Due nuove meta-analisi sui glitazoni

Data 19 ottobre 2007
Categoria metabolismo

Due nuove meta-analisi sui glitazoni inducono a chiedersi se il pioglitazone sia più sicuro del rosiglitazone, ma la risposta per ora manca perchè non vi sono confronti diretti tra i due farmaci.

Due nuove meta-analisi, pubblicate contemporaneamente da JAMA, riportano l'attenzione della comunità scientifica sui glitazoni.
Una prima meta-analisi ha valutato gli effetti del pioglitazone sugli eventi ischemici cardiovascolari.
Sono stati considerati 19 trials randomizzati per oltre 16.000 pazienti, in doppio cieco, in cui pioglitazone veniva paragonato ad un placebo o ad un farmaco attivo. L'outcome primario considerato era composto da morte, infarto miocardico e stroke. La durata degli studi andava da 4 mesi a 3,5 anni.
L'outcome considerato si verificò nel 4,4% dei pazienti trattati con pioglitazone e nel 5.7% di quelli del gruppo controllo (HR 0,82; IC95% 0,72-0,94). I singoli sottoelementi dell'outcome primario risultarono similmente ridotti dal pioglitazone. Uno scompenso cardiaco grave si ebbe nel 2,3% dei casi nel gruppo pioglitazone e nell'1,8% del gruppo controllo (HR 1,41; IC95% 1,14-1,76). Gli autori riferiscono che l'effetto favorevole del pioglitazone sugli eventi ischemici e quello sfavorevole sullo scompenso cardiaco erano omogenei in tutti i trials considerati, indipendentemente dalla loro durata, dal comparator usato e dalla presenza o meno di malattia cardiovascolare.
Nella seconda metanalisi sono stati valutati i rischi a lungo termine del rosiglitazone. Sono stati selezionati solo studi randomizzati e controllati in pazienti diabetici della durata di almeno 12 mesi: da una prima cernita di 140 studi ne sono stati ritenuti idonei per l'analisi solo quattro, per un totale di oltre 14.000 pazienti (6421 trattati con rosiglitazone e 7.870 trattati con terapia di controllo) e follow-up di 1-4 anni. Il rosiglitazone risultò associato al rischio di infarto miocardico (RR 1,42; IC95% 1,06-1,91) e di scompenso cardiaco (RR 2,09; IC 95% 1,52-2,88) senza tuttavia che vi fosse un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare (RR 0,90; IC95% 0,63-1,26). Anche in questa meta-analisi non si riscontrò eterogeneità tra i trials per quanto riguarda i tre end-point esaminati.

Fonte:

1. Lincoff AM et al. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. A Meta-analysis of Randomized Trials. JAMA. 2007 Sept 12;298:1180-1188.
2. Singh S et al. Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone. A Meta-analysis
JAMA. 2007 Sept 12;298:1189-1195.

Commento di Renato Rossi

Mentre un editoriale di commento ammonisce che le recenti polemiche sul rosiglitazone dovrebbero servire di lezione alle autorità regolatorie e ricorda che il panel di esperti della FDA che si è recentemente pronunciato sul farmaco mancava di strumenti certi per una valutazione appropriata, viene da chiedersi se, sulla base di queste due ultime meta-analisi, si possa considerare il pioglitazone più sicuro del rosiglitazone. In realtà anche questi due ultimi apporti lasciano margine a numerose incertezze. Intanto non è corretto paragonare i due glitazoni in quanto mancano studi di confronto diretto. Inoltre vi è da notare che l'80% di tutti gli eventi riportati nella meta-analisi sul pioglitazone derivano dallo studio PROactive, che però non era riuscito a dimostrare una superiorità del farmaco sul placebo per quanto riguarda l'end-point primario.
Infine suona un po' strano l'aumento degli eventi cardiovascolari (infarto e scompenso cardiaco) riscontrato per il rosiglitazone senza un contemporaneo aumento della mortalità per cause cardiovascolari. Si dovrebbe ipotizzare che gli eventi associati al farmaco non sono di gravità tale da portare ad un aumento dei decessi? Oppure che il follow-up degli studi è troppo breve?
Per il momento si tratta di domande senza risposte certe.
Contemporaneamente una revisione pubblicata dagli Annals of Internal Medicine richiama l'attenzione circa le incertezze che ancora ci sono sul rischio di infarto legato al rosiglitazone e un editoriale si rammarica che ci siano così poche evidenze da non poter dissipare i dubbi e conclude che ci vogliono RCT ben fatti e non meta-analisi .
Sembra comunque che ogni rivista medica di prestigio non possa esimersi dal pubblicare una meta-analisi sui glitazoni e ci prova quindi anche il Lancet : in quest'ultima (7 RCT) risulta confermato il rischio di scompenso cardiaco associato all'uso dei glitazoni mentre la mortalità da cause cardiovascolari non aumenta con entrambi i farmaci . Un editoriale non firmato ricorda che le meta-analisi hanno importanti limiti, soprattutto quando considerano studi che, in origine, prevedevano degli end-point surrogati e suggerisce che, in futuro, le autorità regolatorie e in primis la FDA, pretendano studi disegnati per valutare outcomes clinici importanti, gli unici che servono ai pazienti. Come non essere d'accordo?

Referenze

1. Solomon DH et al. Cardiovascular Risk and the Thiazolidinediones: Déjà Vu All Over Again?
JAMA. 2007 Sept 12;298:1216-1218
2. Lago RM et al. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet 2007 Sept 29; 370:1129-1136
3. Editorial. Ensuring drug safety: lessons from the thiazolidinediones. Lancet 2007 Sept 29; 370:1101
4. Diamond GA et al. Uncertain Effects of Rosiglitazone on the Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Death. Ann Intern Med 2007 Oct 16; 147:578-581
5. Mulrow CD et al. Rosiglitazone: A Thunderstorm from Scarce and Fragile Data
Ann Intern Med.2007; 147: 585-587