

Meta-Analysis of the association between phosphodiesterase inhibitors (PDE5Is) and risk of melanoma

*Loeb S, Ventimiglia E, Salonia A, Folkvaljon Y, Stattin P.
JNCI J Natl Cancer Inst (2017) 109(8): djx086*

RIASSUNTO

The US Food and Drug Administration recently announced the need to evaluate the association between PDE5is and melanoma. We performed a meta-analysis on the association between PDE5i and melanoma using random effects models and examined whether it met Hill's criteria for causality. A systematic search of Medline, EMBASE, and the Cochrane Library from 1998 to 2016 identified three case-control studies and two cohort studies, including a total of 866,049 men, of whom 41,874 were diagnosed with melanoma. We found a summary estimate indicating an increased risk of melanoma in PDE5i users (relative risk \approx 1.11, 95% confidence interval \approx 1.02 to 1.22). However, the association was only statistically significant among men with low PDE5i exposure (not high exposure) and with low-stage melanoma (not high stage), indicating a lack of dose response and biological gradient. PDE5i use was also associated with basal cell cancer, suggesting a lack of specificity and likely confounding by ultraviolet exposure. Thus, although this meta-analysis found a statistically significant association between PDE5i and melanoma, it did not satisfy Hill's criteria for causality.

COMMENTO

La FDA ha recentemente inserito i farmaci inibitori delle fosfodiesterasi (PDE5i) nella lista dei farmaci sotto sorveglianza a seguito della pubblicazione di alcuni studi che hanno suggerito l'associazione tra l'uso di questi farmaci e lo sviluppo di melanoma. La fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) è down-regolata nella mutazione di BRAF che è spesso presente nel melanoma; si è quindi posta la questione se l'inibizione farmacologica della PDE5 possa incrementare il rischio di melanoma.

In questa meta-analisi, la prima sull'argomento, gli autori hanno preso in esame tre studi caso controllo e due studi di coorte, per un totale di 866.049 uomini, di cui 41.874 hanno sviluppato un melanoma. Considerando l'intero campione, gli utilizzatori dei PDE5i mostrano un rischio di melanoma aumentato (RR 1.11, intervallo di confidenza compreso tra 1.02 e 1.22). Tuttavia, valutando più approfonditamente i dati, emerge che gli utilizzatori di PDE5i hanno un rischio aumentato di melanoma allo stadio 0 ma un minore rischio di melanoma allo stadio II-IV; inoltre il rischio è maggiore nei soggetti che utilizzano PDE5i a basse dosi, ma non in quelli che li utilizzano ad alte dosi. La meta-analisi ha anche riscontrato un aumentato rischio di sviluppare basaliomi cutanei negli utilizzatori di PDE5i, facendo sospettare che possa esserci un fattore interferente, quale l'esposizione solare e non l'uso dei farmaci PDE5i, a spiegare il rischio aumentato.

Considerando queste osservazioni si può quindi concludere che l'aumento del rischio relativo osservato sull'intero campione di soggetti non soddisfa i criteri di causalità di Hill e che quindi non sia chiaramente dimostrabile la relazione tra l'assunzione di PDE5i e il rischio di melanoma.

*Daniele Gianfrilli
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sez. di Fisiopatologia Medica ed Endocrinologia
Sapienza Università di Roma
Viale Regina Elena, 324
00161-Roma
e-mail: daniele.gianfrilli@uniroma1.it*