

Rosiglitazone e rischio cardiovascolare: solo una storia estiva?

Cesare Tosetti, Donato Zocchi

SIMG Bologna, Commissione Diabetologica ASL, Bologna

L'introduzione dei glitazoni nella terapia del diabete mellito è avvenuta sul finire degli anni '90. Nell'estate 2007 il rosiglitazone, uno dei due glitazoni disponibili sul mercato italiano, è stato oggetto di particolare attenzione riguardo a un possibile aumento di rischio cardiovascolare, a seguito della pubblicazione di alcune metanalisi che hanno scatenato un ampio dibattito sulla sicurezza del farmaco nonché sulla validità dei mezzi disponibili per valutare correttamente il bilancio tra efficacia e sicurezza delle terapie che utilizziamo.

Il rosiglitazone è stato approvato per la commercializzazione sulla base dei risultati dei trial clinici che hanno dimostrato la capacità nel ridurre i livelli ematici di glucosio e di emoglobina glicosilata in assenza di studi pre-marketing disegnati per valutare gli effetti sulle complicanze micro- e macrovascolari del diabete, incluse la morbilità e la mortalità cardiovascolare¹. Nel 2003 l'Organizzazione Mondiale della Sanità, rilevando segnalazioni sul possibile incremento di eventi avversi cardiovascolari, richiese all'industria produttrice di presentare ulteriori dati. Vennero perciò prodotte una prima analisi preliminare e successivamente, nel 2006, un'analisi formale attraverso due distinti approcci: un'analisi retrospettiva di un pool di trial clinici di durata limitata (6 mesi) e la presentazione di dati di uno studio osservazionale retrospettivo condotto in un database di record clinici (prescrizioni di farmaci, ospedalizzazioni e altro) di compagnie assicuratrici statunitensi che valutavano come outcome l'ospedalizzazione da infarto del miocardio e gli interventi di rivascolarizzazione coronarica in pazienti trattati con rosiglitazone o altri ipoglicemizzanti². Per quanto riguarda il rischio di infarto del miocardio, le due analisi hanno riportato risultati contrastanti. Sulla base del pool di trial clinici, l'incidenza di eventi ischemici miocardici nel gruppo trattato con rosiglitazone era di 2 vs. 1,5% nel gruppo di controllo, con un rischio relativo di 1,31 (intervallo di confidenza [IC] 95%: 1,01-1,70). Nei dati dello studio osservazionale, invece, non vi era eccesso di rischio di infarto del miocardio o rivascolarizzazione coronarica associato al rosiglitazone rispetto al gruppo di controllo nel corso di un follow-up medio di un anno.

Il *New England Journal of Medicine* ha pubblicato, nel giugno 2007, una metanalisi volta a valutare gli effetti del rosiglitazone sul rischio di infarto del miocardio e sul decesso da cause cardiovascolari³. Gli autori hanno analizzato i risultati di 42 trial clinici randomizzati, controllati, della durata di 24-52 settimane, in

soggetti trattati con rosiglitazone o gruppo di controllo (metformina, sulfanilurea, insulina, placebo o combinazione di più farmaci). Rispetto al gruppo di controllo, il gruppo di soggetti trattati con rosiglitazone era associato a un aumento significativo del rischio di infarto del miocardio (*odds ratio* [OR]: 1,43; IC 95%: 1,03-1,98), e a un aumento del 64%, sebbene per poco non significativo dal punto di vista statistico, del rischio di decesso da cause cardiovascolari (OR: 1,64; IC 95%: 0,98-2,74). I limiti di questa revisione, che ha suscitato un immediato interesse, sono stati evidenziati da editoriali e successive analisi basate sugli stessi dati: oltre alla ridotta durata dei trial e la non esecuzione di un'analisi tempo-dipendente per impossibilità di accedere ai dati originali, l'aver scartato a priori gli studi che non riportavano casi di infarto o morte per cause cardiovascolari considerando la mancanza di casi come mancanza di rilevamento potrebbe aver influito sulla significatività dei risultati.

Successivamente sono stati pubblicati i dati di un'analisi *ad interim* di un trial clinico (studio RECORD [*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*]) che ha l'obiettivo di valutare l'impatto del rosiglitazone in rapporto ad altri ipoglicemizzanti orali sugli eventi cardiovascolari⁴. Questo studio è un trial clinico *open-label*, di non inferiorità, della durata prevista di 6 anni in cui pazienti con inadeguato controllo glicemico sono stati assegnati per randomizzazione a ricevere rosiglitazone o l'associazione di metformina e sulfanilurea. I dati disponibili non confermano l'aumentato rischio di infarto del miocardio (OR: 1,17; IC: 0,75-1,82) e di morte cardiovascolare (OR: 0,83; IC: 0,50-1,36). In tale analisi parziale risulta sorprendente la bassa incidenza di infarto del miocardio (4,5 per 1000 anni/persona) in una popolazione ad alto rischio cardiovascolare, con possibile sottostima dei casi di infarto del miocardio all'interno dello studio.

Un'ulteriore metanalisi⁵ è stata quindi operata su 4 studi disponibili con follow-up per un periodo variabile di 1-4 anni (inclusi i dati parziali dello studio RECORD), evidenziando che il rosiglitazone accresce significativamente il rischio di infarto miocardico (*relative risk* [RR] = 1,42) oltre che di scompenso cardiaco (RR = 2,09), senza aumento significativo di mortalità per cause cardiovascolari (RR = 0,9). Valutando il rapporto rischio-beneficio di questo studio, possiamo dire che con rosiglitazone è stata prodotta una riduzione media di emoglobina glicosilata dell'1% a fronte di un

rischio circa doppio per scompenso cardiaco e di rischio di infarto miocardico aumentato del 42%, senza evidenza di aumentata mortalità cardiovascolare.

In un comunicato stampa in data 23 maggio 2007 la *European Medicines Agency* (EMA) definiva modesto l'incremento di rischio di infarto del miocardio e morte cardiovascolare in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con rosiglitazone. Successivamente, in data 18 ottobre 2007, dichiarava che, sulla base delle evidenze scientifiche finora disponibili, i benefici dei glitazoni continuano a superare i loro rischi. L'EMA ha tuttavia raccomandato di modificare le informazioni sul prodotto, segnalando la possibilità di rischio di fratture scheletriche delle donne e di malattia cardiaca ischemica. In un comunicato del 30 luglio 2007, la *Food and Drug Administration* (FDA) dichiarava che l'uso di rosiglitazone risultava

associato ad aumentato rischio di ischemia miocardica rispetto a metformina, placebo e sulfanilurea⁶. Entrambe le agenzie hanno successivamente segnalato la controindicazione al trattamento con rosiglitazone di paziente con ischemia vascolare. Sulla base dei dati disponibili, la Commissione Farmaceutica dell'Emilia Romagna ha determinato la re-introduzione (in ambito regionale) del piano terapeutico per l'esclusiva prescrizione dei glitazoni da centro autorizzato.

Questa cronaca di pubblicazioni parzialmente contraddittorie su riviste di alto livello ci suggerisce alcune considerazioni. Innanzitutto sembra che disponiamo di mezzi analitici limitati, soprattutto quando vogliamo valutare eventi anche clinicamente importanti ma presenti con una frequenza ridotta. In questo caso la terapia con rosiglitazone risulta associata a un aumentato

L'articolo di Tosetti e Zocchi tratta uno dei più spinosi, discussi e complicati problemi di valutazione della *safety* di un farmaco, i cui esiti sono ancora molto incerti. Al momento, gli aspetti forse più intriganti della questione sono proprio quelli di "processo". A tal proposito è interessante rilevare che:

- l'attenzione sulla sicurezza del rosiglitazone è stata scatenata da una metanalisi che paradossalmente, e per ammissione degli stessi autori, non era stata condotta con metodi assolutamente rigorosi. In particolare, gli studi esaminati erano stati impostati per valutare il controllo metabolico e non il rischio cardiovascolare, erano di breve durata (< 2 anni) e coinvolgevano anche pazienti con patologie quali lo scompenso cardiaco per le quali il farmaco è notoriamente controindicato;
- il "rumore" determinato dai risultati di questa metanalisi ha tuttavia innescato uno dei più ampi e rigorosi programmi di ricerca sull'efficacia e sicurezza di un antidiabetico orale che ha coinvolto ad oggi oltre 52.000 pazienti. Ciò nonostante, le successive metanalisi e gli studi clinici randomizzati, a lungo termine, non hanno ancora sciolto totalmente i dubbi sull'aumentato rischio cardiovascolare del farmaco: i dati disponibili infatti "suggeriscono" e non "dimostrano" un aumento di rischio cardiovascolare per il rosiglitazone;
- bisogna essere cauti circa la possibilità di estendere tout-court la dimostrata efficacia di un farmaco su un endpoint secondario (in questo caso la riduzione della glicemia) anche su quelli primari (la riduzione degli eventi cardiovascolari);
- nessun farmaco antidiabetico, ad oggi, a eccezione della metformina, ha chiare evidenze di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. Anzi, alcune sulfaniluree dimostrano di aumentare tale rischio, ma non hanno suscitato lo stesso clamore e un così acceso dibattito;
- la Commissione Farmaceutica dell'Emilia Romagna, evidentemente impressionata dal dibattito in corso, ha deciso di reintrodurre il piano terapeutico per la rimborsabilità con il Servizio Sanitario Nazionale del rosiglitazone, con un'evidente confusione tra contenimento della spesa farmaceutica, la necessità di salvaguardare la sicurezza del paziente e l'appropriata prescrizione del farmaco, che è un problema "solo" di cultura e formazione medica.

Le conclusioni operative per il Medico di Medicina Generale (MMG) che si possono trarre ad oggi sono le seguenti:

- i benefici del rosiglitazone superano ancora i possibili rischi;
- è importante che per i glitazoni (come per i tutti i farmaci) i MMG si attengano senza eccezioni alle indicazioni terapeutiche e ne rispettino le controindicazioni;
- i glitazoni, e in particolare il rosiglitazone, devono essere utilizzati in pazienti selezionati. In particolare, il paziente anziano non è sicuramente il candidato ideale, mentre il profilo ideale è un paziente relativamente giovane, all'inizio della patologia e con bassa prevalenza di altri fattori di rischio in assenza di scompenso cardiaco e di fratture (in questo caso limitatamente al sesso femminile). Quasi indiscutibile, infine, la prescrizione dei glitazoni in caso di intolleranza alla metformina.

Bisogna ricordare infine che i glitazoni possono essere opportunamente associati sia alla metformina che alle sulfaniluree.

Gerardo Medea

Responsabile Nazionale SIMG Area Metabolica

numero di eventi ischemici miocardici, ma in modo incostante, analisi-dipendente e con bassi valori assoluti. In ogni caso, nei trial dei glitazoni, a fronte di un aumentato numero di scompensi cardiaci la mortalità cardiovascolare non risulta incrementata.

Il punto cruciale di una discussione risulta proprio l'effetto perlomeno neutro sugli endpoint primari, che sono l'obiettivo primario per i quali utilizziamo i farmaci antidiabetici, cioè il controllo delle complicanze micro- e macrovascolari. Ricordiamo che non disponiamo di dati di efficacia su endpoint forti per nessuna molecola antidiabetica più o meno recente, con l'eccezione della metformina, che attraverso l'UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) ha dimostrato una riduzione della mortalità globale. Le stesse sulfaniluree, che rappresentano tuttora farmaci di largo impiego, non sono esenti da rilevanti effetti negativi sul miocardio. Una recentissima comunicazione al Congresso Europeo di Endocrinologia riporta l'attenzione sul quadro lipidico ematico sul quale gli effetti del farmaco potrebbero essere mediati da fattori complessi quali dosaggio e presenza di terapie concomitanti, ad esempio quella con insulina⁷. Il dibattito su rosiglitazone e rischio di cardiopatia ischemica deve essere considerato quindi ancora aperto. Certamente, è bene tenere presente che un ulteriore incremento, anche se modesto, del rischio in una popolazione quale quella dei pazienti diabetici deve essere valutato con attenzione in ogni strategia terapeutica. Tuttora le associazioni diabetologiche americana ed europea considerano la terapia con glitazoni, seppure con le dovute cautele, tra le alternative al paziente non responder o intollerante a metformina, parimenti a insulina (più efficace) e sulfaniluree (più economiche). Il profilo del paziente identificato da queste società scientifiche come paziente idoneo a terapie con rosiglitazone è il maschio a basso rischio cardiovascolare, intollerante a metformina, in assenza di scompenso cardiaco, tenendo ben presente pertanto dati consolidati sull'aumento della frequenza di scompenso e di fratture (in questo caso limitatamente al sesso

femminile). Ampiamente aperto è anche il dibattito sulla decisione della Commissione Farmaceutica dell'Emilia Romagna di reintrodurre a livello regionale il piano terapeutico per i glitazoni. Le perplessità sono ovviamente riferite al fatto che in assenza di modificazioni delle metodologie di monitoraggio non si vede come il piano terapeutico possa aumentare la sicurezza dell'utilizzo di un farmaco rispetto a una strategia di utilizzo consapevole dei farmaci attraverso una corretta formazione e percorsi professionali condivisi e integrati tra assistenza primaria e specialistica quale quella da tempo intrapresa proprio per la gestione del paziente diabetico.

Bibliografia

- 1 Center for Drug Evaluation and Research. *Approval package: Avandia (rosiglitazone maleate) tablets. Company: SmithKline Beecham Pharmaceuticals. Application no. 21-071. Approval date: 5/25/1999.* http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/21071_Avandia.htm
- 2 GlaxoSmithKline. *Study no. ZM2005/00181/01: Avandia Cardiovascular Event Modeling Project.* http://ctr.gsk.co.uk/summary/Rosiglitazone/III_CVmodeling.pdf
- 3 Nissen SE, Wolski K. *Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes.* N Engl J Med 2007;356:2457-71.
- 4 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al.; RECORD Study Group. *Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes - an interim analysis.* N Engl J Med 2007;357:28-38.
- 5 Singh S, Loke YK, Furberg CD. *Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis.* JAMA 2007;298:1189-95.
- 6 Rosen CJ. *The rosiglitazone story - lessons from an FDA Advisory Committee meeting.* N Engl J Med 2007;357:844-6.
- 7 Sapunar J. *Effect of baseline sample characteristics, comparator drug, co-interventions and rosiglitazone doses on the risk of myocardial infarction: multivariable lineal regression analysis.* Abstract OC3.9.

