



## Rosiglitazone: incertezze dall'analisi ad interim dello studio RECORD

**Data** 06 giugno 2007  
**Categoria** metabolismo

L'analisi ad interim dello studio RECORD, effuata a causa dello studio pubblicato dal NEJM che suggeriva un aumentato rischio di infarto miocardico con il rosiglitazone, non è riuscita a far chiarezza sulla questione.

Questa analisi ad interim, non programmata, dello studio RECORD è stata effettuata a causa delle recenti polemiche scoppiate dopo la pubblicazione di una contestata meta-analisi nella quale si suggeriva un possibile aumento del rischio di infarto miocardico con il rosiglitazone.

Lo studio RECORD è uno studio multicentrico, in aperto, di non inferiorità, nel quale sono stati arruolati 4447 pazienti con diabete tipo 2 che avevano un controllo glicemico inadeguato durante trattamento con metformina o sulfonilurea. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere rosiglitazone in associazione al loro regime precedente oppure una combinazione di metformina e sulfonilurea.

L'end-point primario dello studio era l'ospedalizzazione o la morte per cause cardiovascolari.

Lo studio deve durare 6 anni, l'analisi ad interim si riferisce solo a 3,75 anni e questo ne riduce la potenza statistica. L'end-point primario si è finora verificato in 217 pazienti del gruppo rosiglitazone e in 202 del gruppo controllo (HR 1,08; IC95% 0,89-1,31). Dopo aver incluso nell'analisi i casi che sono ancora in via di attribuzione si ottiene un HR di 1,11 con un IC95% di 0,93-1,32.

Non c'erano differenze tra i due gruppi per quanto riguarda l'infarto miocardico e i decessi da cause cardiovascolari e da ogni causa. Nel gruppo rosiglitazone si sono verificati più casi di scompenso cardiaco (HR 2,15; IC95% 1,30-3,57).

Gli autori concludono che questa analisi ad interim non è conclusiva: il rosiglitazone risulta associato ad aumento del rischio di scompenso cardiaco ma i dati sono insufficienti per dire se vi sia anche un aumento del rischio di infarto.

### Fonte:

Home D et al. for the RECORD Study Group. Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes — An Interim Analysis. N Engl J Med 2007 Jul 5; 357:28-38

### Commento di Renato Rossi

Dopo la pubblicazione della meta-analisi del NEJM e delle polemiche che ne sono seguite la prestigiosa rivista americana ritorna alla carica mettendo online l'analisi ad interim dello studio RECORD, uno studio ancora in progress, e ben tre editoriali di commento.

In sintesi gli editorialisti sottolineano che questa analisi ad interim non ha il potere statistico per mettere in evidenza un aumento del rischio di infarto miocardico sia perchè il follow-up è limitato a poco più della metà del periodo pianificato, sia perchè c'è stata una perdita di pazienti al follow-up di circa il 10%. Inoltre, sorprendentemente, la frequenza di eventi cardiovascolari nei soggetti arruolati (età media attorno ai 60 anni) è molto bassa: circa 2,5% all'anno rispetto all'11% ipotizzato. Infine si fa notare che la scelta del comparator è discutibile in quanto lo studio UKPDS lasciava ipotizzare che l'associazione sulfonilurea/metformina potesse provocare un aumento della mortalità diabete-correlata (un dato che per la verità era passato un po' inosservato anche perchè le linee guida suggerivano di valutarlo con cautela e che non era mai stato sviscerato bene in trials successivi). Gli editorialisti ipotizzano che se il follow-up fosse stato più lungo il dato non significativo di un aumento del rischio di infarto avrebbe potuto diventare più evidente.

Ricordano inoltre sia la metanalisi di Nissen in cui il rosiglitazone era associato ad un rischio di infarto del 43% (IC95% 1,03-1,98), sia una metanalisi della ditta produttrice del farmaco in cui vi era un aumento del rischio di infarto del 31% (IC95% 1,01-1,70). Per la verità va detto che quest'ultima meta-analisi ha evidenziato tale rischio solo per quanto riguarda gli RCT mentre non vi era alcun eccesso di rischio negli studi osservazionali. Perchè questa informazione, fatta propria dell'EMA fin dal 2006, non è stata adottata anche dalla FDA? E' quanto si domandano Psaty e Furberg in uno dei tre editoriali di accompagnamento.

Comunque assemblando insieme i dati derivanti dall'analisi ad interim dello studio RECORD, i dati degli studi ADOPT e DREAM e quelli derivanti dai piccoli studi considerati nella metanalisi di Nissen si otterrebbe, secondo gli editorialisti del NEJM, una hazard ratio per l'infarto, a sfavore del rosiglitazone, di 1,33 (IC95% 1,02-1,72).

In conclusione, pur non considerando risolutivi tutti i dati finora a disposizione, D. Nathan si chiede, in un altro editoriale, per quale motivo si dovrebbe usare un farmaco su cui si hanno dubbi sulla sicurezza per un possibile aumento del rischio di infarto, quando, per il trattamento del diabete vi sono ben nove classi di antidiabetici, anche perchè sembra improbabile che, con il proseguire dello studio RECORD, i dati si capovolgano a favore del rosiglitazone.

Ci sarà anche incertezza sui dati, conclude un terzo editoriale, ma quello che è certo è che di questa incertezza devono essere onestamente informati sia i medici che i pazienti.

Insomma, la querelle continua e la prestigiosa rivista americana ribadisce la sua posizione e non sembra intenzionata a demordere.

Di avviso opposto agli editorialisti si mostrano gli autori dell'analisi ad interim che ritengono i loro dati ragionevolmente tranquillizzanti.

In attesa di ulteriori sviluppi che cosa si può aggiungere? Un dato che sembra certo, e che anche la metanalisi della ditta produttrice riconosce, è che il rosiglitazone è associato ad un aumentato rischio di scompenso cardiaco. Per quanto riguarda l'infarto le incertezze rimangono anche dopo la pubblicazione dell'analisi ad interim dello studio



RECORD. Nel frattempo l'AIFA, nella sua newsletter "Reazioni" n. 8 del 28 maggio 2007 afferma che l'allarme non è da sottovalutare: nell'attesa che la FDA si pronunci ufficialmente dopo aver preso visione di tutti i dati originali, l'Agenzia Italiana consiglia di usare il farmaco secondo le indicazioni e le dosi approvate in scheda tecnica mentre invita i pazienti già in trattamento a non sospendere la terapia ma a interpellare il medico curante.

Sicuramente i medici pratici avvertono un certo imbarazzo o addirittura possono accusare un senso di vertigine in mezzo a interpretazioni così contrastanti: c'è da sperare che la valutazione della FDA porti a rasserenare il clima e contribuisca a dissipare le nebbie dell'incertezza.

Dal canto nostro non possiamo che ripetere quanto già dicemmo precedentemente : è interesse di tutti, non solo dei medici e dei pazienti, ma delle autorità regolatorie e delle ditte produttrici che vengano valutati compiutamente ed esaurientemente rischi e benefici dei farmaci immessi in commercio, senza allarmismo ma con serenità e chiarezza.

## Referenze

1. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3390>
2. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3405>
3. [http://ctr.gsk.co.uk/summary/Rosiglitazone/III\\_CVmodeling.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/summary/Rosiglitazone/III_CVmodeling.pdf)
4. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avandia/avandia.htm>
5. Psaty BM and Furberg CD. The Record on Rosiglitazone and the Risk of Myocardial Infarction. N Engl J Med 2007 Jul 5; 357:67-69
6. Nathan DM. Rosiglitazone and Cardiotoxicity — Weighing the Evidence. N Engl J Med 2007 Jul 5; 64-66
7. Drazen JM, Morissey S, Curfman GD. Rosiglitazone — Continued Uncertainty about Safety. N Engl J Med 2007 Jul 5; 357:63-64