Rosiglitazone e pioglitazone sugli esiti cardiovascolari in anziani diabetici

Data 29 agosto 2009
Categoria metabolismo

La mortalità da tutte le cause ed il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia nei pazienti trattati con rosiglitazone sono più elevati rispetto a quanto rilevato negli utilizzatori di pioglitazone, mentre non ci sono differenze nell'incidenza di infarto o ictus.

Nella fase di sorveglianza post-marketing è stato rilevato un aumento del rischio di insufficienza cardiaca congestizia (ICC) in associazione all'impiego di rosiglitazone e pioglitazone. Due recenti metanalisi hanno evidenziato, inoltre, la possibilità che il rosiglitazone possa aumentare i rischi di infarto miocardico e ICC. Una metanalisi simile di studi clinici randomizzati ha confermato un incremento del rischio di ICC per il pioglitazone, ma non ha evidenziato una correlazione significativa tra l'impiego del farmaco e l'end point composito costituito da mortalità, infarto miocardico e stroke, contrariamente a quanto rilevato per il rosiglitazone. Un trial randomizzato che ha incluso 802 pazienti diabetici ha comparato gli effetti dei due tiazolidindioni su livelli lipidici e controllo glicemico. A fronte di risultati comparabili sulla glicemia, lo studio ha dimostrato un profilo nettamente superiore del pioglitazone sul miglioramento dell'assetto lipidico.
Un recente studio caso-controllo canadese ha evidenziato rischi più elevati di ospedalizzazione per ICC ed IM in pazienti trattati con glitazoni rispetto a quelli in terapia con altri ipoglicemizzanti orali, senza però chiarire il contributo dei singoli farmaci all'incremento di questi rischi.

La discrepanza dei dati di sicurezza dei due tiazolidindioni ha aperto un dibattito sulla opportunità della sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio del rosiglitazone e sulla eventuale necessità di effettuare lo switch a pioglitazone nei pazienti trattati con rosiglitazone. Sebbene gli effetti cardiovascolari e di mortalità sembrino prevalentemente correlati a quest'ultimo farmaco, non sono attualmente disponibili dati di confronto diretto tra i 2 tiazolidindioni che permettano di trarre conclusioni definitive.
Al fine di confrontare gli esiti cardiovascolari e la mortalità da tutte le cause in pazienti trattati con pioglitazone e rosiglitazone, è stato quindi condotto uno studio su una coorte di pazienti anziani diabetici che hanno iniziato la terapia antidiabetica con uno dei 2 tiazolidindioni.

L'analisi è stata effettuata sui dati di assicurazione sanitaria provenienti dal New Jersey Pharmaceutical Assistance for the Aged and Disabled program nel periodo compreso tra il 1 gennaio 1999 ed il 31 dicembre 2004 e dal Pennsylvania Pharmaceutical Assistance Contract for the Elderly program nel periodo 1 gennaio 1999-31 dicembre 2005.
Sulla base dei dati di prescrizione nazionali statunitensi, sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti di età >65 anni che avevano ricevuto una nuova prescrizione di glitazoni, indipendentemente dal fatto di aver utilizzato o meno in precedenza altri farmaci antidiabetici. Sono stati esclusi i soggetti che utilizzavano troglitazone e quelli trattati con rosiglitazone e pioglitazone in combinazione con metformina a dose fissa.

Nello studio sono stati considerati quattro differenti outcome, di cui quello primario era rappresentato dalla mortalità da tutte le cause e quelli secondari da infarto miocardico, stroke e ricoveri per ICC.

Su 28.361 pazienti selezionati, il 50,3% ha iniziato un nuovo trattamento con pioglitazone e il 49,7% con rosiglitazone. Le caratteristiche basali dei pazienti erano sovrapponibili tra i due gruppi, sebbene i soggetti trattati con rosiglitazone presentassero, rispetto agli utilizzatori di pioglitazone, una maggiore frequenza di pregressa patologia arteriosa coronarica, un minore utilizzo di beta-bloccanti e statine, un maggior numero di giorni di ospedalizzazione nei 6 mesi antecedenti allo studio.

Durante un follow-up di 29.060 anni-persona, sono deceduti 1869 soggetti. Nelle analisi primarie sono stati esclusi i pazienti che hanno effettuato uno switch ad altro glitazone e quelli che hanno sospeso il trattamento per oltre 60 giorni.
Il tempo mediano di esposizione ai farmaci in studio è risultato pari a 217 (380) e 215 (369) giorni per gli utilizzatori, rispettivamente, di pioglitazone e rosiglitazone. Le frequenze crude degli eventi per 1000 anni-persona corrispondevano a 59.7 per pioglitazone ed a 69.2 per rosiglitazone, con un valore di IRR non aggiustato pari a 1.17 (CI 95% 1.06-1.28). Dopo aggiustamento per un'ampia serie di caratteristiche dei pazienti, è stata osservata una frequenza di mortalità maggiore del 15% nei trattati con rosiglitazone rispetto agli utilizzatori di pioglitazone (CI 95% 5-26%).

Nella popolazione in studio, 737 pazienti hanno sperimentato infarto miocardico, con una frequenza di eventi pari a 26.5 per 1000 anni-persona tra gli utilizzatori di rosiglitazone e 24.7 per 1000 anni-persona tra gli utilizzatori di pioglitazone. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due farmaci nell'incidenza di infarto miocardico e di stroke.
L'uso di rosiglitazone è stato invece associato ad un rischio maggiore del 13% di ospedalizzazione per ICC (CI 95% 1-26%).

Lo studio risente di alcune limitazioni poiché i pazienti non sono stati randomizzati al trattamento con i 2 farmaci in studio. Non è stato possibile, inoltre, validare gli outcome clinici, individuare la causa di numerosi decessi e verificare l'aderenza alla terapia, poiché tali dati sono stati derivati indirettamente da database assicurativi.

In conclusione, i risultati dello studio, condotto su un'ampia popolazione anziana statunitense, sono compatibili con un aumento della mortalità da tutte le cause e del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia nei pazienti trattati con rosiglitazone, rispetto agli utilizzatori di pioglitazone. Tra i due farmaci non sono state individuate differenze di rischio di IM o stroke .

Commento

Sebbene gli studi precedenti abbiano indicato che l'incremento del rischio con l'impiego di rosiglitazone risieda soprattutto nella sua tossicità a livello cardiovascolare, la presente analisi suggerisce che le differenze osservate nel rischio di mortalità da tutte le cause potrebbero essere ancora più rilevanti nei pazienti anziani. Per quanto il pioglitazone abbia mostrato un ridotto rischio di mortalità rispetto al rosiglitazone, non può comunque essere considerato un farmaco del tutto sicuro in considerazione del rischio ben documentato di ICC associato al suo impiego.

Conflitto di interesse

Alcuni autori dichiarano di avere ricevuto compensi economici per collaborazioni con diverse ditte farmaceutiche.

Dottoressa Paola Cutroneo

Riferimento bibliografico

Winkelmayer WC et al. Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs pioglitazone therapy. Arch Intern Med 2008; 168: 2368-75.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]