

CARDIOVASCULAIR RISICO MET ROSIGLITAZON: DE RECORD-STUDIE

Er werd in het verleden reeds gewaarschuwd voor een mogelijke verhoging van het cardiovasculaire risico met rosiglitazon (Avandia®; in associatie met metformine Avandamed®) [zie Folia juli 2007 en januari 2009], en voor het risico van fracturen (vooral ter hoogte van de extremiteiten) met rosiglitazon en pioglitazon (Actos®) [zie Folia april 2007 en juli 2008].

De waarschuwingen over een mogelijke verhoging van het cardiovasculaire risico met rosiglitazon kwamen er naar aanleiding van de resultaten van een meta-analyse waarbij een significant verhoogd risico van myocardinfarct en een niet-significant verhoogd risico van cardiovasculaire mortaliteit gesuggereerd werd bij patiënten behandeld met rosiglitazon [*N Engl J Med* 2007;356:2457-71], en van de resultaten van de ACCORD-studie waarbij een verhoging van de mortaliteit gezien werd bij de patiënten onder intensieve controle van de glykemie, waarvan er 91% rosiglitazon namen [zie Folia oktober 2008].

De resultaten van de RECORD-studie werden recent gepubliceerd in *The Lancet* [2009;373:2125-35, met editoriaal 2088-90]. Het gaat om een open gerandomiseerde studie waarbij de cardiovasculaire effecten werden onderzocht bij 4.447 patiënten met type 2-diabetes behandeld met

- ofwel rosiglitazon in associatie met metformine of met een hypoglykemiërend sulfamide;
- ofwel metformine in associatie met een hypoglykemiërend sulfamide.

Na een gemiddelde follow-up van 5,5 jaar toonden de resultaten geen toename van de incidentie van het primair eindpunt (hospitalisatie om cardiovasculaire redenen

of cardiovasculaire mortaliteit) [relatief risico 0,99; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,85 tot 1,16] of van myocardinfarct (een secundair eindpunt) [relatief risico 1,14; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,80 tot 1,63] bij de patiënten behandeld met rosiglitazon, vergeleken met de patiënten behandeld met metformine + een hypoglykemiërend sulfamide. De resultaten bevestigen daarentegen het verhoogde risico van hartfalen [relatief risico 2,10; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,35 tot 3,27] en van bepaalde fracturen [relatief risico 1,57; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,26 tot 1,97] met rosiglitazon.

Deze resultaten zijn onderwerp van discussie omwille van methodologische problemen. Wat betreft het risico van myocardinfarct kan geen besluit worden getrokken, o.a. omdat het gaat om een open label studie met mogelijke selectiebias, omdat het aantal cardiovasculaire events veel lager was dan verwacht waardoor de statistische *power* te gering is, en omwille van het hoge uitvalpercentage. De patiënten onder rosiglitazon waren ook frequenter behandeld met een lisdiureticum en/of een statine (omwille van een verhoging van het LDL-cholesterol door rosiglitazon), wat er voor een klein deel kan toe hebben bijgedragen dat er in deze studie geen toename van het cardiovasculaire risico werd gezien bij de patiënten behandeld met rosiglitazon.

Als besluit kan gesteld worden dat, zoals de auteurs van het editoriaal benadrukken, de resultaten van de RECORD-studie de bekende risico's van rosiglitazon bevestigen (hartfalen, fracturen, hyperlipemie), maar dat ook deze studie geen definitief besluit in verband met het cardiovasculaire risico toelaat. Deze resultaten wijzigen de vroeger geformuleerde waarschuwingen dus niet.