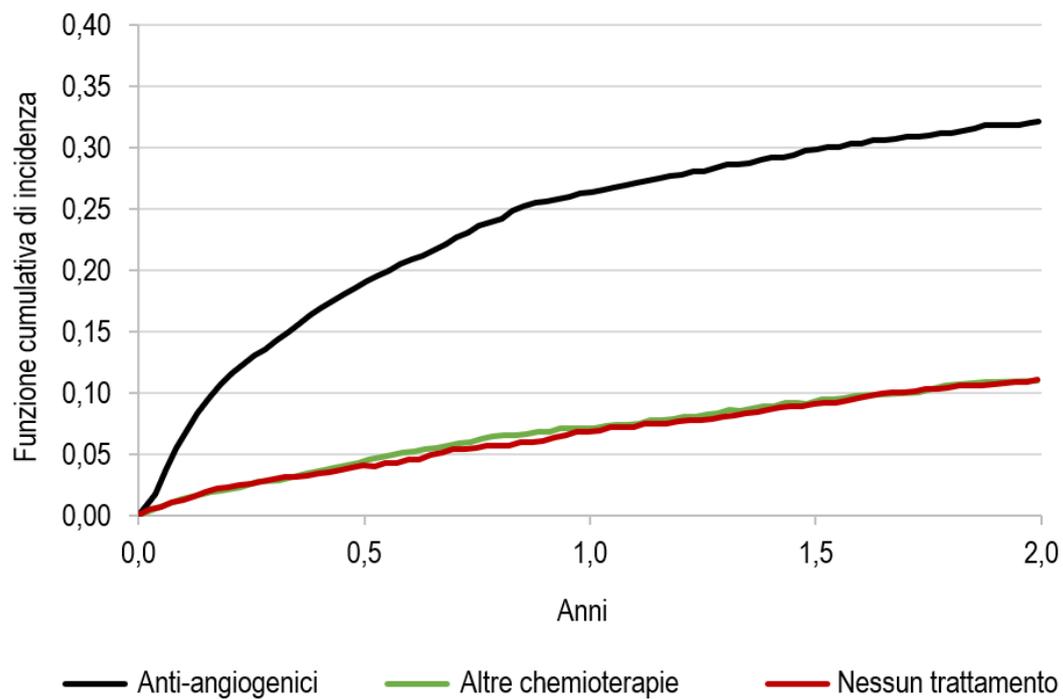


Figura. Funzione di incidenza cumulativa dell'ipertensione di nuova insorgenza nei pazienti trattati con terapia a base di terapie anti-angiogeniche (linea nera), altre chemioterapie (linea verde) o in coloro che non hanno ricevuto agenti antineoplastici (linea rossa).