

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
Facoltà di Scienze Statistiche

Corso di Laurea Specialistica in
Scienze Statistiche Demografiche e Sociali



RISCHIO DI INFARTO MIOCARDICO
ACUTO ASSOCIATO A CONSUMO DI
FARMACI:

UNO STUDIO CASO-CONTROLLO SULLA
POPOLAZIONE DELL'AULSS 12 VENEZIANA

Relatore:
Ch.mo Prof. Lorenzo SIMONATO

Laureanda: Francesca FACCHIN
Matricola 544303

ANNO ACCADEMICO 2007-2008

*Ai miei genitori,
al mio Amore Michele*

Capitolo 1

INTRODUZIONE

Grazie allo sviluppo di tecnologie hardware che consentono la gestione di dataset sempre più grandi in tempi sempre più rapidi, di pari passo con l'entrata in vigore di norme che vincolano i gestori delle strutture sanitarie all'uso di archivi elettronici di dati amministrativi e sanitari, si è prodotto un progressivo aumento della completezza e della validità amministrativa di tali database. Queste nuove opportunità strutturali hanno condotto prima all'uso intensivo di archivi monotematici e poi ad un'esplorazione delle potenzialità conoscitive dell'integrazione di archivi elettronici eterogenei in sistemi informativi strutturati, nei quali tutti gli eventi e tutti gli attributi relativi ad uno stesso soggetto, ma distribuiti in fonti informative diverse, siano univocamente riconosciuti e collegati ai dati identificativi dello stesso soggetto.

In epidemiologia, una delle prime applicazioni di queste nuove procedure informative ha riguardato la registrazione dei tumori¹, ma negli anni più recenti ci si è resi conto delle nuove opportunità che queste procedure offrono per surrogare informazioni altrimenti ottenibili solo con onerose indagini mirate.

Il gruppo di lavoro dell'Associazione Epidemiologica e della Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologica Clinica sull'utilizzo epidemiologico di archivi sanitari elettronici di popolazione ha concluso lo scorso gennaio una prima fase del proprio lavoro proponendo algoritmi originali per la stima di frequenze di numerose

liminare¹ SIMONATO L., ZAMBON P, RODELLA S, GIORDANO R, GUZZINATI S, STOCCO CF, TOGNAZZO S, WINKELMANN R. (1996). A computerised cancer registration network in the Veneto region, North-east of Italy: a pilot study. BRITISH JOURNAL OF CANCER. vol. 73, pp. 1436-1439 ISSN: 0007-0920

condizioni morbose croniche (prevalentemente non tumorali) mediante l'integrazione di archivi tematici in sistemi informativi dedicati. Questi nuovi strumenti di conoscenza rappresentano un'opportunità di sviluppo non solo per l'epidemiologia ma anche per la sanità pubblica dal momento che, con qualche cautela e ragionevole addestramento, sono utilizzabili nelle strutture periferiche del Servizio Sanitario Nazionale per l'analisi dei fenomeni locali ai fini della programmazione, valutazione e riconoscimento dei bisogni di salute.

L'importanza di tutto questo permette una maggiore agilità a chi poi va ad analizzare gli svariati quesiti epidemiologici. Purtroppo, però, chi si inoltra in questo tipo di questione deve considerare due problemi fondamentali: la privacy e la qualità dei dati.

La qualità dei dati è, dopo la fattibilità, un presupposto decisivo nel processo di integrazione di archivi elettronici. In tale ambito, considerazioni di qualità sono rivolte sia agli archivi sia alle tecniche di interconnessione. Gli attributi di qualità da considerare riguardano l'affidabilità, la completezza formale, la trasparenza e, in misura secondaria, la rilevanza e la pertinenza, dando per scontata l'accessibilità e non escludendo un criterio soggettivo quale la plausibilità. Le considerazioni conseguenti all'analisi dei predetti attributi di qualità assumono un tono specificamente rivolto ad archivi di dimensioni rilevanti, per i quali gli errori accidentali delle fasi di raccolta, codifica, registrazione e, talvolta, trasmissione hanno caratteristiche proprie, dipendenti dall'eterogeneità delle fonti e, spesso, non sono totalmente trasparenti. E' necessario, inoltre, discutere e misurare i livelli di qualità conseguenti ad operazioni di record-linkage e l'influenza che informazioni mislinked possono avere sugli indici calcolati, in termini di distorsione o di riduzione della forza di associazione.

Gli scopi per i quali si procede all'integrazione di archivi elettronici in sanità pubblica e nella ricerca epidemiologica hanno finalità simili ma specificità e criticità proprie: la gestione della sanità pubblica richiede archivi di alta completezza in riferimento alla popolazione.

L'esperienza di utilizzo di archivi integrati per stime epidemiologiche suggerisce che l'analisi di qualità deve essere svolta e circostanziata per ogni specifico obiettivo conoscitivo, poiché tali basi di dati precedono il disegno dello studio e se ne

discostano con meccanismi dipendenti dalla fonte, dal periodo temporale e dalle selezioni e integrazioni operate.²

Lo studio condotto è un'indagine epidemiologica di tipo caso-controllo di popolazione effettuata nell'AULSS 12 Veneziana.

Lo scopo del lavoro è quello di valutare il rischio del primo infarto miocardico acuto (IMA) tra gli utilizzatori di alcune tipologie di farmaci rispetto ai non utilizzatori.

Sono stati condotti simili studi in Danimarca e nel Regno Unito nel periodo 2002-2007 applicazione utilizzando un disegno epidemiologico ed analisi statistiche comparabili.

Nella fase esplorativa e durante le analisi sono state affrontate varie problematiche relative tanto alla raccolta dei dati quanto alle elaborazioni degli stessi.

Per quanto riguarda il problema relativo alla privacy nello studio non si è dovuto affrontare un particolare approccio cauto e prudenziale. Tutti i dati utilizzati sono stati elaborati e gestiti direttamente dall'AULSS 12 Veneziana.

La raccolta dei dati ha comportato delle sfide: le fonti da cui sono stati ricevuti non erano uniformi, e, prima di poter assemblare i vari database, è stato necessario un controllo al fine di evitare duplicazioni, errori, imprecisioni e distorsioni.

Questo studio è stato condotto grazie all'esistenza del Sistema Epidemiologico Integrato (SEI) presente nell'Azienda AULSS Veneziana. Grazie ad esso, infatti, è stato possibile realizzare queste analisi e concretizzare questo studio.

Il SEI è un sistema che utilizza diverse fonti informative sanitaria che sono integrazione attraverso procedure di record-linkage. Questa struttura permette di interrogare la banca dati integrata ricavando informazioni raccolte da fonti diverse, che riferendosi agli stessi pazienti permettono di ottenere un quadro più articolato delle situazioni di ricorso al sistema sanitario, accrescendo la portata informativa posseduta singolarmente dagli archivi.

² ISTISAN Congressi. Convegno: "L'integrazione di archivi elettronici per l'epidemiologia e la sanità pubblica: finalità e metodi." Istituto superiore di Sanità, Roma 17-18 maggio 2007

Nel periodo 1998-2003, i record utilizzati sono stati 11.139.058 per una popolazione annuale media di assistibili di circa 320.000 soggetti. Sono state selezionate 50 patologie o aggregazioni di patologie per le quali sono stati calcolati tassi grezzi e standardizzati di incidenza nei due sessi, nei diversi periodi di tempo, e nelle due diverse agglomerazioni urbane: Venezia insulare e storica, e Mestre. Attraverso la georeferenziazione degli assistibili è stato possibile mappare le diverse patologie secondo i 17 quartieri/ sestieri/ aree in cui è suddivisa la popolazione oppure secondo l'individuazione di aree a diversa esposizione ambientale³.

Gli archivi di cui dispone il SEI sono: un archivio che registra tutti i decessi avvenuti sul territorio dell'Azienda, sia riguardanti gli assistiti dell'AULSS che esterni; ad ogni ricovero, ordinario o in regime di day-hospital, segue l'archiviazione di una scheda di dimissione ospedaliera (SDO) contenente informazioni riguardanti le diagnosi di ammissione e dimissione, principali ed eventualmente secondarie, gli spostamenti tra reparti ospedalieri e le prestazioni erogate durante la permanenza presso la struttura. I referti di anatomia patologica costituiscono una base dati separata, contenente i dati relativi alle diagnosi istologiche, citologiche ed autoptiche sui tessuti in seguito ad interventi chirurgici, in particolar modo quelli per contrastare le neoplasie. Le prescrizioni farmaceutiche sono materialmente raccolte dalle farmacie e inviate poi all'ufficio dell'Azienda Sanitaria preposto alla loro registrazione. Di recente anche le visite specialistiche vengono registrate, esiste infine un archivio delle esenzioni ticket, alle quali hanno diritto malati di patologie croniche il cui trattamento richiede il ricorso frequente a farmaci essenziali molto costosi.

I dati così raccolti si riferiscono, nominalmente o attraverso un codice personale, all'assistito che ha usufruito del servizio sanitario; le variabili registrate sono piuttosto numerose, di carattere sia anagrafico che diagnostico-sanitario.

Ogni record in questi archivi è riferito al paziente al quale è stato erogato il servizio e l'informazione relativa alla tipologia di assistenza è codificata secondo classificazioni specifiche. Così, la causa del decesso nei certificati di morte e la

³ Abstract riferito al convegno AIE del maggio 2007 (nota 2)

diagnosi all'ammissione e alla dimissione nelle SDO sono codificate secondo la Classificazione internazionale delle malattie, traumatismi e cause di morte (ICD), redatta e periodicamente rivista dall'Organizzazione mondiale della Sanità⁴; i farmaci vengono registrati con codifica ATC; i referti di anatomia patologica sono codificati secondo il criterio SNOMED⁵. Infine, l'archivio che contiene tutte le informazioni anagrafiche, nonché il codice personale, degli assistiti dell'Azienda è l'Anagrafe Sanitaria, elenco aggiornato degli individui che costituiscono la popolazione alla quale sono rivolti i servizi erogati dall'AULSS.

La ricchezza delle informazioni contenute nei diversi archivi e la riferibilità al singolo assistito dei dati raccolti sono le caratteristiche essenziali sulle quali si basa il Sistema Epidemiologico Integrato.

Il presupposto fondamentale è che i dati disponibili si possano utilizzare per scopi diversi da quelli per i quali vengono raccolti: gli archivi amministrativi si presentano in questa luce come preziose e irrinunciabili fonti informative alle quali l'epidemiologia può attingere.

I diversi archivi sono stati attivati in tempi differenti: i primi dati dei referti di anatomia patologica risalgono al 1981, mentre l'archivio delle SDO al 1982; l'archivio dei certificati di morte (CM) e l'Anagrafe Sanitaria contengono i dati completi per tutti gli assistiti dal 1994; le prescrizioni farmaceutiche sono disponibili dal 1998.

La banca dati del SEI è stata costituita nel 2002 per rispondere all'esigenza di supporto empirico alla programmazione sanitaria e per sfruttare la disponibilità informativa per finalità epidemiologiche; essa assolve diverse funzioni:

- descrizione della struttura e delle dinamiche che interessano la popolazione degli assistiti e le malattie nel tempo;
- supporto all'attività decisionale dell'Azienda nell'ambito della sanità pubblica;

⁴ Cfr. Bibliografia: ISTAT, Revisione 1975. Sta ora avvenendo il passaggio dalla IX alla X versione della Classificazione ICD

⁵ Systemised Nomenclature of Medicine

- sorveglianza delle dinamiche correlate a fattori ambientali e professionali, attraverso il confronto e l'interazione con dati forniti da altri Enti (Comune, ARPAV, ecc.);
- attività di epidemiologia analitica attraverso l'individuazione della casistica per approntare studi eziologici di follow-up.

L'intera popolazione veneziana costituisce così una coorte che può essere seguita nel tempo e sulla quale si possono condurre molteplici studi epidemiologici, senza dover progettare indagini campionarie ad hoc per ricavare informazioni.

Il SEI può dunque essere qualificato come un sistema epidemiologico di sorveglianza sulla popolazione veneziana; l'attività di monitoraggio non è altresì limitata ad un periodo temporale, ma grazie alla sistematicità dell'integrazione degli archivi può essere agevolmente condotta senza soluzione di continuità, poiché l'aggiornamento di ogni singolo archivio comporta automaticamente l'aggiornamento dell'intera banca dati.

Mediante il SEI viene svolta un'attività ordinaria di produzione di dati descrittivi sugli assistiti dell'AULSS 12: nel 2005 è stato pubblicato il 1° Rapporto sullo stato di salute della popolazione veneziana⁶ con dati del periodo 1998-2003, contenente più di 4000 stime di incidenza di una selezione di 50 patologie definite secondo la classificazione ICD-IX, distinte per i due sessi, i 5 anni di stima e le 2 aree geografiche, per confrontare il centro storico di Venezia con Mestre, zona di terraferma.

Essendo possibile ottenere il dato relativo all'indirizzo di residenza di ogni assistito dagli archivi comunali, utilizzando il software GIS⁷ è inoltre possibile la georeferenziazione della banca dati: in questo modo si possono condurre interessanti studi ambientali e realizzare mappe del territorio come supporto ad indagini eziologiche localizzando i casi della malattia di interesse⁸.

⁶ Cfr. Bibliografia: Lafisca S. et al., 2005

⁷ Sistemi Informativi Territoriali

Molti studi sono stati attuabili grazie allo sfruttamento del SEI, che è stato uno strumento fondamentale, a seconda dello studio, nella definizione della casistica, nel conteggio dei malati e nella georeferenziazione dei casi.

⁸ “Valutazione critica di un sistema epidemiologico integrato potenzialità e limiti dell’utilizzo integrato di archivi elettronici di popolazione per il monitoraggio della frequenza delle malattie”, Alice Vinello Tesi di laurea Anno Accademico 2006-2007

Capitolo 2

BACKGROUND

2.1 LA MALATTIA

Le malattie cardiovascolari rappresentano una delle più diffuse cause di morbosità e mortalità dei paesi sviluppati. La conoscenza della frequenza delle varie forme morbose che fanno capo a tale raggruppamento nosologico, tra le quali riveste un ruolo di primaria importanza l'infarto miocardio acuto (IMA), è importante sia per valutare lo stato di salute di una popolazione che per fornire indicazioni per la programmazione sanitaria.

L'infarto è una patologia molto diffusa e lo sarà ancor di più in rapporto all'allungamento della vita media della popolazione.

L'infarto acuto del miocardio è definito come necrosi del tessuto muscolare cardiaco in seguito ad occlusione di una coronaria, a spasmi coronarici o a squilibri

metabolici prolungati. I fattori responsabili dell'evoluzione di una placca dalla forma stabile a quella instabile (la cosiddetta placca attiva) non sono ad oggi spiegati appieno. Tuttavia alcuni meccanismi coinvolti nella forza di scorrimento del sangue, nell'infiammazione e nell'autoimmunità sono stati ipotizzati quali possibili fattori patogenetici. I cambiamenti osservati⁹ nell'incidenza della malattia coronarica, nelle diverse popolazioni, sono da riferire solo in parte alla modifica dei fattori di rischio classici (soprattutto diminuzione della pressione arteriosa e del fumo).

L'infarto miocardico si manifesta più frequentemente al suo esordio con un violento dolore, descritto come oppressivo, a morsa e riferito al centro del torace, spesso irradiato al collo, alle braccia talora anche al dorso interscapolare. Il dolore può durare anche parecchio e causa nel paziente uno stato di agitazione. Il 10% circa dei pazienti non riferisce dolore, soprattutto anziani e diabetici. È questa la fase acuta, durante la quale è più alta la mortalità per le numerose e gravi complicanze che possono insorgere: shock cardiogeno, fibrillazione ventricolare o arresto cardiaco, gravi aritmie, blocchi atrio-ventricolari, insufficienza cardiaca. La fase acuta dell'infarto miocardico può assumere questi diversi quadri clinici che ne condizionano l'evoluzione e la prognosi per la loro alta pericolosità.¹⁰

Nei paesi sviluppati e in via di sviluppo l'infarto miocardico acuto costituisce una delle cause di morte più frequenti. Nel 1990 la malattia ischemica cardiaca ha costituito la principale causa di morte nel mondo intero ed è stata responsabile di 6,3 milioni di decessi. L'incidenza, corretta per l'età, varia da nazione a nazione e all'interno di ciascun paese. L'incidenza degli eventi aumenta con l'età in entrambi i sessi ed è più alta negli uomini rispetto alle donne; per ciascuna fascia d'età, l'incidenza è maggiore nella popolazione povera rispetto a quella benestante. Nei paesi occidentali si è osservato un calo negli ultimi 20 anni nella mortalità per infarto miocardico. In Italia si verificano circa 150.000 casi d'infarto miocardico acuto all'anno, di cui 50.000 muoiono (81 morti/100.000 soggetti, dati relativi al 1986-1987¹¹); altri dati si basano sui DRG del 1998 e fissano attorno a 75.000 il

⁹ www.cuore.iss.it

¹⁰ Lab Tests Online: la biblioteca dei test clinici on line (www.labtestsonline.it)

numero di infarti miocardici acuti in Italia. Nel nostro paese più della metà dei morti per infarto muoiono prima di raggiungere l'ospedale. Per il gruppo di pazienti che raggiunge l'ospedale in vita, è ormai accertato che la terapia trombolitica è in grado di determinare un miglioramento della funzione sistolica del ventricolo sinistro e una riduzione della mortalità a 35 giorni del 21% negli IMA che corrisponde ad un salvataggio di 21 vite per 1000 pazienti trattati.

Nonostante i miglioramenti degli ultimi anni, l'infarto acuto del miocardio rimane comunque la principale causa di morte della popolazione adulta dei paesi occidentali con circa il 30% di decessi, la metà dei quali prima dell'ospedalizzazione. Tra i pazienti ospedalizzati per infarto, la mortalità è del 7-15% durante l'ospedalizzazione e di un altro 7-15% nell'anno successivo.

I valori di mortalità più alti si registrano nell'Italia del Nord, quelli più bassi nell'Italia del Centro e del Sud, con una differenza che era molto elevata agli inizi degli anni Settanta, ma è andata riducendosi gradualmente, fino a minimizzarsi all'inizio degli anni Novanta.

Nel 1994 l'Istat ha effettuato una indagine particolareggiata sulle condizioni di salute della popolazione, valutando anche la diffusione delle malattie cardiovascolari (ipertensione arteriosa, infarto del miocardio, angina pectoris, ecc.). Le percentuali più elevate di persone con infarto del miocardio si hanno in Friuli-Venezia Giulia, Liguria ed Umbria (tutte con 2,1%). La percentuale più bassa, invece, spetta alla Puglia (con 0,7%). Per quanto riguarda l'angina pectoris, la percentuale più elevata è stata registrata nelle Marche (1,8%), quella minima a Trento, in Campania e in Basilicata (0,6%). Per tutti gli altri disturbi cardiaci, la percentuale più alta si trova in Umbria (5,0%) e quella più bassa in Puglia (2,5%)¹².

Nella pagina seguente sono riportati due grafici¹³ che illustrano il trend del tasso di mortalità per IMA negli uomini e nelle donne dal 1980 al 2007 nelle diverse aree geografiche del Paese: Nord Est (Trentino Alto Adige, Friuli Venezia Giulia, Veneto,

¹¹ "Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari", Tavani A e La Vecchia C. Caleidoscopio 1992.

¹² Fonte ISTAT, 1994

¹³ Fonte www.cuore.iss.it

Emilia Romagna), Nord Ovest (Val d'Aosta, Piemonte, Liguria, Lombardia), Centro (Toscana, Umbria, Marche, Lazio), Sud e Isole (Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia, Sardegna). I tassi di mortalità sono elaborati per la fascia di età 35-74 anni e sono standardizzati con metodo diretto utilizzando la popolazione europea standard per consentire il confronto tra le diverse aree geografiche e fra i generi. I dati di origine provengono dalla banca dati sulla mortalità in Italia dell'Ufficio di Statistica dell'Istituto Superiore di Sanità. Nei grafici, i tassi di mortalità sono presentati utilizzando una scala da 0 a 200 per 100.000 per gli uomini e una scala da 0 a 50 per 100.000 per le donne.

Come si nota c'è stata una lenta e graduale diminuzione della mortalità per questa patologia, per entrambi i sessi. Inoltre, la differenza fra Nord e Centro-Sud, che era evidente negli anni '80, si è ridotta soprattutto tra gli uomini.

Uomini: mortalità per 100.000 per infarto miocardico acuto (codice ICD-9 410) per area geografica, uomini 35-74 anni (dati standardizzati con la popolazione europea)

Donne: mortalità per 100.000 per infarto miocardico acuto (codice ICD-9 410) per area geografica, donne 35-74 anni (dati standardizzati con la popolazione europea)

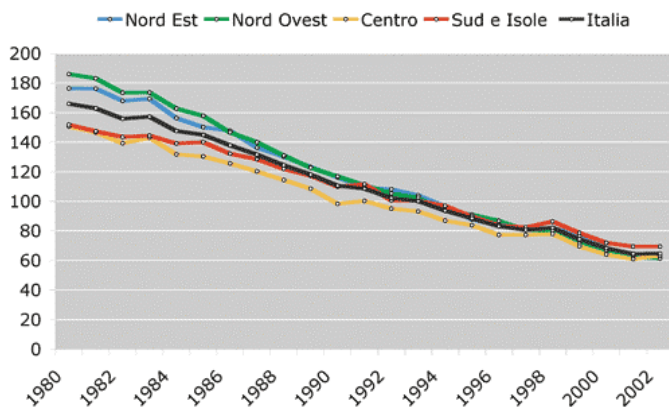


Grafico 1

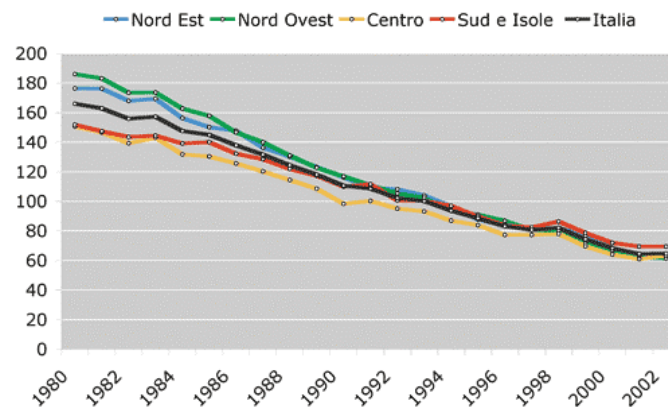


Grafico 2

2.2 I RISCHI DI IMA PER ALCUNE CATEGORIE DI FARMACI

Per individuare i possibili farmaci associati al rischio di infarto miocardico acuto è stata effettuata una ricerca bibliografica su pubmed¹⁴, per cercare accuratamente gli articoli che facessero riferimento a studi sul rischio farmacologico di infarto miocardico acuto concentrandoci sugli studi che avessero utilizzato un disegno caso-controllo.

Per fare questo sono state utilizzate le seguenti chiavi:

- “myocardial infarction risk”;
- “drugs”;
- “case-control study”.

A causa della vastità dell’argomento, la ricerca ha prodotto moltissimi documenti che, dopo un’attenta lettura ed un minuzioso screening sono stati selezionati in base ai parametri di interesse. Attraverso l’esperienza esistente sono stati selezionati alcuni possibili farmaci collegati al rischio di IMA e i possibili fattori confondenti dello studio.

Sono stati perciò considerati significativi sette studi effettuati nel periodo 2002-2007 che avevano utilizzato procedure di record linkage tra archivi sanitari per selezionare casi di infarto e indagare alcuni rischi farmacologici. Si tratta di ricerche molto recenti e proprio per questo più attendibili.

Nella tabella 1 che segue sono presentati i 7 lavori specificando il tipo di rischio indagato, il titolo dell’articolo, l’autore, l’anno di pubblicazione e la nazione nella quale è stato portato a compimento lo studio stesso per rendere facilmente reperibile l’originale.

¹⁴ www.pubmed.com

Tabella 1: Articoli

RISCHIO	TITOLO	AUTORE	ANNO	NAZIONE
Antibiotici	Antibiotics and Risk of First-Time Hospitalization for Myocardial Infarction: A Population-Based case-control Study	Taco B.M. Monster, Soren P. Johnsen, Mette L. Olsen,1 Lars Ostergaard, Soren Friis, Joseph K. McLaughlin, e Henrik T. Sorensen	2005	Danimarca
Antidepressivi	Antidepressants and Risk of First-Time Hospitalization for Myocardial Infarction: A Population-Based case-control Study	Taco B. M. Monster, PhD, Soren P. Johnsen, MD, Mette L. Olsen, MSc, Joseph K. McLaughlin, PhD, Henrik T. Sorensen, DMSc	2004	Danimarca
Antipsicotici	Antipsychotics and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study	S. Nakagawa , L. Pedersen, M. L. Olsen, P. B. Mortensen, H. T. Sorensen e S. P. Johnsen	2006	Danimarca
Antidiabetici	Risk and Short-Term Prognosis of Myocardial Infarction Among Users of Antidiabetic Drugs	S.P. Johnsen, T.B.M. Monster, M.L. Olsen, H. Thisted, J.K. McLaughlin, H.T. Sorensen, H.H. Lervang, e J. Rungby	2006	Danimarca
Antiinfiammatori	Nonaspirin Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Hospitalization for Intracerebral Hemorrhage A Population-Based Case-Control Study	Soren P. Johnsen, MD; Lars Pedersen, MSc; Soren Friis, MD; William J. Blot, PhD; Joseph K. McLaughlin, PhD; Jorgen H. Olsen, DMSc; Henrik T. Sorensen, DMSc	2003	Danimarca
Antiinfiammatori	Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of first-time acute myocardial infarction	Raymond G. Schlienger, Hershel Jick e Christoph R. Meier	2002	Regno Unito
Antiinfiammatori	Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis	Julia Hippisley-Cox e Carol Coupland	2007	Regno Unito

Nel prossimo paragrafo (2.3) sarà analizzato nel dettaglio ogni singolo farmaco considerato per avere un'idea generale sia sulle caratteristiche che sui risultati che sono emersi dagli studi sopra menzionati. In particolar modo mi soffermerò ad esaminare i

risultati più significativi emersi dalla letteratura in modo da poter poi comparare i risultati ottenuti dalle mie analisi con quelli già pubblicati in precedenza.

2.3 I FARMACI INDAGATI

Sono state prese in considerazione cinque categorie farmacologiche per valutare l'associazione con il rischio d'infarto miocardico acuto. Queste cinque categorie sono state selezionate grazie agli studi precedentemente elencati.

2.3.1 Gli antibiotici

Originariamente si definiva antibiotico una sostanza di origine naturale prodotta da un microrganismo, capace di ucciderne un altro. Il significato della parola, dal greco, è "contro la vita". Il termine nell'uso comune attuale indica un farmaco, di origine naturale o di sintesi, in grado di rallentare o fermare la proliferazione dei microrganismi. Si distinguono pertanto in batteriostatici (che bloccano la riproduzione del batterio, impedendone la scissione) e battericidi (che uccidono il microrganismo).

Poiché gli antibiotici non agiscono su una sola struttura batterica, si distinguono a seconda che agiscano: attaccando la parete cellulare batterica, attaccando la membrana citoplasmatica del batterio, interferendo con la sintesi degli acidi nucleici, interferendo con la sintesi proteica e interferendo col metabolismo energetico.

Lo studio *“Antibiotics and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study”* (Taco B., 2005) si propone di valutare l'associazione tra infarto e antibiotici.

Si rileva che l'infezione ha un ruolo importante nella nascita dell'arteriosclerosi; studi precedenti ed osservazioni hanno evidenziato che il processo infiammatorio è indotto da infezione cronica compatibile con la polmonite ma anche con l'*helicobacter*, citomegalovirus e l'herpes.

Alcuni antibiotici in particolare tetracicline, macrolidi, e chinolonici, sembrano possedere un'azione antinfiammatoria mediante la quale sarebbero in grado di

ridurre il rischio di malattie cardiovascolari attraverso il contenimento del processo infiammatorio arteriosclerotico.

Se esiste una relazione tra la polmonite e l'infarto miocardio acuto, ci si potrebbe aspettare che i soggetti trattati con questi antibiotici mostrino un rischio più basso di IMA. Molte tesi ipotizzano, infatti, che questi farmaci possano avere effetti protettivi sul rischio di malattie coronariche.

I risultati delle analisi hanno evidenziato un rischio d'infarto significativamente più alto nei 30 giorni precedenti l'infarto tra i soggetti che assumono penicillina, macrolidi, chinolonici e i soggetti che ne assumono più di uno.

Tra uomini e donne non si evidenziano rischi particolarmente diversi e statisticamente significativi. Il rischio di IMA è invece indipendente dal numero di prescrizioni farmaceutiche antibiotiche.

In conclusione lo studio evidenzia che l'uso di antibiotici non supporta la teoria che il rischio di IMA si riduce assumendo tali farmaci.

2.3.2 Gli antidepressivi

Gli antidepressivi sono efficaci nel trattamento della depressione maggiore di grado moderato o grave, inclusa quella associata a malattie fisiche; sono efficaci anche nella distimia (depressione cronica di minore gravità). Non sono utili in genere nelle forme lievi di depressione acuta, ma si può tentare un ciclo di trattamento nei casi refrattari agli approcci psicologici. Le classi principali sono i triciclici e gli antidepressivi correlati, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori delle monoaminossidasi (MAO). Vi sono poi altri antidepressivi che non rientrano in queste classi. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina denominati brevemente SSRI sono molti: (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina inibiscono selettivamente la ricaptazione della serotonina). Vengono tutti utilizzati per il trattamento della depressione, in particolare gli SSRI non producono effetti sedativi e antimuscarinici. Vi sono poi altri specifici farmaci antidepressivi.

Un particolare tipo di antidepressivi denominati inibitori selettivi della serotonina sembra abbassino il rischio di infarto.

Nello studio: *“Antidepressants and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study”* (Taco B., 2004) si propone di verificare un’associazione tra IMA e assunzione di antidepressivi.

I pazienti con alle spalle uno storico di malattie cardiovascolari risultano essere a più basso rischio di infarto se risultano utilizzatori di inibitori selettivi della monoamino-recaptazione.

I soggetti che invece assumono inibitori non selettivi della monoamino-recaptazione ed anche altri tipi di antidepressivi hanno un rischio di IMA più basso rispetto a chi non ne fa uso.

Non vengono evidenziate associazione tra le persone che non hanno uno storico di malattie cardiovascolari.

In sostanza l’uso di antidepressivi può essere associato ad un abbassamento del rischio di infarto miocardio acuto nei soggetti con alle spalle problemi cardiovascolari anche se risulta incerta la differenza tra le diverse classi di antidepressivi.

2.3.3 Gli antipsicotici

I farmaci antipsicotici mitigano i sintomi psicotici floridi come il disturbo del pensiero, le allucinazioni e i deliri e prevengono le ricadute. Sebbene, di solito, siano meno efficaci nei pazienti apatici ritirati, talvolta hanno un'azione attivante. Per esempio, l'aloiperidolo può riportare a una attività normale e far recuperare un comportamento sociale a un paziente con schizofrenia che ha avuto una crisi acuta e che era in precedenza rinchiuso in se stesso o anche mutacico e acinetico. I pazienti affetti da schizofrenia acuta, in genere, rispondono meglio di coloro che presentano sintomi cronici. Il trattamento a lungo termine di un paziente con una diagnosi di schizofrenia può essere necessario anche dopo il primo episodio per evitare che la malattia divenga cronica. Si ritiene che gli antipsicotici agiscano interferendo con la trasmissione dopaminergica cerebrale, bloccando i recettori D2 della dopamina. Ciò può innescare gli effetti extrapiramidali e può indurre iperprolattinemia. I farmaci antipsicotici possono anche influenzare i recettori colinergici, alfa adrenergici, istaminergici e serotoninergici.

I farmaci antipsicotici sono conosciuti anche come «neurolettici» e, in modo improprio, come “tranquillanti maggiori”. Di solito tranquillizzano senza alterare la coscienza e senza causare eccitamento, ma non devono essere considerati alla stregua di tranquillanti. Per malattie come la schizofrenia quest'ultimo effetto è di secondaria importanza. Nel breve termine, essi sono impiegati per calmare i pazienti qualsiasi sia la psicopatologia che ha scatenato la crisi e che può essere la schizofrenia, un danno cerebrale, la mania, un delirium su base tossica o una depressione agitata. I farmaci antipsicotici sono impiegati per alleviare l'ansia grave ma anche in questo caso dovrebbe trattarsi di una misura a breve termine.

Lo studio: *“Antipsychotics and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study”* (S. Nakagawa 2006) indaga l'associazione tra infarto e antipsicotici.

In letteratura si evidenzia che le malattie cardiovascolari potrebbero essere collegate all'uso di antipsicotici. I pazienti affetti da schizofrenia hanno la vita più breve del 20% rispetto alla popolazione in generale. Questo può essere spiegato

dal fatto che proprio tra queste persone c'è un'alta percentuale di fumatori e obesi, la maggior parte di esse segue una dieta malsana e non effettua attività fisica.

L'ipotesi che l'utilizzo di antipsicotici, in particolare quelli atipici, faccia aumentare il rischio non è supportata.

2.3.4 Gli antidiabetici

Il diabete mellito insorge per un deficit di insulina o per resistenza alla sua azione. Viene diagnosticato con la misurazione della glicemia, indipendentemente dai pasti (oppure attraverso il carico orario di glucosio).

L'insulina, un ormone polipeptidico dalla struttura complessa, gioca un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo dei carboidrati, dei grassi e delle proteine. La sequenza aminoacidica dell'insulina è diversa qualora si considerino l'insulina animale, quella umana e alcuni analoghi dell'insulina umana.

Ipoglicemizzanti orali vengono usati da pazienti non insulino dipendenti. Dovrebbero essere prescritti solo nel caso in cui i pazienti non rispondano in modo adeguato ad un periodo di almeno 3 mesi di dieta, caratterizzata da ridotta assunzione di carboidrati e da una restrizione delle calorie totali giornaliere, oltre che ad un aumento dell'attività fisica. Essi dovrebbero essere utilizzati per migliorare l'efficacia della dieta e dell'esercizio fisico, e non in loro sostituzione. Nei pazienti che non sono controllati in modo adeguato dalla dieta o dagli ipoglicemizzanti orali, l'insulina può essere aggiunta al trattamento preesistente oppure può sostituire in modo completo la terapia orale.

Lo studio: *“Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs”* (S.P. Johnsen, 2006) indaga il rischio di IMA associato all'utilizzo di farmaci antidiabetici.

I vecchi farmaci sulfonamidi sono stati segnalati per la possibilità di creare dei problemi cardiovascolari. I ricercatori hanno esaminato l'associazione tra gli utilizzatori dei sulfonamidi ed altri antidiabetici per calcolare il rischio di infarto nella popolazione caso-controllo.

Il rischio appare più alto tra chi utilizza i vecchi sulfonamidi (2.07, IC 95% 1.81-2.37) rispetto a chi usa il nuovo farmaco sulfonamidico (1.36, IC 95% 1.01-1.84).

Il rischio per i soggetti che assumono sulfonamidi orali (1.38, IC 95% 0.90-2.11), insuline (2.56, IC 95% 2.16-3.03) e pazienti affetti da diabete ma che non conducono alcuna terapia farmacologica (3.5, IC 95% 2.92-4.22) è molto elevato.

I pazienti che hanno dei problemi di diabete devono tenere sotto controllo la loro situazione e cercare in qualche modo di curarsi con dei farmaci specifici. Chi utilizza più di un farmaco antidiabetico non ha un rischio superiore agli altri.

Le persone che usano i vecchi sulfonamidi hanno un rischio più alto di IMA. Allo stesso tempo, però, chi non fa uso di sulfonamidi ha lo stesso rischio di chi utilizza il nuovo farmaco; questo è rassicurante da una parte perché attraverso la creazione del nuovo farmaco si è riusciti a limitare il rischio, ma stimolante dall'altra in quanto per avere maggior certezza in questo campo si dovranno analizzare con molta accuratezza gli effetti di tutti i farmaci antidiabetici.

2.3.5 Gli antinfiammatori non steroidei

Se somministrati in dose singola gli antinfiammatori non steroidei (FANS) hanno un'efficacia analgesica sovrapponibile a quella del paracetamolo, ma il paracetamolo è preferibile soprattutto nell'anziano. Nel caso di una somministrazione abituale a dose piena i FANS hanno sia un effetto analgesico duraturo sia un effetto antinfiammatorio che li rende particolarmente efficaci nella terapia del dolore cronico di tipo flogistico. Pertanto, sebbene il paracetamolo possa spesso fornire un controllo analgesico adeguato nell'artrosi, i FANS sono più indicati del paracetamolo e degli analgesici oppiacei nelle artriti infiammatorie (per esempio l'artrite reumatoide) e in alcuni casi di artrosi avanzata. Possono inoltre giovare nel caso di condizioni meno definite, come la lombalgia e le malattie dei tessuti molli.

Gli articoli sui farmaci antinfiammatori sono tre. Il primo studio, pur non trattando nello specifico il rischio di infarto, è stato in ugual modo considerato perché permette di fornire una valutazione più approfondita sugli effetti che questi farmaci

possono dare, soprattutto considerando che sono prodotti molto utilizzati, diffusi e menzionati.

Il primo articolo si intitola *"Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hospitalization for intracerebral hemorrhage a population-based case-control study"* (Soren P., 2003). In questo articolo viene esaminata l'associazione tra l'assunzione di antinfiammatori non steroidei e il rischio di emorragia cerebrale.

I soggetti che assumono questi farmaci nei 30, 60, 90 giorni precedenti la data indice hanno un rischio che oscilla tra 0.92 (IC 95% 0.70-1.21) e 1.13 (IC 95% 0.81-1.59). Quindi si evidenzia che non vi è un aumento del rischio aumentando il tempo di somministrazione; questo si verifica anche nel caso vengano condotte analisi stratificate per età, sesso e in persone con precedenti di ipertensione. I pazienti ai quali è stata prescritta la non aspirina non evidenziano un rischio maggiore.

Il secondo studio *"Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of first-time acute myocardial infarction"* (Raymond G., 2002) mostra che l'aspirina fa diminuire il rischio di manifestazioni cliniche di arterio-trombosi e questo è dovuto alle sue proprietà antinfiammatorie.

Risulta che per gli utilizzatori di antinfiammatori non steroidei tale rischio è 1.17 (IC 95% 0.99-1.37). Vi è pochissima differenza per chi ha usato il farmaco più di 30 giorni prima la data di ricovero per infarto (1.20, IC 95% 0.94-1.55). Si è anche verificato che, stratificando per sesso ed età (<65, ≥65 anni), i risultati restavano immutati.

In sostanza, chi assume antinfiammatori non steroidei e non ha avuto problemi cardiovascolari o metabolici non altera il rischio di IMA.

Il terzo ed ultimo studio riguardante questa particolare categoria farmacologica si intitola: *"Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis"* (Julia Hippisley-Cox e Carol Coupland, 2007).

Vengono analizzati due tipi di farmaci in particolar modo: l'assunzione del primo ciclo di oxygenase-2 e antinfiammatori non steroidei in pazienti esenti da malattie cardiache, pazienti che assumono o no aspirina.

Viene calcolato il rischio tra chi ha usato recentemente e chi non ha usato certi tipi di farmaco: refecoxib (1.32, IC 95% 1.09-1.61) (farmaco tra l'altro tolto dal mercato perché pericoloso), diclofenac (1.55, IC 95% 1.39-1.72), ibuprofen (1.24, IC 95% 1.11-1.39). Si intuisce un aumento del rischio tra chi usa questi farmaci; per quanto riguarda il naproxen, invece, non viene evidenziato un rischio minore.

Per una lettura più veloce viene riportata in seguito la tabella 2 che sintetizza i risultati ottenuti dagli studi analizzati in letteratura:

Tabella 2: Articoli e sintesi dei risultati

RISCHIO	TITOLO	AUTORE	ANNO	NAZIONE	RISULTATI
Antibiotici	Antibiotics and Risk of First-Time Hospitalization for Myocardial Infarction: A Population-Based case-control Study	Taco B.M. Monster, Soren P. Johnsen, Mette L. Olsen, Lars Ostergaard, Soren Friis, Joseph K. McLaughlin, e Henrik T. Sorensen	2005	Danimarca	Il rischio di IMA non si abbassa assumendo antibiotici
Antidepressivi	Antidepressants and Risk of First-Time Hospitalization for Myocardial Infarction: A Population-Based case-control Study	Taco B. M. Monster, PhD, Soren P. Johnsen, MD, Mette L. Olsen, MSc, Joseph K. McLaughlin, PhD, Henrik T. Sorensen, DMSc	2004	Danimarca	Il rischio di IMA si abbassa assumendo antidepressivi nei soggetti che hanno avuto problemi cardiovascolari
Antipsicotici	Antipsychotics and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study	S. Nakagawa , L. Pedersen, M. L. Olsen, P. B. Mortensen, H. T. Sorensen e S. P. Johnsen	2006	Danimarca	L'utilizzo di antipsicotici non fa aumentare il rischio di IMA

RISCHIO	TITOLO	AUTORE	ANNO	NAZIONE	RISULTATI
Antidiabetici	Risk and Short-Term Prognosis of Myocardial Infarction Among Users of Antidiabetic Drugs	S.P. Johnsen, T.B.M. Monster, M.L. Olsen, H. Thisted, J.K. McLaughlin, H.T. Sorensen, H.H. Lervang, e J. Rungby	2006	Danimarca	Rischi particolarmente alti. Le persone che utilizzano i vecchi farmaci hanno un rischio più alto di IMA. Un rischio maggiore per chi usa insuline
Antiinfiammatori	Nonaspirin Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Hospitalization for Intracerebral Hemorrhage A Population-Based Case-Control Study	Soren P. Johnsen, MD; Lars Pedersen, MSc; Soren Friis, MD; William J. Blot, PhD; Joseph K. McLaughlin, PhD; Jorgen H. Olsen, DMSc; Henrik T. Sorensen, DMSc	2003	Danimarca	Ai pazienti ai quali è stata prescritta la non aspirina non evidenziano un rischio maggiore di IMA
Antiinfiammatori	Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of first-time acute myocardial infarction	Raymond G. Schlienger, Hershel Jick e Christoph R. Meier	2002	Regno Unito	Chi assume antinfiammatori e non ha avuto problemi metabolici o cardiovascolari non ha rischio di IMA alterato
Antiinfiammatori	Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis	Julia Hippisley-Cox e Carol Coupland	2007	Regno Unito	Tra chi utilizza certi farmaci si evidenzia un rischio leggermente maggiore di IMA mentre per altri non si evidenzia un rischio alterato

Capitolo 3

MATERIALI E METODI

3.1 LO STUDIO CASO-CONTROLLO

Nel 1926 Lane-Claypo effettuarono il primo studio caso-controllo sul ruolo della storia riproduttiva per il tumore al seno (Lane-Claypon, 1926). Tale metodologia di studio venne utilizzata molto sporadicamente nei due decenni successivi, finché nel 1951 Cornfi dimostrò che il rapporto tra le frequenze di esposizione nei casi e nei controlli poteva essere impiegato per stimare il rischio relativo di malattia.

Ulteriore impulso fu fornito dal contributo teorico di Mantel e Haenszel (1959), in cui vennero descritti metodi per la valutazione e per il controllo del confondimento sia per quanto riguarda la pianificazione dello studio che dal punto di vista della metodologia statistica.

A partire dagli anni '60, gli studi con disegno caso-controllo si sono diffusi enormemente, sino a diventare oggi, probabilmente, gli studi epidemiologici osservazionali più utilizzati.

Lo studio caso-controllo è uno studio osservazionale nel quale, perciò, il ricercatore non assegna il soggetto ad alcuna esposizione. E' utilizzato per investigare ed ottenere, in tempi relativamente brevi ed a costi abbastanza contenuti, informazioni attendibili su fattori eziopatogenetici concernenti malattie anche rare.

Il principale obiettivo di uno studio caso-controllo è ottenere una stima valida, precisa e ragionevole di una o più ipotesi di relazione causa-effetto.

Negli studi caso-controllo sono selezionati un gruppo di individui affetti da una specifica malattia (casi) ed un gruppo di individui comparabili non affetti dalla malattia (controlli), entrambi esposti a possibili fattori di rischio, per valutare l'ipotesi che una o più di questi fattori sia la causa della condizione morbosa.

Questi studi forniscono un pratico approccio per valutare contemporaneamente diversi fattori di esposizione e permettono, inoltre, di valutare effetti di interazione e di confondimento. Un ulteriore vantaggio di questo disegno è l'efficienza dei tempi e dei costi. Possono inoltre essere applicati sia a malattie rare che comuni.

I principali limiti sono: permettono la stima della sola frequenza relativa della malattia, è possibile una bias di selezione che creerebbe una non comparabilità tra i casi ed i controlli. Il bias di selezione avviene quando i casi o i controlli sono inclusi (o esclusi) nello studio a causa di alcune caratteristiche che risultano legate all'esposizione ai fattori di rischio indagati.

La prima fase dello studio si concentra nella selezione dei casi, un gruppo di individui malati, che risulti il più possibile un'entità eziologica omogenea.

Deve inoltre essere deciso lo stato dei casi da includere nello studio: incidenti, prevalenti o deceduti (molto raramente). I casi incidenti presentano diversi vantaggi rispetto a quelli prevalenti, poiché l'inizio della malattia è più vicino nel tempo all'esposizione ai fattori di rischio investigati. Per questo motivo, un caso incidente si ricorderà meglio rispetto ad un prevalente dell'esposizione valutata. Inoltre i casi prevalenti rappresentano un sottogruppo di casi incidenti sopravvissuti abbastanza a lungo da essere inclusi nello studio, e pertanto potrebbero essere diversi dal gruppo di casi originale.

Per il reclutamento dei casi non è fondamentale che essi rappresentino un campione randomizzato di tutti quelli esistenti, è invece importante che i controlli

abbiano le stesse caratteristiche individuali dei casi, tranne che per la malattia o la condizione correlata con essa.

La selezione dei controlli è molto importante e difficile. Non esiste, infatti, un unico tipo di controlli adatto per tutti gli studi. In generale, se i casi rappresentano una popolazione, i controlli dovranno essere un campione casuale o stratificato (per età e sesso) di questa popolazione. Se i casi derivano da una fonte più ristretta, è usualmente più appropriato selezionare i controlli dalla stessa fonte. La popolazione generale è generalmente la migliore fonte per la selezione dei controlli, anche quando i casi sono reclutati in un unico ospedale (hospital-based). Vi sono però alcuni svantaggi nell'utilizzo di controlli di popolazione. Per prima cosa, il loro reclutamento è estremamente costoso e lungo, inoltre gli individui contattati sono spesso meno cooperativi e tendono a rispondere in modo più impreciso rispetto ad altri tipi di controlli. Il numero dei controlli di regola si seleziona uno per ogni caso, talvolta si selezionano anche due o più controlli come nel nostro studio. Per la scelta dei controlli si utilizza sovente la tecnica dell'appaiamento o matching. Quindi, per ogni malato, si seleziona una persona che abbia le stesse caratteristiche ritenute importanti per lo studio (età, sesso, ecc.) purché non sia malato. L'analisi statistica verte sulla ricerca di casi che in passato siano stati esposti in modo differente rispetto ai controlli ad uno o più fattori di rischio.

L'utilizzo di pazienti ospedalieri (nel caso di casi hospital-based) presenta diversi vantaggi: facile disponibilità, maggiore tempo a disposizione e cooperazione, stato mentale simile ai casi che sono anch'essi ricoverati.

L'unico serio limite è che i controlli potrebbero essere ricoverati per una condizione con un'eziologia comune a quella della malattia indagata. Per rendere minimo questo problema i controlli dovrebbero essere selezionati da pazienti ricoverati per diverse tipologie di diagnosi.

Un ulteriore vantaggio dello studio caso-controllo consiste nella rapidità con cui esso può essere effettuato se si utilizzano dati preesistenti, eventualità però piuttosto rara, a pochi anni. Tale rapidità si affianca a bassi costi derivanti o dalla disponibilità di dati preesistenti, oppure, più comunemente, dalla fonte anamnesticca dell'informazione sull'esposizione pregressa e sui possibili confondenti, rilevati in genere tramite un questionario. Tuttavia alcuni studi caso-controllo possono essere

piuttosto costosi se al questionario si aggiungono informazioni da analisi genetiche o da campioni biologici.

Lo studio caso-controllo risulta particolarmente adatto per indagare patologie rare, in cui si possono selezionare tutti i casi incidenti, nuovi casi, in un determinato territorio per l'intero periodo di osservazione (utilizzando, ad esempio, segnalazioni ospedaliere, da centri coinvolti nello studio, schede di dimissione, oppure dati di registro di patologia). In ogni caso, si applica molto bene anche allo studio di patologie frequenti, in cui però, per ragioni di costi, può essere conveniente selezionare un campione dei casi, anziché la loro totalità.

Alcuni limiti che devono essere attentamente presi in considerazione in fase sia di pianificazione dello studio che di interpretazione dei risultati. In particolare, lo studio caso-controllo non è adatto a valutare l'effetto di esposizioni rare, tale limite è presente solo se la prevalenza degli esposti è bassa nel sottogruppo dei casi. Infatti, se l'esposizione presenta un elevato rischio attribuibile (ovvero è responsabile di un'ampia proporzione di casi, come ad esempio l'esposizione ad asbesto quale fattore di rischio per il mesotelioma della pleura), lo studio caso-controllo risulta comunque efficace nel rilevare la sua associazione con la patologia.

Il limite principale dello studio caso-controllo, probabilmente, risiede nella sua suscettibilità a diversi fattori di distorsione (bias). Il primo bias da considerare è il bias di selezione, che può originare dalla scelta inadeguata dei casi o, più comunemente, dei controlli. Infatti, se questi ultimi non sono rappresentativi della popolazione generale, l'associazione eventualmente osservata nel campione potrebbe essere diversa da quella presente nella popolazione. Un altro possibile bias è rappresentato dalla differenza di informazione ottenuta dai casi rispetto ai controlli. In particolare, i casi spesso tendono ad attribuire ad avvenute esposizioni l'insorgenza della loro patologia, per cui possono ricordare meglio o più intensamente l'avvenuta esposizione (recall bias). Il bias di selezione non è caratteristico solo degli studi caso-controllo, ma può essere presente, in modo particolarmente insidioso, anche in altre indagini epidemiologiche sia sperimentali che osservazionali. Il recall bias è invece tipico degli studi caso-controllo, in quanto deriva dalla raccolta anamnestica dell'esposizione. I bias da confondimento, per le

variabili più importanti, possono essere controllati mediante appaiamento (matching). L'effetto delle variabili che non sono oggetto di appaiamento può essere controllato mediante opportuno modellamento statistico.

Nel pianificare lo studio si deve decidere se appaiare i controlli ai casi e per quali variabili. Lo scopo principale dell'appaiamento (matching) è il controllo del confondimento dei fattori per i quali si appaia. L'appaiamento può essere costoso e prolungare i tempi dello studio. Inoltre, le variabili utilizzate per l'appaiamento non potranno essere utilizzate in fase di analisi. E' opportuno perciò appaiare sempre per fattori come il sesso e l'età e controllare le altre variabili confondenti in fase di analisi (utilizzando una regressione multivariata).

Nel caso degli studi di associazione, la frequenza di differenti genotipi è raffrontata tra gli individui che presentano l'outcome di interesse (casi) ed un campione di individui che non lo presentano (controlli).

In un'analisi di associazione è inoltre importante considerare tutti i fattori che potrebbero agire come confondenti.

Per evitare bias di selezione, sia nei casi che nei controlli, occorre evitare la selezione degli individui sulla base di caratteristiche associate all'esposizione. Ad esempio, se l'esposizione causa sintomi o patologie diverse dalla malattia in esame, può però favorire una maggiore frequenza di visite mediche e controlli, che a loro volta possono portare ad un'anticipazione della diagnosi, con la rilevazione di patologie asintomatiche o silenti; ciò produce una sovrastima dell'associazione. Tale bias risulta maggiormente insidioso negli studi di follow-up, in cui tende a causare una sovrastima dei tassi osservati. Le fonti di informazione sui casi incidenti sono rappresentate da: registri di patologia, dipartimenti di patologia, schede di ricovero o dimissione ospedaliera e, più raramente, registri personali di medici di base.

Trattamento dei dati in uno studio caso-controllo

Il primo passo per l'analisi dei dati consiste nella descrizione della distribuzione tra i casi ed i controlli delle variabili incluse nello studio. L'analisi preliminare dell'associazione tra le esposizioni e la malattia deve analizzare separatamente

ciascun fattore di rischio. Per le variabili dicotomiche può essere condotta un'analisi utilizzando una tabella 2x2; per le variabili qualitative o categoriche, deve essere considerato un livello specifico come valore di riferimento ed i rischi vengono calcolati per le altre modalità rispetto a questo valore. Le variabili quantitative possono essere trasformate in categoriche, dividendo la scala di misura in più modalità, o possono essere trattate come variabili continue dopo aver postulato un opportuno modello matematico.

Analisi successive investigheranno in più passi l'azione simultanea dei fattori di interesse. Per prima cosa, i fattori possono essere considerati separatamente e si esaminerà come altre variabili ne modificano l'effetto, chiamato interazione. La ragione principale per la quale vengono studiate le interazioni è che esse modificano la definizione di gruppi ad alto rischio, inoltre possono far comprendere i meccanismi di sviluppo della malattia. L'interazione implica che in alcuni sottogruppi il rischio relativo associato all'esposizione risulta maggiore rispetto al resto della popolazione. Quando sono presenti termini di interazione significativi, si deve cercare di capire la natura del loro effetto.

Misure di associazione

La tabella sottostante rappresenta il caso più semplice di un fattore di rischio dicotomico.

	Malato +	Non malato -	Totale
Esposto +	A	C	A+C
Non esposto -	B	D	B+D
Totale	A+B	C+D	A+B+C+D

probabilità di ammalarsi tra le persone esposte al fattore di rischio

$$E = A/(A + C)$$

probabilità di ammalarsi tra le persone non esposte al fattore di rischio

$$U = B / (B + D)$$

Il rischio relativo è il rapporto della misura della frequenza della malattia tra gli esposti e i non esposti.

$$RR = \frac{A / (A + C)}{B / (B + D)}$$

Negli studi caso-controllo, non possono essere ottenute misure dirette del rischio relative, poiché non conosciamo la misura della frequenza della malattia. L'effetto relativo è calcolato attraverso l'odds ratio:

$$OR = \frac{E / (1 - E)}{U / (1 - U)} = \frac{AD}{BC}$$

Nelle malattie rare l'OR è una buona approssimazione del RR

$$RR = \frac{A / (A + C)}{B / (B + D)} \approx \frac{A / C}{B / D} = \frac{AD}{BC} = OR$$

Nel caso in cui la tabella non sia del tipo 2x2, ma 2xn (variabile espositiva categorica) l'analisi si risolve nel confronto ripetuto di due variabili dicotomiche con al denominatore una categoria della variabile ordinale, assunta come livello base.

Il rischio attribuibile rappresenta la stima della frazione, che si può teoricamente attribuire al fattore di rischio in studio.

$$RA = \text{RischioEsposti} - \text{RischioNonEsposti} = [A / (A + C)] - [B / (B + D)]$$

Il rischio attribuibile percentuale negli esposti è il seguente:

$$RA\% \text{ Esposti} = \frac{Rischio_{\text{esposti}} - Rischio_{\text{nonespsti}}}{Rischio_{\text{esposti}}} \times 100$$

Se non si conosce il valore o non è possibile il calcolo del rischio assoluto, il rischio attribuibile può essere calcolato a partire dal rischio relativo (RR) usando la seguente formula:

$$RA\% \text{ Esposti} = \frac{RR - 1}{RR} \times 100$$

Il rischio attribuibile di popolazione si definisce come la differenza tra il rischio di malattia nella popolazione totale e il rischio di malattia nel gruppo di soggetti non esposti al fattore di rischio.

$$RAP\% = \frac{Rischio_{\text{pop}} - Rischio_{\text{nonespsti}}}{Rischio_{\text{pop}}} \times 100 = \frac{P_e (RR - 1)}{1 + P_e (RR - 1)} \times 100$$

dove P_e rappresenta la proporzione della popolazione esposta al fattore di rischio studiato.

Questa misura rappresenta la frazione della malattia nella popolazione attribuibile al fattore di rischio studiato.

Poiché l'odds ratio può essere usato per stimare il rischio relativo quando il rischio di malattia è basso, il rischio attribuibile % negli esposti può essere stimato anche utilizzando l'odds ratio calcolato negli studi caso-controllo.

3.2 L'ANALISI DI REGRESSIONE LOGISTICA

Sono state utilizzate dagli epidemiologi per diversi anni tecniche elementari di analisi stratificate, in particolare il rischio relativo combinato di Mantel-Haenszel (Breslow N.E. & Day N.E., 1980). Tuttavia, vi sono diversi limiti a queste analisi, poiché, se sono presenti molti fattori da controllare simultaneamente, un'analisi stratificata fallirebbe. Lo strumento di base che permette l'analisi degli studi caso-controllo allargata a più variabili è la regressione logistica lineare.

La regressione logistica è utilizzata nel caso in cui l'outcome sia una variabile binomiale (come vivo/morto, malato/non malato, caso/controllo). Le variabili dipendenti possono essere binomiali, categoriche o continue. L'analisi di regressione logistica è un metodo per la stima della funzione di regressione che meglio collega la probabilità del possesso di un attributo dicotomico con un insieme di variabili esplicative. Si supponga, per esempio che l'attributo sia la malattia, le cui modalità sono presenza o assenza: questo tipo di analisi consente di individuare le determinanti della probabilità, o rischio, di malattia che in questo contesto sono anche fattori di rischio.¹⁵

La regressione logistica lineare deriva il suo nome dal fatto che la trasformata logit della probabilità di ammalarsi per ogni categoria a rischio è espressa come funzione lineare delle variabili di regressione, i cui valori corrispondono ai livelli di esposizione a questi fattori di rischio.

$$y = \text{logit}P = \log \frac{P}{1-P} \quad \text{dove } P \text{ rappresenta il rischio di ammalarsi}$$

o, inversamente

$$P = \frac{\exp(y)}{1 + \exp(y)}$$

$$\text{logit}P(x) = \alpha + \beta$$

¹⁵ "Statistica multivariata analisi esplorativa dei dati", Luigi Fabbris, novembre 1997, Mc Graw Hill Libri Italia srl

$$P(y = 1) = \frac{\exp(\alpha + \beta)}{1 + \exp(\alpha + \beta)} \quad P(y = 0) = \frac{\exp(\alpha)}{1 + \exp(\alpha)}$$

Quando è effettuata la selezione del modello ed i calcoli sono terminati, l'outcome è un'equazione di regressione logistica della forma seguente:

$$\text{LogaritmoDegliOdds} = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$$

In questo caso, il logaritmo degli odds è il logaritmo naturale dell'odds ratio totale per tutte le variabili incluse nel modello e, utilizzando diversi valori delle variabili dipendenti nella formula, possono essere calcolati i diversi odds ratio per le combinazioni di valori che le variabili possono assumere (ad esempio essere maschio o femmina, fumatore o non fumatore, età,...).

Ciascun coefficiente (b) fornisce la misura del grado di associazione tra la variabile espositiva e l'outcome. Questo coefficiente è il logaritmo dell'odds ratio di quella variabile (OR=exp(b)), controllato (aggiustato o corretto) per le altre variabili nel modello. E' possibile calcolare per ciascun coefficiente gli intervalli di confidenza degli odds ratio così stimati e la sua significatività statistica. La proprietà della regressione logistica di ottenere odds ratio aggiustati, rende questo strumento unico nell'analisi dei dati multivariati. L'unica attenzione da porre è che i coefficienti possono variare a seconda delle variabili incluse nel modello, e tale inclusione può essere una procedura soggettiva. La selezione del modello può essere eseguita in automatico, selezionando con metodi stepwise il miglior modello in base alla significatività statistica delle variabili.

L'appaiamento dei controlli è una particolare metodologia utilizzata per selezionare i controlli, in modo che le distribuzioni dei fattori di confondimento scelti a priori siano identiche, o quasi, nei casi e nei controlli. Attraverso questa procedura i soggetti vengono selezionati in modo tale che i potenziali confondenti siano infatti distribuiti allo stesso modo, all'interno di ciascun gruppo in studio. L'efficienza dell'analisi statistica viene migliorata dal fatto che casi e controlli sono resi il più

confrontabile possibile, in relazione a variabili che potrebbero agire come confondenti (paragrafo 3.4.1) dell'associazione in studio.¹⁶

In questo studio dall'archivio dell'anagrafe sanitaria sono stati estratti casualmente, per ciascun caso, 10 controlli appaiati per sesso ed anno di nascita al caso, utilizzando il metodo di densità di incidenza (Richardson, 2007), cioè i controlli dovevano essere vivi e residenti nell'AULSS 12 al momento dell'infarto dei casi (data indice, DI) e non fossero casi.

3.2.1 L'analisi di regressione logistica condizionata

Negli studi epidemiologici di tipo caso-controllo in cui i casi vengono appaiati individualmente ai controlli si usa l'analisi di regressione logistica condizionata.

Uno dei metodi per stimare i parametri beta di rischio relativo nel modello di regressione logistica stratificata è il condizionamento. Si suppone che, per un determinato strato composto da n_1 casi e n_0 controlli, si conoscessero i valori non ordinati x_1, \dots, x_n nelle esposizioni al rischio per gli $n=n_1+n_0$ soggetti, ma che non si sapesse quali valori fossero associati ai casi e quali ai controlli. La probabilità condizionata dei dati osservati è calcolata come un prodotto dei termini nella forma:

$$\frac{\prod_{j=1}^{n_1} \exp\left(\sum_{k=1}^K \beta_k x_{jk}\right)}{\sum_I \prod_{j=1}^{n_1} \exp\left(\sum_{k=1}^K \beta_k x_{1,jk}\right)}, \quad (\text{formula 1})$$

Dove la funzione I assume valori sulle $\binom{n}{n_1}$ scelte di n_1 numeri interi tra il set $\{1, 2, \dots, n\}$.

Un'eventualità in cui la verosimiglianza (formula 1) assume una forma particolarmente semplice è quello in cui ogni caso è accoppiato individualmente ad

¹⁶ "Manuale di Epidemiologia per la Sanità Pubblica" Fabrizio Faggiano, Francesco Donato, Fabio Baone. Centro scientifico editore, 2005

uno o più controlli. Il numero di controlli per caso può essere o un numero fisso, M, oppure può variare da set a set.

Si suppongo che l'i-esimo degli I set contenga M_i controlli oltre al caso. Indichiamo con $x_{i0}=(x_{i01}, \dots, x_{i0K})$ il vettore K dell'esposizione al rischio per il caso in questo set e si indichi con $x_{ij}=(x_{ij1}, \dots, x_{ijK})$ il vettore di esposizioni del j-esimo controllo ($j= 1, \dots, M$). In altre parole, x_{ijk} rappresenta il valore della k-esima variabile di esposizione per il caso $j=0$, oppure il j-esimo controllo nell'i-esimo set. Si può dunque scrivere la verosimiglianza condizionata nella forma:

$$\prod_{i=1}^I \frac{\exp\left(\sum_{k=1}^K \beta_k x_{i0k}\right)}{\sum_{j=0}^{M_i} \exp\left(\sum_{k=1}^K \beta_k x_{ijk}\right)} = \prod_{i=1}^I \frac{1}{1 + \sum_{j=1}^{M_i} \exp\left\{\sum_{k=1}^{M_i} \beta_k (x_{ijk} - x_{i0k})\right\}}, \quad (\text{formula 2})$$

Da questa espressione consegue che, se una qualsiasi delle x è una variabile accoppiata, che assume lo stesso valore per ogni membro del set, il suo contributo alla verosimiglianza sarà zero ed il beta corrispondente non potrà essere stimato.

Comunque, definendo alcune delle x come interazioni o prodotti incrociati che coinvolgono sia i fattori di rischio sia le variabili mecciate, sarebbe possibile modellizzare il cambiamento del rischio relativo da un set all'altro.

Se c'è soltanto un controllo accoppiato per ogni caso la verosimiglianza condizionata si semplificherà ulteriormente fino ad assumere la forma:

$$\prod_{i=1}^I \frac{1}{1 + \exp\left\{\sum_{k=1}^K \beta_k (\beta_{ik} - x_{i0k})\right\}}, \quad (\text{formula 3})$$

Questa, evidentemente, è la verosimiglianza non condizionata per il modello di regressione logistica dove l'unità campione è la coppia e le variabili di regressione sono le differenze nelle esposizioni al rischio per i casi rispetto a controlli. Il termine costante alfa è assunto uguale a zero ed ogni coppia corrisponde ad un risultato positivo ($y=1$).

Prima dell'avvento dei metodi per l'analisi multivariata degli studi caso-controllo, in particolare quelli basati sulla verosimiglianza condizionata (formula 2) era pratica comune l'ignorare il matching nell'analisi. Si riscontrava, infatti, che spesso prendere specificatamente in considerazione le coppie mecciate o i set non alterava significativamente la stima del rischio relativo. Tuttavia, non vi è un consenso sulla questione e vi è stata una considerevole confusione sulle condizioni in base alle quali è necessario incorporare il matching nelle analisi.

Una condizione sufficiente e molto adottata per il "raggruppamento" di dati tra i set o strati mecciati è che le variabili di stratificazione devono essere:

- condizionatamente indipendenti dallo stato di malattia dati i fattori di rischio, oppure;
- condizionatamente indipendenti dai fattori di rischio dato lo stato di malattia.

Se una delle due condizioni è soddisfatta, sia l'analisi mecciata che quella raggruppata forniscono stime non distorte (asintoticamente) del rischio relativo per un'esposizione dicotomica.

Negli studi che utilizzano il matching, la prima condizione è più rilevante siccome si suppone che le variabili di appaiamento siano non correlate alla malattia nel campione totale. Sicuramente questo non assicura che abbiano la stessa distribuzione tra i casi ed i controlli, all'interno delle categorie definite dai fattori di rischio. Quindi, un'analisi non 'mecciata' può condurre a risultati distorti¹⁷.

¹⁷ "Statistical methods in cancer research" Volume 1- "The analysis of case-control studies". N.E. Breslow e N.E. Ray. Technical editor for IARC W. Davis, Lyon 1980

3.3 LO STUDIO CASO-CONTROLLO NELLA POPOLAZIONE DELL'AULSS 12

Nel nostro caso lo studio è un'indagine epidemiologica di tipo caso-controllo della popolazione residente nell'AULSS 12 Veneziana nel periodo 2002-2004.

Per poter essere coerenti con degli studi condotti in precedenza si è deciso di utilizzare l'algoritmo nazionale AIE-SISMEC (ISTISAN congressi, Maggio 2007) per la selezione dei casi incidenti di IMA, che si basa sull'uso integrato di due fonti sanitarie: i ricoveri ospedalieri e la mortalità.

3.3.1 La selezione dei casi

La identificazione dei casi di infarto miocardico acuto (IMA), incidenti nel periodo 2002-2004, è stata effettuata utilizzando i ricoveri ospedalieri (SDO) ed i certificati di morte (CM), secondo i criteri riportati nella tabella 3.

In particolare dal file dei ricoveri sono selezionati i ricoveri relativi ai residenti nell'area, con i seguenti criteri:

- diagnosi principale o diagnosi secondarie: ICD-9 410* e 412 (infarto miocardio acuto);
- data dimissione: $\geq 01/01/1997$ e $\leq 31/12/2004$;
- regime ricovero: ordinario;
- codice fiscale: valore non nullo e $\geq "a^*"$;
- area residenza: nell'AUSL 12 Veneziana con un codice specifico.

Il raggruppamento dei ricoveri relativi ad uno stesso soggetto è stato effettuato utilizzando:

- una numerazione progressiva per i ricoveri dello stesso paziente;
- in caso di ricoveri multipli è stato calcolato l'intervallo tra i ricoveri successivi ed il primo ricovero;

- selezione dei ricoveri per 410 nel periodo in studio $\geq 01/01/2002$ e $\leq 31/12/2004$ (diagnosi principale o secondaria con diagnosi principale compatibile);
- identificazione ed esclusione dei prevalenti (precedente ricovero ≤ 60 mesi per 410 o 412 in qualsiasi diagnosi);
- sono stati esclusi anche i ricoveri con 412 in diagnosi secondaria nel ricovero indice.

Dal file dei deceduti vengono selezionati i decessi relativi ai residenti nell'area, con i seguenti criteri:

- diagnosi principale di morte: codici ICD-9 410;
- data morte: $\geq 01/01/2002$ e $\leq 31/12/2004$;

Vengono identificati i deceduti con un precedente ricovero per IMA mediante linkage con i ricoveri dal 1997 al 2004 (410 o 412 in diagnosi principale o secondaria), con il seguenti criteri:

- intervallo tra data morte e data precedente ricovero: > 60 mesi.

Per identificare i casi incidenti di IMA sono perciò stati selezionati i ricoveri con diagnosi principale per 410, o con lo stesso codice di diagnosi o con lo stesso codice in diagnosi secondaria, quando presente in diagnosi principale una serie di codici indicativi di sintomi compatibili con IMA (427.1, 427.41, 427.42, 427.5, 428.1, 429.5, 429.6, 429.71, 429.79, 429.81, 518.4, 780.2, 785.51, 414.10, 423.0), e i decessi con diagnosi di morte principale per 410.

Il caso incidente è un soggetto con data di ricovero o morte nel periodo in studio 2002-2004, che nei cinque anni precedenti alla data dell'episodio indice, non ha avuto un ricovero con diagnosi di dimissione principale o secondaria per 410 o 412. In totale sono stati selezionati nel periodo in osservazione 1664 casi.

In sintesi:

Tabella 3: Metodo di selezione dei casi

Fonte	Anni	Criteri selezione casistica	Criteri definizione incidenza
SDO +MP	2002- 2004	Ricovero ordinario con ICD IX 410 * (infarto miocardico acuto) in diagnosi di dimissione principale o secondaria, se associata ad alcuni specifici codici in diagnosi principale †	Assenza di altri ricoveri con diagnosi di dimissione principale o secondaria per 410* o per 412* (infarto miocardico pregresso), nei 5 anni precedenti alla data di ammissione o di morte
Mortalità		Decesso con 410* in diagnosi di morte principale	

† Algoritmo elaborato dal gruppo di lavoro nazionale AIE-SISMIC sull'utilizzo di archivi sanitari correnti a fini epidemiologici. (Codici in diagnosi di dimissione principale: 427.1, 427.41, 427.42, 427.5, 428.1, 429.5, 429.6, 429.71, 429.79, 429.81, 518.4, 780.2, 785.51, 414.10, 423.0)

3.3.2 La selezione dei controlli

La selezione del tipo di controlli e il calcolo della loro numerosità rappresentano punti cruciali nella pianificazione di uno studio caso-controllo.

Avendo selezionato i casi dall'intera popolazione Veneziana attraverso gli archivi sanitari elettronici, sono stati selezionati controlli provenienti dalla stessa popolazione. I controlli dovrebbero essere soggetti estratti per l'appunto dalla popolazione di origine, che sarebbero stati considerati casi se avessero sviluppato la patologia studiata (IMA).

Dall'archivio dell'anagrafe sanitaria Veneziana sono stati selezionati casualmente 10 controlli per ciascun caso. Un numero abbastanza consistente che permette di rendere l'analisi più solida ed aumentarne la potenza statistica.

I controlli sono stati appaiati per sesso ed anno di nascita al caso utilizzando il metodo di densità di incidenza, cioè i controlli dovevano essere vivi e residenti

nell'AUSSL 12 al momento dell'infarto dei casi (data indice: DI), utilizzando la macro scritta da Richardson¹⁸.

Il metodo di densità di incidenza (incidence density analysis) è il metodo che si sceglie per selezionare i controlli in un'analisi caso-controllo, ma il suo utilizzo è sempre stato molto limitato proprio per la sua complessità operativa.

Nello studio presentato ciascun controllo riporta come data di entrata la data indice del rispettivo caso.

¹⁸ Articolo: "An incidence density sampling for nested case-control analyses" D. B. Richardson (May 2004).

3.4 I FATTORI DI RISCHIO INDAGATI ED I CONFONDENTI

Il dataset delle prescrizioni farmaceutiche (APF) è uno degli archivi integrati dal SEI dell'AULSS 12 Veneziana. I dati contenuti in questo archivio si riferiscono a tutte le prescrizioni mediche rilasciate dal gennaio 1998 a dicembre 2002 nel territorio di competenza dell'AUSL 12, che comprende i comuni di Venezia, Marcon, Quarto d'Altino e Cavallino. Questo archivio contiene i dati delle ricette di tutti i farmaci venduti mensilmente nel periodo di riferimento ed in tutte le 101 farmacie del territorio veneziano. Le informazioni contenute in questo archivio sono: il numero della tessera sanitaria, l'AULSS di provenienza dell'assistito, il nominativo del medico di base dell'assistito, la specialità del farmaco secondo il Ministero della Sanità, la data di prescrizione del farmaco, il principio attivo del farmaco codificato con il codice ATC.

Attraverso l'utilizzo dell'archivio sono state identificate tutte le prescrizioni farmaceutiche dei soggetti in studio (casi e controlli) nei 30/90 giorni e nei 3 anni precedenti la data indice (IMA), per poter avere una "storia passata" a ridosso della data dell'infarto.

Come detto in precedenza il rischio di infarto miocardico acuto è stato studiato in base alle somministrazioni farmaceutiche di cinque categorie (paragrafo 2.3).

Naturalmente all'interno di queste conosciute e diffusissime categorie farmacologiche vi sono molti tipi di farmaci, questo studio si limita a considerare la categoria generale del farmaco.

Le cinque categorie farmaceutiche, sono costituite da svariate sottocategorie. Per semplicità di analisi sono stati selezionati i farmaci tra quelli più conosciuti e sono stati suddivisi in famiglie, utilizzando il codice ATC, che associa un codice alfanumerico ad ogni farmaco per identificarlo più facilmente, per dare la possibilità di capire di che farmaco si tratta, dei principi attivi contenuti.

In seguito sono riportate le tabelle che elencano le cinque categorie di farmaci e le rispettive sottocategorie che sono state considerate nelle analisi, ci sarà una breve descrizione in modo da capire che tipo di trattamenti sono. E' specificato il farmaco nella prima colonna e nella seconda l'inizio del codice alfanumerico della classificazione dei farmaci ATC. Il codice ATC è composto da sette caratteri

alfanumerici: la prima lettera indica “l’apparato” che cura il farmaco, poi sono presenti due numeri che lo specificano, due lettere ed ancora due numeri che vanno nel dettaglio del farmaco. Per ogni tabella sono anche indicati i rispettivi confondenti di cui parleremo nel paragrafo successivo 3.4.1.

Consumo di antibiotici

Tabella 4: I farmaci antibiotici

penicillina	J01C
cefalosporine	J01DA
macrolidi	J01FA
tetracicline	J01A
chinolonici	J01M
sulfamidici	J01E (sulfonamidi e trimetoprim)
combinati	più di un tipo di antibiotico
Totale	almeno uno dei soprascritti farmaci

(confondenti: ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, alcolismo, cirrosi fegato, diabete, farmaci antiipertensivi, farmaci antidiabetici, statine, altri ipolipemizzanti, aspirina alta dose, antitrombotici, anticoagulanti orali, terapia ormonale sostitutiva femminile).

Nitrati + ricovero per malattia coronarica per definire cardiopatia.

Per quanto riguarda gli antibiotici sono state analizzate sei tipologie: penicillina, cefalosporine, macrolidi, tetracicline, chinolonici, sulfamidici. I combinati si riferiscono a più di un tipo di somministrazione ed il totale comprende tutti gli antibiotici.

La categoria che inizia con la lettera “J” raggruppa tutti gli “antimicrobici generali per uso sistemico”, mentre con J01 si identificano gli “antibatterici per uso sistemico”. Le penicilline che nel caso in esame appaiono con il codice J01C sotto la denominazione “antibatterici beta-lattamici, penicilline” si possono trovare anche con il J01CA le “penicilline ad ampio spettro” ma sarebbero state troppo selezionate e questo non era di interesse ai fini dell’analisi. Le cefalosporine sono codificate con il codice J01AD che appartiene alla categoria più generica J01D di

“altri antibatterici beta-lattamici”. I macrolidi appartengono proprio alla categoria J01FA che fa capo alla più generica J01F “macrolidi e lincosamidi”. Le tetracicline appartengono alla categoria J01A mentre i sulfanomidi alla categoria J01E che comprende “sulfonamidi e trimetoprim”.

Consumo di antidepressivi

Tabella 5: I farmaci antidepressivi

inibitori non selettivi della monoamino-ricaptazione	N06AA
inibitori selettivi della monoamino-ricaptazione	N06AB
altri antidepressivi	N06AX
Totale	N06A*

(confondenti: ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, alcolismo, diabete, farmaci antiipertensivi, statine, altri ipolipemizzanti, aspirina alta dose, antitrombotici, anticoagulanti orali, terapia ormonale sostitutiva femminile, nitrati).

Malattia coronarica, attacco cardiaco, malattia cerebrovascolare, malattie delle arterie per definire cardiopatia.

Gli antidepressivi sono suddivisi in due classi principali: inibitori non selettivi della monoamino-ricaptazione (Isocarboxazide, Nialamide, Fenzina, Tranilcipromina, Iproniazide) e gli inibitori selettivi della monoamino-recaptazione (Zimeldina, Fluoxetina, Citalopram, Paroxetina, Sertralina, Alaproclato, Fluvoxamina, Etoperidone, Vari) a cui appartengono i farmaci somministrati in misura maggiore. Nella categoria “altri antidepressivi” sono raggruppati invece tutti gli altri in modo da avere una distinzione fra i tre gruppi ed anche per differenziare gli effetti per quanto riguarda tali antidepressivi in generale e poter in questo modo dare un giudizio immediato. La categoria N definisce tutti i farmaci che curano il “sistema nervoso”, la sottocategoria N06 comprende tutti gli “psicoanalettici”, in N06A troviamo gli “antidepressivi”. Nelle sottocategorie considerate N06AA, N06AB e N06AX rispettivamente gli “inibitori non selettivi della monoamino-ricaptazione”, gli “inibitori selettivi della monoamino-ricaptazione” e gli “altri antidepressivi”.

Consumo di antipsicotici

Tabella 6: I farmaci antidepressivi

Totale	N05A*
--------	-------

(confondenti: ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, diabete, malattia cardiovascolare (attacco cardiaco, infarto e malattie arterie periferiche, farmaci antiipertensivi, ipolipemizzanti, farmaci antidiabetici, aspirina alta dose/antitrombotici, anticoagulanti orali).

Per quanto riguarda gli antipsicotici si è ritenuto opportuno considerare tutti i farmaci che nel codice ATC iniziano per N05A che rappresentano tutti gli “antipsicotici” e appartengono alla categoria più generica N05 dove troviamo gli “psicolettici”. L’asterisco indica che comprende tutti le categorie inizianti proprio con quella parte di codice e che lo completano fino ad ottenere il codice completo di 7 indici alfa-numeric.

Consumo di antidiabetici

Tabella 7: I farmaci antidiabetici

insuline	A10A
ipoglicemizzanti	A10B
Totale	A10*

(confondenti: ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, alcolismo, cirrosi, farmaci antiipertensivi (>=3 prescrizioni del gruppo allargato), statine, ipolipemizzanti, aspirina alta dose, anticoagulanti orali terapia ormonale sostitutiva femminile, nitrati (≥ 2 prescrizioni)).

La categoria che inizia con la lettera A indica farmaci che agiscono sul generico “apparato gastrointestinale e metabolismo”, in A10 vi sono i “farmaci usati nel diabete”. Appartengono invece alla categoria considerata A10A le “insuline ed analoghi”, mentre in A10B troviamo tutti gli “ipoglicemizzanti orali”. Sono poi stati considerati in totale tutti i farmaci antidiabetici che iniziano con A10*.

Tabella 8: I farmaci antinfiammatori non steroidei

Totale	M01A*
altre suddivisioni	M01AB M01AE M01AH M01AG/ M01AX

(confondenti: ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, alcolismo, cirrosi fegato, diabete, farmaci antiipertensivi, farmaci antidiabetici, ipolipemizzanti, aspirina alta dose, anticoagulanti orali).

I codici che iniziano con la lettera M indicano i farmaci mirati per il “sistema muscolo-scheletrico”, in M01 vi sono i “farmaci antinfiammatori ed antireumatici” ed M01A definisce i “farmaci antinfiammatori-antireumatici, non steroidei”. Le suddivisioni considerate invece sono: M01AB “derivati dell'acido acetico e sostanze correlate”, M01AE “derivati dell'acido propionico”, M01AH “coxib”, M01AG “fenamati” e M01AX “altri farmaci antinfiammatori-antireumatici, non steroidei”.

3.4.1 I confondenti

Gli Odds Ratio per infarto miocardico acuto tra gli utilizzatori di farmaci ed i non utilizzatori sono stati ottenuti attraverso un'analisi di regressione logistica condizionata e aggiustati per ciascun fattore confondente incluso nel modello come variabile dicotomica.

Il confondente è un fattore che deve contemporaneamente essere (vedi grafico 3):

- associato con l'esposizione;
- un determinante della malattia in studio.

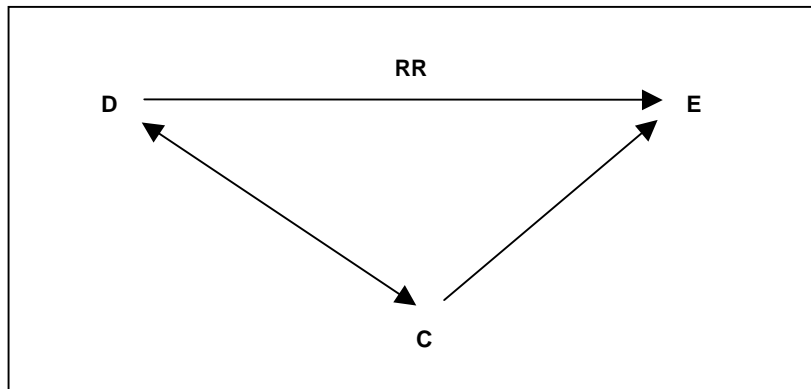


Grafico 3: Relazione fra il determinante (D), l'evento (E) e il confondente

Dal grafico 3 è possibile desumere una definizione generale di confondente: “Confondente (C) è una causa dell'evento in studio (E), associata statisticamente con il determinante (D), la cui relazione con l'evento (RR) è l'obiettivo della ricerca”. In tali circostanze, la relazione osservata fra esposizione e malattia può essere attribuita, totalmente o in parte, all'effetto del confondente. Il confondimento può quindi causare una sovrastima (confondimento positivo) o una sottostima (confondimento negativo) della reale osservazione fra esposizione e malattia, e può persino cambiare la direzione dell'effetto osservato.

Il potenziale fattore confondente richiede alcune considerazioni aggiuntive: deve, per definizione, essere un fattore di rischio o protettivo nei confronti della malattia, ma può essere associato alla malattia in modo indiretto.

Bisogna prestare una certa attenzione e decidere i potenziali fattori confondenti a priori prima di condurre l'analisi stessa e verificare in fase di analisi l'effetto del confondente. Quest'ultima viene effettuata come segue:

- si controlla la stima grezza dell'associazione in studio;
- si controlla l'effetto di ogni fattore confondente con un metodo come per esempio il matching;
- si osserva se la stima dell'associazione fra l'esposizione e la malattia si modifica.

Nel nostro caso si va a studiare la relazione fra infarto miocardio acuto (IMA) e l'uso di alcuni farmaci, in uno studio caso-controllo.

La scelta dei fattori confondenti nello studio sulla popolazione dell'AULSS 12 Veneziana cambia per ogni tipo di farmaco che viene considerato.

Dalla letteratura ci perviene che alcuni farmaci, come anche delle malattie possono se incluse nelle analisi, confondere i risultati quindi alterare il rischio di infarto.

Nel capitolo dei risultati (capitolo 4), per ogni farmaco il rischio di infarto è stato calcolato in due modi: il rischio grezzo (calcolato senza includere nel modello i fattori confondenti), ed il rischio aggiustato, che invece è "pulito" da fattori confondenti: farmaci e malattie.

Per inserire come confondenti le malattie nel modello ed ottenere risultati significativi non va trascurato che la dimissione ospedaliera deve risultare nei tre anni precedenti la data indice (IMA), verificando che vi sia almeno una SDO (scheda di dimissione ospedaliera) in questo periodo. Le precedenti malattie coronariche (rivascolizzazioni o uso di nitrati; dimissione per malattia coronaria, attacco cardiaco, malattia cerebrovascolare, malattie delle arterie) sono tenute sotto controllo per evitare che nei pazienti con alle spalle una storicità di problematiche cardiache il rischio sia significativamente maggiore o minore. Sono state quindi inserite nelle analisi queste specifiche malattie confondenti con il rispettivo codice ICD che vediamo nella tabella 9 riportata di seguito.¹⁹

Tabella 9: Malattie confondenti

MALATTIE	ICD IX
ipertensione	401-405 malattia ipertensiva
BPCO (bronchite cronica, enfisema)*	490-492, 494, 496
alcolismo	303
cirrosi al fegato	571
diabete mellito	250
osteoartrite	715
artrite reumatoide	714

*PROXY fumo

Almeno una SDO nei 3 anni precedenti la data indice

Le variabili confondenti possono variare a seconda della variabile espositiva considerata

¹⁹ Utilizzati solo in un articolo: "Risk of myocardial infarction in patient taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis", Julia Hippisley-Cox and Carol Coupland (11 May 2007)

Per quanto riguarda il consumo di farmaci, sono stati rilevati i seguenti confondenti per i quali deve esserci almeno una prescrizione nei 90 giorni precedenti la data indice. Nella prima colonna appare la categoria farmaceutica, nella seconda i farmaci e nella terza il codice ATC che caratterizza lo specifico farmaco.

Tabella 10: Farmaci confondenti

GENERE FARMACO		ATC
antidiabetici	insuline	A10A
	ipoglicemizzanti	A10B
	antitrombotici/anticoagulanti (inclusa aspirina bassa dose)	B01A
antiipertensivi	antiipertensivi	C02
	diuretici	C03
	bloccanti dei recettori beta-adrenergici	C07
	calcio antagonisti	C08
	sostanze ad azione su sistema renina-angiotensina	C09
	nitrati organici	C01DA
	sostanze ipolipemizzanti statine	C10 C10AA,C10BA
	aspirina alta dose	N02BA
	antidepressivi	N06A*
terapia ormonale sostitutiva (tra donne)	estrogeni	G03C*
	progestinici	G03D*
	combinati	G03F*

Almeno un farmaco nei 90 giorni precedenti la data indice

Le variabili confondenti possono variare a seconda della var. espositiva considerata

3.5 L'ANALISI STATISTICA UTILIZZATA NELLA POPOLAZIONE VENEZIANA

L'analisi statistica utilizzata è un'analisi di regressione logistica condizionata per stimare gli Odds Ratio del primo infarto tra chi usa specifici farmaci rispetto a chi non li usa. Nelle analisi condotte sui dati dell'AULSS 12 Veneziana ogni caso è stato associato a 10 controlli appaiati per sesso ed anno di nascita, utilizzando il metodo di densità di incidenza: i controlli, cioè, dovevano essere vivi e residenti nel AULSS 12 al momento dell'infarto dei casi.

Inizialmente sono state ottenute delle tabelle di contingenza tra i casi ed i controlli ed i principali fattori di rischio e confondenti. I rischi univariati sono comparati utilizzando un test chi-quadrato.

Lo stimatore di associazione di gran lunga più comune nello studio caso-controllo, come accennato più volte, è l'Odds Ratio di esposizione. Sotto l'ipotesi di non-effetto dell'esposizione, il valore atteso dell'OR è pari a 1, mentre sotto l'ipotesi di un incremento di rischio per gli esposti tale valore tenderà ad essere più elevato. Al contrario, nel caso in cui l'esposizione fosse protettiva, l'OR sarà compreso tra 0 e 1 e il fattore di rischio dovrebbe essere denominato, più coerentemente, "fattore protettivo". E' necessario valutare se un OR che si discosti da 1 sia prodotto da un'associazione tra il fattore in studio e il rischio di patologia, oppure sia imputabile alla fluttuazione casuale dovuta alla variabilità del campione.

Gli Odds Ratio stimati per infarto miocardio tra gli utilizzatori di farmaci ed i non utilizzatori, in questo studio, sono aggiustati per ciascun fattore confondente incluso nel modello come variabile dicotomica.

Nelle analisi sono stati considerati i casi selezionati dalle SDO (schede di dimissione ospedaliera ed i casi selezionati dai CM (certificati di morte) come spiegato nel paragrafo 3.3.

Principalmente, l'interesse era quello di capire se il rischio d'infarto fosse aumentato o diminuito in base al tempo trascorso dalla somministrazione di ciascun farmaco. Per fare questo sono stati suddivisi in:

- utilizzatori correnti, cioè i soggetti che hanno assunto il farmaco 0-30 giorni prima la data dell'infarto;

- utilizzatori recenti, che hanno assunto il farmaco 0-90 giorni prima la data indice;
- utilizzatori passati, che l'hanno assunto nei tre anni precedenti la data dell'IMA.

Suddividere in queste tre categorie di utilizzatori è servito per verificare se il rischio fosse più elevato qualora il farmaco fosse stato prescritto a ridosso della data dell'infarto. In questo modo si va comunque a verificare se il caso in esame ha assunto quel determinato farmaco rispettivamente durante il mese precedente (0-30 giorni), i tre mesi precedenti (0-30 giorni) ed i tre anni precedenti rispetto all'IMA. Per poter approfondire l'analisi si è poi proceduto con le analisi stratificate.

La prima stratificazione è stata fatta per sesso in modo da vedere le eventuali differenze di "reazione" tra maschi e femmine.

Poi per età, suddividendo in due classi 0-64 anni e 65+ anni per capire in particolare se vi sono maggiori effetti nelle persone anziane rispetto alla popolazione in generale (che è un risultato che ci si aspetterebbe dall'analisi).

Infine si è cercato di valutare il rischio in base al numero di prescrizioni farmaceutiche dei controlli effettuate precedentemente l'infarto; le prescrizioni sono così state suddivise in terzili, considerando il numero di prescrizioni nei tre anni precedenti (trentatreesimo, sessantaseiesimo). In questo modo per ogni farmaco si ottengono range differenti in base alle prescrizioni fatte per ciascuno di essi. Sono stati calcolati i test per il trend, includendo nei modelli di regressione la variabile categorica di interesse trattata come una variabile continua e utilizzando il test statistico del rapporto di verosimiglianza con un grado di libertà.

La categoria di riferimento per l'intero studio sono i non consumatori perché l'obiettivo dell'analisi è verificare il rischio di infarto tra coloro che fanno uso di determinati farmaci rispetto ai non utilizzatori come ribadito più volte.

La stima degli OR e degli intervalli di confidenza al 95% è basata sulla teoria dei grandi campioni per gli stimatori condizionati di massima verosimiglianza.

Le analisi sono effettuate utilizzando i programmi statistici SAS 8.12 e Stata 9.

Capitolo 4

I RISULTATI

In questo capitolo sono riportati nel dettaglio i risultati per ogni categoria farmaceutica.

La popolazione dell'AULSS 12 Veneziana è evidentemente più piccola rispetto a quelle negli studi della letteratura, ma si andrà a verificare se tra i risultati emergono differenze significative compatibili a quelle rilevate negli altri studi.

Per una maggiore semplicità e chiarezze in taluni casi sono stati raggruppati più farmaci che appartengono alla stessa categoria perché lo scopo dell'analisi non è tanto di capire quali siano i diversi effetti generati dai diversi farmaci, ma cercare di coglierne gli aspetti generali. La descrizione altrimenti risulterebbe troppo difficoltosa dal punto di vista interpretativo.

Per poter comparare i risultati ottenuti con quelli già pubblicati negli studi precedenti, è stata fatta una suddivisione della trattazione in base ai farmaci.

La tabella 11 seguente specifica le caratteristiche della popolazione Veneziana ed in particolare l'età media, il genere, i casi identificati dalle due fonti analizzate: le schede di dimissione ospedaliera e i certificati di morte.

Tabella 11: Caratteristiche dei casi

CARATTERISTICHE	CASI (16640) N (%)	CONTROLLI (16640) N (%)
Età, media (range)	72.6 (17-101)	72.6 (17-101)
Genere (maschi)	950 (57.09)	9500 (57.09)
Casi identificati SDO Casi identificati CM	1338 (80.41) 326 (19.59)	

Nel grafico 4 è presente la distribuzione di età per sesso della popolazione dell'AULSS 12 Veneziana:

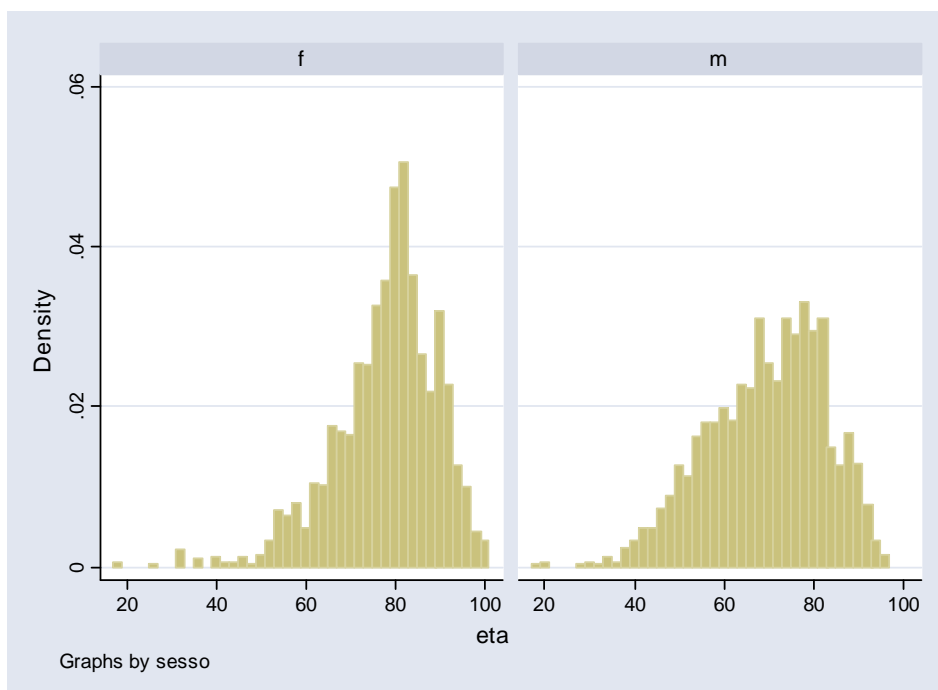


Grafico 4: Distribuzione per età e sesso dell'AULSS 12

Come si può notare la maggior parte della popolazione ha un'età media uguale a 72, ci sono pochissimi giovani come atteso. Le donne hanno un range di età più limitato ma sono in proporzione più vecchie degli uomini anche se appaiono essere in quantità minore rispetto agli uomini.

La maggior parte delle donne ha un'età più alta della media della popolazione mentre gli uomini sono più concentrati in un'età compresa tra i 70 ed i 90 anni circa.

4.1 I RISCHI PER GLI UTILIZZATORI DI ANTIBIOTICI

Gli antibiotici sono stati suddivisi in: penicillina, cefalosporine, macrolidi, tetracicline, chinolonici, sulfamidici; sono poi stati inclusi tutti indistintamente nella categoria “antibiotici”. Vediamo la prima analisi che si riferisce al rischio d’infarto in base alla somministrazione di questi farmaci nei tre periodi considerati precedenti la data indice: 0-30, 0-90 e 3 anni.

Tabella 12: Odds Ratio grezzi ed aggiustati per antibiotici

	CASI (1664)	CONTROLLI (16640)	O.R. grezzi (I.C. 95%)	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)
<u>penicillina</u>				
0-30 giorni	30	214	1.41 [0.96;2.06]	1.40 [0.94;2.09]
0-90 giorni	75	639	1.18 [0.93;1.51]	1.13 [0.88;1.46]
3 anni	481	4805	1.00 [0.90;1.12]	0.90 [0.80;1.01]
<u>cefalosporine</u>				
0-30 giorni	23	133	1.74[†] [1.11;2.72]	1.44 [0.90;2.31]
0-90 giorni	39	339	1.15 [0.83;1.62]	0.92 [0.64;1.30]
3 anni	288	2789	1.04 [0.91;1.19]	0.89 [0.78;1.03]
<u>macrolidi</u>				
0-30 giorni	21	167	1.26 [0.80;1.99]	1.32 [0.82;2.12]
0-90 giorni	54	470	1.09 [0.81;1.46]	1.08 [0.80;1.46]
3 anni	379	4016	0.93 [0.82;1.05]	0.86[†] [0.76;0.98]
<u>tetracicline</u>				
0-30 giorni	0	10	-	-
0-90 giorni	5	32	1.57 [0.61;4.04]	1.52 [0.57;4.06]
3 anni	23	247	0.93 [0.60;1.43]	0.88 [0.57;1.37]

continua...

	CASI (1664)	CONTROLLI (16640)	O.R. grezzi (I.C. 95%)	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)
<u>sulfamidici</u>				
0-30 giorni	4	46	0.87 [0.31;2.42]	0.98 [0.34;2.79]
0-90 giorni	14	118	1.19 [0.68;2.08]	1.22 [0.69;2.17]
3 anni	109	1040	1.05 [0.86;1.29]	0.88 [0.71;1.09]
<u>Antibiotici tot.</u>				
0-30 giorni	71	540	1.33 [†] [1.03;1.71]	1.26 [0.97;1.64]
0-90 giorni	169	1452	1.18 [†] [1.00;1.40]	1.10 [0.92;1.31]
3 anni	871	8903	0.95 [0.86;1.06]	0.82 [†] [0.74;0.91]

[†] $P < 0.05$

† aggiustato per diagnosi di dimissione di ipertensione, bronchite cronica/enfisema, alcolismo, cirrosi fegato, diabete, e prescrizioni farmaceutiche di farmaci antiipertensivi, antidiabetici, statine, altri ipolipemizzanti, aspirina alta dose, antitrombotici, anticoagulanti orali, terapia ormonale sostitutiva femminile nitrati.

Sono stati rilevati rischi di infarto maggiori tra i consumatori correnti di antibiotici; mentre il rischio si abbassa se passa molto tempo dall'assunzione della terapia. Sembrerebbe l'effetto degli antibiotici agisse solamente nel breve periodo. Per i sulfanomidi questo non accade, infatti il rischio è più elevato tra i pazienti a cui viene prescritto il farmaco nei 0-90 giorni precedenti l'infarto. Il caso delle tetracicline appare differente in quanto non sono stati segnalati casi che l'assumono nei 0-30 giorni l'infarto, e si rileva un rischio alto nei 0-90 giorni precedenti. Per quanto riguarda l'uso di chinolonici, siccome non sono stati evidenziati pazienti che ne facessero uso, è stato deciso di escluderli dall'analisi.

Se si osserva il lungo periodo si nota che gli antibiotici sembrano avere un leggero impatto protettivo nel rischio di IMA: risultano infatti significativi i rischi dei macrolidi (0.86 I.C. 95% 0.76;0.98) e degli antibiotici, che comunque li comprende tutti indistintamente, ove osserviamo che il rischio è pari a 0.82 (I.C. 95% 0.74;0.91), anche in questo caso considerando gli utilizzatori nei tre anni precedenti. Possiamo quindi pensare che i farmaci antibiotici possono essere associati al

rischio di infarto nel breve periodo il rischio risulta maggiore invece nel lungo periodo l'effetto sembra essere protettivo.

Per verificare se vi sono delle differenze significative tra uomini e donne e se l'impatto degli antibiotici interagisce con l'età nel determinare il rischio di IMA sono presentate nella tabella 13 le analisi stratificate per sesso ed età considerando il periodo 0-90 giorni prima la data indice.

Tabella 13: Analisi stratificate per sesso ed età indagate nei 0-90 giorni per antibiotici

	CASI (1664)	CONTROLLI (16640)	O.R. grezzi (I.C. 95%)	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)
<u>Donne</u>				
penicillina	31	251	1.25 [0.85;1.82]	1.17 [0.78;1.75]
cefalosporine	22	144	1.55 [0.98;2.46]	1.20 [0.73;1.95]
macrolidi	21	210	1.00 [0.63;1.58]	0.90 [0.56;1.45]
tetracicline	3	14	2.14 [0.62;7.46]	2.93 [0.81;10.62]
sulfamidici	4	38	1.05 [0.37;2.96]	0.98 [0.34;2.82]
antibiotici tot.	76	600	1.30[†] [1.01;1.67]	1.17 [0.90;1.53]
<u>Uomini</u>				
penicillina	44	388	1.14 [0.83;1.57]	1.13 [0.81;1.57]
cefalosporine	17	195	0.87 [0.53;1.43]	0.70 [0.42;1.18]
tetracicline	2	18	1.11 [0.26;4.83]	0.84 [0.19;3.82]
macrolidi	30	260	1.16 [0.79;1.70]	1.22 [0.82;1.81]
sulfamidici	10	80	1.26 [0.65;2.44]	1.39 [0.70;2.77]
antibiotici tot.	93	852	1.10 [0.88;1.38]	1.06 [0.84;1.34]

continua...

	CASI (1664)	CONTROLLI (16640)	O.R. grezzi (I.C. 95%)	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)
<u>Età < 65 anni</u>				
penicillina	16	189	0.84 [0.50;1.42]	0.85 [0.49;1.45]
cefalosporine	7	58	1.25 [0.56;2.76]	1.41 [0.61;3.23]
macrolidi	17	115	1.54 [0.91;2.59]	1.55 [0.89;2.69]
tetracicline	0	6	-	-
sulfamidici	1	9	1.11 [0.14;8.99]	1.51 [0.18;12.35]
antibiotici tot.	38	357	1.09 [0.76;1.55]	1.09 [0.75;1.57]
<u>Età ≥ 65 anni</u>				
penicillina	59	450	1.33[†] [1.00;1.75]	1.27 [0.95;1.70]
cefalosporine	32	281	1.14 [0.79;1.66]	0.87 [0.59;1.29]
macrolidi	34	355	0.94 [0.66;1.35]	0.93 [0.65;1.35]
tetracicline	5	26	1.88 [0.72;4.93]	2.02 [0.75;5.41]
sulfamidici	13	109	1.19 [0.67;2.13]	1.21 [0.66;2.19]
antibiotici tot.	131	1095	1.21[†] [1.00;1.47]	1.12 [0.92;1.37]

† $P < 0.05$

† aggiustato per diagnosi di dimissione di ipertensione, bronchite cronica/enfisema, alcolismo, cirrosi fegato, diabete, e prescrizioni farmaceutiche di farmaci antiipertensivi, antidiabetici, statine, altri ipolipemizzanti, aspirina alta dose, antitrombotici, anticoagulanti orali, terapia ormonale sostitutiva femminile, nitrati.

Le analisi stratificate per sesso evidenziano che se consideriamo la somministrazione di penicilline ed antibiotici in generale non vi sono differenze significative tra uomini e donne ed il rischio di infarto non sembra subire variazioni con l'assunzione di essi. Per quanto riguarda l'uso di cefalosporine e tetracicline le donne evidenziano un rischio maggiore e particolarmente alto rispetto agli uomini. Se invece si considerano macrolidi e sulfanomidici il rischio per quanto riguarda le donne appare leggermente protettivo per i primi e invariato per i secondi, mentre per gli uomini il rischio appare più elevato.

I risultati appaiono statisticamente non significativi per quanto riguarda i rischi aggiustati e se consideriamo la categoria degli antibiotici in generale viene evidenziato un rischio simile per i due sessi nell'ordine di 1.17 [0.90;1.53] e 1.06 [0.84;1.34] quindi evidentemente non si possono segnalare differenze significative.

Andiamo ora ad osservare se vi sono importanti considerazioni da fare nell'analisi stratificata per età. Sembra che l'uso di penicillina per gli anziani possa alzare leggermente il rischio d'infarto, mentre per la restante popolazione il rischio appare leggermente protettivo. L'uso di cefalosporine, macrolidi e sulfanomidi non aumenta fa aumentare il rischio nei più vecchi anzi sembra quasi essere il contrario. Osservando il rischio degli antibiotici in generale si può affermare che oltre a non essere statisticamente significativo per entrambe le stratificazioni per età non è nemmeno differente: 1.09 [0.75;1.57] e 1.12 [0.92;1.37].

Dalle analisi dose-risposta sono stati evidenziati i seguenti rischi:

Tabella 14: Analisi dose risposta indagata nei 3 anni precedenti per antibiotici

	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)	
<u>antibiotici tot.</u>		
1	0.94 [0.82;1.07]	
2	0.69[†] [0.58;0.82]	
≥ 3	0.82[†] [0.71;0.95]	
	p-test trend	0.000 [†]
<u>penicillina</u>		
1	0.89 [0.77;1.02]	
2	0.87 [0.70;1.07]	
≥ 3	0.98 [0.76;1.26]	
	p-test trend	0.233

continua...

	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)	
<u>cefalosporine</u>		
1	0.91 [0.76;1.09]	
2	0.83 [0.64;1.09]	
≥ 3	0.93 [0.69;1.26]	
	p-test trend	0.205
<u>macrolidi</u>		
1	0.89 [0.77;1.03]	
2	0.74[†] [0.57;0.95]	
≥ 3	0.96 [0.71;1.29]	
	p-test trend	0.037 [†]

[†] $P < 0.05$

† aggiustato per diagnosi di dimissione di ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, alcolismo, cirrosi fegato, diabete, e prescrizioni farmaceutiche di farmaci antiipertensivi, antidiabetici, statine, altri ipolipemizzanti, aspirina alta dose, antitrombotici, anticoagulanti orali, terapia ormonale sostitutiva femminile nitrati.

L'analisi dose risposta per quanto riguarda gli antibiotici è stata ripartita in tre classi per ogni farmaco: 1 somministrazione, 2 somministrazioni, più di 3 somministrazioni nei tre anni precedenti. Notiamo che tetracicline e sulfanomidi sono stati eliminati dall'analisi perché il 66% dei soggetti ne prendono troppo pochi. Appare significativo il trend dei macrolidi ed anche degli antibiotici come categoria generale e questo ci fa capire che probabilmente questi farmaci possono avere un impatto protettivo statisticamente significativo nel lungo periodo se avvengono più somministrazioni.

4.2 I RISCHI PER GLI UTILIZZATORI DI ANTIDEPRESSIVI

Gli antidepressivi sono stati suddivisi in tre grosse categorie principali quali inibitori non selettivi della monoamino-recaptazione, gli inibitori selettivi della monoamino-recaptazione e il gruppo degli altri antidepressivi.

Tabella 15: Odds Ratio grezzi ed aggiustati per antidepressivi

	CASI (1664)	CONTROLLI (16640)	O.R. grezzi (I.C. 95%)	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)
<u>NRSSI²⁰</u>				
0-30 giorni	4	36	1.11 [0.39;3.13]	1.11 [0.38;3.24]
0-90 giorni	10	82	1.22 [0.63;2.36]	1.27 [0.64;2.53]
3 anni	53	359	1.46[†] [1.09;1.97]	1.28 [0.94;1.74]
<u>SSRI²¹</u>				
0-30 giorni	28	215	1.31 [0.88;1.94]	1.23 [0.81;1.86]
0-90 giorni	59	454	1.31 [0.99;1.73]	1.14 [0.85;1.52]
3 anni	177	1194	1.55[†] [1.31;1.83]	1.36[†] [1.14;1.62]
<u>altri antidepressivi</u>				
0-30 giorni	11	100	1.10 [0.59;2.06]	0.95 [0.49;1.81]
0-90 giorni	26	190	1.37 [0.91;2.07]	1.26 [0.82;1.93]
3 anni	82	610	1.36[†] [1.08;1.73]	1.26 [0.98;1.61]
<u>Antidepressivi tot.</u>				
0-30 giorni	43	337	1.28 [0.93;1.77]	1.19 [0.85;1.67]
0-90 giorni	86	689	1.31[†] [1.04;1.64]	1.18 [0.93;1.50]
3 anni	249	1839	1.43[†] [1.23;1.65]	1.27[†] [1.09;1.48]

† $P < 0.05$

²⁰ Non Selection Reuptake Inhibitor: inibitori non selettivi della monoamino-recaptazione

²¹ Selection Reuptake Inhibitor: inibitori selettivi della monoamino-recaptazione

† aggiustato per diagnosi di dimissione di ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, alcolismo, diabete e prescrizioni farmaceutiche di farmaci antiipertensivi, statine, altri ipolipemizzanti, aspirina alta dose, antitrombotici, anticoagulanti orali, terapia ormonale sostitutiva femminile, nitrati.

Considerando i rischi di IMA rispetto al tempo trascorso dalla somministrazione si evidenzia che ci sono impatti soprattutto nel lungo periodo.

Possiamo notare che gli unici risultati statisticamente significativi sono quelli che si riferiscono agli inibitori selettivi della monoamino-recaptazione in riferimento alla somministrazione nei tre anni precedenti la data indice, che porta ad avere un rischio pari a 1.36 (I.C. 95% 1.14;1.62) e gli antidepressivi totali sempre considerando la somministrazione nei tre anni precedenti l'IMA con un rischio del 1.27 [1.09;1.48]. Troviamo significatività anche in taluni Odds Ratio grezzi, ma non vale la pena commentarli perché non ci aiutano a dare un giudizio del quadro analizzato a causa dei confondenti non inclusi nel modello.

Le analisi stratificate per sesso e per età hanno portato i seguenti risultati:

Tabella 16: Analisi stratificate per sesso ed età indagate nei 0-90 giorni per antidepressivi

	CASI (1664)	CONTROLLI (16640)	O.R. grezzi (I.C. 95%)	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)
<u>Donne</u>				
NRSSI	5	50	1.00 [0.40;2.52]	1.18 [0.46;3.06]
SSRI	38	266	1.45[†] [1.02;2.06]	1.25 [0.86;1.81]
altri antidepressivi	11	123	0.89 [0.48;1.66]	0.76 [0.40;1.45]
antidepressivi tot.	52	414	1.27 [0.95;1.72]	1.13 [0.83;1.56]
<u>Uomini</u>				
NRSSI	5	32	1.56 [0.61;4.01]	1.35 [0.49;3.76]
SSRI	21	188	1.12 [0.71;1.77]	0.96 [0.60;1.54]

continua...

	CASI (1664)	CONTROLLI (16640)	O.R. grezzi (I.C. 95%)	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)
altri antidepressivi	15	67	2.24[†] [1.28;3.93]	2.20[†] [1.22;3.96]
antidepressivi tot.	37	275	1.36 [0.96;1.93]	1.21 [0.84;1.75]
<u>Età < 65 anni</u>				
NRSSI	1	12	0.83 [0.11;6.41]	0.72 [0.09;5.98]
SSRI	13	78	1.68 [0.93;3.05]	1.44 [0.76;2.72]
altri antidepressivi	4	28	1.43 [0.50;4.10]	1.62 [0.55;4.78]
antidepressivi tot.	15	112	1.35 [0.78;2.34]	1.22 [0.68;2.19]
<u>Età ≥ 65 anni</u>				
NRSSI	9	70	1.29 [0.64;2.58]	1.32 [0.63;2.74]
SSRI	46	376	1.23 [0.90;1.68]	1.07 [0.77;1.49]
altri antidepressivi	22	162	1.36 [0.87;2.13]	1.24 [0.78;1.97]
antidepressivi tot.	74	577	1.30[†] [1.01;1.67]	1.18 [0.91;1.53]

[†] $P < 0.05$

† aggiustato per diagnosi di dimissione di ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, alcolismo, diabete e prescrizioni farmaceutiche di farmaci antiipertensivi, statine, altri ipolipemizzanti, aspirina alta dose, antitrombotici, anticoagulanti orali, terapia ormonale sostitutiva femminile, nitrati.

Nell'analisi stratificata per sesso si segnala un rischio statisticamente più alto negli uomini che assumono altri antidepressivi. Non vengono evidenziate particolari differenze nell'analisi stratificata per età.

Per quanto riguarda, invece, l'analisi dose-risposta viene riportata la tabella 17.

Tabella 17: Analisi dose-risposta indagate nei 3 anni precedenti per antidepressivi

	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)	
<u>antidepressivi tot.</u>		
1	1.16 [0.91;1.48]	
2 – 4	1.40[†] [1.06;1.83]	
≥ 5	1.30[†] [1.02;1.65]	
	p-test trend	0.002 [†]
<u>NSSRI²²</u>		
1	1.27 [0.81;1.98]	
2	1.03 [0.48;2.21]	
≥ 3	1.43 [0.86;2.39]	
	p-test trend	0.124
<u>SSRI²³ 3 anni</u>		
1	1.35[†] [1.03;1.76]	
2 – 3	1.38 [0.98;1.94]	
≥ 4	1.36[†] [1.02;1.81]	
	p-test trend	0.002 [†]
<u>altri antidepressivi</u>		
1	1.42[†] [1.00;2.01]	
2 – 3	1.32 [0.78;2.23]	
≥ 4	1.32 [0.90;1.96]	
	p-test trend	0.200

† $P < 0.05$

²² Non Selection Reuptake Inhibitor: inibitori non selettivi della monoamino-recaptazione

²³ Selection Reuptake Inhibitor: inibitori selettivi della monoamino-recaptazione

† aggiustato per diagnosi di dimissione di ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, alcolismo, diabete e prescrizioni farmaceutiche di farmaci antiipertensivi, statine, altri ipolipemizzanti, aspirina alta dose, antitrombotici, anticoagulanti orali, terapia ormonale sostitutiva femminile, nitrati.

Si nota che per quanto riguarda la somministrazione di inibitori non selettivi della monoamino-recaptazione e la categoria degli altri antidepressivi non si evidenzia un trend statisticamente significativo che segnala aumenti del rischio di IMA in rapporto agli aumenti del numero di prescrizione di questi farmaci.

Gli inibitori selettivi della monoamino-recaptazione evidenziano invece un trend significativo che specifica un aumento del rischio di infarto all'aumentare delle somministrazioni.

Per quanto riguarda gli antidepressivi come farmaci nella loro totalità possiamo affermare che sembrerebbero aumentare il rischio di infarto, se somministrati nel lungo periodo (3 anni dalla data indice), all'aumentare del numero di prescrizioni.

4.3 I RISCHI PER GLI UTILIZZATORI DI ANTIPSIKOTICI

Gli antipsicotici sono stati trattati come unica categoria, quindi vedremo che le analisi si riferiscono solo al farmaco in generale.

Tabella 18: Odds Ratio grezzi ed aggiustati per antipsicotici

	CASI (1664)	CONTROLLI (16640)	O.R. grezzi (I.C. 95%)	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)
<u>antipsicotici</u>				
0-30 giorni	10	84	1.19 [0.62;2.30]	0.83 [0.40;1.72]
0-90 giorni	21	171	1.23 [0.78;1.94]	0.96 [0.57;1.62]
3 anni	79	553	1.46[†] [1.14;1.86]	1.09 [0.82;1.45]

[†] $P < 0.05$

† aggiustato per diagnosi di dimissione di ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, diabete, malattia cardiovascolare (attacco cardiaco, infarto e malattie arterie periferiche) e prescrizioni farmaceutiche di farmaci antiipertensivi, ipolipemizzanti, farmaci antidiabetici, aspirina alta dose/antitrombotici, anticoagulanti orali.

Per quanto riguarda gli antipsicotici non si segnalano rischi evidenziabili.

Le analisi stratificate per sesso ed età e l'analisi dose-risposta danno risultati:

Tabella 19: Analisi stratificate per sesso ed età indagate nei 0-90 giorni per antipsicotici

	CASI (1664)	CONTROLLI (16640)	O.R. grezzi (I.C. 95%)	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)
<u>Donne</u>				
antipsicotici	11	104	1.06 [0.57;1.98]	0.78 [0.38;1.62]

continua...

	CASI (1664)	CONTROLLI (16640)	O.R. grezzi (I.C. 95%)	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)
<u>Uomini</u>				
antipsicotici	10	67	1.50 [0.77;2.92]	1.16 [0.55;2.45]
<u>Età < 65 anni</u>				
antipsicotici	1	23	0.43 [0.06;3.22]	0.28 [0.01;6.38]
<u>Età ≥ 65 anni</u>				
antipsicotici	20	148	1.36 [0.85;2.17]	1.00 [0.59;1.69]

† $P < 0.05$

† aggiustato per diagnosi di dimissione di ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, diabete, malattia cardiovascolare (attacco cardiaco, infarto e malattie arterie periferiche) e prescrizioni farmaceutiche di farmaci antiipertensivi, ipolipemizzanti, farmaci antidiabetici, aspirina alta dose/antitrombotici, anticoagulanti orali.

Come si nota dalla tabella 19 non vi sono rischi significativi che differenziano l'effetto degli antipsicotici tra gli uomini e le donne. Dalle analisi stratificate per età non vengono evidenziati effetti né tra i soggetti con meno di 65 anni né nella popolazione più anziana.

L'analisi dose risposta non ha determinato risultati perché la maggioranza dei soggetti in studio prendeva solamente 1 farmaco nei tre anni.

Tabella 20: Analisi dose-risposta indagate nei 3 anni precedenti per antipsicotici

	O.R. grezzi (I.C. 95%)	O.R. aggiustati (I.C. 95%)
<u>antipsicotici</u>	-	-

† $P < 0.05$

† aggiustato per diagnosi di dimissione di ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, diabete, malattia cardiovascolare (attacco cardiaco, infarto e malattie arterie periferiche) e prescrizioni farmaceutiche di farmaci antiipertensivi, ipolipemizzanti, farmaci antidiabetici, aspirina alta dose/antitrombotici, anticoagulanti orali.

4.4 I RISCHI PER GLI UTILIZZATORI DI ANTIDIABETICI

Gli antidiabetici sono stati suddivisi tre categorie: insuline, ipoglicemizzanti e antidiabetici in generale che li comprende tutti.

Tabella 21: Odds Ratio grezzi ed aggiustati per antidiabetici

	CASI (1664)	CONTROLLI (16640)	O.R. grezzi (I.C. 95%)	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)
<u>insuline</u>				
0-30 giorni	19	85	2.26[†] [1.37;3.72]	1.72[†] [1.02;2.90]
0-90 giorni	45	162	2.84[†] [2.03;3.97]	1.97[†] [1.38;2.82]
3 anni	80	283	2.94[†] [2.28;3.79]	1.91[†] [1.45;2.51]
<u>ipoglicemizzanti</u>				
0-30 giorni	116	669	1.80[†] [1.47;2.21]	1.49[†] [1.20;1.85]
0-90 giorni	259	1333	2.15[†] [1.86;2.49]	1.81[†] [1.55;2.11]
3 anni	358	1924	2.14[†] [1.88;2.43]	1.79[†] [1.56;2.04]
<u>Antidiabetici tot.</u>				
0-30 giorni	126	715	1.84[†] [1.51;2.24]	1.50[†] [1.22;1.85]
0-90 giorni	277	1392	2.23[†] [1.93;2.57]	1.85[†] [1.59;2.15]
3 anni	373	1987	2.17[†] [1.91;2.46]	1.80[†] [1.58;2.06]

[†] $P < 0.05$

† aggiustato per diagnosi di dimissione di ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, alcolismo, cirrosi, e prescrizioni farmaceutiche di farmaci antiipertensivi, ipolipemizzanti, aspirina alta dose, anticoagulanti orali terapia ormonale sostitutiva femminile, nitrati.

Il rischio di IMA è risultato sempre più elevato per gli utilizzatori dei farmaci indagati nei 30, 90 giorni e 3 anni precedenti, di cui mostriamo i risultati nella tabella 21.

Gli OR aggiustati tra gli utilizzatori di insuline, ipoglicemizzanti e antidiabetici nel loro insieme considerando i 90 giorni precedenti l'evento sono risultati pari a 1.97

(I.C. 95% 1.38-2.82), 1.81 (I.C. 95% 1.55-2.11) e 1.85 (I.C. 95% 1.59-2.15) rispettivamente.

Vi è quindi un significativo rischio di IMA assumendo farmaci antidiabetici.

Le analisi stratificate mostrano invece i seguenti risultati:

Tabella 22: Analisi stratificate per sesso ed età indagate nei 0-90 giorni per antidiabetici

	CASI (1664)	CONTROLLI (16640)	O.R. grezzi (I.C. 95%)	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)
<u>Donne</u>				
insuline	21	59	3.64[†] [2.20;6.03]	2.22[†] [1.29;3.83]
ipoglicemizzanti	119	506	2.65[†] [2.13;3.30]	2.11[†] [1.67;2.67]
antidiabetici tot.	126	521	2.75[†] [2.22;3.41]	2.17[†] [1.72;2.73]
<u>Uomini</u>				
insuline	24	103	2.38[†] [1.51;3.73]	1.77[†] [1.10;2.85]
ipoglicemizzanti	140	827	1.84[†] [1.52;2.25]	1.58[†] [1.28;1.94]
antidiabetici tot.	151	871	1.91[†] [1.57;2.31]	1.62[†] [1.32;1.98]
<u>Età < 65 anni</u>				
insuline	10	20	5.23[†] [2.40;11.37]	4.87[†] [2.05;11.58]
ipoglicemizzanti	36	191	2.00[†] [1.37;2.91]	1.56[†] [1.03;2.36]
antidiabetici tot.	39	203	2.05[†] [1.42;2.94]	1.66[†] [1.11;2.47]
<u>Età ≥ 65 anni</u>				
insuline	35	142	2.53[†] [1.74;3.68]	1.76 [1.18;2.63]
ipoglicemizzanti	223	1142	2.19[†] [1.86;2.56]	1.85[†] [1.56;2.19]
antidiabetici tot.	238	1189	2.26[†] [1.94;2.64]	1.90[†] [1.61;2.23]

[†] P<0.05

† aggiustato per diagnosi di dimissione di ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, alcolismo, cirrosi, e prescrizioni farmaceutiche di farmaci antiipertensivi, ipolipemizzanti, aspirina alta dose, anticoagulanti orali terapia ormonale sostitutiva femminile, nitrati.

Le analisi stratificate hanno segnalano un rischio maggiore tra le donne (OR: 2.17; I.C. 95% 1.72-2.73) rispetto agli uomini (OR: 1.62; I.C. 95% 1.32-1.98) per l'insieme dei farmaci antidiabetici, effetto che si riscontra anche per l'assunzione delle sole insuline ed ipoglicemizzanti.

Per quanto riguarda l'età si nota come il numero di casi tra le persone anziane siano nettamente superiori rispetto ai soggetti che hanno meno di 65 anni. I consumatori di insuline hanno mostrato un rischio maggiore tra i <65 anni (OR: 4.87; I.C. 95% 2.05-11.58) che tra i ≥65 (OR: 1.76; I.C. 95% 1.18-2.63) ma risulta essere una situazione di border line con la significatività. Viceversa il rischio di IMA tra gli utilizzatori di ipoglicemizzanti è risultato crescente all'aumentare dell'età (OR: 1.56, 1.74 tra i <65 e 65+, rispettivamente). Considerando invece gli antibiotici nella loro totalità si evidenzia che il rischio è superiore nelle età avanzate (O.R. 1.66 [1.11;2.47] per chi ha < 65 anni contro O.R. 1.90 [1.61;2.23] della categoria ≥ 65 anni).

L'effetto degli antidiabetici in base al numero di prescrizioni farmaceutiche evidenzia i seguenti risultati:

Tabella 23: Analisi dose risposta indagate nei 3 anni precedenti per antidiabetici

	O.R. aggiustati (I.C. 95%)	
<u>insuline</u>		
1 – 5	1.94[†] [1.25;3.03]	
6 – 12	1.57 [0.92;2.67]	
≥ 13	2.14[†] [1.39;3.31]	
	p-test trend	0.000 [†]
<u>ipoglicemizzanti</u>		
1 – 6	1.23 [0.95;1.60]	
7 – 15	1.96[†] [1.60;2.42]	
≥ 16	2.10[†] [1.72;2.56]	
	p-test trend	0.000 [†]
<u>Antidiabetici tot.</u>		
1 – 6	1.16 [0.89;1.52]	
7 – 16	2.01[†] [1.64;2.45]	
≥ 17	2.14[†] [1.76;2.59]	
	p-test trend	0.000 [†]

[†] $P < 0.05$

† aggiustato per diagnosi di dimissione di ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, alcolismo, cirrosi, e prescrizioni farmaceutiche di farmaci antiipertensivi, ipolipemizzanti, aspirina alta dose, anticoagulanti orali terapia ormonale sostitutiva femminile, nitrati.

E' stato valutato l'effetto dose risposta dividendo in terzi il numero di prescrizioni farmaceutiche nei tre anni precedenti la data indice. I test per il trend sono risultati altamente significativi sia per consumo di insuline, sia di ipoglicemizzanti, che di

antidiabetici in generale (1-5, 6-12, ≥ 13 per le insuline, 1-6, 7-15, ≥ 15 per gli ipoglicemizzanti e 1-6, 7-16, ≥ 17 per gli antibiotici). Quindi possiamo affermare che, anche aumentando le dosi somministrate, si verifica un aumento del rischio di IMA (indicatore di gravità o di durata della malattia).

4.5 I RISCHI PER GLI UTILIZZATORI DI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

Gli infiammatori sono una categoria di farmaci molto ampia; tra questi abbiamo scelto gli antinfiammatori non steroidei in particolare che sono.

Tabella 24: Odds Ratio grezzi ed aggiustati per antinfiammatori non steroidei

	CASI (1664)	CONTROLLI (16640)	O.R. grezzi (I.C. 95%)	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)
<u>FANS</u>²⁴				
0-30 giorni	138	1180	1.19 [0.99;1.43]	1.12 [0.92;1.35]
0-90 giorni	317	2727	1.21 [†] [1.06;1.38]	1.16 [†] [1.01;1.33]
3 anni	995	9833	1.03 [0.93;1.15]	0.96 [0.86;1.07]

[†] $P < 0.05$

† aggiustato per diagnosi di dimissione di ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, alcolismo, cirrosi al fegato, diabete, e prescrizioni farmaceutiche di farmaci antiipertensivi, antidiabetici, ipolipemizzanti, aspirina alta dose, anticoagulanti orali.

Dall'analisi si evidenzia che il rischio di IMA è significativo per chi assume questi farmaci solo considerando i 90 giorni precedenti la data dell'infarto; questo risulta indicativo con un valore del rischio di 1.16 (I.C. 95% 1.01;1.33). Si può comunque constatare che non vi sono rischi particolarmente elevati per chi assume questi farmaci.

²⁴ FANS: antinfiammatori non steroidei

Vediamo ora le analisi stratificate per sesso ed età nella tabella 25 riportata in seguito.

Tabella 25: Analisi stratificate per sesso ed età indagate nei 0-90 giorni per antinfiammatori non steroidei

	CASI (1664)	CONTROLLI (16640)	O.R. grezzi (I.C. 95%)	O.R. aggiustati † (I.C. 95%)
<u>Donne</u>				
FANS	191	1481	1.40[†] [1.18;1.68]	1.34[†] [1.11;1.61]
<u>Uomini</u>				
FANS	126	1246	1.01 [0.83;1.24]	0.97 [0.79;1.19]
<u>Età < 65 anni</u>				
FANS	47	378	1.30 [0.94;1.79]	1.17 [0.83;1.66]
<u>Età ≥ 65 anni</u>				
FANS	270	2349	1.19[†] [1.03;1.37]	1.15 [0.99;1.33]

† $P < 0.05$

† aggiustato per diagnosi di dimissione di ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, alcolismo, cirrosi al fegato, diabete, e prescrizioni farmaceutiche di farmaci antiipertensivi, antidiabetici, ipolipemizzanti, aspirina alta dose, anticoagulanti orali.

Solo le donne risultano avere un rischio evidenziabile del 1.34 (I.C. 95% 1.11;1.61), mentre per quanto riguarda gli uomini non è rilevato alcun rischio.

Si può aggiungere che nemmeno comparando i pazienti anziani rispetto ai più giovani vi sono rischi significativi ma si nota una forte differenza per numero di prescrizioni segnalati tra gli anziani e la restante popolazione.

Nell'analisi dose risposta si evidenzia:

Tabella 26: Analisi dose-risposta indagate nei 3 anni precedenti per antinfiammatori non steroidei

	O.R. aggiustati (I.C. 95%)
FANS	
1	0.84[†] [0.72;0.98]
2 – 3	0.91 [0.78;1.06]
≥ 4	1.09 [0.95;1.25]
	0.287

[†] $P < 0.05$

† aggiustato per diagnosi di dimissione di ipertensione, bronchite cronica/ enfisema, alcolismo, cirrosi al fegato, diabete, e prescrizioni farmaceutiche di farmaci antiipertensivi, antidiabetici, ipolipemizzanti, aspirina alta dose, anticoagulanti orali.

Il trend dose-risposta analizzato nei 3 anni precedenti l'IMA per consumo dei FANS non è risultato significativo quindi non si evidenziano particolari aumenti del rischio di IMA all'aumentare del numero di prescrizioni.

Capitolo 5

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Lo scopo dello studio è stato quello di stimare il rischio del primo infarto miocardico acuto (IMA) tra gli utilizzatori di diversi farmaci rispetto ai non utilizzatori valutandone l'effetto in diverse fasce d'età e l'eventuale differenza per sesso ed in base al numero di prescrizioni nei tre anni precedenti. Le principali potenzialità di questo studio sono la definizione della casistica più precisa rispetto ai precedenti studi di questo tipo (che utilizzavano solo dimissione per 410).

Lo studio ha coinvolto nell'applicazione dell'algoritmo di stima dell'incidenza dell'IMA l'AULSS 12 Veneziana. L'algoritmo utilizzato prevede il linkage tra dati di ricovero ospedaliero e dati di mortalità, selezionati in larghissima misura in base al codice 410* in diagnosi principale di dimissione o di morte. Tale procedura presenta alcuni elementi di criticità che possono influenzare la qualità dei risultati ottenuti.

Un primo aspetto riguarda la mortalità, i registri basati su archivi informatizzati spesso utilizzano il raggruppamento delle morti coronariche, identificato dai codici

410-414 sempre in diagnosi principale. Uno dei motivi che porta all'uso di una selezione di codici più ampia sta nella difficoltà di diagnosi di IMA, in caso di decesso senza ricovero in ospedale. Infatti, nella maggior parte dei casi, è difficile poter disporre dei dati clinici che confermano la diagnosi di IMA. Inoltre ischemie cardiache acute possono essere causa di morte improvvisa, anche in assenza di IMA (es. per fibrillazione ventricolare, ecc.). Il tentativo di allineare l'algoritmo con i criteri di selezione EUROCISS²⁵ può rappresentare un futuro spunto di lavoro e approfondimento della procedura che utilizzata per la stima dell'IMA.

Un secondo aspetto riguarda la completezza e la qualità delle fonti disponibili. Per quanto riguarda la completezza, le fonti utilizzate rappresentano flussi correnti da tempo consolidati, per cui è ragionevole ritenere che non esistano problemi particolari riguardo questo aspetto. Viceversa non sono disponibili ampi studi relativi alla qualità delle diagnosi di dimissione e di morte per 410*, che permettano di giudicare la qualità delle diagnosi in assoluto.

La forza maggiore di questo studio sta nell'utilizzo di archivi sanitari elettronici, raramente impiegati in Italia in studi di epidemiologia analitica, che permette di abbattere tempi e costi degli studi tradizionali e di ottenere un'elevata numerosità della casistica.

Il principale limite dello studio include la possibilità che i risultati rimangano influenzati da fattori confondenti non controllati. Proprio perché abbiamo a che fare

²⁵ EUROCISS. Cardiovascular indicators surveillance set, final report 2003.

www.cuore.iss.it/eurociss/rapporto03/rapporto03.htm.

E' da tenere presente che, all'inizio degli anni 2000, si sono verificate importanti modificazioni nei criteri clinici di diagnosi dell'IMA, con l'introduzione del test della troponina, esame in grado di evidenziare fenomeni di necrosi miocardica anche di entità modesta. Questo ha comportato un aggiornamento dei criteri di definizione dell'IMA nelle linee guida europee ed americane in ambito clinico (The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21. 1502-1513), con una conseguente inclusione di forme ischemiche di minor gravità precedentemente non classificate come infarto del miocardio (Pell JP, Simpson E, Rodger JC. Impact of changing diagnostic criteria on incidence, management, and outcome of acute myocardial infarction: retrospective cohort study. *Br Med J* 2003; 134-135. Per verificare se possono esservi delle differenze nelle analisi con l'utilizzo di questi test clinici e criteri diagnostici nuovi, si potrebbe stimare l'incidenza nell'insieme delle sindromi coronariche ospedalizzate, o, più semplicemente, il rapporto tra i ricoveri per i codici IDC-9 410 e quelli per 411 ("Altre forme acute e subacute di cardiopatia ischemica").

con fonti amministrative non è possibile rilevare tutti i possibili confondenti poiché abbiamo scarse o nulle informazioni sulle variabili cliniche e stili di vita.

Inoltre in generale analizzando l'esposizione a farmaci è molto difficile capire se l'effetto osservato sia legato al diverso tipo di farmaco utilizzato oppure a una diversa gravità della malattia.

Nelle analisi non è stato considerato che il confondente principale per il rischio d'infarto potrebbe essere la malattia per la quale si va a somministrare il farmaco studiato.

L'elaborazione dei dati e la struttura con cui sono state condotte le analisi permette di tenere sempre aggiornati i risultati per quanto riguarda la popolazione veneziana e, potendo disporre dei dati italiani, poter estendere lo studio a livello nazionale.

Vediamo ora nel dettaglio farmaceutico le rilevanti conclusioni che si possono trarre.

Antibiotici

Si rileva che gli antibiotici sono protettivi nell'incidenza di IMA se si considera il lungo periodo. Analizzando separatamente gli uomini e le donne si osserva che indagando le prescrizioni nei 90 giorni precedenti l'infarto non vi sono differenze significative. Per quanto riguarda il trend dose risposta si verifica un decremento significativo del rischio all'aumentare del numero di prescrizioni.

Nella letteratura molte tesi ipotizzano che questi farmaci potrebbero infatti avere effetti protettivi sul rischio di malattie coronariche (Schussheim AE 1999).

Dalle mie analisi questo viene confermato a differenza dello studio danese del 2005 (Taco B., 2005) nel quale non viene supportata la teoria che il rischio di IMA possa diminuire assumendo tali farmaci.

Gli antibiotici sono dei farmaci somministrati per curare infezioni e sono comunque molto diffusi. Anche se per essi è previsto il controllo da parte del medico e quindi vengono assunti solo previa prescrizione, e solo se strettamente necessari, è importante che non comportino rischi di altro genere e natura, anzi in questo caso

sembra che in qualche modo “facciano bene” per quello che potrebbe essere il rischio di IMA.

Antidepressivi

Il rischio di infarto in base alla somministrazione di antidepressivi è ipotizzato poter diminuire.

Dallo studio nell'AULSS veneziana il rischio sembrerebbe aumentare con prescrizione di inibitori selettivi della monoamino-recaptazione nei tre anni precedenti la data indice; si nota un trend significativo nel numero di prescrizioni che segnala un aumento del rischio all'aumentare delle somministrazioni. E' oltremodo complesso spiegare questo risultato che sicuramente va chiarito e approfondito attraverso analisi più mirate che possano mettere a fuoco e specificare nel dettaglio gli effetti degli antidepressivi. Va sicuramente aggiunto che questi farmaci vanno a curare il paziente nel lungo periodo perché in genere chi li assume ha una terapia che non si esaurisce in pochi giorni quindi potrebbe risultare interessante notare un rischio nel lungo periodo. Si dovrebbe inoltre tenere sotto controllo anche lo stile di vita di queste persone, l'alimentazione e le abitudini in generale (fumo...). Si tratta infatti di soggetti molto particolari, con problemi psicologici i quali comportamenti vanno senz'altro ad influire nella loro salute. Non è facile tenere sotto controllo certe caratteristiche individuali utilizzando fonti correnti.

Antipsicotici

Possiamo affermare che assumere farmaci antipsicotici non ha effetti sul rischio di infarto miocardico acuto. L'ipotesi, quindi, che l'utilizzo di antipsicotici, in particolare quelli atipici, faccia aumentare il rischio non è supportata dai nostri dati.

Probabilmente ciò avviene perché i soggetti che assumono questo tipo di farmaci sono già esposti al rischio per fumo, alcol, poco movimento fisico e una dieta raramente corretta.

In letteratura vi sono degli studi che riportano che il rischio di infarto per gli utilizzatori correnti (prescrizione del farmaco 0-90 giorni dalla data indice) non differisce dal rischio di chi non assume il farmaco: quindi, non è possibile riscontrare né effetti positivi né negativi (S.P. Johnsen, 2006).

La numerosità potrebbe essere la causa della non significatività dei risultati: erano infatti presenti solamente 10 casi di prescrizioni nel mese precedente l'infarto, 21 nei tre mesi precedenti e, solamente 79 nei tre anni precedenti.

Antidiabetici

Dalle nostre analisi sono stati rilevati elevati rischi nell'incidenza di IMA tra i consumatori di antidiabetici indipendentemente dal tipo di terapia farmacologica come già rilevato in precedenti studi (Johansen, 2006) anche se rischi maggiori sono stati osservati tra i consumatori di insuline. Dalle analisi stratificate si sono però osservati differenti rischi di IMA nel consumo di insuline ed ipoglicemizzanti. Sono stati identificati gruppi a maggior rischio, in particolare le donne per tutti i consumi di farmaci, i più anziani per i consumatori di insuline, viceversa per i consumatori di ipoglicemizzanti.

Il trend dose risposta analizzando 3 anni di consumo farmaci è risultato altamente significativo, che può essere un indicatore di gravità o di durata della malattia.

Alcuni studi indicano che le persone che usano i vecchi sulfanomidi hanno un rischio più alto di IMA (Brady PA, 1998).

Allo stesso tempo, però, chi non fa uso di sulfanomidi ha lo stesso rischio di chi utilizza il nuovo farmaco. Sarebbe necessario, quindi, fare ulteriori analisi in modo da rendere chiari i vantaggi che il nuovo farmaco dà rispetto a quello vecchio. In rapporto allo scopo dello studio, quello che interessava era capire se questa categoria farmaceutica avesse un effetto sull'infarto, anche se potrebbe essere interessante poter valutare se i nuovi farmaci in commercio provochino effetti meno evidenti e comunque pericolosi; non è questa la sede adatta per introdurre e analizzare tale questione, anche se sarebbe interessante approfondirla. Le malattie cardiovascolari vanno analizzate perché molto pericolose, ma purtroppo se dei soggetti sono affetti da altri problemi e sono costretti ad assumere farmaci per

curarsi, non possono pensare di curarsi per qualcosa e rischiare di ammalarsi di qualcos'altro. Purtroppo, ad oggi, i diabetici devono curare la loro malattia nel miglior modo possibile, non sapendo che potrebbe esserci per loro un incremento del rischio di infarto, legato soprattutto all'aumento delle dosi di farmaco somministrate.

Antinfiammatori non steroidei

Dalla letteratura ci perviene che chi assume antinfiammatori non steroidei (FANS) e non ha avuto problemi cardiovascolari o metabolici non sembrerebbe avere un rischio di IMA alterato (Thrift AG, 1999).

Nel nostro studio non si è riusciti ad aggiustare l'analisi con informazioni sulla vita del paziente, quali stili di vita, stato socio economico, attività fisica e diete particolari, che effettivamente, se tenute sotto controllo assieme all'uso di questi farmaci, potrebbero alterare il rischio di infarto. Si dovrebbe cercare di andare a fondo di questo problema in modo da esaminarlo seriamente e poter dare dei consigli ulteriori qualora il paziente sia costretto ad assumere certi tipi di farmaci.

Si dovrebbe, quindi, cercare di approfondire le analisi soprattutto perché questa categoria è molto utilizzata dal pubblico, dando spesso luogo più che ad un uso ad un abuso, ed anche perché la maggior parte di tali farmaci può essere disponibile al pubblico senza prescrizione medica.

I rischi che sono stati evidenziati potrebbero risultare diversi da quelli presenti in letteratura perché sono stati calcolati in maniera diversa nello studio sulla popolazione veneziana rispetto agli studi danesi e britannici (Soren P. 2003, Raymond G. 2002, Julia Hippisley-Cox 2007).

Conclusioni

I farmaci sono utilizzati per curare delle patologie dalle quali altrimenti non si potrebbe guarire. Ma a volte, somministrato per curare, un farmaco può provocare altri problemi ed aumentare addirittura rischi verso altre patologie. In questo studio mi sono soffermata a trattare il rischio farmacologico di infarto miocardico acuto, una patologia seria e molto diffusa nella popolazione italiana.

In un futuro si potrà espandere l'analisi e valutare gli effetti dei farmaci anche in rapporto agli stili di vita, alle abitudini alimentari e non, come il fumo e l'obesità: tutti fattori per il momento molto difficili da tenere sotto controllo perché utilizzando dati correnti non sono disponibili queste informazioni.

BIBLIOGRAFIA

- SIMONATO L., ZAMBON P, RODELLA S, GIORDANO R, GUZZINATI S, STOCCO CF, TOGNAZZO S, WINKELMANN R. (1996). A computerised cancer registration network in the Veneto region, North-east of Italy: a pilot study. BRITISH JOURNAL OF CANCER. vol. 73, pp. 1436-1439 ISSN: 0007-0920
- ISTISAN CONGRESSI 07/C2 Convegno “L’integrazione di archivi elettronici per l’epidemiologia e la sanità pubblica: finalità e metodi”, ISS Roma 17-18 maggio 2007
- AIE: Associazione Italiana Epidemiologia (www.epidemiologia.it)
- Lafisca S. et al., 2005
- “Valutazione critica di un sistema epidemiologico integrato potenzialità e limiti dell’utilizzo integrato di archivi elettronici di popolazione per il monitoraggio della frequenza delle malattie”, Alice Vinello Tesi di laurea Anno Accademico 2006-2007
- www.cuore.iss.it
- Lab Tests Online: la biblioteca dei test clinici on line (www.labtestsonline.it)
- “Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari”, Tavani A e La Vecchia C. Caleidoscopio 1992
- www.pubmed.com

- “Statistical methods in cancer research” Volume 1- “The analysis of case-control studies”. N.E. Breslow e N.E. Ray. Technical editor for IARC W. Davis, Lyon 1980
- “An incidence density sampling for nested case-control analyses” D. B. Richardson (May 2004)
- www.farmacionline.com
- “Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari”, Tavani A e La Vecchia C. Caleidoscopio 1992
- ISTAT, 1994
- “Antibiotics and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study”, (Taco B.M. Monster, Soren P. Johnsen, Mette L. Olsen, Lars Ostergaard, Soren Friis, Joseph K. McLaughlin, e Henrik T. Sorensen, 2005)
- “Antidepressants and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study”, (Taco B. M. Monster, PhD, Soren P. Johnsen, MD, Mette L. Olsen, MSc, Joseph K. McLaughlin, PhD, Henrik T. Sorensen, DMSc, 2004)
- Antipsychotics and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study”, (S. Nakagawa , L. Pedersen, M. L. Olsen, P. B. Mortensen, H. T. Sorensen e S. P. Johnsen, 2006)
- “Antipsychotics and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study”, (S.P. Johnsen, T.B.M. Monster, M.L. Olsen, H. Thisted, J.K. McLaughlin, H.T. Sorensen, H.H. Lervang, e J. Rungby, 2006)
- Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs”

- "Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hospitalization for intracerebral hemorrhage a population-based case-control study"., (S.P. Johnsen, T.B.M. Monster, M.L. Olsen, H. Thisted, J.K. McLaughlin, H.T. Sorensen, H.H. Lervang, e J. Rungby, 2003)
- "Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of first-time acute myocardial infarction", (Raymond G. Schlienger, Hershel Jick e Christoph R. Meier, 2002)
- "Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis", (Julia Hippisley-Cox e Carol Coupland, 2007)
- "Statistica multivariata analisi esplorativa dei dati", Luigi Fabbri, novembre 1997, Mc Graw Hill Libri Italia srl
- "Manuale di Epidemiologia per la Sanità Pubblica" Fabrizio Faggiano, Francesco Donato, Fabio Baone. Centro scientifico editore, 2005
- "Statistical methods in cancer research" Volume 1: "The analysis of case-control studies", NE Breslow e NE Day Technical editot for Iarc W. Davis Lyon, 1980
- "An incidence density sampling for nested case-control analyses" D. B. Richardson (May 2004)
- "Risk of myocardial infarction in patient taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis", Julia Hippisley-Cox and Carol Coupland (11 May 2007)
- EUROCISS. Cardiovascular indicators surveillance set, final report 2003
- Schussheim AE, Fuster V. Antibiotics for myocardial infarction? A possible role of infection in atherogenesis and acute coronary syndromes. *Drugs*. 1999;57:283–291

- Brady PA, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31: 950–956

- Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk of primary intracerebral haemorrhage associated with aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs: case-control study. *BMJ.* 1999;318:759–764

- The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21. 1502-1513

- Pell JP, Simpson E, Rodger JC, et al. Impact of changing diagnostic criteria on incidence, management, and outcome of acute myocardial infarction: retrospective cohort study. *Br Med J* 2003; 134-135

INDICE

1. INTRODUZIONE	pag. 5
2. BACKGROUND	pag. 13
2.1 LA MALATTIA	pag. 13
2.2 I RISCHI DI IMA PER ALCUNE CATEGORIE DI FARMACI	pag. 17
2.3 I FARMACI INDAGATI	pag. 20
2.3.1 Gli antibiotici	pag. 20
2.3.2 Gli antidepressivi	pag. 21
2.3.3 Gli antipsicotici	pag. 23
2.3.4 Gli antidiabetici	pag. 24
2.3.5 Gli antinfiammatori non steroidi	pag. 25
3. MATERIALI E METODI	pag. 29
3.1 LO STUDIO CASO-CONTROLLO	pag. 29
<i>Trattamento dei dati in uno studio caso-controllo</i>	pag. 33
<i>Misure di associazione</i>	pag. 34

3.2 L'ANALISI DI REGRESSIONE LOGISTICA	pag. 37
3.2.1 L'analisi di regressione logistica condizionata	pag. 39
3.3 LO STUDIO CASO-CONTROLLO	
NELLA POPOLAZIONE DELL'AULSS 12 VENEZIANA	pag. 42
3.3.1 La selezione dei casi	pag. 42
3.3.2 La selezione dei controllo	pag. 44
3.4 I FATTORI DI RISCHIO INDAGATI ED I CONFONDENTI	pag. 46
<i>Consumo di antibiotici</i>	pag. 47
<i>Consumo di antidepressivi</i>	pag. 48
<i>Consumo di antipsicotici</i>	pag. 49
<i>Consumo di antidiabetici</i>	pag. 49
<i>Consumo di antinfiammatori non steroidei</i>	pag. 50
I confondenti	pag. 50
3.5 L'ANALISI STATISTICA	
UTILIZZATA NELLA POPOLAZIONE VENEZIANA	pag. 54
4. I RISULTATI	pag. 57
4.1 I RISCHI PER GLI UTILIZZATORI DI ANTIBIOTICI	pag. 60
4.2 I RISCHI PER GLI UTILIZZATORI DI ANTIDEPRESSIVI	pag. 66
4.3 I RISCHI PER GLI UTILIZZATORI DI ANTIPSIOTICI	pag. 71
4.4 I RISCHI PER GLI UTILIZZATORI DI ANTIDIABETICI	pag. 73
4.5 I RISCHI PER GLI UTILIZZATORI DI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI	pag. 78

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	pag. 81
Antibiotici	pag. 83
antidepressivi	pag. 84
Antidiabetici	pag. 85
Antinfiammatori non steroidei	pag. 86
Conclusioni	pag. 87

TABELLE

Tabella 1: Articoli	pag. 18
Tabella 2: Articoli e sintesi dei risultati	pag. 27
Tabella 3: Metodo di selezione dei casi	pag. 44
Tabella 4: I farmaci antibiotici	pag. 47
Tabella 5: I farmaci antidepressivi	pag. 48
Tabella 6: I farmaci antidepressivi	pag. 49
Tabella 7: I farmaci antidiabetici	pag. 49
Tabella 8: I farmaci antinfiammatori non steroidei	pag. 50
Tabella 9: Malattie confondenti	pag. 52
Tabella 10: Farmaci confondenti	pag. 53
Tabella 11: Caratteristiche dei casi	pag. 58
Tabella 12: Odds Ratio grezzi ed aggiustati per antibiotici	pag. 60
Tabella 13: Analisi stratificate per sesso ed età indagate nei 0-90 giorni per antibiotici	pag. 62
Tabella 14: Analisi dose risposta indagata nei 3 anni precedenti per antibiotici	pag. 64
Tabella 15: Odds Ratio grezzi ed aggiustati per antidepressivi	pag. 66
Tabella 16: Analisi stratificate per sesso ed età indagati nei 0-90 giorni per antidepressivi	pag. 67
Tabella 17: Analisi dose-risposta indagate nei 3 anni precedenti per antidepressivi	pag. 69

Tabella 18: Odds Ratio grezzi ed aggiustati per antipsicotici	pag. 71
Tabella 19: Analisi stratificate per sesso ed età indagate nei 0-90 giorni per antipsicotici	pag. 71
Tabella 20: Analisi dose-risposta indagate nei 3 anni precedenti per antipsicotici	pag. 72
Tabella 21: Odds Ratio grezzi ed aggiustati per antidiabetici	pag. 73
Tabella 22: Analisi stratificate per sesso ed età indagate nei 0-90 giorni per antidiabetici	pag. 74
Tabella 23: Analisi dose risposta indagate nei 3 anni precedenti per antidiabetici	pag. 76
Tabella 24: Odds Ratio grezzi ed aggiustati per antinfiammatori non steroidei	pag. 78
Tabella 25: Analisi stratificate per sesso ed età indagate nei 0-90 giorni per antinfiammatori non steroidei	pag. 79
Tabella 26: Analisi dose-risposta indagate nei 3 anni precedenti per antinfiammatori non steroidei	pag. 80

GRAFICI

Grafico 1: Uomini: mortalità per 100.000 per infarto miocardico acuto (codice ICD-9 410) per area geografica, uomini 35-74 anni (dati standardizzati con la popolazione europea)	pag. 16
Grafico 2: Donne: mortalità per 100.000 per infarto miocardico acuto (codice ICD-9 410) per area geografica, donne 35-74 anni (dati standardizzati con la popolazione europea)	pag. 16
Grafico 3: Relazione fra il determinante (D), l'evento (E) e il confondente (C)	pag. 50
Grafico 4: Distribuzione per età e sesso dell'AULSS 12	pag. 58

RINGRAZIAMENTI

Volevo ringraziare tutte le persone che in questi anni mi sono state vicino e mi hanno sostenuto affinché io potessi arrivare a questo meraviglioso traguardo.

A Mamma e Papà un grazie particolare per avermi dato la possibilità di fare tutto questo, per il supporto morale e materiale, per avermi sempre dato fiducia sopportando momenti di sconforto e rabbia ma condividendo con me le soddisfazioni di ogni giorno: senza di loro tutti questi sacrifici non si sarebbero realizzati e il mio lavoro non avrebbe visto la luce. Grazie per la tranquillità che mi avete sempre dato e per l'amore che mi avete sempre dimostrato.

Grazie a Michele che è sempre stato a mio fianco, per tutto l'Amore che mi dimostra giorno per giorno e per aver sempre creduto in me.

Grazie alla mia carissima nonna Gina che non è più vicino a me ma che riesce a far sentire la sua presenza in ogni passo della mia vita, grazie per avermi accompagnata in questo meraviglioso traguardo che anche con il tuo aiuto sono riuscita a raggiungere.

Ringrazio il mio relatore, Prof. Lorenzo Simonato per la pazienza ed i preziosi consigli. Cristina e Roberta per avermi seguita e aiutata con molta calma, gentilezza e professionalità.

Roberta e Chiara le mie due uniche Amiche nonché salvezze in questi cinque lunghi anni, hanno saputo ascoltare tutte “i miei sfoghi” e che sono sempre riuscite a incoraggiarmi e consigliarmi con sincerità in nome dell’Amicizia che ci unisce.

Ringrazio tutti gli amici: Simone, Andrea, Serena, Francesco, Giulia, Dino, Eddy, Federica.

Tutti i miei amici, compagni di università e parenti, la lista sarebbe veramente lunghissima!

Grazie a tutti per avermi sempre dato una parola di conforto, per aver sempre creduto nelle mie scelte e per condividere con me questo momento fantastico!!!

GRAZIE!!!

