

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Uso delle statine e rischio di polmonite acquisita in comunità in persone anziane: uno studio di popolazione caso-controllo.

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/101362> since

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)



Newsletter numero 40 del 15.07.2009

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

- **Rischio di cancro in pazienti diabetici trattati con insulina umana o suoi analoghi: uno studio di coorte**
- **Insulina glargine ed incidenza di cancro in Scozia: uno studio dello *Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group***
- **L'influenza degli ipoglicemizzanti sul rischio di cancro in pazienti con diabete di tipo 2**
- **Uso di insulina glargine e incidenza a breve termine di tumori – follow-up di uno studio di popolazione in Svezia**
- **Effetti renali e retinici dell'enalapril e del losartan nel diabete di tipo 1: lo studio RAAS (*Renin-Angiotensin System Study*)**
- **Benefici delle statine in pazienti in prevenzione primaria ma con fattori di rischio cardiovascolare: una metanalisi di RCT**
- **Uso delle statine e rischio di polmonite acquisita in comunità in persone anziane: uno studio di popolazione caso-controllo**
- **Morte improvvisa e uso di psicostimolanti in bambini e adolescenti**
- **Corticosteroidi somministrati per via topica e rischio di diabete mellito: uno studio olandese caso-controllo di tipo nested**

Si riportano di seguito i quattro studi epidemiologici pubblicati dalla rivista *Diabetologia* il 26 giugno 2009 (www.diabetologia-journal.org/cancer.html), attualmente oggetto di revisione da parte dell'EMA e della FDA in merito alla potenziale correlazione tra gli analoghi dell'insulina, in particolare insulina glargine, e il rischio di cancro.

European Medicines Agency update on safety of insulin glargine, 29 June 2009. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/40847409en.pdf.
Lantus (insuline glargine), 1 July 2009. www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm.

Rischio di cancro in pazienti diabetici trattati con insulina umana o suoi analoghi: uno studio di coorte

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

L'insulina esplica prevalentemente degli effetti metabolici, ma possiede anche delle deboli proprietà mitogene dirette ed indirette. Revisioni sistematiche e studi osservazionali hanno riscontrato, nei pazienti affetti da diabete, un rischio più elevato di sviluppare diversi tipi di neoplasie (a carico di colon-retto, vescica, endometrio, mammella, pancreas ecc).

Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi analoghi dell'insulina il cui utilizzo è sempre più diffuso. Tuttavia, le modifiche apportate alla molecola dell'insulina non si ripercuotono solo sugli effetti metabolici, ma anche sul potenziale mitogeno. Sebbene sia stato dimostrato che le differenze nella capacità mitogena e di promozione della crescita tra insulina umana ed i suoi analoghi (e tra gli analoghi stessi) siano correlate alle diverse affinità per il recettore di IGF-1, l'esatto meccanismo non è ancora chiaro e non se ne conosce la rilevanza clinica.

Per valutare il rischio di neoplasie maligne in pazienti diabetici trattati con insulina umana o un suo analogo, è stato condotto uno studio di coorte che ha attinto ai dati del più grande database tedesco di assicurazione sanitaria (AOK, Allgemeine Ortskrankenkasse, rappresentativo di 17,9 milioni di persone).

Sono stati considerati (nel periodo che va dal 1° gennaio 1998 al 30 giugno 2005) i dati essenziali dei pazienti (ID, età, sesso), quelli relativi alle prescrizioni territoriali di insulina (comprese anche le informazioni su tipo e dose di insulina) e di farmaci concomitanti rimborsati dall'AOK, i dati sui ricoveri ospedalieri e quelli sullo status di sopravvivenza degli assicurati.

Nella coorte sono stati inseriti 127.031 pazienti diabetici (≥ 18 anni) senza malattie neoplastiche note che hanno iniziato la terapia esclusivamente con insulina umana o con un suo analogo (le insuline rapide lispro ed aspart e l'insulina ritardo glargine). La diagnosi di diabete mellito (senza distinzioni tra tipo 1 e tipo 2) è stata evinta dai dati di prescrizione.

I partecipanti sono stati definiti come naïve per l'insulina se non avevano ricevuto prescrizioni per l'insulina od un suo analogo nell'anno precedente l'inserimento nello studio.

Sono stati esclusi i pazienti in cui c'era stato un sospetto di malattia neoplastica. Al basale erano disponibili i seguenti potenziali fattori di confondimento: età, sesso, anno di inizio del trattamento, stato federale, numero di giorni di degenza, durata dei ricoveri e farmaci concomitanti (fino ai 3 anni precedenti l'entrata nello studio). Sono stati esclusi anche i pazienti con dosi di insulina inverosimilmente elevate (>1000 IU) e quelli con una data-evento coincidente con l'inserimento nello studio.

Sono stati definiti 4 gruppi in base al trattamento ricevuto: insulina umana, aspart, lispro e glargine. Sono stati considerati eleggibili i pazienti esposti solo ad uno di questi agenti durante il follow-up, mentre sono stati esclusi i pazienti che hanno ricevuto prescrizioni concomitanti di insulina, compresa quella porcina o bovina.

L'outcome primario era la diagnosi di neoplasia maligna (secondo la classificazione ICD-10 o le corrispondenti diagnosi ICD-9). L'outcome secondario era la mortalità per tutte le cause.

Il follow-up è stato in media di 1.63 anni per le neoplasie maligne e di 1.67 anni per la mortalità dopo l'avvio della terapia con insulina umana o un suo analogo. La durata media del follow-up è stata più breve per i pazienti trattati con glargine o aspart, in quanto autorizzate più tardi sul mercato tedesco (rispettivamente nel 1999 e nel 2000).

Su 127.031 pazienti diabetici trattati con insulina, le neoplasie maligne sono state osservate in 5009 pazienti; i soggetti deceduti sono stati 18.253. Il tasso grezzo di incidenza (per 100 anni-paziente) per le neoplasie maligne è stato di 2.50 nei pazienti trattati con insulina umana, 2.16 per i trattati con aspart, 2.13 per i trattati con lispro e 2.14 per i trattati con glargine. Il tasso grezzo di incidenza per la mortalità è stato rispettivamente di 9.24, 5.75, 6.91 e 6.30.

La dose media di insulina fino all'insorgenza di una neoplasia maligna era di 43,8 UI per insulina umana, 38,9 UI per aspart, 36,2 UI per lispro e 25,9 UI per glargine ($p < 0,0001$).

I risultati di questo studio indicano che, nei pazienti diabetici, la dose di insulina (umana ed analoghi) è positivamente associata al rischio di neoplasie maligne. Rispetto all'insulina umana, questo aumento del rischio dose-dipendente risulta più alto per la glargine ($p < 0,0001$), ma non per la lispro ($p = 0,96$) o la aspart ($p = 0,30$).

In questo studio di coorte le differenze tra le caratteristiche al basale dei gruppi trattati erano notevoli: i pazienti trattati con glargine sembravano essere in uno stato di salute migliore rispetto a quelli trattati con insulina umana (ricoveri meno frequenti e più brevi) e la dose giornaliera media era significativamente più bassa nel gruppo trattato con glargine, portando ad un rischio significativamente più basso sia nell'analisi non aggiustata che in quella aggiustata per età e sesso, in cui l'effetto della dose non è tenuto in considerazione. Dopo l'aggiustamento per la dose, è stato osservato un rischio significativamente più alto per glargine rispetto all'insulina umana. Questo vuol dire che la glargine si associa ad un rischio più alto di neoplasie maligne quando il rischio viene aggiustato per le caratteristiche dei pazienti e per il dosaggio dell'insulina, confermando quanto precedentemente dimostrato in vitro sul suo potere mitogeno.

Il principale punto di forza di questo studio è la valutazione di un database assicurativo molto ampio, che può essere considerato rappresentativo dei pazienti diabetici insulino-trattati in Germania.

Il principale limite è la mancata randomizzazione dei trattamenti, ma sono rilevabili molte altre perplessità.

- Sebbene i risultati siano stati aggiustati per tutti i fattori di confondimento noti e disponibili, fattori potenzialmente rilevanti come resistenza all'insulina, indice di massa corporea, fumo, stato sociale e durata del diabete non erano disponibili e quindi non sono stati considerati nelle analisi effettuate. Tuttavia, per spiegare l'aumento dose-dipendente del rischio nel gruppo trattato con glargine, questi potenziali fattori di confondimento dovrebbero essere associati sia ad un rischio più alto di cancro che ad una dose più alta di glargine. Per esempio, non ci sono evidenze che il gruppo trattato con glargine comprenda più fumatori o persone che appartengono ad un livello socioeconomico più basso. Infatti, al basale, il gruppo con glargine sembrava generalmente in migliori condizioni di salute rispetto al gruppo trattato con insulina umana e questi risultati non vengono smentiti quando si mettono a confronto sottogruppi di pazienti nell'ambito dello stesso range di dosi. Non è possibile escludere che alcuni fattori, noti o non noti, possano aver influenzato dosi e rischio di cancro, soprattutto perché i gruppi confrontati erano clinicamente dissimili.

- Non è possibile escludere un detection bias visto che i periodi di ricovero dei pazienti del gruppo trattato con insulina umana erano più frequenti e più prolungati rispetto a quelli del gruppo trattato con glargine. Questo potrebbe aver determinato una percentuale più elevata di rilevamento di neoplasie, soprattutto tumori della cute, lesioni precancerose e carcinoma in situ, con una eventuale sottostima dell'effetto reale.
- Più pazienti trattati con glargine sono stati trattati anche con antidiabetici orali. Per considerare gli effetti di questi farmaci, è stata effettuata un'analisi aggiustata per il fattore “trattamento concomitante con qualsiasi antidiabetico orale”, considerando soprattutto l'influenza della metformina, i cui potenziali effetti sull'incidenza di cancro sono stati discussi in passato. Tuttavia, non sono state riscontrate evidenze di un effetto concreto della metformina o di qualsiasi altro antidiabetico orale sul rischio di morbilità o mortalità.
- Un altro potenziale limite di questo studio è il bias di prescrizione: i pazienti del gruppo insulina umana potrebbero essere stati trattati sia con insuline rapide che ritardo, mentre i pazienti del gruppo glargine sono stati trattati solo con glargine, e presumibilmente avevano una secrezione residua di insulina o ricevevano farmaci per uso orale. Il bias di prescrizione potrebbe aver influenzato i risultati se ai pazienti a più alto rischio di neoplasie maligne era stata prescritta glargine (alla dose più alta). Del resto, non ci sono evidenze che i pazienti con ancora una secrezione residua di insulina siano a rischio più alto di neoplasie maligne rispetto ai pazienti che necessitano di trattamenti con agenti short- e long-acting.

Il tasso grezzo di incidenza di neoplasie maligne leggermente più basso associato a glargine rispetto ad insulina umana sembra essere almeno in parte il risultato di dosi differenti nei gruppi trattati. Glargine consente la monosomministrazione giornaliera in pazienti che non hanno raggiunto l'obiettivo terapeutico con i soli antidiabetici orali e questo potrebbe aver portato ad un aumento dell'uso di dosi più basse di glargine.

Le differenze di dose sono state considerate nelle analisi per sottogruppi, nelle quali, nonostante il potere statistico più basso, è stato osservato un rischio relativo di cancro più elevato per glargine alle dosi più alte.

Per quanto riguarda l'outcome secondario, il tasso grezzo di mortalità era più basso nei trattati alle dosi di glargine <40 UI rispetto a quelli trattati con insulina umana alle stesse dosi (range di dosi <20 UI: 5.81 vs 8.83 per 100 anni-paziente; range di dosi 20-40 UI: 5.58 vs 9.67 per 100 anni-paziente). Tuttavia, sono stati osservati tassi di mortalità più elevati nei pazienti trattati con alte dosi di glargine (>40 UI) rispetto ai pazienti trattati con dosi equivalenti di insulina umana (14.79 vs 9.17 per 100 anni-paziente).

Aggiustando l'analisi per le covariate disponibili, è stata trovata un'interazione dose-trattamento: il tasso di mortalità era più elevato in pazienti trattati con alte dosi. Tuttavia, non ci sono indicazioni che i pazienti ad alto rischio di decesso erano più probabilmente trattati con alte dosi di glargine che non con insulina umana, ed i dati demografici non forniscono spiegazioni plausibili per questo risultato. È quindi necessario interpretare con cautela questi dati ed averne di nuovi per trarre delle valide conclusioni.

Sfortunatamente, non sono disponibili dati sulla mortalità da cause specifiche e quindi non è dato sapere se le cause di decesso differiscono tra i gruppi. Sarebbe auspicabile un'analisi condotta su pazienti trattati per un periodo di tempo più lungo, ma i dati disponibili sono limitati dal disegno dello studio.

La rivista *Diabetologia* dedica un ampio editoriale al lavoro di Hemkens et al, senza nascondere le difficoltà che la sua pubblicazione ha comportato. Infatti, i referee hanno espresso diverse riserve, come la implausibilità biologica visto il breve periodo di esposizione media ad ogni insulina, la limitata sovrapposizione tra i range di dosi, il non spiegato effetto di glargine sulla mortalità per tutte le cause, la mancanza di una differenza complessiva nel rischio di cancro tra le 4 insuline

nell'analisi grezza, la mancata correzione per l'indice di massa corporea nell'analisi dose-risposta e diverse considerazioni di tipo tecnico.

Inoltre, non è possibile ripartire i risultati in base alla natura del tumore (un limite importante vista la bassa probabilità che ogni farmaco possa produrre un incremento non specifico di tutti i tipi di cancro). Tre dei 6 referee a cui era stato proposto il lavoro ne avevano inizialmente raccomandato il rifiuto proprio in ragione di questi limiti (alcuni dei quali imprescindibili); tuttavia, i punti di forza di questo studio (ampio campione e risultati principali) hanno permesso il prosieguo della revisione fino alla pubblicazione.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: insulina, cancro, studio di coorte.

Riferimenti bibliografici

Hemkens LG et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009; DOI 10.1007/s00125-009-1418-4.

Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009; DOI 10.1007/s00125-009-1441-5.

Insulina glargine ed incidenza di cancro in Scozia: uno studio dello *Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group*

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

In Scozia l'insulina glargine era stata inizialmente autorizzata limitatamente al trattamento dell'ipoglicemia notturna o ricorrente oppure in pazienti che richiedessero un'attenzione particolare nell'assunzione della loro insulina. L'uso routinario in pazienti con diabete di tipo 2 non era invece raccomandato. Queste linee-guida sono state riconfermate nel 2008.

In Inghilterra e in Galles, il *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) ha raccomandato l'uso dell'insulina glargine come opzione terapeutica per il diabete di tipo 1 e per un impiego ristretto nel diabete di tipo 2 in maniera analoga alla Scozia, con l'aggiunta della raccomandazione d'uso in pazienti diabetici che in alternativa dovrebbero utilizzare due somministrazioni giornaliere di insulina basale (dal 2008 anche singola somministrazione giornaliera) insieme ad ipoglicemizzanti orali.

Considerato che le modifiche strutturali alla molecola dell'insulina potrebbero in linea teorica alterare il legame ai recettori IGF, è stata formulata l'ipotesi della potenziale carcinogenicità degli analoghi insulinici. Le revisioni sistematiche degli effetti dei diversi tipi di insulina sugli outcome glicemici hanno evidenziato l'assenza di trial clinici di sufficiente durata per valutare la frequenza del cancro ed hanno concluso che sarebbe necessario un maggior numero di studi per la comprensione degli effetti a lungo termine sulle complicanze del diabete e la sicurezza d'uso di questi agenti.

L'obiettivo del presente studio è stato quindi quello di esaminare se i pazienti diabetici trattati con insulina glargine presentassero un rischio maggiore di cancro rispetto ai pazienti trattati con altri tipi di insulina.

Per l'analisi è stato utilizzato il *SCI-DC database*, che registra, a partire dal 2000, i dati relativi al 99% della popolazione adulta scozzese con diagnosi di diabete di tipo 1 e 2. All'interno della banca dati è stata definita una coorte di pazienti diabetici esposti a qualsiasi tipo di insulina nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2002 ed il 31 dicembre 2005. I dati di prescrizione sono stati incrociati con quelli del registro nazionale del cancro, *The Scottish Cancer Registry*. Sono state quindi confrontate le incidenze di tutti i tipi di cancro e di neoplasie a siti specifici (seno, colon, prostata,

pancreas, polmone) dei pazienti esposti a insulina glargine con quelle degli esposti ad altri tipi di insuline. Sono stati estratti dal registro nazionale della mortalità tutti i casi di decesso con menzione di cancro come causa contribuyente all'evento.

Nell'ambito della popolazione selezionata è stata estratta una coorte di pazienti che avevano ricevuto una prescrizione di qualsiasi tipo di insulina in un periodo di 4 mesi dell'anno 2003 ed un'altra coorte di nuovi utilizzatori di insuline nello stesso periodo. È stato poi effettuato un record-linkage tra queste due coorti e i dati del registro dei tumori fino alla fine del 2005.

Un totale di 36254 pazienti ha ricevuto una terapia insulinica nel quadrimestre indicato. Di questi, 715 hanno avuto una diagnosi di cancro durante il periodo di follow-up. Non è stata osservata alcuna differenza dell'incidenza di tutti i tipi di cancro tra i pazienti che avevano ricevuto la glargine a qualsiasi intervallo di dosaggio (n=3959) rispetto ai non trattati con tale insulina (HR 1,02; IC 95% 0,77-1,36; p=0,99). Inoltre, in associazione all'insulina glargine non è stato osservato un aumento dell'incidenza di cancro al seno (HR 1,49; 0,79-2,83) o ad altri siti specifici.

Il sottogruppo di pazienti che utilizzava insulina glargine in monoterapia (n=447) presentava un'incidenza di tutti i tipi di cancro significativamente più alta rispetto a quella rilevata nei trattati (n=32295) con tutte le altre insuline sempre in monoterapia (HR 1,55; 1,01-2,37; p=0,045).

Nei pazienti che impiegavano l'insulina glargine in associazione ad altre insuline (n=3512), invece, l'incidenza era lievemente inferiore (HR 0,81; 0,55-1,18; p=0,26).

Nonostante vi fossero importanti differenze nelle caratteristiche cliniche dei pazienti nei tre gruppi, le incidenze sono rimaste inalterate dopo aggiustamento in funzione di tali variabili.

Sono stati individuati complessivamente 12.852 nuovi utilizzatori di insuline con diabete di tipo 2 nel periodo 2002-2005. In questa coorte sono stati identificati in totale 378 casi di cancro. In generale, l'incidenza di cancro non differiva tra gli utilizzatori della glargine e gli utilizzatori delle altre insuline (HR 0,93; 0,70-1,25; p=0,64), anche quando i farmaci venivano usati in monoterapia (HR 0,87; 0,63-1,21; p=0,41). I risultati mostravano lo stesso andamento anche restringendo l'analisi ai pazienti con diabete di tipo 2.

Considerando l'intero periodo di follow-up, sono stati inclusi nell'analisi complessivamente 49197 pazienti che hanno ricevuto una prescrizione di insulina tra il 1 gennaio 2002 ed il 31 dicembre 2005, di cui 1523 affetti da cancro. In generale tra i trattati con insulina glargine (indipendentemente dall'uso concomitante di altre insuline) è stato osservato un rischio più basso di cancro (HR 0,66; 0,57-0,76; p=0,0001), dopo aggiustamento per variabili come sesso, neoplasie pregresse, periodo e tipo di diabete. Le incidenze di cancro non sono risultate associate in maniera positiva agli anni cumulativi di esposizione alla glargine.

Il fattore di confondimento per indicazione (*confounding by indication*) rappresenta una delle limitazioni dello studio. I pazienti in condizioni cliniche peggiori vengono trattati più frequentemente con la glargine rispetto ad altre insuline che richiedono somministrazioni giornaliere multiple o a rischio maggiore di ipoglicemia notturna. Tali pazienti non ricevono inoltre terapie aggiuntive con altri analoghi insulinici. Il *confounding by indication* potrebbe rappresentare quindi la causa più probabile dell'osservazione di un maggior numero di casi di cancro nel gruppo degli utilizzatori di insulina glargine in monoterapia. Inoltre, non può essere esclusa l'influenza di altri farmaci comunemente usati in questo gruppo di pazienti sui risultati dell'analisi.

Un altro limite dello studio consiste nel fatto che non stati resi disponibili i dati riguardanti le dosi, impedendo così di valutare una eventuale relazione dose-risposta per le varie insuline.

Il periodo di follow-up della presente analisi è stato tra l'altro troppo breve per lo studio degli effetti di carcinogenicità, considerato che l'insulina glargine è stata introdotta in commercio nel 2002 e che il registro dei tumori include i dati soltanto fino alla fine del 2005. Infine, sarebbe stato molto utile effettuare un confronto dei dati di incidenza del cancro anche con i pazienti diabetici non trattati con insuline e con la popolazione generale.

L'insulina glargine non è stata associata ad un aumento del rischio di tutti i tipi di cancro o di neoplasie sito-specifiche in una coorte scozzese in un intervallo temporale di 4 anni. Complessivamente, l'aumento di tutti i tipi di cancro e dei casi di cancro al seno solo tra gli utilizzatori di insulina glargine rifletterebbe l'effetto di un bias di confondimento per indicazione piuttosto che un effetto dell'insulina stessa.

L'editoriale di accompagnamento allo studio sottolinea alcune criticità. Il cancro insorge generalmente in maniera graduale e può impiegare molti anni per svilupparsi; è quindi sorprendente come questo studio, insieme ad altri pubblicati sullo stesso argomento, pretendano di individuare differenze nelle frequenze di eventi neoplastici entro pochi anni di esposizione a diversi agenti terapeutici.

L'osservazione di un aumento dei casi di cancro, se confermata, suggerisce che potrebbe esistere una differenza nella frequenza di sviluppo di pre-esistenti focolai neoplastici piuttosto che della formazione di nuove cellule cancerose.

L'aspetto rilevante dello studio osservazionale scozzese consiste nell'esistenza di nette differenze delle caratteristiche basali tra i tre sottogruppi di pazienti diabetici trattati, rispettivamente, con insulina glargine in monoterapia, glargine con altre insuline ed analoghi insulinici diversi dalla glargine. Ad esempio, il primo sottogruppo è costituito da soggetti più anziani che presenta nel 97% dei casi una diagnosi di diabete di tipo 2. Si tratta, inoltre, di pazienti che risultano in maggior misura ipertesi o in sovrappeso rispetto agli altri gruppi e che sono più frequentemente trattati con ipoglicemizzanti orali.

Sebbene il numero di pazienti trattati con insulina glargine al momento dell'analisi fosse piuttosto esiguo, lo studio evidenzia una maggiore incidenza di casi di cancro nel sottogruppo di pazienti che utilizza il farmaco in monoterapia, anche dopo aggiustamento per alcune variabili di confondimento. Gli autori attribuiscono questi risultati al *confounding by indication* piuttosto che ad un effetto biologico dell'insulina glargine.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: insulina glargine, cancro, studio osservazionale.

Riferimenti bibliografici

Colhoun HM et al. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009, in press.

Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009, DOI 10.1007/s00125-009-1441-5.

L'influenza degli ipoglicemizzanti sul rischio di cancro in pazienti con diabete di tipo 2

A cura del Dott. Francesco Salvo

Il diabete di tipo 2 è associato ad un aumento della mortalità dovuta a diversi tipi di tumori solidi, inclusi il cancro al colon, al seno e al pancreas (*Coughlin SS et al. Am J Epidemiol 2004;159:1160-67*).

Associazioni simili sono state osservate con l'obesità di tipo centrale e altre condizioni correlate ad un aumento dei livelli circolanti di insulina.

L'obiettivo di questo studio era quello di esaminare la frequenza con la quale è stato diagnosticato il cancro in pazienti che ricevevano diverse terapie antidiabetiche incluse l'insulina umana e gli analoghi dell'insulina.

I trattamenti confrontati sono stati quattro: le monoterapie con metformina o con una sulfonilurea, l'associazione di metformina con una sulfonilurea e tutte le terapie combinate a base di insulina.

Lo studio, di coorte di tipo retrospettivo, è stato effettuato su pazienti presenti nel database britannico THIN (The Health Information Network) che contiene le prescrizioni di 300 medici. I pazienti selezionati per l'analisi avevano ricevuto la diagnosi di diabete oltre i 40 anni di età e almeno sei prescrizioni consecutive di un ipoglicemizzante orale.

Sono state individuate 4 coorti principali: le coorti 1 e 2 includevano pazienti che iniziavano per la prima volta la terapia ipoglicemizzante orale con le monoterapie metformina o sulfonilurea, rispettivamente; la coorte 3 era definita da soggetti già trattati con le monoterapie costituite da metformina o una sulfonilurea e che sono successivamente passati ad una terapia con entrambi i farmaci; la coorte 4 comprendeva pazienti precedentemente trattati con ipoglicemizzanti orali che hanno iniziato una terapia a base di insulina.

La coorte 4 è stata ulteriormente suddivisa in funzione dell'insulina utilizzata: 4a) insulina glargine, senza altre insuline concomitanti; 4b) insulina a lunga durata d'azione, senza altre insuline concomitanti; 4c) insulina bifasica di origine umana; 4d) analogo dell'insulina bifasica.

L'outcome principale dello studio era la prima diagnosi di qualsiasi tumore solido. Tra gli outcome secondari è stata valutata la progressione di uno di quattro tumori specifici (seno, pancreas, colon-retto e prostata).

Tra i 62.809 pazienti eleggibili, il 50% apparteneva alla prima coorte (metformina in monoterapia), il 12% alla seconda (sulfonilurea in monoterapia), il 22% alla terza (metformina+sulfonilurea) e il 16% alla quarta (insulina).

Il follow-up complessivo era di 152.065 anni/persona, mentre il follow-up dei pazienti trattati con sulfoniluree era il più basso (17.553 anni/persona).

Sull'intera coorte selezionata, in 2.106 pazienti è stata rilevato un primo tumore solido (incidenza annuale 1,1%). L'incidenza grezza di tumore è stata dello 0,9% nella coorte metformina, 1,6% in quella sulfonilurea, 1,1% con metformina+sulfonilurea, 1,3% con le insuline. Dopo aggiustamento per fattori di confondimento (età, sesso, fumo, diagnosi precedente di cancro), la coorte trattata con metformina da sola continuava a presentare il rischio minore mentre quella che riceveva i regimi a base di insulina mostrava il rischio più alto di sviluppare un tumore solido (HR 1.42, 95% CI 1.27-1.60). L'aumento del rischio è stato osservato anche tra i trattati con una sulfonilurea in monoterapia (HR 1.36; 1.19-1.54) ma non con la terapia combinata sulfonilurea+metformina (HR 1.08; 0.96-1.21). I valori di HR rilevati tra i soggetti fumatori rispetto ai pazienti che non avevano mai fumato erano di 1.35 (1.22-1.49).

I differenti regimi terapeutici a base di insulina non mostravano differenze di rischio, mentre dalla sottoanalisi dei pazienti esposti anche a metformina in qualunque momento durante la terapia con insulina, la metformina è stata associata al rischio inferiore di cancro (HR 0.54; 0.43-0.66).

Quando sono stati considerati i risultati per ciascun tipo di cancro (al seno, prostatico, coloretale o pancreatico) non sono state riscontrate differenze con gli esiti relativi a tutti i tumori solidi. Infatti, rispetto alla terapia con metformina, sia quella con una sulfonilurea (HR 1.62; 1.30-2.01) che la terapia a base di insulina (HR 1.55; 1.27-1.89) hanno mostrato un aumento del rischio, mentre la terapia di associazione sulfonilurea+metformina non ha mostrato nessuna differenza (HR 1.07; 0.87-1.31).

Tra le quattro terapie antidiabetiche non è emersa nessuna differenza per il cancro al seno o alla prostata al contrario di quello al colon-retto e al pancreas. Infatti, rispetto alla monoterapia con metformina, il trattamento a base di insulina ha mostrato un HR di 1.69 (1.23-2.33) per il cancro coloretale e di 4.63 (2.64-8.10) per quello al pancreas.

I sottogruppi di pazienti in trattamento con le differenti tipologie di insulina erano troppo ristretti per riuscire a fornire informazioni attendibili rispetto ad ogni singolo tumore solido. Infine, nei pazienti non esposti ad antidiabetici (n=14.304), il rischio di sviluppare un tumore era sovrapponibile a quello riscontrato nei pazienti trattati con metformina (HR 0.90; 0.79-1.03).

Lo studio ha confermato che la metformina è associata ad un rischio di cancro simile a quello di soggetti non trattati farmacologicamente. Rispetto ad una sulfonilurea o all'insulina, la metformina è stata correlata ad una riduzione del rischio di cancro; tale effetto protettivo è stato rilevato anche quando la metformina era associata ad una sulfonilurea o ad un regime terapeutico a base di insulina.

I risultati di questo studio sono in linea con precedenti evidenze che suggeriscono un ruolo dell'insulina esogena nell'aumento del rischio di mortalità da tutte le cause nei pazienti con diabete di tipo 2 (*Eurich DT et al. BMJ 2007; 335:497; Margolis DJ et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008; 17:753-59*).

L'editoriale di accompagnamento allo studio analizza diversi aspetti. Il più significativo è che i pazienti trattati con metformina hanno riportato lo stesso livello di rischio dei diabetici non ancora trattati farmacologicamente. Inoltre, lo studio conferma l'associazione tra insulina e rischio di cancro ma indica che anche le sulfoniluree potrebbero associarsi ad un rischio equivalente.

L'editoriale fa anche notare come normalmente i tumori solidi impieghino molto tempo a formarsi, mentre l'associazione tra alcune terapie antidiabetiche e tali tumori si manifesta in un arco di tempo relativamente ridotto (circa 3 anni). Questa associazione, se confermata, potrebbe concretamente indicare che l'effetto osservato sia dovuto ad uno sviluppo accelerato di un focus tumorale pre-esistente più che alla neoformazione di un carcinoma causato da insulina o da una sulfonilurea.

Infine, se da un lato la metformina è stata associata ad una riduzione del rischio anche nei pazienti trattati con insulina, potrebbe rappresentare un fattore confondente importante nella stima dell'associazione tra cancro ed insulina.

Infine, lo studio non aveva la potenza necessaria per valutare eventuali differenze tra le diverse insuline. Sono, quindi, necessari ulteriori studi come i trial clinici prospettici, ma questi potrebbero essere non fattibili, non etici e i risultati sarebbero disponibili dopo troppo tempo. Un più ampio studio farmacoepidemiologico supplementare, potrebbe essere utile, ma dovrebbe essere condotto di concerto tra industria e rappresentanti della comunità scientifica, ed i risultati dovrebbero essere analizzati in modo indipendente.

Parole chiave: cancro, insulina, diabete di tipo 2.

Conflitto di interessi: alcuni autori hanno ricevuto precedentemente fondi da parte di diverse ditte produttrici di farmaci antidiabetici.

Riferimenti bibliografici

Currie CJ et al. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; doi:10.1007/s00125-009-1440-6 (in press).

Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009; DOI 10.1007/s00125-009-1441-5 (in press).

Uso di insulina glargine e incidenza a breve termine di tumori – follow-up di uno studio di popolazione in Svezia

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

La Svezia offre una serie di condizioni favorevoli per la valutazione degli eventi avversi da farmaci nella popolazione generale: infatti, è disponibile sia un Registro di Prescrizione dei Farmaci che fornisce una conoscenza quasi completa dei pazienti con prescrizioni di insulina, sia un Registro Tumori che contiene dati relativi a tutti i nuovi casi di cancro (*Rosèn M. Scand J Public Health 2002, 30: 81-85*).

Alla luce di alcune segnalazioni che hanno avanzato l'ipotesi di un aumento dei casi di cancro in seguito all'uso di insulina glargine, questo studio ha valutato il tasso di incidenza di cancro al seno, gastrointestinale, prostatico e di qualunque altro tipo di cancro associato all'uso di insulina glargine e ha confrontato questi tassi con quelli associati all'uso di altri tipi di insuline.

Nell'ambito di questo studio, condotto su mandato della Società Europea di Diabetologia (EASD), sono stati utilizzati i dati di prescrizione reperiti da 7 registri nazionali al fine di ottenere informazioni sull'esposizione all'insulina, sugli esiti e sui possibili fattori confondenti.

I dati ottenuti da questi registri nazionali sono stati associati utilizzando il numero identificativo personale univoco assegnato a ciascun residente in Svezia.

Sono stati arruolati 141.481 pazienti di età compresa tra 35 e 84 anni a cui è stata dispensata almeno una prescrizione di insulina nel periodo 1 luglio-31 dicembre 2005 e che risultavano in vita all'inizio del follow-up. Il periodo di follow-up andava dal 1 gennaio 2006 fino al 31 dicembre 2007. Il numero di anni-persona di follow-up per ciascun paziente comprendeva il periodo dal 1 gennaio 2006 fino al momento del decesso o fino alla perdita al follow-up o all'analisi degli esiti o alla fine dello studio. Di conseguenza il numero di anni persona osservato variava in base alla particolare tipologia di tumore considerato.

Gli outcome dello studio comprendevano l'insorgenza di cinque tipi di cancro, la mortalità da qualunque causa e l'infarto acuto del miocardio. In particolare, gli outcome sono stati definiti per tre aree anatomiche diverse: "cancro al seno", "cancro alla prostata" e "cancro gastrointestinale", sono stati considerati solo i tumori classificati istopatologicamente come adenocarcinomi.

Quando l'esito valutato era "qualunque tipo di tumore", venivano esclusi dall'analisi i pazienti che, tra il 1 gennaio 1958 e il 31 dicembre 2005, erano affetti da un tumore di qualunque tipo.

Quando l'outcome considerato era "cancro al seno" venivano escluse dallo studio donne con diagnosi precedente di cancro al seno; un criterio di esclusione simile è stato adottato quando sono stati considerati gli outcome di cancro alla prostata e cancro gastrointestinale. I tumori maligni in situ sono stati valutati come outcome secondari.

Dei 114.841 soggetti seguiti, 5.970 (5.2%) sono stati classificati come utilizzatori di insulina glargine in monoterapia, 20.316 (17.7%) come utilizzatori di insulina glargine in associazione ad altri tipi di insulina e 88.555 (77.1%) come utilizzatori di altri tipi di insulina. La maggior parte (90%) degli utilizzatori di glargine in monoterapia sono stati classificati come affetti da diabete di tipo 2 o con informazioni mancanti sul tipo di diabete.

Il rischio relativo (RR) di cancro al seno tra gli utilizzatori di insulina glargine in monoterapia rispetto ai trattati con altri tipi di insuline era 1.91 (CI 95% 1.25-2.89) valore non aggiustato; 1,99 (1,31-3,03) quando aggiustato per età e 1.97 (1.30-3.00) quando aggiustato per diverse variabili quali età, fumo, BMI, prima diagnosi di diabete, età alla nascita del primo figlio, malattie cardiovascolari e uso di estrogeni. I valori di RR corrispondenti e riguardanti donne trattate con insulina glargine in associazione ad altri tipi di insulina confrontate con donne trattate con altri tipi

di insulina era 0.92 (0.66-1.29), 1.10 (0.77-1.56) e 1.17 (0.81-1.68). Il RR di cancro gastrointestinale era 0.93 (0.61-1.40); 1,27 (0.89-1.82) per cancro alla prostata e di 1.07 (0.91-1.27) per tutti gli altri tipi di cancro.

Dopo l'estensione del periodo di esposizione ad 1 anno, dal 1 luglio 2005 al 30 giugno 2006 con inizio del follow-up il 1 luglio 2006, tra gli utilizzatori di insulina glargine in monoterapia il RR di cancro al seno era 2.14 (1.24-3.71) per le donne con tre o più prescrizioni di glargine e 1.53 (0.49-4.79) nelle donne con 1 o 2 prescrizioni di insulina glargine rispetto a quelle che non avevano avuto alcuna prescrizione di insulina glargine.

Non è stato riscontrato alcun aumento nell'incidenza di cancro al seno corrispondente ad un aumento delle DDD di insulina glargine.

Per l'outcome di infarto acuto del miocardio aggiustato per età, età di insorgenza del diabete, BMI e fumo, il RR era 0.77 (0.59-1.00) per le utilizzatrici di insulina glargine in monoterapia e 0.88 (0.74-10.05) per le utilizzatrici di glargine in associazione ad altri tipi di insuline, confrontati con le utilizzatrici di altri tipi di insuline. Le donne che utilizzavano insulina glargine in monoterapia mostravano un tasso di mortalità di 0.83 (0.71-0.96) mentre quelle che utilizzavano glargine in associazione ad altri tipi di insulina avevano un tasso di mortalità di 0.87 (0.77-0.97) rispetto alle donne utilizzatrici di altri tipi di insulina.

L'insulina glargine è stata introdotta nel mercato svedese nel 2003. Il breve intervallo di tempo trascorso tra l'immissione in commercio dell'insulina glargine e l'aumento del tasso di incidenza di cancro al seno sembrerebbe suggerire un errore di randomizzazione poichè dai dati disponibili non è possibile verificare se l'aumento del tasso di incidenza nei pazienti in monoterapia con la glargine rispetto ai pazienti trattati con glargine in associazione ad altri tipi di insuline possa essere dovuto a fluttuazioni nella randomizzazione, ad un'interazione tra glargine e altri tipi di insulina o alla presenza di un fattore non ancora identificato che modificherebbe l'effetto nel gruppo in monoterapia con la glargine.

In Svezia, durante il biennio 2006-2007, l'unico esito statisticamente significativo ha mostrato un aumento dell'incidenza di cancro al seno in donne trattate con insulina glargine in monoterapia rispetto all'impiego di altri tipi di insulina. Tale risultato potrebbe essere attribuito a fluttuazioni della randomizzazione.

Pertanto, dai risultati di questo studio non possono essere tratte conclusioni definitive su una possibile relazione causale tra uso di insulina glargine e insorgenza di cancro.

L'editoriale di accompagnamento ha messo in evidenza che lo studio presenta alcuni limiti. La durata della terapia con insulina e l'esposizione ad altri tipi di insulina prima del 2005 non sono stati tenuti in considerazione; sono stati valutati tutti i tumori gastrointestinali in generale mentre non è stato considerato specificamente il cancro al colon che sembra essere quello maggiormente correlato all'uso di insulina; il numero di casi di cancro al seno è risultato relativamente basso (25 casi con insulina glargine rispetto a 183 casi con altri tipi di insulina); gli effetti avversi riportati sono limitati al gruppo trattato con la sola insulina glargine ma non con la glargine in associazione ad altre insuline; nel gruppo trattato con la glargine in associazione ad altre insuline era presente un maggior numero di pazienti giovani rispetto agli altri due gruppi (solo glargine e solo altre insuline) il che potrebbe indicare una forte probabilità di bias di allocazione (*counfounding by indication*).

Parole chiave: cancro, diabete mellito, insulina glargine.

Riferimenti bibliografici

Jonasson JM et al. Insuline glargine use and short-term incidence of malignancies-a population based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009, in press.

Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009, in press.

Effetti renali e retinici dell'enalapril e del losartan nel diabete di tipo 1: lo studio RAAS (Renin-Angiotensin System Study)

A cura delle Dott.sse Lorenza Rattazzi e Arianna Carolina Rosa

L'articolo rappresenta una continuazione dello studio RAAS (Mauer M et al., *J Renin Angiotensin aldosterone Syst*, 2002; 3: 262-9), randomizzato, in doppio cieco controllato *vs* placebo, multicentrico, della durata di 5 anni. In particolare, questo articolo valuta gli effetti dell'inibizione del sistema renina-angiotensina con ACE-inibitori (enalapril) o sartani (losartan) sulle caratteristiche morfologiche renali e retiniche in pazienti con diabete di tipo 1 normotesi e normoalbuminurici.

Sono stati arruolati 285 pazienti di età >18 anni, con diabete di tipo 1 di durata 2-20 anni. Criteri di esclusione sono stati: ipertensione (valori pressori >135/85 mmHg o assunzione di antipertensivi), tasso di escrezione di albumina >20 µg/min, gravidanza, mancata aderenza alla terapia con placebo del 85% durante il periodo di *run-in* della durata di 2 settimane e una velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <20 mL/min/1,73 m² di superficie corporea (<80 ml/min nei pazienti sotto regime di dieta vegana). I pazienti con fondo oculare al basale senza retinopatia diabetica proliferativa sono stati inclusi nel protocollo per la retinopatia diabetica.

I pazienti sono stati randomizzati, stratificati secondo il centro e il sesso, a ricevere enalapril 10 mg/die, losartan 50 mg/die o placebo; le dosi sono state raddoppiate in corso di studio (per un periodo medio di 2.9±0.9 anni) alla luce di nuovi dati che indicavano una maggiore riduzione dell'albuminuria con dosi più elevate di farmaci.

Gli end point primari sono stati una variazione rispetto al basale nella frazione di volume glomerulare occupata dal mesangio in campioni bioptici renali ed un aumento rispetto al basale della severità della retinopatia di almeno 2 gradi di una scala a 15 punti rilevata attraverso l'osservazione del fondo oculare.

Il 90% e l'82% dei pazienti aveva rispettivamente dati completi di biopsia renale e di fondo oculare sia al basale che al follow-up di 5 anni. L'aderenza alla terapia è stata approssimativamente dell'85% e quella relativa alle visite è stata superiore al 93% (p=0,87 e p=0,92).

I 3 gruppi, durante il follow-up, avevano livelli simili di emoglobina glicata (p=0,54) e dosi di insulina (p=0,29). I valori pressori sono risultati inferiori nei gruppi enalapril (113±9/66±6 mmHg) e losartan (115±8/66±6 mmHg) rispetto a quello placebo (117±8/68±5 mmHg). Al basale, il 34% dei pazienti non presentava retinopatia diabetica, il 40% aveva una retinopatia diabetica non proliferativa minima, il 18% una retinopatia diabetica non proliferativa iniziale e il 9% moderata-severa.

Non sono state riscontrate differenze significative tra i 3 gruppi sia nelle variazioni del volume della frazione mesangiale del glomerulo nei 5 anni (0,016 unità vs 0,005, p=0,38 per placebo vs enalapril; 0,016 unità vs 0,026, p=0,26 per placebo vs losartan), sia in altre variabili strutturali delle biopsie renali.

La velocità di escrezione dell'albumina è risultata significativamente più alta rispetto al basale solo nel gruppo losartan (p=0,004). Rispetto al placebo, la velocità media a 5 anni è stata più alta di 4µg/min con losartan (p=0.03) ma non con enalapril. L'incidenza cumulativa a 5 anni di microalbuminuria (definita come la media di almeno 2 di 3 valori consecutivi tra 20 e 200 µg/min) è stata del 6% nel gruppo placebo, del 17% in quello losartan (p=0,01) e del 4% in quello enalapril (p=0,96).

In confronto a placebo, la probabilità di progressione di almeno 2 gradi di retinopatia è risultata ridotta del 65% con enalapril (OR 0,35, 95% CI 0,14-0,85) e del 70% con losartan (OR 0,30, 95% CI 0,12-0,73), indipendentemente dalle variazioni nella pressione; mentre si è presentata nel 38% con placebo, 25% con enalapril ($p=0,02$) e 21% con losartan ($p=0,008$).

Si sono verificati 3 eventi avversi gravi biopsia-dipendenti, che si sono completamente risolti. La tosse cronica si è verificata in 12 pazienti del gruppo enalapril (2 hanno, di conseguenza, interrotto il trattamento), 6 in quello losartan e 4 in quello placebo.

Gli autori concludono che l'aumentata incidenza di microalbuminuria nel gruppo losartan è un risultato inaspettato ed inspiegabile e sottolineano che, al basale, i pazienti non presentavano nessun segno di malattia renale, e pertanto è probabile che lo studio abbia incluso pazienti a basso rischio di nefropatia diabetica.

In conclusione, l'inibizione del sistema renina-angiotensina, sia con ACE inibitori che sartani, non ha dimostrato benefici strutturali o funzionali sulla nefropatia in pazienti con diabete di tipo 1 normotesi e normoalbuminurici.

Di contro, il trattamento con enalapril e con losartan si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di progressione della retinopatia diabetica.

L'editoriale di accompagnamento allo studio sottolinea come il paradossale incremento del rischio di microalbuminuria in seguito al trattamento, a lungo termine, con sartani, evidenziato dal presente studio, metta in dubbio la considerazione favorevole dell'inibizione del sistema renina-angiotensina nell'ambito della nefropatia diabetica. L'editorialista specifica che, se per salvare questa visione si potrebbe proporre l'uso di dosi molto alte, varie combinazioni di farmaci, o di vari *target* terapeutici, è necessario, alla luce degli effetti collaterali e delle prove di efficacia, spostare la ricerca verso nuovi protocolli terapeutici e farmaci per il trattamento della nefropatia diabetica allo stadio iniziale. Inoltre, l'importanza dello studio risiede anche nella variazione del concetto generale di sviluppo naturale della nefropatia diabetica che ne deriva. L'associazione tra le variazioni del grado di microalbuminuria e il declino della funzione renale o la progressione di lesioni morfologiche risulta inconsistente. Questo solleva il dibattito della validità dell'escrezione urinaria di albumina quale unico end point per la nefropatia diabetica iniziale, al posto di una valutazione del declino della funzione renale. Inoltre, sebbene lo studio dimostri chiaramente l'efficacia dell'inibizione del sistema renina-angiotensina nella prevenzione della retinopatia diabetica, sono necessari ulteriori studi che valutino la durata della terapia ed i pazienti che meno verosimilmente beneficerebbero del trattamento (ad es. quelli con miglior controllo glicemico e quelli con stadio più avanzato di retinopatia) prima che questa strategia trovi impiego nella pratica clinica.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Merck che ha fornito i farmaci, ma non ha partecipato al disegno dello studio ed alla elaborazione dei dati.

Parole chiave: enalapril/losartan, diabete di tipo 1, nefropatia/retinopatia.

Riferimenti bibliografici

Mauer M et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 40-51.

Perkins BA. Diabetes complication and the rennin angiotensin system. *N Engl J Med* 2009; 361: 83-5.

Benefici delle statine in pazienti in prevenzione primaria ma con fattori di rischio cardiovascolare: una metanalisi di RCT

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Anche se diversi trial clinici e metanalisi hanno dimostrato l'efficacia delle statine in prevenzione secondaria, i dati relativi all'impiego di questa classe di farmaci in pazienti senza malattia cardiovascolare definita (prevenzione primaria) sono ancora controversi.

Inoltre, l'appropriatezza del trattamento in particolari sottogruppi come gli anziani (>65 anni), le donne e i soggetti diabetici rimane incerto a causa della mancanza o dell'inconsistenza delle evidenze in questi sottogruppi di popolazione.

L'obiettivo di questa metanalisi di studi randomizzati condotti in prevenzione primaria era quello di valutare se le statine riducono la mortalità da tutte le cause e l'incidenza di eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori in pazienti senza malattie cardiovascolari ma con fattori di rischio. Gli esiti sono stati valutati anche in funzione del sesso, dell'età e della presenza di diabete.

La ricerca è stata effettuata su Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline (1990-Novembre 2008), Embase (1980-Novembre 2008), DARE e ACP Journal Club.

Sono stati selezionati gli studi che hanno confrontato gli effetti clinici delle statine con un controllo (placebo, controllo attivo o terapia abituale), con un follow-up medio di almeno 1 anno, in cui gli outcome primari erano la mortalità e gli eventi cardiovascolari, che avevano incluso almeno l'80% di soggetti senza malattie cardiovascolari documentate o che riportavano separatamente dati su pazienti e eventi solo per il gruppo in prevenzione primaria.

Sono stati esclusi 8 studi che valutavano end point surrogati intermedi e non clinici come le modifiche dello spessore dell'intima media della carotide e dei livelli lipidici che avevano contribuito complessivamente a <50 eventi clinici. È stato escluso anche un altro studio condotto su pazienti con trapianto renale e altri tre con problemi relativi al disegno dello studio, con <20 eventi in totale e con follow-up insufficienti.

Sono stati identificati 1230 studi, di cui 10 rispondevano ai criteri di inclusione. La qualità dello studio è stata valutata tramite la scala di Jadad (range 0-5, punteggi più elevati indicano una qualità migliore), risultata sufficiente (punteggio ≥ 4) per tutti gli RCT inclusi.

L'end point primario era la mortalità da tutte le cause. Gli outcome secondari includevano l'end point composito di eventi coronarici maggiori definiti come decesso da coronaropatia e infarto del miocardio non fatale e l'end point composito di eventi cerebrovascolari maggiori definiti come stroke fatale e non fatale. È stata valutata anche la mortalità da coronaropatia, infarto miocardico non fatale, rivascolarizzazione (intervento coronarico percutaneo o bypass coronarico) e cancro (fatale e non fatale).

Gli outcome clinici valutati in analisi per sottogruppi comprendevano la mortalità da tutte le cause, gli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori e il cancro.

Sui 10 trial inclusi, per un totale di 70.388 soggetti, 35.138 erano trattati con statine rispetto a 35.250 controlli. L'età media dei pazienti era di 63 anni e il follow-up medio è stato di 4,1 anni.

Il 34% della popolazione era di sesso femminile e il 23% soffriva di diabete.

Il livello basale medio di LDL era pari a 3,63 mmol/L. La riduzione media dei valori di colesterolo totale era di 17,1%, delle LDL di 25,6% e dei trigliceridi di 9,3%. Le HDL sono aumentate in media del 3,3%.

Durante il follow-up medio di 4,1 anni, la mortalità è stata del 5,7% nel gruppo di controllo rispetto al 5,1% nel gruppo trattato con statine. La terapia con le statine è stata associata ad una riduzione della mortalità da tutte le cause del 12% rispetto al controllo (OR 0,88; 95% CI 0,81-0,96).

Con placebo il tasso annuale di mortalità da tutte le cause era l'1,4%.

Nel gruppo di controllo il 5,4% ha sviluppato un evento coronarico maggiore rispetto al 4,1% nel gruppo trattato con statine, con una riduzione del rischio pari al 30% (OR 0,70; 0,61-0,81).

Con placebo il tasso annuale di eventi coronarici maggiori era l'1,1%.

Nel gruppo di controllo il 2,3% ha sviluppato un evento cerebrovascolare maggiore vs l'1,9% nel gruppo trattato con statine, con una riduzione del rischio pari al 19% (OR 0,81; 0,71-0,93). Con placebo il tasso annuale di eventi cerebrovascolari maggiori era lo 0,6%.

L'incidenza annuale di mortalità per coronaropatia associata a placebo era pari a 0,3%, di infarto miocardico non fatale a 0,6%, di rivascularizzazione a 0,6% e di cancro a 1,2%. L'associazione tra terapia con statine e rischio di cancro non è risultata statisticamente significativa (0,97; 0,89-1,05).

L'outcome non veniva influenzato quando sono stati esclusi 3 trial che avevano arruolato 4445 pazienti (6%) con un precedente evento cardiovascolare (OR per mortalità da tutte le cause 0,87; 0,78-0,97). Quando è stato escluso dall'analisi l'unico studio (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; JUPITER) che ha riscontrato un effetto statisticamente significativo sulla mortalità, negli altri 9 trial la riduzione della mortalità rimaneva statisticamente significativa (0,89; 0,81-0,97).

Non è stata riscontrata eterogeneità degli effetti del trattamento nei diversi sottogruppi (uomini e donne, soggetti >65 anni, diabetici).

I risultati evidenziati nella metanalisi sono in linea con quelli precedentemente pubblicati sugli effetti delle statine in prevenzione secondaria (*Baigent C et al. Lancet 2005; 366: 1267-78. The Scandinavian Simvastatin Survival Study. Lancet 1994; 344: 1383-9*). Tuttavia, questa metanalisi si distingue dalle precedenti in quanto ha incluso diversi studi recenti sulla prevenzione primaria che hanno arruolato un ampio numero di donne e di pazienti diabetici.

In precedenza solo lo studio JUPITER aveva evidenziato una riduzione della mortalità in associazione all'impiego di statine in soggetti ad alto rischio. Da questa metanalisi si evince che un beneficio sulla mortalità è una caratteristica comune dell'uso prolungato di statine in prevenzione primaria.

Uno studio (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; PROSPER) aveva riportato un aumento del rischio di cancro associato ad uso di statine in soggetti >70 anni. In questa metanalisi, tuttavia, non è stato osservato un aumento del rischio di cancro, fatale o non fatale, anche se in futuro sarebbe utile valutare un follow-up più lungo per stabilire se con il tempo possono insorgere neoplasie. In un altro studio (West of Scotland Coronary Prevention Study, WOSCOPS), in cui i pazienti sono stati seguiti per 10 anni, non è stata evidenziata un'incidenza maggiore di neoplasie.

Per stabilire i benefici dell'uso di statine in prevenzione primaria, è opportuno anche valutare la tollerabilità. Relativamente di frequente sono stati riportati alcuni effetti collaterali, come l'aumento dei livelli di creatina chinasi e la miopatia, mentre raramente la rabdomiolisi e l'epatotossicità.

Inoltre è importante sottolineare che nella metanalisi non sono state riscontrate significative eterogeneità per quanto riguarda le analisi per sottogruppi (età, sesso e presenza di diabete).

La metanalisi ha evidenziato che in pazienti senza malattia cardiovascolare documentata ma con fattori di rischio cardiovascolare, l'uso di statine è associato ad un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza e ad una notevole riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori.

La metanalisi presenta alcuni limiti. Innanzitutto, sono stati inclusi 3 trial con una piccola percentuale (circa 6%) di pazienti con malattie cardiovascolari. Tuttavia, l'esclusione di questi trial non ha variato gli outcome della metanalisi. In secondo luogo, la dose e il tipo di statine differiva tra

i trial inclusi e ciò può essere associato ad una diversa efficacia nella riduzione dei livelli lipidici. Tuttavia, in base alle linee guide dell'Adult Treatment Panel III, le statine incluse nella metanalisi alle loro rispettive dosi presentano un'efficacia clinica simile. In terzo luogo, il livello di rischio dei partecipanti era clinicamente eterogeneo e, quindi, il beneficio osservato poteva essere di entità diversa in base al livello del rischio. L'esclusione di studi con una piccola percentuale di pazienti a maggiore rischio non ha influito sugli outcome della metanalisi, in quanto l'analisi per sottogruppi non ha indicato la presenza di eterogeneità in sottogruppi predefiniti come gli anziani o pazienti diabetici che hanno un rischio relativamente maggiore.

Conflitto di interesse: gli autori hanno dichiarato di aver ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche.

Parole chiave: statine, prevenzione primaria, metanalisi.

Riferimento bibliografico

Brugts JJ et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: doi:10.1136/bmj.b2376.

Uso delle statine e rischio di polmonite acquisita in comunità in persone anziane: uno studio di popolazione caso-controllo

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Studi preclinici e clinici hanno suggerito il potenziale delle statine nel diminuire la morbilità e la mortalità da infezioni. I limiti di questi studi indicano, tuttavia, la necessità di interpretare con cautela i dati relativi agli effetti delle statine sugli outcome associati alle infezioni.

Analizzando i dati di uno studio caso-controllo in persone anziane, immunocompetenti e residenti presso il loro domicilio è stata esaminata l'ipotesi che l'uso di statine possa essere associato alla diminuzione del rischio di polmonite acquisita in comunità.

Lo studio ha coinvolto soggetti (età 65-94 anni) che per almeno due anni consecutivi (2000-2002) sono stati inclusi nel *Group Health*, un ampio e integrato sistema di assistenza sanitaria dello stato di Washington (USA). Sono stati esclusi i pazienti immunocompromessi: con storia di cancro grave, trattamento recente di cancro (irradiazione o chemioterapia nei 3 mesi precedenti) o insufficienza renale cronica (creatinina >3 mg/dl, dialisi, o diagnosi di malattia renale cronica); o con prescrizione di farmaci immunosoppressivi (metotrexato, azatioprina, ciclosporina o muromonab-CD3) o di farmaci utilizzati per il trattamento dell'infezione da HIV nei due anni precedenti il 1 settembre di ciascuno degli anni considerati. L'eleggibilità è stata determinata in base alla documentazione relativa alle prescrizioni dei farmaci, agli esami di laboratorio, e alle visite, ed è stata confermata tramite revisione dei referti medici. I casi presunti sono stati identificati utilizzando i codici ICD-9, 480-487.0 o 507.0, relativi alla polmonite, e sono stati validati revisionando i referti delle radiografie del torace e quelli ospedalieri. Sono stati esclusi i casi di polmonite nosocomiale o da aspirazione massiva. Per i soggetti con più episodi di polmonite, è stato considerato solo il primo. Per ogni caso sono stati selezionati due controlli dalla popolazione eleggibile della stessa età, genere e durata del follow-up senza polmonite.

L'esame dei referti medici, focalizzata sui 2 anni precedenti, ha compreso una dettagliata valutazione della presenza e della severità di diverse condizioni relative allo stato di salute, con particolare attenzione a quelle ipotizzate essere associate al rischio di polmonite. Le misure dello stato funzionale hanno coinvolto la necessità di assistenza per deambulare o per lavarsi, la necessità di assistenza domiciliare e la descrizione da parte del personale medico di fragilità. Le misure dello status cognitivo sono state la presenza di una diagnosi di demenza. Dai dati di laboratorio sono state

ricavate le misure dei livelli di colesterolo. Le informazioni relative alle prescrizioni di farmaci sono state ricavate dai database amministrativi.

La data della diagnosi della polmonite (la data della prima radiografia del torace positiva o la data di ricovero) è stata definita come *index date*. La stessa *index date* è stata assegnata ai controlli. L'uso corrente di statine è stato definito nel caso di almeno 2 prescrizioni per statine entro 180 giorni dalla *index date*.

In base ai dati disponibili, 46824 soggetti, dei 53929 inclusi nel *Group Health* nel periodo considerato, sono risultati eleggibili. Durante il follow-up sono stati identificati 4006 casi presunti di polmonite acquisita in comunità, 1481 dei quali sono stati validati. Di questi 308 sono risultati non eleggibili in base all'esame della documentazione, mentre 48 sono stati esclusi poiché presenti in più di un anno. Per l'analisi è stata considerata una popolazione composta da 1125 casi di polmonite validata e 2235 controlli. Il 35,1% dei casi è stato ricoverato in ospedale, il 5,5% è deceduto entro 30 giorni dalla *index date*.

Rispetto ai controlli, i pazienti con polmonite presentavano malattie croniche polmonari e cardiache con maggiore frequenza e gravità. Inoltre, nel gruppo dei casi è stata rilevata una maggiore frequenza di fumatori e di compromissione funzionale o cognitiva.

Tra tutti i partecipanti, 636 hanno ricevuto in totale 6176 prescrizioni di una statina nei 12 mesi precedenti la *index date*. La simvastatina è stato il farmaco utilizzato più comunemente (76% delle prescrizioni), seguita dalla lovastatina (19%) e dall'atorvastatina (3,5%). La pravastatina e la fluvastatina sono state utilizzate raramente.

Il 16,1% dei casi sono stati utilizzatori correnti di statine, contro il 14,6% dei controlli: l'OR aggiustato per la polmonite negli utilizzatori di statine rispetto ai non utilizzatori era di 1,26 (CI 95% 1,01-1,56). L'analisi limitata ai casi di polmonite che hanno richiesto il ricovero in ospedale ha mostrato che gli utilizzatori di statine hanno avuto un maggior rischio, rispetto ai non utilizzatori: il 17,2% dei casi ricoverati sono stati utilizzatori correnti di statine contro il 14,2% dei controlli (OR 1,61; CI 95% 1,08-2,39).

Tra i soggetti che hanno utilizzato le statine nell'ambito della prevenzione primaria, il 4,4% dei casi e il 5,4% dei controlli sono risultati utilizzatori correnti (OR 0,81; CI 95% 0,46-1,42). Tra quelli che hanno usato i farmaci come prevenzione secondaria, sono risultati utilizzatori correnti il 25,2% dei casi e il 25,7% dei controlli (OR 1,25; CI 95% 0,94-1,67).

L'uso corrente di statine non diminuisce il rischio di polmonite nelle persone anziane immunocompetenti e residenti al loro domicilio.

L'aver cercato di minimizzare i fattori di confondimento, compresi i bias legati alla selezione di soggetti *healthy user*, alle indicazioni e di aver validato gli outcome associati alla polmonite, rappresenta un punto di forza dello studio. I limiti sono stati l'aver ricavato le informazioni relative all'esposizione ai farmaci da dati amministrativi. Ciò potrebbe aver causato errori sia nel caso di prescrizioni al di fuori del *Group Health* sia nel caso di mancata assunzione dei farmaci prescritti. Inoltre, poiché i soggetti inclusi nel *Group Health* erano in gran parte caucasici, le conclusioni non sono generalizzabili ad altri gruppi etnici. Infine, l'aver coinvolto una popolazione relativamente sana, non consente di stabilire se le statine possano svolgere effetti benefici in pazienti anziani fragili o malati.

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di avere collaborazioni con ditte farmaceutiche.

Parole chiave: statine, polmonite acquisita in comunità, studio caso-controllo.

Riferimento bibliografico

Dublin S et al. Statin use and risk of community acquired pneumonia in older people: population based case-control study. BMJ 2009; 338: b2137.doi: 10.1136/bmj.b2137

Corticosteroidi somministrati per via topica e rischio di diabete mellito: uno studio olandese caso-controllo di tipo nested

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

Un livello elevato di cortisolo endogeno e la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (hypothalamic pituitary adrenal, HPA) dovrebbero essere indagati come effetti sistemici clinicamente rilevanti di un trattamento topico intensivo con corticosteroidi. È stato ipotizzato che alterazioni a carico dell'asse HPA possono associarsi a patologie correlate alla secrezione endogena di insulina, all'insulino-resistenza e al diabete mellito conclamato. L'evidenza epidemiologica di una possibile associazione tra l'uso di corticosteroidi per via topica e il diabete è limitata. Il presente studio caso-controllo di tipo nested è stato condotto per valutare una possibile associazione tra il trattamento intensivo a lungo termine con corticosteroidi locali e il diabete mellito.

Lo studio è stato realizzato utilizzando dati raccolti tramite il Record Linkage System PHARMO che comprende numerosi database collegati, fra i quali i registri di dispensazione dei farmaci e quelli ospedalieri, relativi ad una popolazione di più di tre milioni di individui distribuiti in aree definite dei Paesi Bassi.

La coorte in studio ha compreso i nuovi utilizzatori di corticosteroidi per via topica in terapia fra Gennaio 1992 e Dicembre 2004 per i quali erano disponibili informazioni di follow-up per un periodo di almeno 4 anni e non affetti da diabete nell'anno precedente l'inizio della terapia con i corticosteroidi (assenza di malattia valutata come non prescrizione di farmaci antidiabetici o assenza di ospedalizzazione associata al diabete). Qualsiasi individuo nella coorte degli utilizzatori di corticosteroidi topici è stato ritenuto un caso di diabete se erano rispettate le seguenti condizioni: 1) prescrizione di farmaci antidiabetici seguiti da una seconda prescrizione entro un anno. La data di dispensazione del primo farmaco antidiabetico dispensato è stata considerata come data della diagnosi di diabete e utilizzata nello studio come data indice; 2) data-indice preceduta da un periodo di almeno 4 anni nella coorte; 3) presenza di almeno due dispensazioni di corticosteroidi topici prima della data-indice. Ogni caso è stato associato con quattro controlli omogenei per età (± 2 anni) e sesso. I controlli sono stati selezionati tra i pazienti inclusi nella coorte, che non avevano sviluppato diabete durante il follow-up, presenti al momento della data indice del relativo caso e per i quali era disponibile evidenza di almeno due dispensazioni di corticosteroidi topici precedenti la data indice. La durata del follow-up tra casi e relativi controlli doveva essere la stessa.

L'esposizione ai corticosteroidi per via topica è stata valutata in base all'intensità del trattamento, inteso come uso recente o meno, durata cumulativa, potenza media e carico cumulativo. Come utilizzatori correnti di corticosteroidi topici sono stati definiti tutti quei pazienti che avevano ricevuto una dispensazione di almeno un corticosteroide per via topica durante i due anni precedenti la data indice. Tra gli utilizzatori recenti sono stati compresi tutti i pazienti che avevano ricevuto una prescrizione nei 4 anni precedenti, ma non durante i due anni precedenti la data-indice. Infine, gli utilizzatori storici quei pazienti che avevano assunto corticosteroidi per via topica esclusivamente prima dei 4 anni precedenti la data indice. Assumendo una dose giornaliera media di 1 g, la durata dell'uso di un corticosteroide per via topica dispensato (in giorni) era calcolata come la dose totale dispensata (in grammi) in rapporto alla dose media giornaliera (1 g/die).

Per ognuno degli utilizzatori di corticosteroidi per via topica correnti o recenti, la durata cumulativa dell'uso nei 4 anni precedenti la data indice è stata calcolata come la somma di tutti i corticosteroidi topici utilizzati in quel periodo. Per gli utilizzatori storici, la durata cumulativa durante i 4 anni precedenti la data indice, era pari a zero. Nel calcolo della durata cumulativa non è stato considerato l'uso continuo, ma sono stati sommati solo i giorni di impiego nei 4 anni precedenti la data indice. I corticosteroidi topici sono stati classificati in gruppi di potenza secondo l'indice ATC – WHO, con il quarto livello ATC che indica la potenza del corticosteroide (D07AA: debole; D07AB: moderatamente potente; D07AC: potente; D07AD: molto potente) con punteggi da 1 (debole) fino a 4 (molto potente). L'analisi ha considerato infine le seguenti covariate: uso di corticosteroidi sistemici o per via inalatoria, sesso, età alla data indice, anno alla data indice, medico prescrittore del primo corticosteroide per via topica dispensato, durata del follow-up, numero di ospedalizzazioni nell'anno precedente la data indice e l'uso di farmaci concomitanti assunti nei 4 anni precedenti la data indice.

L'associazione tra corticosteroidi per via topica e l'insorgenza di diabete è stata studiata utilizzando l'analisi monovariata e multivariata mediante regressione logistica condizionale. Le variabili descritte precedentemente associate in monovariata con l'insorgenza di diabete sono state incluse nel modello di analisi multivariata.

Dei 192.893 utilizzatori di corticosteroidi per via topica, 7.862 pazienti hanno sviluppato diabete. Di questi 2.212 casi avevano avuto almeno 4 anni di follow-up dall'inizio della terapia con corticosteroidi topici e almeno due corticosteroidi sono stati dispensati prima della data indice. I 2.212 casi sono stati appaiati con un totale di 8.582 controlli. Il rischio di nuova insorgenza di diabete fra gli utilizzatori correnti di corticosteroidi topici è aumentato di 1,2 volte in confronto agli utilizzatori storici (OR 1,24; 95%CI: 1,11–1,40).

Una durata cumulativa maggiore dell'uso di corticosteroidi topici è stata associata con un rischio significativo di nuova insorgenza di diabete ($p < 0,02$). Incrementando la durata cumulativa dell'uso da 1 a > 180 giorni, l'OR aumentava da 1,14 (95%CI: 1,00–1,29) a 1,32 (95% CI 1,14 – 1,54). Non è stata osservata una associazione tra aumento della potenza media del corticosteroide e rischio di diabete ($p > 0,05$). Un carico cumulativo elevato di corticosteroidi topici è stato associato ad un incremento statisticamente significativo del rischio di diabete ($p < 0,001$). Un carico cumulativo pari a 181-365 mg è stato associato ad un aumento del rischio di insorgenza di diabete (OR 1,29; 95% CI 1,11–1,50). Un rischio significativo di insorgenza di diabete è stato osservato per un carico cumulativo di 731 – 1460 mg (OR 1,44; 95%CI: 1,21-1,72). Nel sottogruppo che comprendeva utilizzatori storici e non utilizzatori di corticosteroidi per via sistemica e/o inalatoria, l'uso corrente di corticosteroidi per via topica risultava associato ad un aumento del rischio di diabete di 1,27 volte (OR 1,27; 95%CI: 1,10–1,47) rispetto agli utilizzatori storici.

In questo studio è stata osservata un'associazione significativa tra l'uso di corticosteroidi per via topica e l'insorgenza di diabete negli utilizzatori correnti di questi farmaci. L'associazione è risultata statisticamente significativa nei pazienti che non avevano mai assunto corticosteroidi per via sistemica o inalatoria o che avevano assunto il farmaco più di 4 anni prima della diagnosi.

L'aumento del rischio di diabete di nuova insorgenza va considerato in pazienti trattati con corticosteroidi per via topica, specialmente quando sussistono altri fattori di rischio e quando è necessario il trattamento cutaneo intensivo. Sono necessari ulteriori studi per sostenere questi risultati in altre popolazioni.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Novartis Pharma.

Parole chiave: corticosteroidi topici, diabete, studio caso-controllo di tipo nested.

Riferimento bibliografico

Van der Linden MW et al. Topical corticosteroids and the risk of diabetes mellitus. *Drug Safety* 2009; 32: 527-37.

Morte improvvisa e uso di psicostimolanti in bambini e adolescenti

A cura della Dott.ssa Daniela Carli

Il 15 giugno scorso la FDA ha reso noti gli esiti dello studio di seguito riportato, sponsorizzato dall'Agenzia statunitense stessa e dal National Institute of Mental Health (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166667.htm>). I rischi dell'uso dei farmaci psicostimolanti nella popolazione pediatrica sono attualmente in revisione da parte della FDA che sta esaminando ulteriori studi epidemiologici.

La descrizione di casi di morte improvvisa tra i bambini e gli adolescenti in terapia con farmaci stimolanti per il trattamento del disturbo da deficit d'attenzione ed iperattività (ADHD) ha sollevato delle preoccupazioni sulla sicurezza di queste sostanze. Il sistema di monitoraggio delle segnalazioni di reazioni avverse della FDA ha rilevato 11 casi di morte improvvisa in bambini in terapia con metilfenidato dal gennaio 1992 al febbraio 2005. In studi caso-controllo sono stati riportati anche effetti cardiovascolari meno seri associati all'utilizzo di psicostimolanti come, per esempio, un incremento medio di 4 mmHg nella pressione diastolica in pazienti trattati con queste sostanze rispetto al gruppo di controllo trattato con placebo. Nel 2006, la FDA aveva raccomandato di aggiungere un alert, soprattutto per i bambini ad alto rischio cardiovascolare, per esempio quelli con difetti strutturali cardiaci, cardiomiopatia o aritmie. Nel 2008, l'American Heart Association ha raccomandato di effettuare un ECG prima che i bambini iniziassero la terapia con metilfenidato o con altre terapie psicostimolanti.

Questo articolo fornisce dati empirici sul rischio di morte improvvisa e l'uso di farmaci psicostimolanti in bambini ed adolescenti. Alla luce della rarità della morte improvvisa in questa fascia di età (circa 0.8-8.5 casi su 100.000 pazienti/anno) il disegno dello studio è stato di tipo caso-controllo.

Questo studio è stato iniziato nel 1996 con il supporto del National Institute of Mental Health per valutare l'associazione tra la morte improvvisa in età pediatrica e l'uso di antidepressivi triciclici o l'uso concomitante di metilfenidato e clonidina. Durante il periodo dello studio l'impiego degli antidepressivi triciclici in età pediatrica si è sensibilmente ridotto poiché è stato quasi completamente sostituito da quello degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI), pertanto non è più stato ritenuto utile valutare l'associazione tra triciclici e morte improvvisa. Alla luce delle segnalazioni sulla sicurezza degli psicostimolanti, nel 2006 la FDA ha richiesto di includere nell'analisi anche anfetamina, destroanfetamina e metamfetamina.

Per morte improvvisa inspiegabile si intendeva ogni causa di morte classificata nel sistema ICD-9 con codice E789 (morte improvvisa, causa sconosciuta), E799.9 (altre cause sconosciute o non specificate) o E427 (disritmia cardiaca). Questi codici riflettevano le cause di decesso dei case report di morte improvvisa in pazienti pediatriche trattate con antidepressivi triciclici.

Sono stati raccolti casi di morte improvvisa in giovani dai 7 ai 19 anni dal 1989 al 1996 negli Stati Uniti. Sono stati esclusi i decessi per causa nota, i pazienti che erano stati ospedalizzati oltre 48 ore prima del decesso o che hanno avuto complicanze mediche, disordini fisici esistenti o sospetti che potessero giustificare il decesso, comorbidità che potessero essere associate alla morte improvvisa ma non dichiarate come cause del decesso sul certificato di morte o sul referto dell'autopsia. Come gruppo di controllo sono stati scelti individui della stessa età deceduti in incidenti stradali.

I giovani soggetti considerati eleggibili per lo studio sono stati 564 confrontati con altri 564 controlli (soggetti deceduti in un incidente automobilistico).

Dieci soggetti sui 564 controlli stavano assumendo psicostimolanti al momento del decesso e in ognuno di questi casi si trattava di metilfenidato.

L'analisi preliminare di questi casi ha indicato una potenziale correlazione tra morte improvvisa e l'assunzione sia di antidepressivi triciclici che di psicostimolanti ma non con la clonidina.

I rilievi dei livelli ematici di metilfenidato, disponibili per 83 casi di morte improvvisa inspiegabile e per 66 soggetti deceduti in incidente stradale, non indicavano alcuna differenza significativa tra i due gruppi (media=127.7 ng/ml vs 108.8 ng/ml rispettivamente; $p=0.23$).

Questo studio ha importanti limiti. Uno studio caso controllo è un metodo potenzialmente valido per rilevare la correlazione tra due eventi ma non può stabilirne il rapporto di causalità. Inoltre non è stato possibile ottenere indicazioni precise sullo stato psichiatrico dei pazienti, inclusa la loro diagnosi clinica. Un terzo possibile bias è dato dal fatto che non sono state raccolte adeguatamente le informazioni sull'assunzione di eventuali terapie al momento del decesso relative alle vittime di incidenti stradali (passeggeri). Infine le analisi tossicologiche effettuate non sono così sensibili da poter ottenere una misurazione dei livelli ematici di metilfenidato al momento del decesso.

Bisogna inoltre sottolineare che questo studio era stato disegnato per valutare l'associazione tra i casi di morte improvvisa e l'assunzione di antidepressivi triciclici quindi non sono stati inclusi i pazienti pediatrici con infarto miocardico o stroke, anch'essi potenziali eventi avversi dell'assunzione di metilfenidato.

Questo studio riporta un'associazione significativa ("segnale") tra i casi di morte improvvisa ed inspiegabile e l'utilizzo di psicostimolanti, in modo particolare di metilfenidato. A fronte dei limiti dello studio stesso, che precludono la possibilità di giungere a conclusioni definitive, i risultati evidenziano i potenziali rischi dell'utilizzo di psicostimolanti in bambini ed adolescenti, che richiedono ulteriori approfondimenti.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: metilfenidato, morte improvvisa, ADHD.

Riferimento bibliografico

Gould MS et al. Sudden death and use of stimulant medications in youths. Am J Psychiatry 2009, doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09040472.

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF 2009.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, 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.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Lorenza Rattazzi (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Francesco Salvo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: sif@unito.it

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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 (sif@unito.it), 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/farmaci/info_farmaci.php, 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

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.