

L'utilizzo di medicinali a base di Cannabis nell'ambito di una medicina palliativa ambulatoriale speciale prolunga il tempo di sopravvivenza dei pazienti trattati

Gastmeier K1, Gastmeier A2, Böhm R3, Bimsberg R4, Herdegen T3

Pratica per SAPV, Karl-Marx-Str. 42, 14482 Potsdam

E-mail: knud.gastmeier@t-online.de

Studio specialistico di medicina interna, medicina polmonare e medicina generale, Zehlendorfer Damm 217, 14532 Kleinmachnow

E-mail: info@praxis-baekemuehle.de

Istituto di farmacologia sperimentale e clinica, UKSH Campus Kiel

Arnold-Heller-Straße 3, casa U37, 24105 Kiel

StatConsult IT-ServiceGmbH, Am Fuchsberg 11, 39112 Magdeburgo

pubblicato 11/10/2021 Kleinmachnow

## Razionale dello studio

Sebbene la normativa per modificare la legge sugli stupefacenti e altri regolamenti in merito sia entrata esplicitamente in vigore nel 2017 con l'obiettivo di migliorare la cura dei pazienti che necessitano di cure palliative, l'uso dei medicinali a base di cannabis (CAM) nella medicina palliativa è ancora controverso a causa della scarsità di prove che ne assicurino la sicurezza oltre che l'efficacia. Tuttavia, molti membri del team SAPV hanno visto un effetto positivo nell'uso dei CAM in termini di morbidità, mortalità, effetti collaterali e qualità della vita, quattro fattori definiti come endpoint rilevanti per il paziente dall'Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Questo lavoro ci ha spinto ad esaminare i nostri dati riguardo ad una possibile influenza della terapia CAM sul tempo di sopravvivenza dei nostri pazienti sottoposti a cure palliative. Data l'estrema importanza delle nostre osservazioni per i pazienti con cure palliative, stiamo rendendo disponibili i dati preliminari del nostro studio retrospettivo in corso come parte di questa pubblicazione preliminare. Sulla base dell'attuale trend osservato nelle nostre prime valutazioni, riteniamo che i pazienti potrebbero trarre benefici, in merito ai 4 fattori menzionati precedentemente, iniziando immediatamente con basse dosi di CAM.

## Materiali e metodi:

I dati di tutti i pazienti trattati e deceduti nell'ambito del SAPV nel periodo dal 1 aprile 2017 al 30 settembre 2021 sono stati estratti dal Pallidoc, successivamente è stata eseguita un'analisi statistica dei dati. Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti con una durata del trattamento inferiore a 10 giorni o superiore a tre anni.

## Risultati:

Del totale di 800 pazienti SAPV inclusi nell'analisi, 137 pazienti hanno ricevuto CAM contenenti THC (17,1%, femmine: 45,3%; >75 anni: 44,5%) in 663 pazienti il SAPV è stato effettuato senza l'utilizzo di CAM (82,9%, femmine: 56,7%; >75 anni: 62,7%) (Tabella 1).

La terapia CAM è stata associata ad un aumento del tempo di sopravvivenza medio dopo l'inizio del trattamento con SAPV da 44 a 65 giorni (log rank  $p=0,0046$ ) (Figura 1).

L'indagine sull'influenza del genere e dell'età sull'aumento del tempo di sopravvivenza mediano in terapia con CAM ha mostrato che ne hanno beneficiato soprattutto donne (74 giorni con CAM vs 43 giorni senza CAM; log rank  $p=0,036$ ; Figura 2) e pazienti più anziani (> 75 anni: 62 giorni con CAM vs 37,5 giorni senza CAM; log rank  $p=0,022$ ; donne di 75 anni: 62,5 giorni con CAM vs 33 giorni senza CAM; log rank  $P=0,041$ ) (Tabella 2, Figura 3). È stato osservato un tempo di sopravvivenza medio più lungo per gli uomini in terapia con CAM, ma il dato non risulta statisticamente significativo (Tabella 2).

L'analisi multivariata ha confermato la correlazione positiva osservata della terapia CAM sul tempo di sopravvivenza mediano dei pazienti SAPV (REF/CAM HR: 1,29;  $p=0,008$ ) tenendo conto dei fattori di influenza età e sesso (Tabella 2).

L'inizio della terapia CAM è stato effettuato gradualmente dalla dose più bassa fino al primo effetto. Dopo un breve periodo di osservazione, è stata valutata la necessità di un'ulteriore

aumento della dose. Come risultato di questa procedura, i pazienti generalmente hanno ricevuto una terapia CAM a basso dosaggio. Una suddivisione dei pazienti in base al dosaggio di terapia CAM ricevuto suggerisce che la terapia a dosaggio più elevato è superiore in termini di tempo di sopravvivenza mediano (104 giorni > 7,5 mg di THC vs 53 giorni < 7,5 mg di THC) (Tabella 3). Per CAM a basse dosi si intende un dosaggio inferiore a 7,5 mg di THC al giorno, con una dose media giornaliera di  $3,2 \pm 2,1$  mg THC. Per CAM ad alte dosi si intende una dose superiore a 7,5 mg THC/giorno; con una dose giornaliera media di  $12,0 \pm 8,4$  mg THC). È interessante notare che anche la dose media giornaliera è relativamente bassa nel gruppo di pazienti con > 7,5 mg di THC/die. Gli uomini di età inferiore ai 75 anni hanno assunto le dosi giornaliere più elevate, con una media e deviazione standard di  $6,4 \pm 9,08$  mg THC/giorno, per gli altri gruppi la dose giornaliera media è stata di 4,8 mg THC/giorno (dati non mostrati).

#### Conclusione:

La valutazione dei dati dei pazienti sottoposti a cure palliative effettuata dal nostro team SAPV suggerisce una correlazione complessivamente positiva tra la terapia CAM e un tempo di sopravvivenza medio più lungo per i pazienti SAPV. Le donne e i pazienti più anziani in particolare sembrano poter trarre beneficio maggiore da tale terapia.

Tabella 1: statistiche descrittive dei gruppi di pazienti analizzati

|                    | SAPV mit CAM-Therapie n (%) | SAPV ohne CAM-Therapie n (%) |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Gesamt</b>      | 137 (17,1 %)                | 663 (82,9 %)                 |
| <b>Alter</b>       |                             |                              |
| < 75 Jahre         | 76 (55,5 %)                 | 247 (37,3 %)                 |
| > 75 Jahre         | 61 (44,5 %)                 | 416 (62,7 %)                 |
| <b>Geschlecht</b>  |                             |                              |
| Weiblich           | 62 (45,3 %)                 | 340 (51,3 %)                 |
| Männlich           | 75 (54,7 %)                 | 323 (48,7 %)                 |
| <b>Dosis</b>       |                             |                              |
| > 7,5 mg THC / Tag | 36 (26,3 %)                 | -                            |
| < 7,5 mg THC / Tag | 101 (73,7 %)                | -                            |

Tabella 2: Confronto del tempo di sopravvivenza mediano dei pazienti SAPV per trattamento, sesso ed età e analisi multivariata

|  | SAPV mit CAM-Therapie |  | SAPV ohne CAM-Therapie |  | SAPV ohne CAM vs mit CAM | Multivariable Analyse<br>REF/CAM HR (95 % CI;<br>P-Wert) |
|--|-----------------------|--|------------------------|--|--------------------------|--|
|  | n                     | Mediane Überlebenszeit (Tage, 95 % CI) | n                      | Mediane Überlebenszeit (Tage, 95 % CI) | Log Rank P-Wert          |  |
| <b>CAM-Behandlung</b>                    |                       |  |                        |  |                          |  |
| SAPV mit CAM                             | 137                   | <b>65 (53-88)</b>                      |                        |  | <b>0,0046</b>            | Referenz   |
| SAPV ohne CAM (REF)                      |                       |  | 663                    | <b>44 (39-48)</b>                      |                          | <b>1,29 (1,07-1,5; 0,008)</b>                            |
| <b>Geschlecht</b>                        |                       |  |                        |  |                          |  |
| Weiblich                                 | 62                    | <b>64 (53-101)</b>                     | 340                    | <b>43 (36-47)</b>                      | <b>0,036</b>             | Referenz   |
| Männlich                                 | 75                    | 74 (48-107)                            | 323                    | 47 (39-58)                             | 0,066                    | 0,96 (0,83-1,1; 0,545)                                   |
| <b>Alter</b>                             |                       |  |                        |  |                          |  |
| >75 Jahre                                | 61                    | <b>62 (48-97)</b>                      | 416                    | <b>37,5 (31-44)</b>                    | <b>0,022</b>             | 1,10 (0,95-1,3; 0,201)                                   |
| < 75 Jahre                               | 76                    | 76 (53-106)                            | 247                    | 53 (48-60)                             | 0,16                     | Referenz   |
| <b>Gruppen nach Geschlecht und Alter</b> |                       |  |                        |  |                          |  |
| Weiblich, > 75 Jahre                     | 32                    | <b>62,5 (37-185)</b>                   | 231                    | <b>33 (29-43)</b>                      | <b>0,041</b>             |  |
| Weiblich, < 75 Jahre                     | 30                    | 70,5 (53-113)                          | 109                    | 53 (48-62)                             | 0,66                     |  |
| Männlich, > 75 Jahre                     | 29                    | 60 (48-142)                            | 185                    | 39 (32-54)                             | 0,27                     |  |
| Männlich, < 75 Jahre                     | 46                    | 76,5 (42-132)                          | 138                    | 53,5 (42-70)                           | 0,13                     |  |

Tabella 3: Pazienti SAPV con <7,5 mg THC/die (bassa dose) o > 7,5 mg THC/die rispetto ai pazienti SAPV senza terapia CAM

|  | SAPV mit CAM-Therapie |  | SAPV ohne CAM-Therapie |  | SAPV ohne CAM vs mit CAM | Multivariable Analyse<br>REF/CAM HR (95 % CI;<br>P-Wert) |
|--|-----------------------|--|------------------------|--|--------------------------|--|
|  | n                     | Mediane Überlebenszeit (Tage, 95 % CI) | n                      | Mediane Überlebenszeit (Tage, 95 % CI) | Log Rank P-Wert          |  |
| <b>CAM-Behandlung</b>                    |                       |  |                        |  |                          |  |
| SAPV mit CAM                             | 137                   | <b>65 (53-88)</b>                      |                        |  | <b>0,0046</b>            | Referenz   |
| SAPV ohne CAM (REF)                      |                       |  | 663                    | <b>44 (39-48)</b>                      |                          | <b>1,29 (1,07-1,5; 0,008)</b>                            |
| <b>Geschlecht</b>                        |                       |  |                        |  |                          |  |
| Weiblich                                 | 62                    | <b>64 (53-101)</b>                     | 340                    | <b>43 (36-47)</b>                      | <b>0,036</b>             | Referenz   |
| Männlich                                 | 75                    | 74 (48-107)                            | 323                    | 47 (39-58)                             | 0,066                    | 0,96 (0,83-1,1; 0,545)                                   |
| <b>Alter</b>                             |                       |  |                        |  |                          |  |
| >75 Jahre                                | 61                    | <b>62 (48-97)</b>                      | 416                    | <b>37,5 (31-44)</b>                    | <b>0,022</b>             | 1,10 (0,95-1,3; 0,201)                                   |
| < 75 Jahre                               | 76                    | 76 (53-106)                            | 247                    | 53 (48-60)                             | 0,16                     | Referenz   |
| <b>Gruppen nach Geschlecht und Alter</b> |                       |  |                        |  |                          |  |
| Weiblich, > 75 Jahre                     | 32                    | <b>62,5 (37-185)</b>                   | 231                    | <b>33 (29-43)</b>                      | <b>0,041</b>             |  |
| Weiblich, < 75 Jahre                     | 30                    | 70,5 (53-113)                          | 109                    | 53 (48-62)                             | 0,66                     |  |
| Männlich, > 75 Jahre                     | 29                    | 60 (48-142)                            | 185                    | 39 (32-54)                             | 0,27                     |  |
| Männlich, < 75 Jahre                     | 46                    | 76,5 (42-132)                          | 138                    | 53,5 (42-70)                           | 0,13                     |  |

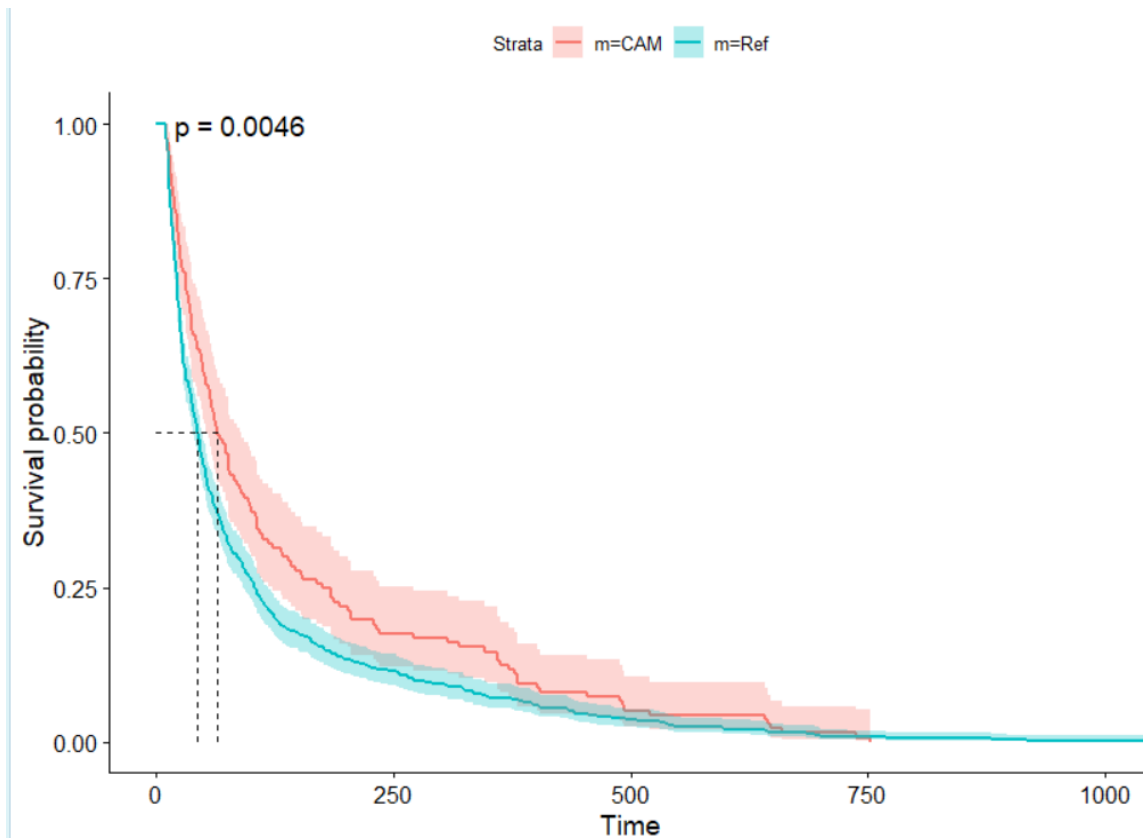


Figura 1: Curve di Kaplan-Meier da pazienti SAPV con e senza terapia CAM

Leggenda:

rosso - Pazienti SAPV con terapia CAM

Blu - Pazienti SAPV senza terapia CAM

Linea tratteggiata - tempo di sopravvivenza medio

Valore P del rango del registro: 0,0046

Asse x: tempo dopo l'inizio della terapia

asse y: probabilità di sopravvivenza

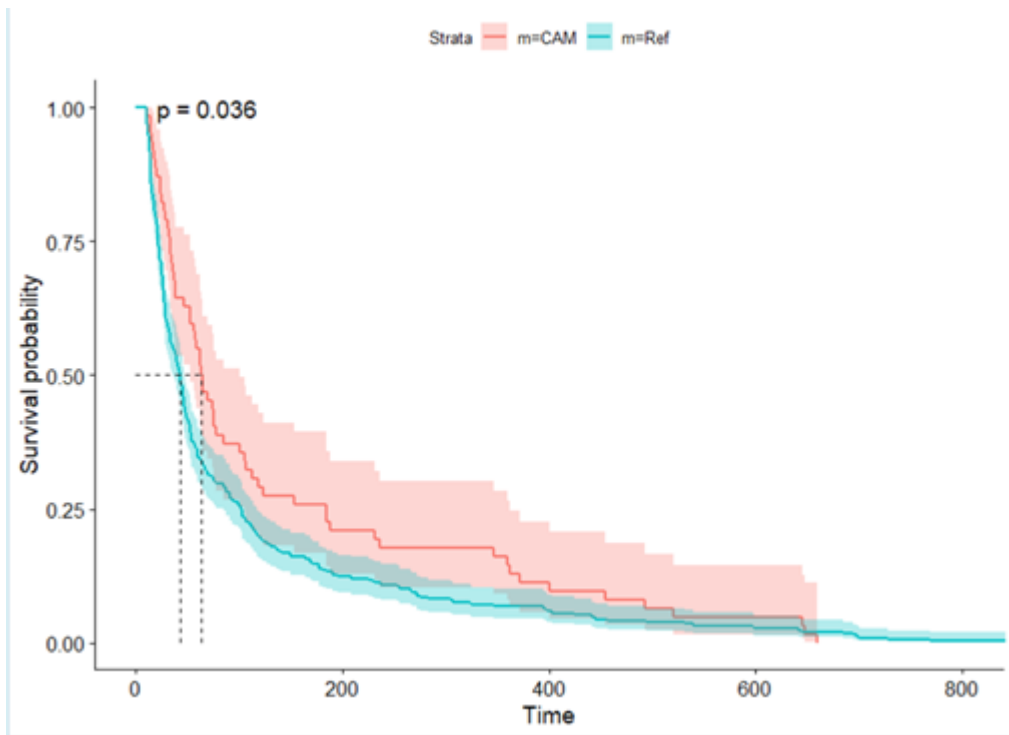


Figura 2: Curve di Kaplan-Meier da pazienti SAPV di sesso femminile con e senza terapia CAM

Leggenda:

rosso - pazienti SAPV di sesso femminile con terapia CAM

Blu - pazienti SAPV di sesso femminile senza terapia CAM

Linea tratteggiata - tempo di sopravvivenza medio

Valore P del rango del registro: 0,0036

Asse x: tempo dopo l'inizio della terapia

asse y: probabilità di sopravvivenza

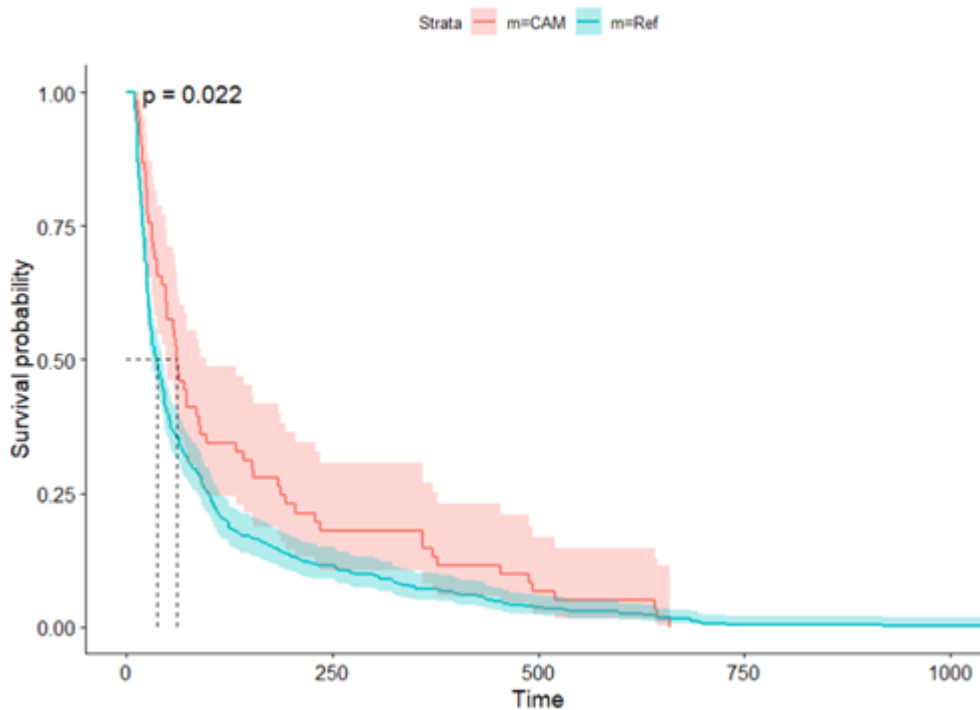


Figura 3: Curve di Kaplan-Meier di pazienti con SAPV > 75 anni con e senza terapia CAM

Leggenda:

rosso -> pazienti SAPV di 75 anni con terapia CAM

Blu -> Pazienti SAPV di 75 anni senza terapia CAM

Linea tratteggiata - tempo di sopravvivenza medio

Valore p del rango del registro: 0,0022

Asse x: tempo dopo l'inizio della terapia

asse y: probabilità di sopravvivenza