

## Editoriale

# Glitazoni e rischio cardiovascolare: una valutazione basata sull'evidenza

### G. Riccardi

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Napoli

Corrispondenza: prof. Gabriele Riccardi, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, via S. Pansini 5, 80131 Napoli

G It Diabetol Metab 2007;27:121-123

Il 21 maggio di quest'anno il *New England Journal of Medicine*, una tra le più prestigiose riviste di medicina a livello mondiale, ha pubblicato in versione elettronica (seguita dopo un mese circa anche dalla versione cartacea) una metanalisi di Nissen e Wolsky che, avendo valutato tutti i dati disponibili raccolti negli studi registrativi, riportava un aumentato rischio di infarto del miocardio in pazienti diabetici di tipo 2 trattati con rosiglitazone in confronto a pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali o placebo<sup>1</sup>. Questa pubblicazione suscitava una vasta eco non solo nel mondo della diabetologia ma anche sulla stampa "laica" sia perché il farmaco è largamente utilizzato nella terapia del diabete tipo 2 sia perché l'incremento di rischio non era per nulla triviale (+ 40% circa); c'erano, quindi, fondati elementi di preoccupazione e allarme, giacché un aumento del rischio cardiovascolare in seguito all'uso di un farmaco ipoglicemizzante in una popolazione già a elevato rischio di malattie cardiovascolari è un dato che certamente non può essere ignorato.

Tuttavia, al di là dei risultati sensazionali, lo studio presentava importanti limitazioni e queste erano chiaramente sottolineate sia dagli autori della metanalisi, sia in un editoriale di accompagnamento pubblicato sullo stesso giornale<sup>1,2</sup>. In particolare, i dati su cui la metanalisi veniva effettuata erano raccolti in studi molto eterogenei tra loro, molti dei quali non disegnati *ad hoc* per valutare l'impatto del farmaco sugli eventi cardiovascolari e quindi senza la necessaria accuratezza metodologica richiesta per dare pieno credito ai risul-

tati (i.e. chiara definizione degli eventi, diagnosi effettuate a livello centrale e in cieco rispetto al tipo di trattamento, sufficiente durata dell'intervento, elevata numerosità dei gruppi di trattamento in grado di dare allo studio un adeguato potere statistico).

Nonostante questi evidenti limiti metodologici, i risultati dello studio di Nissen ponevano l'esigenza di ulteriori approfondimenti per chiarire l'impatto del rosiglitazone sul rischio cardiovascolare. Giacché è in corso uno studio di intervento randomizzato e controllato (lo studio RECORD), sponsorizzato dalla GSK che è l'azienda che produce tale farmaco, disegnato proprio per valutare l'impatto del rosiglitazone, in associazione con altri ipoglicemizzanti orali, sull'incidenza di eventi cardiovascolari, è sembrato opportuno allo *steering committee* dello studio di effettuare un'interim analisi dei risultati in anticipo rispetto al follow-up programmato di sei anni. Da questa analisi, effettuata su un numero di eventi ancora insufficiente per una valutazione adeguata, risulta che il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con associazioni di ipoglicemizzanti orali contenenti il rosiglitazone è di 1,11 in confronto ai pazienti trattati con associazioni di farmaci che non comprendono il rosiglitazone; i limiti di confidenza al 95% sono compresi tra 0,93 e 1,32 e indicano che il rischio cardiovascolare associato all'uso di rosiglitazone è compreso tra una riduzione del 7% e un aumento del 32%<sup>3</sup>. Quest'ampia oscillazione tra livelli di rischio più alti o più bassi in confronto ad altri ipoglicemizzanti orali non consente una risposta conclusiva al quesito in base al quale l'analisi era stata decisa e, in particolare, non consente né di escludere né di confermare che il rosiglitazone potrebbe essere associato a un incremento del rischio cardiovascolare. Occorre, quindi, attendere che lo studio RECORD sia terminato per sperare di poter avere una numerosità di eventi sufficiente a dare una risposta chiara a questo importante quesito che ha implicazioni rilevanti non solo sotto il profilo scientifico, ma anche in relazione alla salute pubblica. Considerando, però, che occorreranno almeno altri tre anni perché i risultati dello studio siano disponibili, abbiamo la necessità di utilizzare le informazioni oggi in nostro possesso per fare delle scelte terapeutiche che assicurino ai pazienti con diabete tipo 2

un trattamento ipoglicemizzante in grado di minimizzare i rischi di eventi avversi assicurando, al tempo stesso, il massimo beneficio in relazione al raggiungimento di un compenso glicemico soddisfacente, obiettivo imprescindibile per una efficace prevenzione delle complicanze del diabete<sup>4-8</sup>.

Un primo punto chiaro per decidere che fare ci viene dalle agenzie regolatorie europea (EMA) e americana (FDA) sulla commercializzazione dei farmaci; queste, nonostante l'allarme e la discussione che prima la metanalisi di Nissen e poi l'interim analisi dello studio RECORD hanno ingenerato, non hanno modificato le indicazioni per l'uso del rosiglitazone e hanno raccomandato che i pazienti già in terapia con questo farmaco non ne sospendano autonomamente l'utilizzo, ma discutano con il proprio medico il da farsi.

Per quanto attiene alle nuove prescrizioni, ora più di qualche mese fa occorre prestare la massima attenzione alle indicazioni e alle controindicazioni dei glitazoni, tenendo ben presente che questi farmaci non vanno utilizzati in pazienti con insufficienza cardiaca anche lieve o con compromissione della funzionalità epatica e che il rosiglitazone è anche controindicato in associazione con l'insulina. Occorre in ogni caso fare attenzione alla eventuale comparsa di effetti collaterali: incremento ponderale, ritenzione idrica ed edemi, scompenso cardiaco, anemia da diluizione e, più raramente, ipoglicemie (solo quando usati in combinazione con altri ipoglicemizzanti), disfunzione epatica, edema maculare, fratture ossee, al fine di decidere l'eventuale sospensione della terapia nei casi di maggiore gravità. In relazione alle possibili strategie terapeutiche, va ricordato che i glitazoni in monoterapia vanno utilizzati solo in pazienti con documentata intolleranza alla metformina, mentre se vengono usati in combinazione con altri ipoglicemizzanti orali, occorre circoscrivere l'associazione con una sulfonilurea solo ai pazienti in cui non sia appropriato l'uso della metformina. L'associazione tra glitazoni e metformina va considerata unitamente alle altre possibili opzioni terapeutiche idonee per pazienti non adeguatamente compensati con la sola metformina: sulfonilurea + metformina o insulina + metformina<sup>9</sup>. L'associazione insulina basale + metformina è particolarmente indicata quando si voglia ottenere una riduzione massimale dei valori glicemici; in generale, in presenza di valori di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) superiori a 8,5% e avendo come obiettivo terapeutico l'ottimizzazione del compenso glicemico (HbA<sub>1c</sub> < 7,0%), questa strategia terapeutica si presenta come quella maggiormente plausibile in quanto le altre associazioni non riuscirebbero, nella maggior parte dei casi, a portare a target i valori glicemici<sup>9</sup>. L'associazione tra metformina e glitazoni va preferita a quella tra metformina e sulfoniluree in presenza di maggiore insulino-resistenza (sindrome metabolica), franca obesità, età più avanzata, iperglicemia specie a digiuno e nel periodo pre-prandiale; tra l'altro, questa associazione sembrerebbe in grado di ritardare il progressivo deterioramento del compenso glicemico che si osserva nel corso degli anni in pazienti con diabete tipo 2<sup>10</sup>.

Dovendo scegliere tra i glitazoni oggi in commercio, occorre tener presente che il pioglitazone ha la stessa efficacia ipo-

glicemizzante e la stessa incidenza di effetti collaterali del rosiglitazone; tuttavia per il pioglitazone ci sono dati che indicano un effetto più favorevole sul profilo lipidico e tendono a escludere che il suo utilizzo sia associato a un incremento del rischio cardiovascolare; anzi, nel corso di un trial clinico randomizzato e controllato (studio PROACTIVE) è stato dimostrato un effetto protettivo di questo farmaco verso eventi cardiovascolari ischemici che era ai limiti della significatività statistica<sup>11</sup>. Una recente metanalisi di tutti gli studi clinici randomizzati e in doppio cieco conferma che l'uso di pioglitazone si associa a una significativa riduzione (circa il 18%) dei casi di morte, infarto del miocardio o ictus cerebrale<sup>12</sup>. Tuttavia non esistono studi di confronto a lungo termine tra rosiglitazone e pioglitazone.

Al di là dei problemi sollevati, e ancora aperti, questa vicenda rappresenta per i diabetologi una importante lezione. Finora, sulla base dei risultati di studi di intervento in pazienti con diabete tipo 2 e di studi sperimentali in modelli animali, si era affermata la convinzione che l'ottimizzazione del compenso glicemico, indipendentemente dalla strategia terapeutica impiegata, è in grado di ridurre l'incidenza di complicanze a lungo termine di tipo micro- e macrovascolare. L'esperienza più recente con i diversi farmaci ipoglicemizzanti solleva un pesante dubbio su questo punto e suggerisce che da oggi in poi l'introduzione nell'armamentario terapeutico di un nuovo farmaco per il diabete non possa più basarsi esclusivamente (come è avvenuto sino a ora) sulla dimostrazione della sua efficacia ipoglicemizzante (utilizzando un end-point surrogato quale l'emoglobina glicata). Come già avviene per i farmaci antipertensivi e ipolipidemizzanti, la valutazione di un nuovo farmaco antidiabete dovrà tenere presente anche la sua efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari che rappresentano la più importante (per frequenza e gravità della prognosi) complicanza del diabete.

È auspicabile che questi studi non vengano condotti solo sulla base di quesiti e disegni sperimentali suggeriti dalle aziende farmaceutiche, ma sempre più si diffonda, prima e subito dopo l'immissione sul mercato di nuovi farmaci, la prassi di testare la loro efficacia e il loro rapporto rischi/benefici mediante ricerche indipendenti promosse e sponsorizzate da enti pubblici. In questa prospettiva il nostro Paese è all'avanguardia e già da alcuni anni l'AIFA, l'agenzia nazionale del farmaco, promuove bandi pubblici competitivi per la ricerca indipendente sui farmaci a maggiore impatto sulla salute della popolazione. Proprio quest'anno è stato ammesso al finanziamento dell'Agenzia un grosso studio di intervento, promosso dalla Società Italiana di Diabetologia, sugli effetti cardiovascolari a lungo termine di due strategie terapeutiche particolarmente indicate per migliorare il compenso glicemico nel paziente con diabete tipo 2 quando la monoterapia non è più sufficiente ad assicurare un compenso adeguato: l'associazione tra metformina e glitazoni e quella tra metformina e sulfoniluree. Questo studio, il primo, nell'ambito della ricerca diabetologica, di così grandi dimensioni disegnato e finanziato con fondi pubblici in Italia, contribuirà a chiarire se esiste una specifica cardiotossicità dei glitazoni sulla base dei criteri della medicina basata sull'evidenza.

## Bibliografia

1. Nissen EM, Wolsky K. *Effect of rosiglitazone and risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes*. N Engl J Med 2007;356(24):2457-71. Epub 2007 May 21.
2. Psaty BM, Furberg CD. *Rosiglitazone and cardiovascular risk*. N Engl J Med 2007;356(24):2522-4. Epub 2007 May 21.
3. 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(1):28-38. Epub 2007 Jun 5.
4. Psaty BM, Furberg CD. *The record on rosiglitazone and the risk of myocardial infarction*. N Engl J Med 2007;357(1):67-9. Epub 2007 Jun 5.
5. Drazen JM, Morrissey S, Curfman GD. *Rosiglitazone – continued uncertainty about safety*. N Engl J Med 2007;357(1):63-4. Epub 2007 Jun 5.
6. Nathan DM. *Rosiglitazone and cardiotoxicity – weighing the evidence*. N Engl J Med 2007;357(1):64-6. Epub 2007 Jun 5.
7. No Author listed. *Rosiglitazone: seeking a balanced perspective*. Lancet 2007;369:1834.
8. Krall RL. *Cardiovascular safety of rosiglitazone*. Lancet 2007; 369:1995.
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetologia 2006;49:1711-21.
10. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al.; ADOPT Study Group. *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy*. N Engl J Med 2006;355(23):2427-43. Epub 2006 Dec 4. Erratum in: N Engl J Med 2007;356(13):1387-8.
11. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. on behalf of the PROactive Investigators. *Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial*. Lancet 2005;366:1279-89.
12. Lincoff AM, Wolski K, Nichols SJ, Nissen SE. *Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomised trials*. JAMA 2007; 298(10):1180-8.