SIF WEB FARMACOLOGIA

SIF – Farmaci in evidenza

Selezione dalla letteratura a cura del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia

Newsletter numero 341 del 02.05.2023

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

- Tobramicina per via inalatoria nel trattamento di bronchiectasie con infezione da Pseudomonas aeruginosa
- Acido bempedoico ed esiti cardiovascolari in pazienti intolleranti al trattamento farmacologico con statine
- Effetti del verapamil sulla funzionalità delle cellule beta pancreatiche in pazienti con nuova diagnosi di diabete di tipo 1: risultati di uno studio clinico randomizzato

Tobramicina per via inalatoria nel trattamento di bronchiectasie con infezione da Pseudomonas aeruginosa
A cura della Dott.ssa Nunzia Balzano

La bronchiectasia è una malattia respiratoria cronica per la quale ancora oggi trattamenti efficaci risultano limitati. L'infezione batterica provoca una maggiore infiammazione delle vie aeree, rimodellamento e riacutizzazioni ricorrenti. La colonizzazione da Pseudomonas aeruginosa (PA) accelera il declino della funzione polmonare e scatena risposte infiammatorie che contribuiscono alla scarsa qualità della vita. Risulta ben noto che gli antibiotici per via inalatoria aumentano le concentrazioni di farmaci nelle vie aeree, riducono l'esposizione sistemica e minimizzano la resistenza batterica. È stato dimostrato in studi clinici che i fluorochinoloni per via inalatoria e gli aminoglicosidi hanno ridotto la densità batterica e le esacerbazioni di bronchiectasie. La tobramicina è un aminoglicoside con potenti effetti anti-pseudomonas. Tuttavia, non risulta ancora ben chiaro se la tobramicina per via inalatoria possa avere benefici clinici nel controllo adeguato della malattia e nel miglioramento della qualità della vita.

Alla luce di ciò, l'obiettivo dello studio di fase III TORNASOL (*Tobramycin in Bronchiectasis Colonized With Pseudomonas aeruginosa*) era valutare l'efficacia e la sicurezza di tobramicina per via inalatoria in termini di riduzione della densità batterica e miglioramento della qualità della vita in pazienti adulti affetti da bronchiectasie con infezione da Pseudomonas aeruginosa.

Si tratta di uno studio di fase 3, di 16 settimane, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in un totale di 33 siti della Cina continentale. Gli adulti idonei con bronchiectasie sono stati reclutati tra ottobre 2018 e luglio 2021. Sono stati inclusi pazienti di età compresa tra 18 e 75 anni che presentavano bronchiectasie sintomatiche confermate da tomografia computerizzata del torace ad alta risoluzione, clinicamente stabili per 4 settimane, con un risultato positivo per Pseudomonas aeruginosa, due visite di screening consecutive prima della randomizzazione e con almeno una riacutizzazione nei 2 anni precedenti. Sono stati esclusi pazienti con allergie alla tobramicina, altre malattie respiratorie croniche concomitanti, disfunzioni epatiche o renali maggiori, gravidanza o allattamento. Complessivamente, 594 pazienti sono stati sottoposti a screening. 178 pazienti sono stati assegnati in maniera casuale al gruppo tobramicina e 179 al gruppo placebo. La popolazione mITT (*modified intention-to-treat*) era composta da 167 pazienti nel gruppo tobramicina e 172 pazienti nel gruppo placebo. La maggior parte dei pazienti ha aderito bene ai farmaci in studio, ad eccezione di 11 pazienti che sono stati esclusi a causa della scarsa *compliance*. Pertanto, la popolazione PP (*per protocol*) era composta da 324 pazienti con solo il 9,2% dei pazienti esclusi dall'analisi. Sulla base delle cure abituali [ambroxolo (30 mg tre volte al giorno) o N-acetilcisteina (0,6 g due volte al giorno) e fisioterapia toracica (5 minuti, una volta al giorno)], i pazienti sono stati trattati con tobramicina (300 mg due volte al giorno) o soluzione salina (5mL due volte al giorno) per via inalatoria. Il trattamento consisteva in due cicli, ciascuno formato da 28 giorni di trattamento e 28 giorni senza trattamento. Dall'analisi mITT, al giorno 29, risultava una riduzione statisticamente significativa della densità batterica di PA nel gruppo di pazienti trattato con tobramicina per via inalatoria rispetto al gruppo placebo (differenza media, 1,74 $\log_{10}$unità formanti colonie/g; Intervallo di confidenza [IC] 95%, 1,12-2,35; p<0,001). L'analisi PP confermava la significativa riduzione di PA in termini di densità batterica (differenza tra i gruppi, 1,94 $\log_{10}$unità formanti colonie/g; p<0,001). Inoltre, sempre al giorno 29, l'analisi mITT mostrava nel gruppo tobramicina un maggiore miglioramento nel punteggio dei sintomi respiratori delle bronchiectasie con conseguente miglioramento della qualità della vita (differenza media, 7,91; 95% IC, 5,72-10,11; p<0,001). Anche nell'analisi PP, le differenze tra i gruppi nel miglioramento della qualità della vita superavano gli 8,0 punti. Risultati simili sono stati osservati al giorno 85, dove emergeva una riduzione media della densità batterica di PA marcatamente maggiore nel gruppo di pazienti trattato con tobramicina per via inalatoria rispetto al gruppo placebo (differenza media, 1,35; 95% IC, 0,70-1,99; p<0,001). Nella popolazione mITT, la somministrazione di tobramicina per via inalatoria determinava una riduzione significativa del volume dell'espettorato nelle 24 ore, al giorno 29 [differenza media, 10,04 mL; 95% IC, 4,43-15,64], al giorno 57 [differenza media, 7,25 mL 95% IC, 1,18-13,32] ed al giorno 85 [differenza media, 6,94 mL 95% IC, 1,41-12,46].

Inoltre, il gruppo tobramicina mostrava un punteggio di purulenza dell'espettorato significativamente ridotto al giorno 29 [differenza media, 0,61; 95% IC, 0,42-0,81], al giorno 57 [differenza media, 0,62; 95% IC, 0,32-0,93] ed al giorno 85 [differenza media, 0,45; IC 95%, 0,16-0,74]. Tuttavia, era stata osservata una riduzione significativa in termini di punteggio BHQ (*Bronchiectasis Health Questionnaire*) al giorno 29 (differenza media, 1,26; 95% IC, 0,15-2,36) ma non al giorno 85 (differenza media, 1,34; 95% CI, da -0,08 a 2,75) nel gruppo di pazienti trattato con tobramicina per via inalatoria rispetto al gruppo placebo. Risultati simili in termini di riduzione del volume dell'espettorato nelle 24 ore, punteggio di purulenza dell'espettorato, cambiamenti della funzione polmonare e punteggio BHQ sono stati osservati nell'analisi PP. Relativamente alla valutazione della sicurezza, gli eventi avversi risultavano per lo più da lievi a moderati con incidenza paragonabile tra i due gruppi (81,5% dei pazienti trattati con tobramicina vs 81,6% dei pazienti trattati con placebo). Tra gli eventi più comuni c'erano emottisi (23,2%), fastidio al torace (9,2%) e infezioni acute del tratto respiratorio superiore (9,0%). Il respiro sibilante, osservato in 10 pazienti (5,6%) del gruppo tobramicina, era transitorio e poteva risolversi spontaneamente entro 30 minuti. Undici pazienti (6,2%) trattati con tobramicina per via orale rispetto a cinque pazienti (2,8%) che avevano assunto placebo avevano mostrato un evento avverso che ha portato all'interruzione dello studio. Un solo paziente in trattamento con tobramicina aveva sviluppato visione offuscata e vertigini. Eventi avversi gravi si erano verificati rispettivamente nell'11,2% e nel 10,6% dei pazienti. Un singolo evento avverso grave, la disfunzione multiorgano dovuta a infarto miocardico acuto, aveva portato a morte nel gruppo tobramicina.

In pazienti adulti affetti da bronchiectasie con infezione da Pseudomonas aeruginosa, la somministrazione per via inalatoria di tobramicina ha mostrato benefici significativi per quanto riguarda il miglioramento della qualità della vita e la riduzione del volume e della purulenza dell'espettorato entro le 16 settimane. Gli eventi avversi sono stati principalmente di intensità da lieve a moderata.

Riferimento bibliografico: Guan, W. J., Xu, J. F., Luo, H., Xu, X. X., Song, Y. L., Ma, W. L., Liang, Z. A., Liu, X. D., Zhang, G. J., Zhang, X. J., Li, R. K., Zhu, S. Y., Zhang, Y. J., Cai, X. J., Wei, L. P., Tian, D. B., Zhao, H., Chen, P. Y., Qu, J. M., Zhong, N. S., … TORNASOL Study Group (2023). A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Tobramycin Inhalation Solution in Adults With Bronchiectasis With Pseudomonas aeruginosa Infection. Chest, 163(1), 64–76. https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.07.007

Conflitto di interesse: gli autori non dichiarano di avere conflitto di interesse.

Parole chiave: bronchiectsie, pseudomonas, efficacia, sicurezza.

Acido bempedoico ed esiti cardiovascolari in pazienti intolleranti al trattamento farmacologico con statine

A cura di Concetta Rafaniello

La somministrazione di statine per ridurre i livelli di colesterolo-LDL rappresenta ormai la pietra miliare dell'armamentario terapeutico per ridurre il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori nei pazienti per i quali è indicata una prevenzione primaria o secondaria. Tuttavia, il 7-29% dei pazienti trattati riporta eventi avversi a carico del sistema muscolo-scheletrico che limitano o, talora, controindicano l'utilizzo delle statine. L'acido bempedoico è un inibitore dell'ATP citrato liasi (ACL) enzima coinvolto nella produzione di colesterolo a monte del 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi, target invece delle statine. L'acido bempedoico è pertanto simile alle statine in quanto riduce la sintesi epatica di colesterolo e aumenta l'espressione dei recettori LDL, aumentando così la clearance del colesterolo LDL. Tuttavia, l'acido bempedoico è un profarmaco che viene attivato nel fegato e non nella maggior parte dei tessuti periferici, compreso il muscolo scheletrico, un fattore che può ridurre il potenziale di eventi avversi a livello muscolare. In diversi studi, l'acido bempedoico ha ridotto il livello di colesterolo LDL dal 17 al 28%, un risultato che, nel 2020, ha portato alla sua approvazione da parte della Food and Drug Administration e dell'Agenzia Europea dei Medicinali per tale

indicazione terapeutica. Tuttavia, i dati provenienti da studi randomizzati e controllati sugli effetti dell'acido bempedoico sugli esiti cardiovascolari sono ancora poco conclusivi.

È stato quindi condotto lo studio CLEAR (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid) [ECT1002], an ACL-Inhibiting Regimen) per determinare gli effetti dell'acido bempedoico sugli eventi cardiovascolari in una popolazione mista di pazienti per i quali la prevenzione primaria o secondaria è clinicamente indicata ma che non possono o non vogliono assumere le dosi raccomandate di statine.

Il presente studio, in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo ha coinvolto 1250 siti in 32 Paesi. Sono stati inclusi nello studio pazienti di età compresa tra 18 e 85 anni con aumentato rischio cardiovascolare, ovvero o con storia di un evento cardiovascolare (pazienti in prevenzione secondaria) o caratteristiche cliniche che li ponevano ad elevato rischio di evento cardiovascolare (pazienti in prevenzione primaria). I pazienti eleggibili dovevano dichiarare di non poter o non voler ricevere le statine a causa di un evento avverso che era iniziato o che era peggiorato durante la terapia e che si era risolto o migliorato alla sospensione delle stesse (pazienti "intolleranti alle statine"). Sono stati arruolati anche i pazienti in trattamento con una dose media giornaliera di statina molto bassa senza la comparsa di eventi avversi inaccettabili. Sono state ammesse altre terapie antilipidemiche, come ezetimibe, niacina, resine degli acidi biliari, fibrati o inibitori della pro-proteina convertasi subtilisina-kexina di tipo 9 (PCSK9), somministrati in monoterapia o in combinazione. I pazienti risultati eleggibili hanno partecipato per un periodo di *run-in* di 4 settimane durante cui hanno ricevuto un placebo in singolo cieco. Durante il periodo di *run-in*, per i soggetti per i quali si è riscontrata un'aderenza inferiore all'80% o l'insorgenza di eventi avversi clinicamente rilevanti, non si è proceduto alla randomizzazione prevista dal protocollo. I pazienti che invece hanno portato a termine il periodo di *run-in* sono stati assegnati in modo casuale, secondo un rapporto 1:1, a ricevere l'acido bempedoico per via orale alla dose giornaliera di 180 mg o un placebo corrispondente. A 6 mesi dalla randomizzazione, il laboratorio centrale ha iniziato a informare gli sperimentatori, in cieco rispetto all'assegnazione al gruppo di studio e dei valori di laboratorio, in caso di livelli di colesterolo LDL maggiori del 25% rispetto al livello basale. Se tale risultato veniva riconfermato al test successivo, lo sperimentatore poteva modificare il regime terapeutico anti iperlipidemico in base allo standard di cura e alle linee guida locali. L'esito primario era costituito da un composito di quattro componenti di eventi cardiovascolari maggiori, definiti come morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, o rivascolarizzazione coronarica, come valutato in un'analisi del tempo al primo evento. I principali esiti secondari, anch'essi valutati in un'analisi *time-to-first-event* e testati in ordine gerarchico, includevano un composito di tre componenti: morte per cause cardiovascolari, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica; infarto miocardico fatale o non fatale; rivascolarizzazione coronarica; ictus fatale o non fatale; morte per cause cardiovascolari; morte per qualsiasi causa. Il presente studio, improntato su una metodologia "guidata dall'evento" è stato progettato per garantire una potenza di almeno il 90% in grado di rilevare una riduzione del 15% nel rischio relativo di un esito primario a un livello di significatività pari a 0,05. Affinché lo studio avesse una potenza del 90%, era necessario un minimo di 1620 esiti primari, almeno 24 mesi di *follow-up* e 810 esiti secondari al completamento dello studio. È stato stimato che l'acido bempedoico o placebo sarebbero stati somministrati per una mediana di 42 mesi e che il tasso di perdita al follow-up di 42 mesi sarebbe stato dell'1% all'anno. Assumendo un tasso di eventi annuale del 3,59%, è stato calcolato che per raggiungere la soglia di eventi, sarebbe stato necessario arruolare 12.600 pazienti, successivamente modificato in 14.000 pazienti dopo che l'ospedalizzazione per angina instabile è stato omesso dall'end point primario composito. Non sono state condotte analisi di efficacia ad interim. È stato prespecificato un approccio gerarchico per valutare in sequenza l'end point primario e ciascuno dei sei principali esiti secondari di efficacia. La significatività statistica per ogni fase è stata utilizzata per testare l'ipotesi successiva, mantenendo così il tasso di errore di I tipo al 5%. Tutte le analisi di efficacia si sono basate sul principio dell'*intention-to-treat*. Tutti gli *endpoint* di efficacia sono stati analizzati con un modello proporzionale di Cox, che includeva l'assegnazione al gruppo di studio come fattore per generare l'*hazard* e l'intervallo di confidenza al 95%. I valori di P sono stati ottenuti con l'uso del *logrank* test a due code. Tra dicembre 2016 e agosto 2019, un totale di 13.970 pazienti è

stato randomizzato; 6992 sono stati assegnati al gruppo acido bempedoico e 6978 al gruppo placebo. Le caratteristiche al basale in entrambi i gruppi sono risultati simili. L'età media (±deviazione standard DS) era di 65,5±9,0 anni, 6740 pazienti (48,2%) erano di sesso femminile, 6373 (45,6%) avevano il diabete, 9764 (69,9%) avevano storia di un evento cardiovascolare, 3174 (22,7%) erano in trattamento con una statina e 1612 (11,5%) stavano assumendo ezetimibe. Il livello medio di colesterolo LDL era di 139,0 mg per decilitro (3,59 mmol per litro), il livello medio di colesterolo delle lipoproteine ad alta densità di 49,5 mg per decilitro (1,28 mmol per litro), il livello mediano di trigliceridi di 159,0 mg per decilitro (1,80 mmol per litro) e quello mediano di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (CRP) 2,3 mg per litro. I pazienti sono stati seguiti per una mediana di 40,6 mesi. L'interruzione anticipata dello studio si è verificata in 2035 pazienti (29,1%) nel gruppo dell'acido bempedoico e in 2212 pazienti (31,7%) nel gruppo placebo. La durata dell'esposizione all'acido bempedoico e al placebo è risultata simile. Una valutazione completa dell'end point primario è stata possibile per 13.313 pazienti (95,3%). Il livello medio di colesterolo LDL dopo 6 mesi di trattamento con acido bempedoico era pari a 107,0 mg per decilitro (2,77 mm) rispetto a 136,0 mg per decilitro con il placebo, per una differenza di 29,2 mg per decilitro (0,76 mmol per litro); la differenza osservata è stata di 21,1 punti percentuali (intervallo di confidenza [IC] del 95%) da 20,3 a 21,9 a favore dell'acido bempedoico. A 6 mesi, la riduzione del livello di colesterolo LDL, corretto con l'uso di un modello *pattern-mixture* per i dati mancanti, era di 20,3 punti percentuali. La differenza media nel tempo della riduzione del livello di colesterolo LDL tra il gruppo acido bempedoico e il gruppo placebo è stata di 22,0 mg per decilitro (0,57 mmol per litro); la differenza nelle riduzioni percentuali è stata del 15,9 punti percentuali a favore dell'acido bempedoico. Tra i pazienti nel gruppo placebo, il 15,6% ha ricevuto un ulteriore terapia anti iperlipidemica rispetto al 9,4% dei soggetti assegnati al gruppo acido bempedoico. A sei mesi, la differenza in punti percentuali della PCR è stata del -21,6% a favore dell'acido bempedoico. L'esito primario (morte da cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica) è insorto in 819 pazienti (11,7%) assegnati al gruppo acido bempedoico e in 927 soggetti randomizzati a ricevere il placebo (13.3%). Il rischio di eventi relativi ai primi tre esiti secondari è risultato significativamente inferiore per l'acido bempedoico. L'infarto miocardico, sia fatale che non, si è verificato in 261 soggetti trattati con acido bempedoico e in 334 soggetti assegnati al gruppo placebo (hazard ratio – HR, 0,77; IC 95% 0,66 – 0,91; p=0,002). La rivascolarizzazione coronarica si è osservata in 435 soggetti del gruppo acido bempedoico rispetto a 529 trattati con placebo (HR, 0,81; IC95% 0,72 – 0,92; p=0,001). Relativamente all'analisi degli eventi avversi, in generale, l'incidenza di quelli gravi e di quelli che hanno determinato l'interruzione della terapia non è risultata diversa confrontando i due gruppi di trattamento. L'eccezione è stata per l'aumento dei livelli degli enzimi epatici e per eventi a livello renale la cui incidenza è risultata maggiore per l'acido bempedoico.

In conclusione i risultati del presente studio hanno dimostrato che per i soggetti intolleranti alle statine, il trattamento con acido bempedoico potrebbe rappresentare una strategia terapeutica associata ad un basso rischio di eventi cardiovascolari maggiori.

Riferimento bibliografico: Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Thompson PD, Libby P, Cho L, Plutzky J, Bays HE, Moriarty PM, Menon V, Grobbee DE, Louie MJ, Chen CF, Li N, Bloedon L, Robinson P, Horner M, Sasiela WJ, McCluskey J, Davey D, Fajardo-Campos P, Petrovic P, Fedacko J, Zmuda W, Lukyanov Y, Nicholls SJ; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med. 2023 Apr 13;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024. Epub 2023 Mar 4. PMID: 36876740.

Parole chiave: statine, colesterolo LDL, acido bempedoico, eventi cardiovascolari.

Effetti del verapamil sulla funzionalità delle cellule beta pancreatiche in pazienti con nuova diagnosi di diabete di tipo 1: risultati di uno studio clinico randomizzato

A cura delle Dott.ssa Liberata Sportiello

Nel diabete di tipo 1, una condizione autoimmune che comporta la distruzione delle cellule beta pancreatiche produttrici di insulina, il mantenimento di una funzione residua anche modesta di

tali cellule, valutata attraverso la secrezione stimolata di C-peptide, è un obiettivo auspicabile ed è associato a un minor rischio di complicanze vascolari legate al diabete e all'ipoglicemia.
Negli ultimi trent'anni sono stati sperimentati diversi approcci volti a preservare la secrezione di C-peptide dopo la diagnosi di diabete di tipo 1, mentre oggi la maggior parte delle strategie di modifica per il diabete di tipo 1 si sono concentrate sulla risposta immunitaria. Un numero crescente di vie intrinseche alla cellula beta è stato messo in relazione con la fisiopatologia del diabete di tipo 1. È stato dimostrato che la sovra espressione della proteina interagente con la tioredoxina induce l'apoptosi delle cellule beta pancreatiche ed è coinvolta nella morte delle cellule beta indotta dalla glucotossicità in coltura e in modelli murini. I bloccanti dei canali del calcio, come il verapamil, riducono l'espressione della proteina interagente con la tioredoxina e l'apoptosi delle cellule beta e possono essere utili per la conservazione delle cellule beta dopo diagnosi di diabete di tipo 1. Nel 2018 è stato pubblicato uno studio clinico pilota randomizzato, controllato con placebo che ha rilevato un aumento relativo del 35% dei livelli di C-peptide stimolato dopo 12 mesi in 11 adulti con diabete di tipo 1 di nuova diagnosi trattati con verapamil orale rispetto a 13 adulti che assumevano placebo.

Alla luce di ciò, lo studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, di seguito riportato e pubblicato sulla rivista *JAMA,* è stato condotto su bambini e adolescenti di età compresa tra i 7 e i 17 anni con diabete di tipo 1 di stadio 3 (clinicamente evidente) di nuova diagnosi, per valutare la sicurezza e l'efficacia del verapamil nel preservare la funzione delle cellule beta 12 mesi dopo la diagnosi.

Lo studio è stato condotto in 6 centri di diabetologia pediatrica negli Stati Uniti. I partecipanti eleggibili avevano un'età compresa tra i 7 anni e i 17 anni con diabete di tipo 1 diagnosticato entro 31 giorni dalla randomizzazione, avevano almeno un autoanticorpo anti-cellule delle isole pancreatiche positivo, pesavano 30 kg o più e non avevano controindicazioni all'uso di verapamil. Il limite di peso inferiore era dovuto al dosaggio disponibile in commercio del verapamil.
Utilizzando un disegno fattoriale bilanciato (1:1:1:1), ogni partecipante è stato assegnato in modo casuale al gruppo verapamil o al gruppo placebo e anche a ricevere una gestione intensiva del diabete con un sistema di somministrazione automatica di insulina o una gestione standard del diabete. La gestione standard del diabete, che comprendeva l'uso di un monitor continuo del glucosio, è stata determinata dal partecipante e dal suo medico curante.
È stata utilizzata una formulazione a rilascio prolungato di verapamil. La dose del farmaco dipendeva dal peso di ciascun partecipante e veniva iniziata con 60 mg/d o 120 mg/d. La dose è stata aumentata a intervalli di 2-4 settimane fino a una dose massima di 360 mg/d per i partecipanti di peso superiore a 50 kg. La dose veniva mantenuta, diminuita o interrotta in caso di eventi avversi. L'aderenza al trattamento è stata valutata con il conteggio delle pillole in base ai flaconi dispensati e restituiti.
I partecipanti hanno completato una visita di *follow-up* 6 settimane dopo la randomizzazione e successivamente a 13, 26, 39 e 52 settimane dal momento della diagnosi di diabete di tipo 1. Alla randomizzazione e alla maggior parte delle visite di *follow-up* (tranne che a 6 settimane), è stato effettuato un prelievo di sangue per valutare l'emoglobina glicata A1c ed è stato eseguito un test di tolleranza ai pasti misti di 2 ore per la misurazione dei livelli di C-peptide. Per caratterizzare la coorte sono state raccolte informazioni sulla razza e sull'etnia.
L'esito primario era rappresentato dai valori dell'area sotto la curva (AUC) per il livello di C-peptide stimolato da un test di tolleranza a pasti misti a 52 settimane dalla diagnosi di diabete di tipo 1. Gli esiti secondari includevano: (1) il livello di picco di C-peptide e la proporzione con un livello di picco di C-peptide pari o superiore a 0,2 pmol/mL o superiore; (2) i livelli di emoglobina A1c; (3) il monitoraggio continuo del glucosio durante i 28 giorni precedenti ogni visita: concentrazione media di glucosio e percentuale di tempo con concentrazione di glucosio nell'intervallo tra 70 e 180 mg/dL o tra 70 e 140 mg/dL e percentuale di tempo con concentrazione di glucosio superiore a 180 mg/dL, superiore a 250 mg/dL, inferiore a 70 mg/dL o inferiore a 54 mg/dL. Gli esiti di sicurezza includevano l'ipoglicemia grave e la chetoacidosi diabetica.
La dimensione del campione (98 partecipanti) è stata calcolata per fornire una potenza del 90% con un tasso di errore di tipo I del 5% per rilevare una differenza di trattamento a 52 settimane nell'AUC del C-peptide tra il gruppo verapamil e il gruppo placebo, ipotizzando che la

differenza vera relativa tra i gruppi nella popolazione target fosse del 50% e un tasso di abbandono non superiore al 10%. Il reclutamento è stato influenzato dalla pandemia COVID-19 ed è stato interrotto precocemente (per motivi di finanziamento) dopo che 88 partecipanti erano stati randomizzati, fornendo una potenza statistica dell'88% con un tasso di abbandono inferiore al previsto del 5,7%.
Tra il 20 luglio 2020 e il 13 ottobre 2021, 88 partecipanti sono stati, quindi, assegnati in modo casuale al gruppo verapamil (n=47) o al gruppo placebo (n=41). L'età dei partecipanti variava da 7,5 anni a 17,9 anni (età media, 12,7 anni [SD, 2,4 anni]); 36 erano di sesso femminile (47%). Degli 88 partecipanti, 3 (3%) si sono identificati come neri o afroamericani, 79 (90%) come bianchi e 4 (5%) come di razza multipla. Quindici partecipanti (17%) si sono dichiarati di etnia ispanica. Il tempo medio trascorso dalla diagnosi di diabete di tipo 1 alla randomizzazione è stato di 24 giorni (SD, 4 giorni). Il follow-up è stato completato il 15 settembre 2022. Lo studio è stato completato da 44 dei 47 partecipanti (94%) del gruppo verapamil e da 39 dei 41 partecipanti (95%) del gruppo placebo. Tra i partecipanti allo studio, il tasso di completamento delle 5 visite di follow-up è stato del 96% in ciascun gruppo. La gestione intensiva del diabete con un sistema automatico di somministrazione dell'insulina è stata fornita a 22 partecipanti (47%) nel gruppo verapamil e a 20 partecipanti (49%) nel gruppo placebo, mentre l'assistenza diabetologica standard è stata fornita rispettivamente a 25 (53%) e 21 (51%) pazienti.
La dose media iniziale del farmaco era di 1,7 mg/kg/d (SD, 0,3 mg/kg/d) nel gruppo verapamil e di 1,7 mg/kg/d (SD, 0,3 mg/kg/d) nel gruppo placebo e le dosi medie finali erano rispettivamente di 5,8 mg/kg/d (SD, 1,3 mg/kg/d) e 6,3 mg/kg/d (SD, 1,4 mg/kg/d). Alla randomizzazione, a 25 dei 46 partecipanti (54%) del gruppo verapamil e a 26 dei 40 partecipanti (65%) del gruppo placebo erano stati prescritti 60 mg/d, mentre a 21 (46%) e 14 (35%), rispettivamente, erano stati prescritti 120 mg/d. A 52 settimane, 4 dei 39 partecipanti (10%) del gruppo verapamil stavano assumendo 120 mg/d, 13 (33%) stavano assumendo 240 mg/d e 21 (54%) stavano assumendo 360 mg/d. A 52 settimane, 3 dei 38 partecipanti (8%) del gruppo placebo stavano assumendo 120 mg/d, 14 (37%) stavano assumendo 240 mg/d e 20 (53%) stavano assumendo 360 mg/d.
Il farmaco in studio è stato sospeso in 3 partecipanti del gruppo verapamil e in 1 partecipante del gruppo placebo a causa di eventi avversi, mentre per altre cause in 2 partecipanti del gruppo verapamil. L'aderenza mediana al trattamento è stata del 94% (IQR, 85%-98%) nel gruppo verapamil e del 93% (IQR, 84%-99%) nel gruppo placebo; l'84% e il 79% dei partecipanti, rispettivamente, hanno avuto un livello di aderenza al farmaco dell'80% o superiore.
Per quanto riguarda l'*outcome* primario, nel gruppo verapamil, l'AUC media del C-peptide era di 0,66 pmol/mL al basale e 0,65 pmol/mL a 52 settimane dalla diagnosi, rispetto a 0,60 pmol/mL al basale e 0,44 pmol/mL a 52 settimane nel gruppo placebo. La differenza di trattamento aggiustata tra i gruppi a 52 settimane è stata di 0,14 pmol/mL (95% CI, da 0,01 a 0,27 pmol/mL; P=0.04), che rappresenta un livello di C-peptide del 30% più alto nel gruppo verapamil rispetto al placebo. Dopo un aumento dal basale a 13 settimane in entrambi i gruppi, l'AUC media del C-peptide è diminuita nel gruppo placebo, mentre la media è rimasta stabile nel gruppo verapamil fino a 26 settimane e poi è diminuita.
Per quanto riguarda gli *outcomes* secondari, durante il test di tolleranza ai pasti misti a 52 settimane, il livello medio del picco di C-peptide era di 0,83 pmol/mL (SD, 0,37 pmol/mL) nel gruppo verapamil rispetto a 0,55 pmol/mL (SD, 0,34 pmol/mL) nel gruppo placebo. Il livello di picco di C-peptide a 52 settimane era pari o superiore a 0,2 pmol/mL in 41 dei 43 partecipanti (95%) del gruppo verapamil rispetto a 27 dei 38 partecipanti (71%) del gruppo placebo.
L'assegnazione alla gestione intensiva del diabete rispetto alla gestione standard non ha influenzato i risultati dell'esito primario. Nel gruppo verapamil, l'AUC media del C-peptide è stata di 0,64 pmol/mL (SD, 0,32 pmol/mL) nei partecipanti che hanno ricevuto una gestione intensiva del diabete rispetto a 0,65 pmol/mL (SD, 0,30 pmol/mL) in quelli che hanno ricevuto una gestione standard del diabete; nel gruppo placebo, l'AUC media del C-peptide è stata di 0,45 pmol/mL (SD, 0,31 pmol/mL) nei partecipanti che hanno ricevuto una gestione intensiva del diabete rispetto a 0,44 pmol/mL (SD, 0,29 pmol/mL) in quelli che hanno ricevuto una gestione standard del diabete (P=0.19 per l'interazione).
L'emoglobina A1c è diminuita nel gruppo verapamil dal 10,3% al basale al 6,6% a 52 settimane e nel gruppo placebo dal 10,2% al basale al 6,9% a 52 settimane (differenza media tra i gruppi, -0,3% [95% CI, -1,0%-0,4%]). La percentuale media di tempo con

concentrazione di glucosio (misurata con il monitoraggio continuo del glucosio) nell'intervallo tra 70 mg/dL e 180 mg/dL a 52 settimane è stata del 74% nel gruppo verapamil rispetto al 70% nel gruppo placebo (differenza media tra i gruppi, 2% [95% CI, da -9% a 13%]). Nel gruppo verapamil, la dose totale di insulina era di 0,74 unità/kg/d al basale e di 0,65 unità/kg/d a 52 settimane rispetto a 0,64 unità/kg/d e 0,74 unità/kg/d, rispettivamente, nel gruppo placebo (differenza media tra i gruppi a 52 settimane, -0,12 unità/kg/d [95% CI -0,30-0,05 unità/kg/d]).
Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, 39 partecipanti (83%) nel gruppo verapamil hanno manifestato 134 eventi avversi e 30 partecipanti (73%) nel gruppo placebo hanno manifestato 91 eventi avversi. Un evento di ipoglicemia grave si è verificato in ciascun gruppo e un evento di chetoacidosi diabetica si è verificato nel gruppo placebo. Tre partecipanti di ciascun gruppo hanno manifestato altri eventi avversi gravi che non sono stati considerati correlati al trattamento. Otto partecipanti (17%) nel gruppo verapamil e 8 partecipanti (20%) nel gruppo placebo hanno manifestato un evento avverso non grave considerato correlato al trattamento. Nel gruppo verapamil, 3 partecipanti hanno manifestato anomalie dell'elettrocardiogramma e 1 partecipante ha manifestato ipotensione. Nel gruppo placebo, 1 partecipante ha manifestato bradicardia. La pressione arteriosa media e la frequenza cardiaca media raccolte a ogni visita non hanno mostrato differenze apprezzabili tra i gruppi.

Nei bambini e negli adolescenti con nuova diagnosi di diabete di tipo 1, il verapamil ha parzialmente preservato la secrezione stimolata di C-peptide a 52 settimane dalla diagnosi rispetto al placebo. Sono, pertanto, necessari ulteriori studi per determinare la durata longitudinale del miglioramento del C-peptide e la durata ottimale della terapia.

In particolare, il verapamil orale, assunto una volta al giorno entro 31 giorni dalla diagnosi di diabete di tipo 1, ha rallentato il declino delle cellule beta nell'arco di 52 settimane in bambini e adolescenti di età compresa tra 7 e 17 anni. In entrambi i gruppi è stato osservato un miglioramento iniziale della secrezione stimolata di C-peptide, ma il gruppo verapamil ha sperimentato un periodo di stabilità più lungo rispetto al gruppo placebo prima che i livelli di C-peptide iniziassero a diminuire.
I punti di forza di questo studio sono il disegno multicentrico, in doppio cieco e randomizzato; la valutazione di un farmaco con un meccanismo d'azione diverso da quello delle immunoterapie; l'uso di un farmaco il cui profilo di sicurezza è noto in altre popolazioni; l'inclusione di una coorte limitata a bambini e adolescenti; la diversità etnica dei partecipanti; e l'inizio della terapia entro 31 giorni dalla diagnosi di diabete di tipo 1. D'altro canto, questo studio presentava delle limitazioni. In primo luogo, lo studio ha incluso solo bambini di peso pari o superiore a 30 kg a causa delle opzioni di dosaggio disponibili in commercio per il verapamil a rilascio prolungato. In secondo luogo, a causa delle difficoltà legate all'arruolamento dei partecipanti durante la pandemia COVID-19, non è stato raggiunto l'obiettivo di arruolamento originale. In terzo luogo, la dimensione del campione era ridotta per valutare gli eventi avversi del trattamento.
In conclusione, in considerazione del profilo di sicurezza favorevole rispetto agli agenti immunosoppressivi, della somministrazione orale una volta al giorno e del costo contenuto, l'inizio della terapia con verapamil potrebbe essere preso in considerazione per i pazienti con nuova diagnosi di diabete di tipo 1.

Parole chiave: efficacia, sicurezza, verapamil, funzionalità delle cellule beta pancreatiche, C-peptide, diabete di tipo 1, studio clinico randomizzato e controllato

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato dalla JDRF (ex Fondazione per la Ricerca sul Diabete Giovanile). Medtronic, Tandem Diabetes Care, e Dexcom hanno fornito i dispositivi utilizzati nello studio. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti o pagamenti da parte di diverse aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico: Forlenza GP, McVean J, Beck RW, et al. Effect of Verapamil on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;329(12):990–999. doi:10.1001/jama.2023.2064

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.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott.ssa Adele Tangolo (Segreteria SIF)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Nunzia Balzano (Università della Campania) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

5X1000 SIF C.F. 97053420150

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.

DISCLAMER – 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 internazioni 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 redazione 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://sif2022-production.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file_it/2231/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@segr.it con oggetto: CANCELLA.