Rischio di mortalità cardiovascolare in pazienti anziani diabetici in trattamento con olmesartan

Data 16 marzo 2014
Categoria cardiovascolare

Il trial randomizzato “Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention” (ROADMAP) ha riportato che alte dosi (40 mg/die) di olmesartan, un farmaco bloccante i recettori dell’angiotensina II (ARB), ritardavano l’insorgenza della microalbuminuria in pazienti con diabete di tipo 2. Inaspettatamente, è stato osservato un aumento, statisticamente significativo, del rischio di morte cardiovascolare nel gruppo trattato con olmesartan rispetto a placebo.
Su un totale di 18 morti cardiovascolari, 17 derivavano da morte cardiaca improvvisa, infarto miocardico acuto o stroke fatale. Successivamente, il trial “Olmesartan Reducing Incidence of End Stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) ha riportato un aumento, non statisticamente significativo, di tre volte, della morte cardiovascolare in pazienti con nefropatia diabetica, dei quali più del 50% era stato trattato con alte dosi di olmesartan. Anche se questi risultati destano preoccupazione circa l’aumento di rischio di morte cardiovascolare in pazienti diabetici trattati con olmesartan, essi sono inattesi e potrebbero essere casuali. Di contro, se questi risultati derivassero da un effetto reale, nascerebbe spontaneo un interrogativo circa l'eventuale aumento del rischio di mortalità anche in soggetti non diabetici che utilizzano olmesartan, popolazione non inclusa nei suddetti trial.

Per valutare meglio il rischio di morbilità e mortalità dell’olmesartan, gli autori di questo ampio studio osservazionale di coorte di pazienti anziani Medicare hanno paragonato l’olmesartan con altri ARB, con un focus specifico su sottogruppi. I beneficiari di Medicare sono stati inseriti entro coorti di nuovi utilizzatori di olmesartan o di altri ARB e seguiti in terapia per occorrenza di infarto miocardico acuto, stroke o morte. Le analisi sono state focalizzate su sottogruppi specifici, definiti in base a stato di diabete, dose di ARB e durata della terapia. Le hazard ratio (HR) con il 95% intervallo di confidenza (IC) sono state stimate utilizzando la regressione a rischi proporzionali di Cox, con altri ARB come riferimento.

Risultati:

Un totale di 158.054 utilizzatori di olmesartan e di 724.673 utilizzatori di altri ARB è stato seguito per 54.285 e 260.390 persone-anno, rispettivamente, tempo durante il quale si sono verificati 9237 eventi endpoint. Una bassa dose di olmesartan non era associata ad aumento del rischio per qualsiasi endpoint, indipendentemente dalla durata d’uso. Alte dosi di olmesartan per 6 mesi o più erano associate ad aumento del rischio di morte in pazienti con diabete (HR 2.03, 95% IC, 1.09-3.75, p = 0.02) e a riduzione del rischio in pazienti non diabetici (HR 0.46, 95% IC, 0.24-0.86, p = 0.01). Alcune analisi di sensibilità, ma non tutte, hanno suggerito che la prescrizione selettiva di olmesartan ai pazienti più sani (il cosiddetto “channeling bias”) poteva spiegare la riduzione del rischio nei pazienti non diabetici.

Conclusioni degli autori:

Gli autori concludono che alte dosi di olmesartan erano associate ad aumento del rischio di morte in pazienti diabetici trattati per 6 mesi o più e ad una riduzione del rischio di morte in pazienti non diabetici, quando paragonate all’uso di altri ARB. Quest’ultimo effetto derivava probabilmente da una prescrizione selettiva di olmesartan a pazienti più sani (channnelling), sebbene non si possano escludere altre cause che hanno modificato l’effetto.

Discussione:

A tale proposito, gli autori, nella discussione, sostengono che, seguendo le successive prescrizioni nel follow-up, la HR per morte in pazienti non diabetici trattati con alte dosi di olmesartan per un termpo più lungo tendeva verso il nulla, piuttosto che rimanere invariata, come ci si sarebbe aspettato con il channelling.
Altre possibili spiegazioni per la differenza di mortalità osservata tra pazienti diabetici e non diabetici trattati con alte dosi di olmesartan per ≥ 6 mesi è la modificazione di effetto data dallo stato diabete. Tuttavia, sembra che questo sia improbabile per svariati motivi, il primo dei quali è che, mentre vi era un’ipotesi prespecificata che l’olmesartan, ad alte dosi, aumentasse il rischio di mortalità acuta cardiovascolare, basata sui risultati di un trial clinico randomizzato, non vi erano ipotesi relative al rischio di mortalità in pazienti non diabetici. Secondo, in situazioni in cui in cui un’associazione in un sottogruppo è bilanciata da un’opposta associazione nel sottogruppo rimanente, è importante considerare la probabilità che il caso sia responsabile di una o di un’altra associazione, poiché è altamente improbabile che un’esposizione che aumenta il rischio in un sottogruppo possa ridurlo in un altro. Resta, pertanto, sempre il channellig la spiegazione più plausibile.
L’effetto di aumento del rischio di mortalità in pazienti diabetici è coerente con i risultati dello studio ROADMAP, nel quale 4.447 pazienti con diabete sono stati trattati con alte dosi di olmesartan o placebo, per la prevenzione della microalbuminuria. In quel trial, tutte le cause di mortalità erano aumentate nei pazienti trattati con olmesartan (HR = 1.70, 95% IC 0.90–3.22), con un marcato aumento della morte da cause cardiovascolari (HR = 4.94, 95% IC, 1.43–17.06). In un altro trial randomizzato, ORIENT, con soltanto 288 pazienti diabetici trattati con olmesartan, il rischio di morte cardiovascolare era aumentato con olmesartan (HR= 3.38, 95% IC 0.93–12.29).
Non è chiaro il motivo per cui l’uso di alte dosi di olmesartan possa aumentare il rischio di morte in pazienti con diabete.

In ogni caso, concludono gli autori, basandosi sui risultati derivati dagli studi ROADMAP, ORIENT, e da questo studio osservazionale, sarebbe prudente evitare l'uso di olmesartan, specialmente ad alte dosi, in pazienti con diabete

Fonte:

Cardiovascular and mortality risk in elderly Medicare beneficiaries treated with olmesartan versus other angiotensin receptor blockers. Graham DJ, Zhou EH, e coll. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013 Nov 26. doi: 10.1002/pds.3548.

Riferimenti

http://www.pillole.org/public/aspnuke/print.asp?print=news&pID=5792

A cura di Patrizia Iaccarino