



I segnali di Farmacovigilanza – I semestre Anno 2012

***Data di pubblicazione
Febbraio 2013***

Pioglitazone e carcinoma della vescica

Introduzione

Il pioglitazone è un farmaco ipoglicemizzante che agisce aumentando la sensibilità all'insulina dei tessuti periferici: esso si comporta da agonista selettivo del recettore nucleare di tipo gamma (γ) attivato dai proliferatori dei perossisomi (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, PPAR γ); questo recettore attiva geni insulino-sensibili che regolano il metabolismo dei carboidrati e dei lipidi; ne deriva una riduzione della resistenza all'insulina nel fegato e nei tessuti periferici e quindi una diminuzione dei livelli ematici di glucosio.

Il pioglitazone è indicato come trattamento di seconda o terza linea per il diabete mellito di tipo 2, in monoterapia o in associazione con metformina, sulfaniluree e insulina.

L'eventuale correlazione tra pioglitazone e tumore della vescica è da tempo oggetto di valutazione da parte delle Agenzie Regolatorie che hanno assunto, al riguardo, posizioni diverse.

Nel giugno 2011 L'Agenzia Francese "AFSSAPS" ha deciso di sospendere l'uso di pioglitazone, sulla base dei risultati di uno studio condotto dalla "Caisse National d'Assurance Maladie". Lo studio ha confermato che l'utilizzo di pioglitazone è correlato ad un lieve aumento del rischio di cancro della vescica: pertanto, la Commissione preposta (French Marketing Authorisation Committee) ha ritenuto sfavorevole il rapporto rischio/beneficio del farmaco.¹

Nello stesso periodo, la FDA ha condotto un'analisi ad interim di uno studio epidemiologico decennale ancora in corso. I risultati a 5 anni hanno dimostrato che, sebbene non vi sia un aumento globale del rischio di cancro alla vescica associato all'uso di pioglitazone, ne è stato evidenziato un incremento tra i pazienti con una lunga esposizione al farmaco ed in quelli esposti ad un'elevata dose cumulativa. FDA ha raccomandato ai professionisti sanitari di non utilizzare pioglitazone in pazienti con cancro

della vescica in fase attiva e di utilizzarlo con cautela nei pazienti con precedente anamnesi positiva per questa patologia.²

Nel luglio 2011, l'EMA ha stabilito che, nonostante vi sia un minimo aumento del rischio di tumore della vescica, il pioglitazone resta una valida opzione terapeutica per alcuni pazienti con diabete di tipo 2. I prescrittori devono essere informati che il farmaco è controindicato in pazienti con anamnesi prossima e remota di cancro della vescica ed in presenza di ematuria macroscopica non ancora indagata. Viene ribadita inoltre la necessità di rivalutare periodicamente i pazienti in trattamento con pioglitazone (a tre, sei mesi e successivamente) e di proseguire la terapia solo in coloro che hanno ottenuto sufficienti benefici; rimane da chiarire se il rischio sia legato alla durata dell'uso e/o alla dose cumulativa del farmaco.³

Tali raccomandazioni sono state confermate in un successivo documento dell'ottobre dello stesso anno.⁴

L'Agenzia Italiana del Farmaco, nell'agosto del 2011, ha pubblicato una nota informativa importante sui medicinali contenenti pioglitazone: in essa vengono ulteriormente ribadite le raccomandazioni presenti nei documenti di EMA e viene sottolineata l'importanza di effettuare un'attenta valutazione del rapporto tra rischio e beneficio prima di iniziare il trattamento, soprattutto nei pazienti anziani.⁵

I dati della segnalazione

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, al 20 gennaio 2013, sono presenti 11 segnalazioni di cancro della vescica, di cui dieci relative a casi di nuova insorgenza ed una riguardante una recidiva di cancro insorto 20 anni prima.

I pazienti, 9 di sesso maschile e 2 di sesso femminile, di età compresa tra 63 e 80 anni, avevano assunto pioglitazone ad un dosaggio variabile da 15 a 60 mg, in monoterapia (3 casi), in associazione con metformina (6 casi) o con metformina e sulfonamidi (2 casi).

La durata del trattamento era compresa tra 7 mesi e 10 anni: in particolare, 6 soggetti erano in trattamento da più di 2 anni ed i rimanenti 5 da meno di 24 mesi (da 20 mesi a 7 mesi).

Quattro pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico, tre a TURB, uno a cauterizzazione della lesione ed uno a resezione endoscopica seguita da instillazioni vescicali con chemioterapico; un paziente è in attesa di intervento e dell'ultimo non sono presenti ulteriori informazioni.

In tutti i casi, non sono disponibili dati sull'esito a lungo termine della patologia.

In 6 segnalazioni sono state riportate ulteriori informazioni anamnestiche: prostatectomia e calcolosi renale in un caso; TURP per carcinoma prostatico in un altro; ipertensione arteriosa, occasionali episodi di infezioni delle vie urinarie e fumo di sigaretta (15/die) nel terzo caso; iperplasia prostatica benigna, fumo di sigarette e tumore delle corde vocali nel quarto caso; pregressa abitudine al fumo nel quinto caso e precedente cancro della vescica nell'ultimo.

Altre fonti di informazioni

Il database olandese Lareb contiene 5 segnalazioni di cancro della vescica in corso di terapia con pioglitazone, di cui 2 relative a soggetti di sesso maschile e 3 di sesso femminile.

L'età dei pazienti era compresa tra 61 ed oltre 70 anni; anche in questo caso non sono disponibili dati di mortalità.

Nel database MHRA sono presenti 41 segnalazioni di carcinoma della vescica in corso di trattamento con pioglitazone.

Nel 2012 sono stati pubblicati alcuni studi in merito alla possibile associazione tra carcinoma della vescica e pioglitazone.

Una review pubblicata da Barbalat e coll.⁶ ha preso in considerazione cinque studi pubblicati nel 2011. Secondo gli Autori, l'uso di pioglitazone si accompagna ad un aumento minimo del rischio di cancro della vescica in pazienti diabetici; tale rischio può essere più elevato nei pazienti trattati per più di 24 mesi ed a dosi cumulative superiori a 28.000 mg, ma sono necessari ulteriori studi per trarre conclusioni definitive.

Azoulay e coll.⁷ hanno condotto uno studio retrospettivo di coorte effettuando un'analisi caso-controllo nested a partire dai dati presenti nel data base dei medici di medicina generale del Regno Unito. La coorte era formata da 115.727 pazienti diabetici di tipo 2 che avevano iniziato un trattamento con ipoglicemizzanti orali tra il 1 gennaio 1988 ed il 31 dicembre 2009. Gli autori hanno confermato che l'uso di pioglitazone è associato ad un aumento del rischio di tumore della vescica e che il rischio è più elevato nei pazienti esposti per più di 24 mesi ed a dosi cumulative superiori a 28.000 mg.

Una recente metanalisi di Colmers e coll.⁸ ha preso in considerazione i risultati provenienti da 4 RCT e 6 studi osservazionali (5 studi di coorte ed 1 studio caso-controllo) che hanno arruolato 2.657.365 pazienti in totale.

Secondo gli Autori, i risultati della metanalisi suggeriscono una possibile associazione tra pioglitazone e cancro della vescica in pazienti con diabete di tipo 2; gli Autori hanno concluso che, sebbene il rischio assoluto di cancro della vescica sia piccolo, altri trattamenti di riferimento possono essere ugualmente efficaci e privi di tale rischio.

Perché accade

Alcuni studi sperimentali hanno indagato il meccanismo attraverso il quale gli agonisti del PPAR γ potrebbero determinare lo sviluppo di cancro della vescica. E' stata avanzata l'ipotesi che questi farmaci determinino cambiamenti nella composizione dell'urina, con produzione di solidi urinari ad attività citotossica per l'urotelio; ciò aumenterebbe la proliferazione cellulare, ed in ultima analisi, l'insorgenza di cancro.⁶

Commento

I soggetti con diabete di tipo 2 presentano un aumento del rischio di alcuni tipi di cancro, tra cui quello della vescica, per il quale si stima un incremento del 40% rispetto ai non diabetici. E' stata formulata l'ipotesi che tale associazione possa derivare da uno stato di iperinsulinemia: elevati livelli di insulina stimolano i recettori dell'ormone sulle cellule neoplastiche, promuovendone la crescita e la divisione cellulare. Fattori di rischio aggiuntivi includono l'aumento dell'età, il sesso maschile, il fumo, l'esposizione professionale e ambientale e malattie del tratto urinario.⁸

L'associazione tra pioglitazone e cancro della vescica è comunque nota e presente nella scheda tecnica del farmaco. E' di particolare importanza che i medici ne siano a conoscenza e si attengano con scrupolo alle indicazioni prescrittive riportate nelle note informative dell'Agenzia Europea e di AIFA per un utilizzo appropriato e sicuro del farmaco a tutela dei pazienti.

Per saperne di più

1. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4e293bcd0814c025b94d46d7502a0958.pdf
2. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm259150.htm>
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/07/news_detail_001311.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
4. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/10/news_detail_001368.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
5. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-pioglitazone-01082011>
6. Barbalat Y, Dombrovskiy VY, Weiss RE. Association between pioglitazone and urothelial bladder cancer. Urology 2012; 80(1):1-4.
7. Azoulay L, Yin H, Filion KB, Assayag J, Majdan A, Pollak MN, Suissa S. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. BMJ 2012; 344:e3645.
8. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ 2012; 184(12):E675-83.