

EVENTI AVVERSI RETINICI DA AGONISTI GLP-1

A cura della Dott.ssa Alessandra Cua

INTRODUZIONE

Gli agonisti del recettore glucagon-like-peptide-1 (GLP-1RA) rappresentano una valida alternativa terapeutica per il trattamento del diabete mellito di tipo 2. Grazie ai loro effetti glicemici ed extraglicemici esercitano effetti protettivi sulle complicanze del diabete (nefropatia diabetica, microangiopatia diabetica, macroangiopatia diabetica, neuropatia) (1). È stato dimostrato in diversi studi post marketing, che sia liraglutide che semaglutide migliorano significativamente gli eventi cardiovascolari (2), mentre lixisenatide e exenatide hanno un effetto neutro (3,4), inoltre liraglutide e semaglutide hanno mostrato effetti protettivi sulla funzionalità renale (5,6). Nello studio SUSTAIN-6, la semaglutide è stata associata ad un aumentato rischio di progressione della retinopatia (emorragia del corpo vitreo, cecità o condizioni che richiedevano trattamento con un agente intravitreale o fotocoagulazione) (5). Un fenomeno simile è stato segnalato in precedenza con altri GLP-1RA (7). Studi preclinici hanno dimostrato che il trattamento topico con un GLP-1RA o dipeptidil peptidasi-4 protegge dalla neurodegenerazione nella retinopatia diabetica sperimentale (8,9). Questi dati argomentano contro un diretto effetto negativo di GLP-1RA sulla progressione della retinopatia, ma l'eventuale effetto proangiogenico di semaglutide deve essere ancora chiarito. È importante ricordare che una recente meta-analisi di studi randomizzati controllati ha rilevato che il trattamento con GLP-1RA, come classe, non è associato ad un significativo aumento dell'incidenza della retinopatia (10). Per valutare l'associazione tra GLP-1RAs e retinopatia, sono state analizzate tutte le segnalazioni riportate nel sistema di segnalazione degli eventi avversi della Food and Drug Administration (FAERS). Per eseguire un'analisi obiettiva all'interno del FAERS sono state eseguite due strategie di ricerca. Nella prima strategia di ricerca (modello 1), sono state confrontate le frequenze degli eventi retinici tra i report relativi ad un GLP-1RA rispetto ai report relativi a qualsiasi altro farmaco ipoglicemizzante. In questo modello i report non sono stati filtrati per patologia diabetica. Nella seconda strategia, sono stati inclusi solo i report con un'indicazione del diabete. Oltre alle due principali strategie di ricerca, sono state eseguite delle analisi di sensibilità per valutare la robustezza dei risultati. È stata riportata la frequenza complessiva degli eventi retinici e quest'ultimi sono stati raggruppati filtrando l'indicazione del diabete indipendentemente da altri farmaci ipoglicemizzanti, dalla presenza/assenza di insulina come farmaco concomitante (modelli 1 e 2) e dalla molecola GLP-1RA (modello 1). Dal 2004 al 2017, nel FAERS sono stati registrati un totale di 114.814 eventi avversi legati all'uso di un GLP-1RA, di questi 291 segnalazioni erano relative ad un evento retinico.

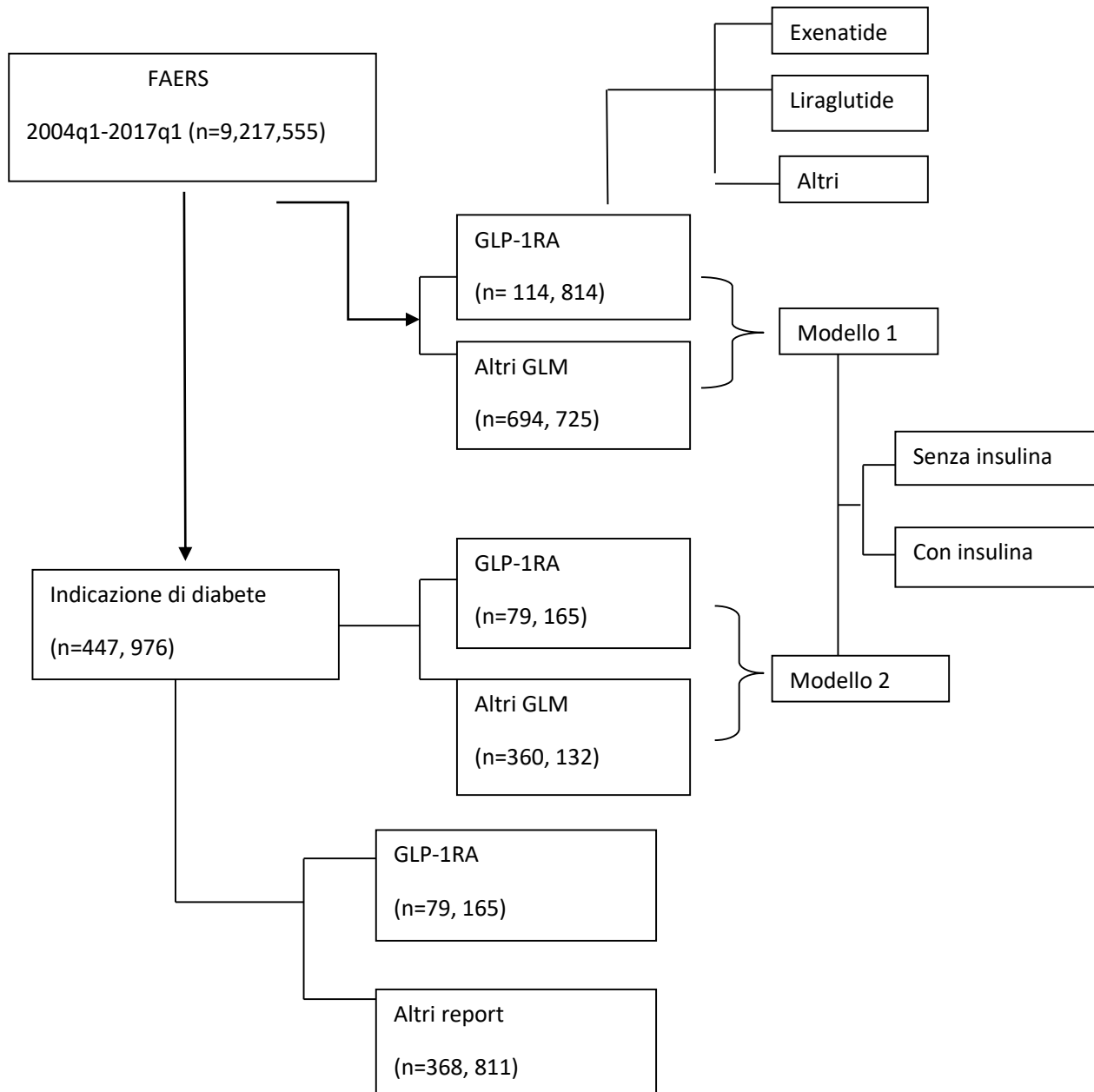
Nel **modello 1**, il rapporto proporzionale di segnalazione (PRR) per gli eventi retinici associati a GLP-1RA è stato di 0.38 (IC 95% da 0.34 a 0.43; $P < 0.0001$). La percentuale di report di eventi avversi retinici in cui un GLP-1RA o un altro GLM risultava il farmaco sospetto è stato del 55.8% e del 34.4% rispettivamente ($P < 0.0001$). La frequenza di cecità è stata esaminata separatamente in quanto non inclusa negli eventi retinici ed è risultata dello 0.83/1000 per GLP-1RA e 4.03/1000 per altri GLM.

Nel **modello 2**, il PRR per gli eventi retinici associati a GLP-1RA è stato di 0.39 (IC 95% da 0.34 a 0.44; $P < 0.0001$). La percentuale di eventi avversi retinici in cui un GLP-1RA o un altro GLM è stato individuato come sospetto è stata rispettivamente del 69.0% e del 51.7% ($P < 0.0001$). La frequenza di cecità era 1.20/1000 per GLP-1RA e 7.78/1000 per altri GLM. Nell'analisi di sensibilità del modello 1 non è stata dimostrata alcuna sostanziale differenza di PRR per gli eventi retinici associati a GLP-1RA tra i report con o senza terapia insulinica concomitante. Nell'analisi di sensibilità del modello 2, il PRR era significativamente più basso nei report che indicavano l'insulina come farmaco concomitante.

CONCLUSIONI

Per concludere, in questa analisi di farmacovigilanza è stato dimostrato che l'uso di GLP-1RA non è associato ad un aumento del tasso di eventi avversi retinici, ma piuttosto con un minore tasso di segnalazione rispetto ad altri GLMs. Insieme ai risultati di una recente meta-analisi (10, questi dati rassicurano sul potenziale rischio di progressione della retinopatia associata all'uso di GLP-1RA rilevato nello studio SUSTAIN-6 (11). Nonostante le maggiori condizioni di comorbilità e i farmaci concomitanti, nei report con GLP-1RA la frequenza degli eventi avversi retinici era significativamente inferiore rispetto ai rapporti con altri GLM. L'unico evento avverso retinico significativamente più segnalato nei pazienti in trattamento con GLP-1RA è stato la retinopessia, che è una complicanza della retinopatia diabetica avanzata, tuttavia con una frequenza molto bassa. È importante ricordare che il 30% dei report legati ad altri farmaci ipoglicemizzanti non avevano l'indicazione per il diabete. Questo è fondamentale ricordarlo perché la retinopatia è una complicanza del diabete quindi sarebbe necessario filtrare i dati per questa patologia per verificare la robustezza dei risultati. Tuttavia, bisogna sottolineare che non ci sono criteri chiari per definire se un evento retinico debba essere considerato parte della storia naturale della malattia o una sospetta reazione avversa al farmaco. Questo potrebbe portare a una mancata segnalazione di eventi retinici associati al farmaco. Nonostante ciò, gli studi di farmacovigilanza sono degli strumenti utili per monitorare la sicurezza dei farmaci.

Figura 1. Numero dei rapporti totali



- *Non è stato trovato alcuna evidenza che i GLP1-RA siano associati ad eventi avversi che suggeriscono una progressione della retinopatia*
- *Nonostante condizioni concomitanti e farmaci concomitanti, la frequenza degli eventi retinici era inferiore rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti*
- *Questi risultati rassicurano circa il rischio di progressione della retinopatia sollevata dallo studio SUSTAIN-6*
- *Devono essere condotti altri studi sull'aumentata progressione della retinopatia osservata con la terapia con semaglutide*

BIBLIOGRAFIA

1. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2016; 24:15–30.
2. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311–22.
3. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, *et al.* Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228–39.
4. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, *et al.* Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247–57.
5. Marso SP, Bain SC, Consoli A, *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834–44.
6. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, *et al.* Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:839–48.
7. Simó R, Hernández C. GLP-1R as a target for the treatment of diabetic retinopathy: friend or foe? *Diabetes* 2017; 66:1453–60.
8. Hernández C, Bogdanov P, Corraliza L, *et al.* Topical administration of GLP-1 receptor agonists prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes. *Diabetes* 2016; 65:172–87.
9. Hernández C, Bogdanov P, Solà-Adell C, *et al.* Topical administration of DPP-IV inhibitors prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes. *Diabetologia* 2017; 60:2285–98.
10. Dicembrini I, Nreu B, Scatena A, *et al.* Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2017; 54:933.
11. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, *et al.* Semaglutide, reduction in glycosylated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2017.