

## Ricadute pratiche della sospensione di rosiglitazone

Patrizia Lattuada

*Dopo la sospensione di rosiglitazone, si sta delineando la necessità di sostituire la terapia, conservando il compenso metabolico dei pazienti, pur assicurando un'adeguata sicurezza*

La decisione dell'Agenzia Europea per i Medicinali del 23 settembre scorso di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti rosiglitazone, in quanto non vi è più sufficiente evidenza a sostenere una prevalenza dei benefici sui rischi, è stata tempestivamente recepita dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

La sospensione è la conseguenza dei risultati di alcuni studi britannici e americani che dimostrerebbero un aumentato rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con rosiglitazone. Da tempo però questo farmaco era stato sottoposto ad un attento riesame da parte delle agenzie regolatorie, in seguito alla comparsa di segnalazioni riguardanti un suo possibile ruolo nell'aumento del rischio di eventi cardiovascolari. Sulla base della sospensione, le società scientifiche italiane dei diabetologi e della medicina generale hanno fornito alcune indicazioni, raccomandando di non effettuare alcuna nuova o ripetuta prescrizione di

rosiglitazone e - benché non sia necessario attuare procedure di urgenza - di riesaminare i pazienti attualmente in trattamento.

### Ricadute nella pratica clinica

In seguito a questi eventi si sta delineando quindi la necessità di sostituire la terapia antidiabetica dei pazienti attualmente in cura con questo farmaco. Attualmente esistono valide alternative di provata efficacia e sicurezza per continuare a mantenere i pazienti in compenso metabolico e la scelta dipende dalla situazione metabolica e clinica del singolo individuo. Una delle opzioni più razionali potrebbe essere il ricorso all'altro farmaco della stessa classe, il pioglitazone, che oltre ad avere lo stesso meccanismo d'azione insulinosensibilizzante di rosiglitazone, sembra sicuro sotto il profilo cardiovascolare (figura 1). I dati finora disponibili sembrano infatti suggerire che il profilo di sicurezza cardiovascolare di pioglitazone sia confrontabile a

quello di placebo, oltre a determinare benefici addizionali sul profilo lipidico, rispetto a rosiglitazone.

Le differenze cliniche e di tollerabilità riscontrate con i due glitazonici potrebbero rispecchiare alcune importanti divergenze farmacodinamiche evidenziate tra i due farmaci. Per esempio è noto che pioglitazone e rosiglitazone mostrano un'azione differente sui PPARs, i fattori di trascrizione nucleare attivati da questi farmaci. Pioglitazone è infatti in grado di attivare sia l'isofor- ma alfa che gamma, mentre rosiglitazone è solo un attivatore gamma. Inoltre, sulla base dei miglioramenti del profilo lipidico riscontrati solo nei pazienti trattati con pioglitazone, è stata suggerita un'azione diversa sul mRNA codificante differenti apolipoproteine. Infine, è stato osservato che pioglitazone inibisce il citocromo P2C8, che sembra associato ad un incremento del rischio di infarto del miocardio, probabilmente a causa della sua azione sul metabolismo dell'acido arachidonico.

Dal punto di vista pratico, nel caso si scegliesse di sostituire rosiglitazone con l'altro glitazonico, al fine di garantire un analogo compenso metabolico, valutato come controllo dell'emoglobina glicata, nei pazienti in terapia con rosiglitazone 4 mg/die la dose di switch appropriata potrebbe essere pioglitazone 15 mg/die, mentre nei trattati con rosiglitazone 8 mg/die, una dose adeguata potrebbe essere pioglitazone 30 mg/die.

Figura 1

### Glitazoni e rischio cardiovascolare

#### Rosiglitazone (HR/OR)

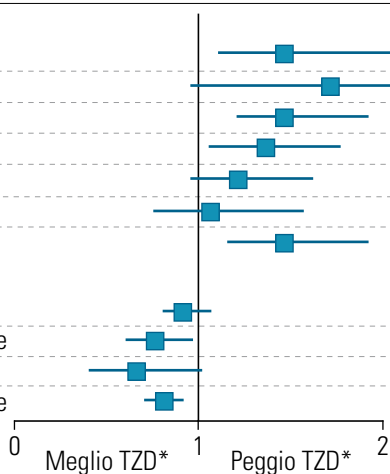
- Metanalisi di Nissen IMA (OR)
- Metanalisi di Nissen Morte CV (OR)
- Metanalisi FDA CHD (OR)
- Metanalisi GSK CHD (HR)
- Dati di Nissen + RECORD IMA (OR)
- Dati di Nissen + RECORD Morte CV (OR)
- Metanalisi di Singh IMA (HR)

#### Pioglitazone (HR)

- PROactive OB primario
- PROactive IMA, ictus, morte
- PROactive (IMA) IMA
- Metanalisi di Lincoff IMA, ictus, morte

\*Glitazoni

OR: odds ratio; HR: hazard ratio



G. Derosa. *Drugs* 2010; 70 (14): 1945-61

### BIBLIOGRAFIA

- Derosa G. *Drugs* 2010; 70 (14): 1945-61.
- Graham DJ et al. *JAMA* 2010; 304: 411-8.
- Nissen SE et al. *N Arch Intern Med* 2010; 170: 1191-1201.
- Lincoff AM et al. *JAMA* 2007; 298: 1180-8.

In [www.mdwebtv.it](http://www.mdwebtv.it) è disponibile la video-intervista di approfondimento al Prof. Giuseppe Derosa Università degli Studi di Pavia