Efficacia-sicurezza delle preparazioni premiscelate degli analoghi dell'insulina

Data 14 luglio 2009
Categoria metabolismo

Preparazioni premiscelate di analoghi dell'insulina determinano un controllo glicemico simile a quello ottenuto con formulazioni premiscelate di insulina umana.

Secondo il National Health Interview Survey, il 28% dei pazienti con diabete di tipo 2 riceve un trattamento a base di insulina, o in monoterapia (16%) o in associazione a ipoglicemizzanti orali (12%) (National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2005. Atlanta: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention). Le formulazioni premiscelate degli analoghi dell'insulina sono costituite da una miscela di analoghi dell'insulina ad azione rapida e forme protaminate ad azione intermedia. Le preparazioni premiscelate di analoghi dell'insulina possono rappresentare un'alternativa migliore rispetto a quelle premiscelate di insulina umana per ottenere un miglior controllo della glicemia, attraverso un minor numero di dosi giornaliere ed una maggiore flessibilità di somministrazione (da 15 minuti prima dei pasti a immediatamente dopo). L'Agency for Healthcare Research and Quality ha commissionato una revisione sistematica degli studi pubblicati in merito alla valutazione dell'efficacia comparativa e della sicurezza di tutte le formulazioni premiscelate degli analoghi dell'insulina autorizzate negli Stati Uniti.

Gli autori di questa revisione hanno condotto una ricerca bibliografica sulle banche dati MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials e CINAHL, dall'approvazione in USA fino al Febbraio 2008. Sono stati esaminati inoltre i riferimenti bibliografici degli articoli inclusi nella revisione, i recenti fascicoli di 13 riviste mediche, i siti web della FDA e dell'EMEA e dei registri pubblici sugli studi in corso, tutti i dati non pubblicati provenienti dalle aziende produttrici.

Sono stati inclusi RCT, clinical trial controllati e studi osservazionali con gruppi di controllo nei quali le formulazioni premiscelate degli analoghi delle insuline erano confrontate a farmaci per il diabete di tipo 2 in pazienti adulti e in cui erano valutati esiti clinici (come la mortalità), esiti intermedi (come i livelli di HbA1c) ed eventi avversi (ipoglicemia). Gli studi crossover sono stati utilizzati soltanto per la valutazione degli outcome intermedi e degli eventi avversi. È stata condotta una metanalisi quando i dati erano sufficienti (=2 studi).

Sono stati considerati eleggibili 45 studi che riportavano almeno 1 degli esiti intermedi o gli eventi avversi. Tutti gli studi tranne 2 erano RCT; tra gli RCT 23 erano a gruppi paralleli e 20 in cross-over; la durata media del follow-up era di 16 settimane. In totale, la revisione ha incluso 14.603 pazienti, prevalentemente di sesso maschile (52%) con un'età mediana di 59 anni.

Formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina vs analoghi insulinici long-acting
Rispetto agli analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione, le preparazioni premiscelate di analoghi dell'insulina sono state meno efficaci nel ridurre la glicemia a digiuno (differenza 0,7 mmol/L; 95% CI 0,3-1,0 mmol/L) ma più efficaci nel ridurre la glicemia post-prandiale (differenza -1,5 mmol/L; da -1,9 a -1,2 mmol/L) e i livelli di HbA1c (differenza -0,39%; da -0,50% a -0,28%). Le formulazioni premiscelate rispetto alle long-acting sono state associate ad una maggiore incidenza di ipoglicemia (OR 2,0; 1,3-3.0) e di aumento di peso (differenza 2 kg; 1,6-3,4 kg).

Formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina vs premiscelate di insulina umana
Le formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina hanno mostrato, rispetto alle preparazioni premiscelate di insulina umana, un'efficacia minore, sebbene non statisticamente significativa, nella riduzione della glicemia a digiuno, effetti sovrapponibili in termini di diminuzione dei livelli di HbA1c e di rischio di ipoglicemia, ma maggiore efficacia nel ridurre l'iperglicemia post-prandiale (differenza -1,1 mmol/L; da -1,4 a -0,7 mmol/L).

Formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina vs altri regimi insulinici
Non è stato possibile giungere ad alcuna conclusione in merito a confronti tra formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina rispetto a insuline ad azione rapida, combinazioni insulina rapida/long-acting, insuline ad azione intermedia, combinazioni insulina rapida/intermedia a causa della frammentarietà dei dati a disposizione.

Formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina vs altri agenti ipoglicemizzanti non insulinici
Rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti non insulinici, le formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina sono risultate più efficaci nel diminuire sia la glicemia a digiuno (differenza -1,1 mmol/L; da -1,7 a -0,6 mmol/L) sia postprandiale (differenza -2,1mmol/L; da -3,4 a -0,8 mmol/L) e i livelli di HbA1c (differenza -0,49%; da -0,86% a -0,12%) ma hanno determinato un'incidenza maggiore di ipoglicemia.

Formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina vs altri farmaci ipoglicemizzanti: esiti clinici
Solo 16 RCT hanno valutato gli esiti clinici: 11 studi a gruppi paralleli e 5 in crossover. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra le preparazioni premiscelate di analoghi dell'insulina e altri agenti ipoglicemizzanti in termini di mortalità da tutte le cause, mortalità cardiovascolare e la combinazione degli eventi di morbidità cardiovascolare e mortalità da tutte le cause. Quando tutti questi eventi sono stati considerati insieme, gli OR aggregati hanno suggerito un certo aumento del rischio con gli analoghi dell'insulina tuttavia, tali stime si riferivano a un

basso numero di eventi in termini assoluti verificatesi solo in alcuni studi nei quali gli end point primari non erano costituiti da esiti clinici.

Nessuna evidenza o dati insufficienti sono stati rilevati per gli esiti microvascolari.

Gli autori mettono in evidenza che l'obiettivo principale del trattamento del diabete di tipo 2 è il miglioramento degli esiti clinici, soprattutto complicanze microvascolari e macrovascolari e la mortalità. Per questa revisione, non stati reperiti degli studi disegnati specificatamente per valutare questi esiti clinici ma i trial inclusi valutavano solo outcome intermedi (livelli di HbA1c, glicemia a digiuno e postprandiale). Per questi motivi e per la frammentarietà dei dati disponibili, la valutazione dell'efficacia comparativa tra le formulazioni premiscelate di analoghi dell'insulina e altre preparazioni insuliniche e non insuliniche non può avere un valore conclusivo. Gli outcome intermedi, sebbene non ideali, sono comunemente utilizzati nella pratica clinica per l'ottimizzazione del controllo glicemico e sono predittivi di esiti clinici.

I maggiori limiti della revisione sono legati principalmente al numero limitato dei dati ed alla loro spesso difficile estrapolazione dai trial analizzati. Inoltre, a causa dell'esclusione di pazienti con complicanze diabetiche o patologie concomitanti, da una parte, e del breve periodo di monitoraggio, dall'altra, non è possibile generalizzare i risultati di tale studio a tutti i pazienti diabetici, nè trarre conclusioni sull'efficacia a lungo termine di queste preparazioni.

Il trattamento con preparazioni premiscelate di analoghi dell'insulina determina un controllo glicemico simile a quello ottenuto con formulazioni premiscelate di insulina umana ma potrebbe indicare un controllo migliore rispetto ad altri antidiabetici (analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione e ipoglicemizzanti non insulinici). Tuttavia, non esistono evidenze chiare sugli esiti clinici. Pertanto, dato che un migliore risultato in termini di eventi intermedi non sempre corrisponde ad un altrettanto migliore risultato in termini di esiti clinici maggiori, sono necessari ampi studi comparativi a lungo termine per definire il ruolo di questi farmaci in terapia.

L'editoriale di accompagnamento alla revisione evidenzia che il maggior effetto benefico mostrato dalle preparazioni premiscelate degli analoghi dell'insulina nel ridurre i livelli di glicemia e di HbA1c, rispetto alle vecchie formulazioni, è controbilanciato dall'alto costo e dalla mancanza di evidenze sugli effetti relativi agli outcome clinici maggiori (morbidità e mortalità).
Conflitto di interesse: nessuno dichiarato. Uno degli autori dell'editoriale, ha ricevuto degli onorari dal Novo Nordisk Speakers'Bureau.

Dottoressa Carmen Ferrajolo

Riferimenti bibliografici

Qayyum R et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. Ann Intern Med 2008; 149: 549-59.

Majumdar S, Barrett E. Newer insulins in search of a Niche. Ann Intern Med. 2008; 149: 586-88.

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