Statine e sclerosi laterale amiotrofica

Data 22 giugno 2009
Categoria neurologia

L'analisi retrospettiva di 41 RCT non conferma un aumento dell'incidenza di SLA nei soggetti trattati con statine rispetto alplacebo.

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una patologia neurodegenerativa progressiva e fatale caratterizzata dalla distruzione dei neuroni motori di cervello e midollo spinale con conseguente degenerazione degli assoni motori nella giunzione neuromuscolare.
L'incidenza annuale di SLA sporadica è stata stimata in 1,5-2 casi ogni 100.000 persone, con una prevalenza lievemente maggiore nei soggetti di sesso maschile; la sua incidenza aumenta proporzionalmente con l'età fino all'ottava decade di vita.

Utilizzando tecniche di data-mining sulle banche dati di segnalazioni spontanee di eventi avversi, è stato evidenziato un numero di report di SLA non proporzionale all'uso di statine.
Il presente studio si è posto l'obiettivo di ottenere una migliore comprensione del data mining signal SLA-statine attraverso l'analisi retrospettiva di dati provenienti dalla sorveglianza post-marketing e da trial clinici a lungo termine, controllati verso placebo, relativi alle statine.

Il data-mining, definito come l'uso di algoritmi computerizzati per l'identificazione di specifici pattern di associazioni in grandi banche dati, è una tecnica utilizzata dalla FDA allo scopo di individuare relazioni non proporzionate (più elevate di quanto atteso) nella segnalazione di eventi avversi associati a farmaci o altri prodotti terapeutici all'interno della banca dati AERS (Adverse Event Reporting System). Questa banca dati contiene oltre 4 milioni di segnalazioni post-marketing di eventi avversi riportati alla FDA, sia direttamente che attraverso le aziende farmaceutiche. La metodologia di data mining adottata dalla FDA applica l'algoritmo empirico Bayesiano MGPS (multi-item gamma Poisson shrinker).

Tutti i casi di SLA riportati in associazione a statine nella banca dati AERS sono stati revisionati da due neurologi della FDA. La FDA ha richiesto alle ditte produttrici di lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina e rosuvastatina, di fornire tutti i casi di SLA diagnosticati durante gli RCT di durata =6 mesi. La ricerca è stata effettuata per il periodo compreso tra la data di immissione in commercio di ciascuna statina ed il 31 dicembre 2006.

L'analisi MGPS ha mostrato che l'associazione tra SLA e statine risulta 1,6-8,5 volte più frequente di quanto atteso per altri farmaci ed eventi avversi presenti nel database AERS.
In particolare, atorvastatina, simvastatina e cerivastatina hanno mostrato i livelli di associazione più elevati. Nel 2006 l'AERS ha ricevuto 155.126 report di eventi avversi associati ad uso di statine, dei quali 109 menzionavano SLA, oppure morbo di Lou Gehrig o patologia dei motoneuroni. Sono state escluse 18 schede in quanto la diagnosi di SLA non era confermata oppure era giustificabile da altre patologie (es. paraparesi spastica familiare, neuropatia assonale acuta paraneoplastica, malattia di Charcot-Marie-Tooth).
Complessivamente sono stati quindi individuati 91 report di SLA associati a statine. Delle 91 segnalazioni, 57 erano di provenienza statunitense e 32 di queste fornivano informazioni sul dosaggio, seppur non sufficienti per determinare l'esistenza di una correlazione significativa dell'evento con la dose. Un totale di 54 segnalazioni descriveva i sintomi iniziali della SLA, rappresentati nella maggior parte dei casi da debolezza muscolare (n=30), seguita da sintomi bulbari come disturbi dell'eloquio o difficoltà della deglutizione (n=13). Nei casi descritti, l'evento non migliorava alla sospensione delle statine.

Sono stati analizzati 41 RCT di durata compresa tra 6 mesi e 5 anni che includevano complessivamente 64602 pazienti randomizzati a statine, per un totale di esposizione di 212.775 anni-persona (durata media di trattamento pari a 3.3 anni). L'esposizione al placebo effettuata su 56362 pazienti corrispondeva a 200.078 anni-persona (durata media di trattamento pari a 3.5 anni). Dai dati provenienti dagli RCT sono stati registrati un totale di 19 casi di SLA, di cui 9 riportati nei soggetti trattati con statine e 10 in quelli in terapia con placebo.

Le limitazioni delle banche dati di segnalazione spontanea di reazioni avverse da farmaco sono ben note e si riferiscono in modo particolare alla mancanza di randomizzazione e di gruppi controllo formali, alla troppo ampia variabilità della qualità e quantità delle informazioni incluse nei report, all'influenza dei reporting bias. I dati provenienti dagli RCT non presentano le suddette limitazioni ma, in genere, sono di durata troppo breve e non sono disegnati ad hoc per la valutazione della comparsa di SLA, il follow-up non supera i 30 giorni ed i pazienti inclusi nello studio sono tolleranti alle statine, riducendo così la possibilità di comparsa di eventi avversi gravi. Il tasso di mortalità per SLA negli Stati Uniti non ha subito incrementi dopo l'introduzione in commercio della prima statina avvenuta nel 1987.

A fronte dell'osservazione di un segnale, derivato dall'applicazione di tecniche di data mining alla banca dati AERS della FDA, relativo all'associazione tra SLA ed uso di statine, l'analisi retrospettiva di 41 RCT non

conferma un aumento dell’incidenza di SLA nei soggetti trattati con statine rispetto al placebo.
Sebbene non si possa trascurare la possibilità che le statine provochino l’esacerbazione della debolezza muscolare tipica della SLA, le evidenze ottenute non sembrano supportare l’ipotesi che il trattamento con statine possa causare questo disturbo neurodegenerativo. Considerata la gravità della SLA e l’ampio utilizzo delle statine, sarebbero necessari ulteriori studi per valutare l’esistenza di questa associazione.

DottoressaPaolaCutroneo

Riferimentobibliografico

Colman E et al. An evaluation of a data mining signal for amyotrophic lateral sclerosis and statins detected in FDA's spontaneous adverse event reporting system. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008; 29. DOI 10.1002/pds.1643.

AlessandraRusso

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