

Incretine e pancreas: un dibattito ancora aperto

Le incretine sono ormoni peptidici prodotti a livello gastroenterico in grado di regolare l'omeostasi glucidica in relazione ai pasti, stimolando la secrezione di insulina. Il peptide simile al glucagone 1 (*glucagon-like peptide 1*, GLP-1) è in grado di ridurre la glicemia e di stimolare il rilascio di insulina, ed è quindi potenzialmente utilizzabile nella terapia per il diabete di tipo 2. GLP-1 è prodotto dalle cellule L dell'intestino; esercita un effetto trofico sulle cellule β pancreatiche, stimola la biosintesi e il rilascio d'insulina indotta dal glucosio e inibisce la secrezione di glucagone, lo svuotamento gastrico e la secrezione acida. Tuttavia la rapida degradazione di GLP-1 da parte dell'enzima dipeptidil-peptidasi IV (DPP-IV) fa sì che non possa essere utilizzato in ambito terapeutico. Per risolvere questa problematica sono stati progettati sia inibitori della DPP-IV (gliptine), che portano ad un aumento dell'emivita del GLP-1 endogeno, sia agonisti del recettore per GLP-1 (incretine) in grado di degradarsi più lentamente rispetto al peptide endogeno. In entrambi i casi l'effetto finale è una stimolazione del recettore. Exenatide è stato il primo farmaco commercializzato di questa nuova classe di antidiabetici, autorizzato nel 2005 dalla FDA statunitense sulla base della dimostrata efficacia nel controllo della glicemia e dei vantaggi mostrati rispetto agli altri antidiabetici orali in termini di ridotta insorgenza di ipoglicemia e promozione della perdita di peso. Tuttavia, poco dopo l'inizio dell'esperienza post marketing, sono state sollevate perplessità riguardanti gli effetti avversi a lungo termine a carico del pancreas. Nell'ottobre 2007, sulla base di 30 segnalazioni spontanee di sospetta pancreatite da exenatide ricevute, l'FDA ha pubblicato un *warning* circa il possibile rischio di pancreatite acuta nei pazienti trattati con exenatide e il relativo aggiornamento degli stampati del farmaco. Nel 2008 tale comunicazione è stata ulteriormente rafforzata dalla stessa FDA sulla base di 6 ulteriori segnalazioni. Nel 2009 anche sitagliptin, il secondo farmaco appartenente a questa nuova classe di antidiabetici, autorizzato dall'FDA nel 2006, ha ricevuto un simile *warning*. Nel 2011 l'Agenzia Europea dei Medicinali ha emesso una raccomandazione circa la necessità di porre attenzione a segni/sintomi di patologie cardio e cerebrovascolari e di neoplasie pancreatiche o pancreatiti durante l'uso a lungo termine di queste terapie antidiabetiche.

Oltre un decennio dopo l'ingresso nel mercato degli Stati Uniti, la sicurezza dei farmaci a base di incretine continua ad essere dibattuta. Gran parte della controversia è concentrata sulle pre-

occupazioni che questi farmaci possano causare cambiamenti proliferativi nelle cellule del dotto pancreatico, portando alla pancreatite acuta e a cancro del pancreas. Questi timori sono stati confermati da studi condotti sui database delle segnalazioni degli eventi avversi in America e in Europa, anche se tali analisi hanno dei limiti ben noti. Nel periodo 2004-2009 De Ponti et al hanno condotto un'analisi dei dati FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) con lo scopo di acquisire maggiori informazioni sull'associazione tra farmaci attivi sul sistema delle incretine e la pancreatite, in termini di disproporzionalità (*reporting odds ratio*, ROR) rispetto a tutti gli altri farmaci antidiabetici, e di valutare i trend temporali in relazione ai *warning* dell'FDA. Sono stati trovati valori di ROR superiori a 1 e statisticamente significativi per i farmaci di interesse (exenatide ROR 1,76; $p < 0,001$ e sitagliptin ROR 1,86; $p < 0,001$) rispetto a valori intorno all'unità o inferiori per gli altri antidiabetici. Tuttavia l'analisi del trend temporale era largamente influenzata dal *warning* americano, con un netto aumento delle segnalazioni successivamente alla comunicazione, un fenomeno chiamato *notoriety bias*. Altri bias che possono affliggere i database delle segnalazioni spontanee sono:

casì duplicati, informazioni mancanti o errori nell'inserimento dei dati, sottosegnalazioni, maggior numero di segnalazioni per i farmaci di recente introduzione sul mercato (effetto Weber).

Al contrario, gli studi osservazionali condotti fino ad oggi sono stati in conflitto e inconcludenti. Uno studio osservazionale del 2013 di Singh et al ha suggerito un rischio maggiore di ospedalizzazione per pancreatite acuta tra i pazienti affetti da diabete di tipo 2 utilizzatori di sitagliptin

o exenatide, chiamando a supporto report pubblicati dall'FDA e studi meccanicistici. Dopo aggiustamento per i confondenti disponibili, tra cui l'uso di metformina, l'esposizione corrente (entro 30 giorni) a sitagliptin ed exenatide era associata ad un odds ratio significativamente maggiore di pancreatite acuta (OR aggiustato 2,24; $p = 0,01$). La metanalisi di Wang su 7 studi di coorte prospettici (1.316.962 pazienti; 2923 casi di pancreatite acuta) e 2 studi caso-controllo (2272 pazienti ricoverati per pancreatite) non ha evidenziato alcuna associazione tra i farmaci d'interesse e il rischio di pancreatite acuta. Un'altra metanalisi da Giorda et al su dati osservazionali non ha evidenziato aumenti allarmanti del rischio di pancreatite durante il trattamento con i farmaci delle due classi.

Nello studio di Thomsen et al pubblicato nel 2015, uno studio caso-controllo basato sulla popolazione che ha utilizzato i database amministrativi danesi, non è emersa alcuna associazione tra l'uso di farmaci a base di incretine e pancreatite acuta. Mentre l'uso di



grandi database e un campionamento per livello di rischio nella selezione dei controlli sono punti di forza di questo studio, l'editoriale di accompagnamento sottolinea che alcune importanti carenze metodologiche limitano l'interpretazione dei risultati. In primo luogo, nonostante l'elevata numerosità (oltre 12.000 casi e 128.000 controlli), il numero effettivo di pazienti con una storia di diabete trattato era relativamente piccolo (6-8%). In secondo luogo, la categoria di riferimento utilizzata nell'analisi era composta da soggetti che non avevano mai utilizzato farmaci incretinici, includendo probabilmente un gran numero di pazienti senza diabete di tipo 2. Sebbene l'uso di questo grande gruppo di confronto aumenti la potenza statistica, è probabile l'introduzione di un confondimento da indicazione, data la nota associazione tra diabete di tipo 2 e pancreatite acuta, che potrebbe in parte spiegare l'aumento statisticamente significativo del rischio del 36%. L'analisi secondaria, che ha confrontato farmaci a base di incretine con altri farmaci antidiabetici, può aver introdotto *time-lag bias*, un bias derivante dal confronto di trattamenti previsti in fasi diverse della malattia. Infine, l'associazione non era più significativa e più vicino all'unità dopo aggiustamento per i potenziali confondenti. In un altro studio Jensen et al hanno aggregato i dati raccolti da 18 studi randomizzati controllati. Gli autori riportano otto eventi di pancreatite acuta nel gruppo liraglutide rispetto a un evento nel gruppo di confronto (rischio relativo 2,1, non significativo). Anche questa valutazione è fortemente condizionata dalla scelta dei pazienti inclusi e limitata dalla durata relativamente breve dei

trial (per la maggior parte, meno di 6 mesi). Infine, gli autori riferiscono che gran parte dei pazienti con eventi di pancreatite acuta in liraglutide ha avuto una storia di fattori di rischio. Tuttavia, in virtù del processo di randomizzazione, tutti i fattori di rischio noti e sconosciuti di pancreatite acuta avrebbero dovuto essere ben bilanciati tra i gruppi di esposizione. Su questa base, i risultati non sono confusi, ma piuttosto suggeriscono che alcuni fattori di rischio possono avere un ruolo contributivo sullo sviluppo di pancreatite acuta nei pazienti in liraglutide, una linea di ricerca che dovrebbe essere studiata in analisi future.

Molti degli studi finora condotti hanno importanti limiti metodologici, tra cui la mancanza di un confronto adeguato, il confondimento da indicazione e da altre variabili, *lag-time bias*, oltre che brevi periodi di follow-up. In aggiunta a queste limitazioni, tutti gli studi osservazionali condotti fino ad oggi non sono numericamente adeguati per rilevare un modesto aumento del rischio. In effetti, come farmaci relativamente nuovi, questi prodotti non hanno forse ancora raggiunto il loro massimo potenziale di mercato. Inoltre, pancreatite acuta e cancro del pancreas sono eventi rari, anche nei pazienti con diabete di tipo 2. Così, la rarità dell'esposizione e degli esiti di interesse rappresenta una sfida metodologica interessante. In quanto tale, vi è la necessità di ulteriori studi, ben progettati, sufficientemente grandi per evidenziare modesti aumenti del rischio di pancreatite acuta e cancro al pancreas.

**Manuela Casula, Francesco Mozzanica,
Alberico L. Catapano**

Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale

CONSIDERAZIONI METODOLOGICHE PER I FUTURI STUDI OSSERVAZIONALI ATTI A VALUTARE L'ASSOCIAZIONE TRA FARMACI A BASE DI INCRETINE ED EVENTI AVVERSI PANCREATICI

- La popolazione in studio deve essere limitata ai pazienti con diabete di tipo 2
- La popolazione in studio dovrebbe essere limitata ai nuovi utilizzatori di farmaci antidiabetici
- I farmaci a base di incretine devono essere confrontati con comparatori attivi con equivalente indicazione clinica (cioè utilizzati per lo stesso stadio della patologia)
- Per il cancro del pancreas, l'esposizione dovrebbe essere ritardata per considerare la latenza dell'effetto
- L'analisi dovrebbe controllare per variabili legate al diabete, come la durata della malattia, i livelli di emoglobina glicata e le complicanze
- La progettazione dello studio e dell'analisi dovrebbe utilizzare approcci adeguati per evitare *time-related bias*
- Data la rarità degli esiti, gli studi hanno bisogno di campioni di grandi dimensioni e di un follow-up di sufficiente durata

BIBLIOGRAFIA

- Azoulay L. Incretin-based drugs and adverse pancreatic events: almost a decade later and uncertainty remains. *Diabetes Care* 2015; 38 (6): 951-3.
- Giorda CB, Sacerdote C, Nada E et al. Incretin-based therapies and acute pancreatitis risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocrine* 2015; 48 (2): 461-71.
- Jensen TM, Saha K, Steinberg WM. Is there a link between liraglutide and pancreatitis? A post hoc review of pooled and patient-level data from completed liraglutide type 2 diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2015; 38: 1058-1066.
- Raschi E, Piccinni C, Poluzzi E, Marchesini G, De Ponti F. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol* 2013; 50 (4): 569-77.
- Singh S, Chang HY, Richards TM et al. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173 (7): 534-9.
- Thomsen RW, Pedersen L, Møller N et al. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study. *Diabetes Care* 2015; 38: 1089-1098.
- Wang T, Wang F, Gou Z et al. Using real-world data to evaluate the association of incretin-based therapies with risk of acute pancreatitis: a meta-analysis of 1,324,515 patients from observational studies. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17 (1): 32-41.