

Rosiglitazon — triumfuje?

Triumph of rosiglitazone?

Józef Drzewoski¹, Władysław Grzeszczak^{2*}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

*Profesor Władysław Grzeszczak jest byłym Prezesem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

W 2007 r. w „Kardiologii Polskiej” ukazał się obszerny list do redakcji naszego autorstwa zatytułowany „Rosiglitazon — pod ostrzałem” [1]. Był on reakcją na burzę w świecie naukowym, głównie diabetologicznym i kardiologicznym, którą wywołały wyniki metaanalizy sercowo-naczyniowych skutków działania rosiglitazonu, opublikowane w 2007 r. na łamach „*New England Journal of Medicine*” przez Stevena Nissena i Kathy Wolki [2]. Wskazywały one na zwiększone ryzyko zawałów serca (o 43%) i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 64%) u chorych na cukrzycę typu 2 (T2DM) leczonych tą pochodną tiazolidinodionów. Wobec licznych zastrzeżeń do metodologii przeprowadzonej metaanalizy, ci sami autorzy dokonali kolejnej oceny dostępnych, do lutego 2010 r., wyników badań z rosiglitazonem. Metaanalizie poddano wyniki dostępne w bazie *Medline* i w dokumentacji firmy *GlaxoSmithKline* oraz zarejestrowane w *Food and Drug Administration* (FDA). Uzyskane dane nie wykazały zwiększonej śmiertelności z każdej przyczyny, w tym sercowo-naczyniowej wśród chorych na T2DM leczonych rosiglitazonem. Potwierdziły natomiast zwiększone ryzyko wystąpienia zawału (HR 1,28; 95% CI 1,02–1,63; $p = 0,04$). Wzmocniło to uprzednio sformułowaną sugestię, że ryzyko związane ze stosowaniem rosiglitazonu jest większe niż potencjalne korzyści [3]. W konsekwencji nasunęło się pytanie o zasadność utrzymania dostępu do tego leku. Dla wielu autorytetów naukowych i klinicystów uzyskano w ciągu kilku lat stosowania rosiglitazonu w terapii T2DM wystarczające dowody dla żądania wycofania go z lecznictwa. Tylko nieliczni nawoływali do wstrzymania się przed tak radykalnym działaniem, argumentując, że trwające badania kliniczne stwarzają możliwość uzyskania nowych wyników. Nie można bowiem wykluczyć, że mogą one podważyć alarmujące doniesienia o groźnych, sercowo-naczyniowych następstwach terapii rosiglitazonem. Do tej grupy, stosunkowo nielicznej, przyłączyliśmy się i my, pisząc: „Już od chwili dopuszczenia rosiglitazonu do farmakoterapii cukrzycy typu 2 wiadomo było, że w wyniku jego działań niepożądanych może się ujawnić

lub nasilić niewydolność krążenia. Prawdopodobną przyczyną tego niepożądanego działania jest zatrzymywanie wody w organizmie, powodowane hamowaniem resorpcji zwrotnej sodu w kanalikach nerkowych i wtórny przerost mięśnia sercowego. Zgodnie z zaleceniami FDA, niewydolność krążenia III i IV klasy wg NYHA jest w Stanach Zjednoczonych przeciwwskazaniem do stosowania rosiglitazonu. W Europie i Polsce przeciwwskazania są jeszcze bardziej zaostrzone, ponieważ leku nie wolno stosować u chorych z niewydolnością serca już I stopnia lub z niewydolnością krążenia w wywiadzie. Nie wolno go również stosować w skojarzeniu z insuliną, ponieważ hormon ten powoduje, podobnie jak rosiglitazon, retencję wody. Łączne podawanie rosiglitazonu z insuliną jest natomiast dopuszczalne w Stanach Zjednoczonych. Z naciskiem należy podkreślić, że możliwy niepożądany wpływ rosiglitazonu na układ krążenia, ale również na morfologię krwi, masę ciała i profil lipidowy jest zaznaczony przez producenta w obowiązującej w Europie charakterystyce leku. Znajdują się tam również informacje o możliwym zwiększeniu ryzyka wystąpienia niewydolności serca u pacjentów leczonych rosiglitazonem zwłaszcza w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika (PSU) i/lub metforminą. Zwraca się ponadto uwagę, że całkowita częstość występowania zdarzeń typowych dla niedokrwienia serca była większa u pacjentów otrzymujących rosiglitazon (1,99%) niż w grupach kontrolnych (1,51%) (HR 1,31; 95% CI 1,01–1,70).” [1].

Napisałmy również, że „analiza wyników przedstawionych przez Nissena i Wolki nasuwa wiele pytań i wątpliwości. Zastanawia, dlaczego z pierwotnie wyselekcjonowanych 48 badań klinicznych 6 zostało następnie odrzuconych. Według autorów uczyniono tak, ponieważ w badaniach tych nie zanotowano żadnego incydentu sercowo-naczyniowego. Czy tak przeprowadzony dobór badań nie mógł decydować o wyniku analizy statystycznej? Nie można również wykluczyć, że duży wpływ na rezultaty pracy Nissena i Wolki miał zróżnicowany czas trwania ocenianych prób klinicznych. W zdecydowanej większości był on krótki.” [1].

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski, Klinika Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Parzęczewska 35, 95–100 Zgierz, tel: +48 42 655 65 54, e-mail: jdrzew@poczta.onet.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Podkreśliłmy ponadto, że „nie można popadać w panikę i rezygnować z prowadzenia terapii tym wartościowym lekiem. Wierzmy, że w najbliższej przyszłości zostaną przedstawione pełne wyniki toczących się badań klinicznych — RECORD, BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Type 2 Diabetes*) oraz ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), które dostarczą dalszych wiadomości o sercowo-naczyniowym profilu bezpieczeństwa rosiglitazonu. Mamy nadzieję, że przywrócą one solidną pozycję rosiglitazonu we współczesnej farmakoterapii cukrzycy typu 2.” [1].

Niestety, stanowisko grupy sugerującej kardiotoxyczność rosiglitazonu zwyciężyło i, decyzją *European Medicines Agency* (EMA) z września 2010 r., zawieszono obecność leku na rynku europejskim. Natomiast administracja amerykańska nałożyła, w tym samym roku, jedynie surowe restrykcje dotyczące jego stosowania. Polegały one na tym, że lekarz, który zamierzał przepisać rosiglitazon oraz pacjent, który życzył sobie wdrożenia terapii tym lekiem, musieli się zarejestrować w odpowiednim systemie monitorującym skutki jego działania.

Wydawało się, że „koniec” rosiglitazonu jest nieuchronny. Okazało się jednak, że nasza wiara w jego przydatność w terapii T2DM znalazła uzasadnienie. Dnia 25 listopada 2013 r. decyzją FDA zniesiono większość z uprzednio wprowadzonych ograniczeń i poszerzono możliwość stosowania tego leku. Potencjalnymi kandydatami do terapii rosiglitazonem mogą być chorzy, u których nie udało się osiągnąć dobrej kontroli glikemii mimo leczenia dietą i/lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi. Jednak FDA wymaga, aby lekarze przepisujący rosiglitazon posiadali odpowiednią wiedzę o jego wpływie na układ sercowo-naczyniowy. Producent leku został zaś zobowiązany do prowadzenia systematycznej edukacji dotyczącej nowych zasad jego przepisywania [4].

Podstawę decyzji FDA stanowiły powtórnie przeanalizowane wyniki badania RECORD (*the Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes*) opublikowane niedawno na łamach „*American Heart Journal*” [5]. W tym miejscu należy przypomnieć, że celem tej otwartej, randomizowanej próby klinicznej było porównanie skutków leczenia rosiglitazonem (w dawce do 8 mg) z leczeniem skojarzonym metforminą i PSU w zakresie układu sercowo-naczyniowego. W badaniu wzięło udział 4447 chorych na T2DM, niezadowolająco kontrolowaną metforminą lub preparatem z grupy PSU. Zgodnie z zasadami randomizacji w jednej grupie chorych (n = 2220) monoterapię wzmacniano, dodając rosiglitazon, w drugiej — aktywnej kontroli — wdrażano leczenie metforminą w skojarzeniu z preparatem z grupy PSU (n = 2227). Za pierwszorzędkowy punkt końcowy przyjęto czas do pierwszej hospitalizacji z powodu incydentu sercowo-naczyniowego lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Czas obserwacji uczestników badania ustalono na 6 lat [6].

W związku z obawami o kardiotoxyczność rosiglitazonu, które wzbudziła publikacja Nissen i Wolski, decyzją sponsora badania (*GlaxoSmithKline*) podjęto nieplanowaną uprzednio

analizę wyników uzyskanych w trakcie trwania tej próby klinicznej. Pierwsze ujawnione dane dotyczą okresu obserwacji uczestników badania trwającej średnio 3,75 roku [7]. Nie pozwoliły one na jednoznaczną ocenę wpływu rosiglitazonu na ryzyko całkowite hospitalizacji lub zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, w tym sercowo-naczyniowej. Wykazały jednak większą częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie leczonej rosiglitazonem w porównaniu z grupą odniesienia (HR 2,15; 95% CI 1,30–3,57). Autorzy analizy nie znaleźli wystarczających dowodów na powiązanie leczenia rosiglitazonem ze zwiększonym ryzykiem zawału serca. Ocena danych na tym etapie badania nie umożliwiła zatem wydania jednoznacznej opinii o kardiologicznym bezpieczeństwie rosiglitazonu, dlatego podjęto decyzję o kontynuowaniu badania.

Kończącą analizę wyników zebranych w badaniu RECORD przeprowadzono po 5–7-letniej obserwacji uczestników (śr. 5,5 roku). W jej efekcie potwierdzono wcześniejsze obserwacje, że leczenie rosiglitazonem zwiększa częstość występowania niewydolności serca. W grupie rosiglitazonu zanotowano ponadto wzrost ryzyka złamań kości, zwłaszcza u kobiet. Nie stwierdzono jednak, aby rosiglitazon dodany do metforminy lub PSU zwiększał, w stosunku do grupy kontrolnej, ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w tym sercowo-naczyniowej. Dane uzyskane na tym etapie obserwacji nie były jednak nadal wystarczająco silne, aby wyeliminować sugestie, że rosiglitazon zwiększa ryzyko zawału serca [8]. Dlatego też na żądanie FDA, zgodnie z jej uprawnieniami, przeprowadzono powtórny analizę wyników badania RECORD [9]. Organizacja ta może na podstawie prawa amerykańskiego zobowiązać firmę farmaceutyczną (w omawianym przypadku *GlaxoSmithKline*) do dostarczenia dowodów, iż korzyści ze stosowania jakiegokolwiek leku lub bioproduktu w codziennej praktyce lekarskiej przewyższają ryzyko (*risk evaluation and mitigation strategy*). Oceną bezpieczeństwa objmuje się leki, które są skuteczne, ale jednocześnie podejrzane, tak jak rosiglitazon, o wywoływanie niebezpiecznych działań niepożądanych.

W celu rewaluacji wyników badania RECORD [10] przeprowadzono ponowny, komputerowy i odręczny przegląd dokumentacji chorych dostarczonej przez firmę *GlaxoSmithKline*, ośrodki i lekarzy uczestniczących w tej próbie klinicznej. Pozwoliło to niezależnej grupie ekspertów z *Duke Clinical Research Institute* (North Carolina, USA) na identyfikację wśród osób uczestniczących w tej próbie klinicznej zgonów oraz przypadków podejrzanych o wystąpienie zawału serca i udaru mózgu, w tym u chorych, którzy wypadli z obserwacji z różnych przyczyn. Za pierwszorzędkowy punkt końcowy przyjęto wystąpienie zgonu sercowo-naczyniowego lub z nieznaną przyczyną, zawału serca lub udaru mózgu w okresie od rozpoczęcia badania RECORD do dnia wizyty kończącej, tj. 31 grudnia 2008 r. Za drugorzędowy punkt końcowy przyjęto śmiertelność całkowitą, zawał serca i udar mózgu. Zebrane dane porównano z liczbą i rodzajem incydentów

klinicznych odnotowanych w oryginalnych wynikach badania RECORD. Różnice między grupą leczoną rosiglitazonem a grupą odniesienia były określane wskaźnikiem hazardu (HR).

W wyniku ponownej analizy zidentyfikowano łącznie 427 przypadków podejrzanych o zgon, 2101 — o zawał serca i 496 — o udar mózgu. W grupie leczonej rosiglitazonem w porównaniu z grupą kontrolną wskaźnik ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w tym sercowo-naczyniowej, zawału serca lub udaru mózgu wynosił 0,95 (95% CI 0,74–1,15). Dla przypomnienia wartość HR określona na podstawie oryginalnych wyników z zakończonego badania RECORD wynosiła 0,93 (95% CI 0,74–1,15). Ryzyko wystąpienia zawału serca w grupie leczonej rosiglitazonem w porównaniu z grupą kontrolną wynosiło odpowiednio 1,13 (95% CI 0,80–1,59) oraz 1,14 (95% CI 0,80–1,63), a udaru mózgu — 0,79 (95% CI 0,54–1,14) vs. 0,72 (95% CI 0,49–1,06). Wartości HR wyliczone po dodaniu dodatkowych danych nie odbiegały zatem istotnie od wyników oryginalnych, pochodzących bezpośrednio z badania RECORD.

Według FDA ponowna ocena wyników badania RECORD rozwiewa obawy o kardiotoxyczność rosiglitazonu i pozwala na „poluzowanie” wydanych wcześniej ograniczeń w jego stosowaniu. Zasadność tej decyzji wspierają wyniki badania BARI 2D, którym objęto 2368 chorych na T2DM ze współistniejącą chorobą niedokrwinną serca. Nie potwierdziły one bowiem sugestii o zwiększonym ryzyku występowania dużych incydentów wieńcowych u chorych leczonych rosiglitazonem w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi tego leku [11].

Historia rosiglitazonu — pełna niezwykłych wydarzeń — uczy, że obiektywną ocenę leku, zwłaszcza innowacyjnego, w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności można uzyskać dopiero po dłuższym okresie obserwacji w warunkach codziennej praktyki lekarskiej. Zbyt wczesna opinia — pozytywna lub negatywna — może się okazać niewłaściwa, ze szkodą dla chorego i nieuzasadnioną, ogromną stratą finansową producenta.

W obecnie zaistniałej sytuacji zakładamy, że można wkrótce oczekiwać rewizji decyzji EMA o zawieszeniu rosiglitazonu na rynku europejskim. Czas pokaże, czy lekarze i pacjenci przekonają się do tego leku i odzyska on utraconą pozycję w terapii cukrzycy typu 2.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Drzewoski J, Grzeszczak W. Rosiglitazon — pod ostrzałem?. *Kardiologia Pol.* 2007; 65: 831–835.
2. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2457–2471.
3. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 1191–1101.
4. Mc Carthy M. US regulators relax restrictions on rosiglitazone. *BMJ.* 2013; 347: f7144 (doi: 10.1136/bmj.f7144).
5. Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J.* 2013; 166: 240–249.
6. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia.* 2005; 48: 1726–1735.
7. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen et al.; RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. *N Engl J Med.* 2007; 357: 28–38.
8. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al.; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2009; 373: 2125–2135.
9. The Food and Drug Administration. Amendments Act of 2007: www.fda.gov.
10. Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J.* 2013; 166: 240–249.
11. Bach RG, Brooks MM, Lombardero M et al. BARI 2D Investigators. Rosiglitazone and outcomes for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation.* 2013; 128: 785–794.