

## Rosiglitazone, un anno dopo le polemiche

A cura della redazione

*Lo scorso anno una metanalisi di grande impatto mediatico ipotizzò per il rosiglitazone un eccesso di rischio cardiovascolare rispetto ad altri ipoglicemizzanti orali. Ora nuovi studi sembrano fugare i residui dubbi sulla sicurezza del farmaco*

L'obiettivo principale della gestione terapeutica del diabete è quello di ottimizzare il controllo della glicemia e degli altri parametri spesso alterati, e un buon compenso del metabolismo glucidico, lipidico e di altri fattori di rischio contestualmente presenti è in grado di ridurre in modo significativo il rischio di complicanze croniche, micro e macrovascolari. Da qui l'importanza e la necessità di una terapia farmacologica in grado sia di ridurre l'iperglicemia, sia di intervenire sugli altri fattori di rischio per complicanze vascolari costantemente presenti nel diabetico. I farmaci impiegati nel trattamento del diabete devono però essere assunti cronicamente, per cui è essenziale che siano ben tollerati e che non producano effetti collaterali pericolosi per la salute del paziente. I tiazolidinedioni (pioglitazone e rosiglitazone) si sono dimostrati farmaci in grado di raggiungere l'obiettivo dell'efficacia terapeutica, in quanto la loro azione ipoglicemizzante si realizza con un meccanismo verosimilmente capace di aggredire i meccanismi patogenetici del diabete di tipo 2.

### ■ La sicurezza di rosiglitazone

Per quanto riguarda la sicurezza dei tiazolidinedioni, qualche dubbio è sorto lo scorso anno allorché il rosiglitazone è stato al centro di una querelle scientifica dopo la pubblicazione sul *New England Journal of Medicine* (2007; 356: 2457-71) di una metanalisi che associava l'utilizzo del farmaco ad un presunto aumento del rischio di infarto miocardico. Il dato era tuttavia ba-

sato su pochi casi positivi (e, per ammissione degli stessi autori, pochissimi eventi in più o in meno nell'uno o nell'altro gruppo avrebbero potuto completamente rovesciare le conclusioni) e lo studio presentava inoltre una serie di limiti e di incongruenze: infatti gli studi di breve durata (meno di 6 mesi di esposizione alle terapie) hanno avuto un peso preponderante nella metanalisi, gli outcomes non erano aggiudicati ma erano il frutto di denunce di eventi avversi, l'analisi era condotta sui dati grezzi e non utilizzava l'analisi della sopravvivenza. Infine, sia nello studio DREAM (*Lancet* 2006; 368: 1096-105) che nello studio ADOPT (*N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43) - due grandi trial randomizzati di lunga durata che pure erano stati inclusi nella metanalisi - non si osservava né una maggiore mortalità per causa cardiovascolare né un numero di infarti del miocardio significativamente più elevato nei soggetti trattati con rosiglitazone.

In risposta alla pubblicazione della metanalisi, sia l'agenzia regolatoria europea (EMA) sia quella americana (FDA) hanno emesso dei comunicati in cui suggerivano di inquadrare il dato nella giusta prospettiva e invitavano pazienti e medici a non sospendere né l'assunzione né la prescrizione del rosiglitazone.

### ■ Nuovi dati dai trial clinici

Una serie di studi presentati negli ultimi mesi hanno in realtà fugato ogni dubbio sulla possibile associazione dell'uso di rosiglitazone ad un aumentato rischio cardiovascolare. In giugno è stato pubblicato su *New*

*England Journal of Medicine* (2008; 358: 2545-59) lo studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), un ampio trial indipendente in cui 10.251 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati randomizzati per raggiungere (utilizzando tutti i farmaci disponibili che il medico ritenesse appropriati) o un livello di controllo della glicemia ottimale (trattamento intensivo, HbA1c <6,0%) o un livello di controllo glicemico discreto (trattamento "tradizionale", HbA1c >7,0% e <7,9%). Lo studio è stato interrotto prima del termine perché, nonostante l'incidenza di infarti del miocardio fosse inferiore nel braccio in trattamento intensivo, è stato rilevato un inspiegabile aumento della mortalità totale e della mortalità cardiovascolare nel gruppo in trattamento intensivo. Tuttavia, quando gli autori hanno analizzato la casistica per osservare se qualcuno dei regimi terapeutici utilizzati fosse associato ad un aumento del rischio di morte e i risultati potessero ad esso essere imputati, non è emerso alcun legame tra eccesso di mortalità e trattamenti specifici, in particolare con rosiglitazone. Questo studio rappresenta quindi un'altra conferma dell'assenza di associazione tra eccesso di mortalità e rosiglitazone.

Contemporaneamente alla pubblicazione dello studio ACCORD venivano comunicati al congresso annuale dell'American Diabetes Association i dati preliminari dello studio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial). Questo studio ha in comune con il precedente lo scopo di verificare l'ipotesi che uno stretto controllo della glicemia possa ridurre le complicanze macrovascolari. Anche

in questo caso, per portare quasi alla normalità il controllo glicemico era possibile utilizzare praticamente ogni farmaco in commercio. Dopo 7 anni di follow-up non veniva dimostrata una differenza significativa tra il trattamento intensivo e il trattamento standard relativamente alle complicanze macrovascolari, probabilmente perché il numero totale di eventi si rivelava notevolmente inferiore a quello previsto. Comunque, anche in questo studio, non veniva osservato alcun aumento della mortalità associato all'uso del rosiglitazone.

### ■ Nuovi dati dal mondo reale

È stato di recente pubblicato su *American Journal of Therapeutics* (2008; 15: 198-205), uno studio epidemiologico eseguito sui database amministrativi della più grande compagnia assicurativa delle forze armate statunitensi. Scopo dello studio era quello di verificare il numero di infarti del miocardio e scompenso cardiaco nel triennio 2003-06 successivamente alla somministrazione di un anti-diabetico orale. L'incidenza di infarto del miocardio in tre anni per ogni 10.000 pazienti con almeno una prescrizione di anti-diabetico orale in monoterapia era, per i pazienti trattati con rosiglitazone, di 37.69, non molto differente da quella dei pazienti trattati con pioglitazone (35.44) o con metformina (33.09), ma inferiore a quella dei pazienti trattati con sulfoniluree (48.58) o insulina (51.67). Analoghi risultati venivano rilevati per quello che riguarda l'incidenza di scompenso cardiaco. Questo studio, pur non avendo la potenza di un trial di intervento controllato, evidenzia tuttavia che nelle condizioni di utilizzo quotidiano, il rosiglitazone non è associato ad un'incidenza di infarto e scompenso cardiaco superiore ad altri farmaci.

In agosto è stato pubblicato su *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* (2008; 17: 753-59) un lavoro epidemiologico condotto nel Regno Unito su dati estratti dall'archivio elet-

tronico di 300 medici di famiglia che in totale seguono circa quattro milioni di pazienti, di cui 63.579 diabetici. I dati estratti vanno dal 2002 al 2006 e includono 7.282 pazienti che sono stati trattati con rosiglitazone. Emerge che chi ha utilizzato il farmaco non solo non ha avuto nessun aumento del rischio di malattia coronarica, ma ha avuto un rischio di eventi coronarici pari alla metà rispetto a chi non lo ha usato (HR 0.5; 95% CI 0.4-0.6). La stima non si sposta se si aggiusta per le variabili confondenti. Lo studio rappresenta una analisi retrospettiva di una coorte, e per tale ragione soffre di tutti i possibili bias di questo approccio sperimentale, che ha più un valore esplorativo e descrittivo che di test sperimentale di una ipotesi; tuttavia questo studio è basato su un campione numeroso di diabetici seguiti in condizioni reali di utilizzo del farmaco e gli outcomes sono aggiudicati in ma-

niera robusta e convincente in quanto sono codificati al termine di un ricovero.

### ■ Considerazioni conclusive

In conclusione, alla luce delle ultime evidenze appare chiaro che rosiglitazone è un farmaco sicuro dal punto di vista cardiovascolare e che ad esso non può essere imputato un aumentato rischio di infarto del miocardio o di malattia vascolare. Esistono al contrario tutte le premesse perché il farmaco possa avere effetti protettivi verso lo sviluppo di eventi cardiovascolari (evidenze in vitro e in modelli animali suggeriscono che il farmaco potrebbe avere effetti antinfiammatori potenzialmente utili per prevenire o ritardare l'aterosclerosi legata al diabete), ma per poter affermare questo bisogna aspettare l'esito definitivo di altri trial di intervento disegnati a questo scopo.