

Pioglitasoni kasutajatel on kusepõievähi risk veidi suurenenud

Kersti Oselin¹

Euroopa Ravimiamet (EMA) hoiatab, et mitmete epidemioloogiliste uuringute tulemuste alusel on pioglitasoni kasutajatel suurenenud risk kusepõievähi tekkeks (suhteline risk 1,12–1,33) (1). Pioglitason on tiasolidiindioonide rühma kuuluv ravim, mis on näidustatud II tüüpi diabeedi raviks nii monoteraapiana kui ka kombinatsioonis metformiini, sulfonüüluurea derivaatide või/ja insuliiniga. Pioglitasoni algannus on 15 mg või 30 mg üks kord ööpäevas, maksimaalne ööpäevane annus on 45 mg. Pioglitason toimib rakutuuma spetsiifiliste peroksisoomi proliferatsiooni aktiveerivate gammareseptorite aktivatsiooni kaudu, mille tagajärjel väheneb rakkude insuliiniresistentsus. Ravimiameti andmeil kasutab pioglitasoni Eestis ligikaudu 500 patsienti.

EMA hindas olemasolevaid andmeid pioglitasoni ja kusepõievähi tekkeriski kohta. Loomkatsetes on näidatud, et kuni 2 aastat pioglitasoniga ravitud rottidel esines sagedamini kusepõieepiteeli hüperplasiat ja põiekasvajaid (2). Hiljuti korraldatud epidemioloogilised uuringud (KPNC kohortuuring (3), GPRD juhtkontrolluuring, CNAMTS kohortuuring, vt lähemalt allpool) näitasid, et pikaajaline suures annuses pioglitasonravi suurendab kusepõievähi tekkeriski. Kliinilises uuringus PROactive (4) esines kusepõievähi juhte sagedamini pioglitasonirühmas kui platseebogrupis. Samuti on saadetud oodatust rohkem ravimi kõrvaltoime teatisi kusepõievähi kohta pioglitasonravi ajal (5).

Kõiki andmeid arvesse võttes otsustas EMA, et pioglitasoni kasutamine on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- patsiendil esineb kusepõiekasvaja,
- patsiendil on anamneesis ravitud kusepõiekasvaja,
- patsiendil on ebaselge põhjusega makrohematuuria.

Et võimalused patsiente kusepõievähi tekke suhtes jälgida on piiratud, tohib pioglitasonravi alustada üksnes juhtudel, kui oodatav kasu ületab võimaliku kahju.

Siin ja edaspidi kirjeldatud soovitusel kehtivad nii pioglitasoni tablettide (Actos, Glustin) kui ka pioglitasoni kombineeritud tablettide (Competact ja Glubrava) sisaldavad pioglitasoni kombinatsioonis metformiiniga, Tandemact kombinatsioonis glimepiriidiga) kohta.

Lisaks andis EMA järgmised soovitusel:

- Enne pioglitasonravi alustamist tuleb patsienti hinnata kusepõievähi riskitegurite olemasolu suhtes (vanus, suitsetamine, kokkupuude teatud kemikaalide või ravimitega).
- Patsienti tuleb informeerida, et ravi ajal on risk kusepõievähi tekkeks mõnevõrra suurenenud. Vanemaalistel patsientidel tuleb ravi alustamist eriti hoolikalt kaaluda, kuna pioglitasoni kusepõievähi ja ka teiste kõrvaltoimete (luumurrud ja südamepuudulikkus) tekkerisk on vanemaalistel suuremad.
- Pioglitasonravi alustamise järel tuleb ravivastust iga 3–6 kuu järel regulaarselt hinnata. Ravi tohib jätkata üksnes siis, kui ravivastus pioglitasonile on adekvaatne, s.t glükohemoglobiini väärtus on kliiniliselt olulisel määral vähenenud. Juhul kui adekvaatne ravivastus puudub, tuleb pioglitasonravi lõpetada.
- Kõik pioglitasonravi saavad patsiendid peavad võtma kohe ühendust oma raviarstiga, kui neil tekib hematuuria või düsuurilised vaevused (sage või valulik urineerimine). Hematuuria tekkimise korral tuleb pioglitasonravi lõpetada seniks, kuni hematuuria põhjused on selgitatud.

Alljärgnevalt on esitatud EMA soovitusel aluseks olevad kliinilised teadusandmed. Müügiloa hoidja korraldatud võrdlusrühmaga kliiniliste uuringute alusel tehtud metaanalüüsi põhjal esines kusepõievähi juhte sagedamini pioglitasoni saanutel (19 juhtu 12 506 uuritava seas; 0,15%) kui kontrollrühmas (7 juhtu 10 212 uuritava seas; 0,07%), riskisuhe (*hazard ratio*, HR) 2,64 (95% CI 1,11–6,31; $p = 0,029$). Kui analüüsist jäeti välja patsiendid, kes olid kusepõievähi diagnoosimise ajaks kasutanud pioglitasoni vähem kui üks aasta, siis esines 7 juhtu pioglitasonirühmas (0,06%) ja 2 juhtu kontrollrühmas (0,02%).

Kliiniline uuring PROactive (4) korraldati makrovaskulaarsete tüsistuste esinemise hindamiseks pioglitasonravi ajal. Uuringu ohutusandmete analüüsil leiti, et pioglitasonirühmas esines 14 kusepõievähi juhtu 2605 uuritava seas (0,54%), samas kui platseebogrupis esines 5 juhtu 2633 uuritava seas (0,19%), kuid suhteline risk 2,83 (95% CI 1,02–7,85) pioglitasonravi ajal kusepõievähi tekkeks oli piiripealse statistilise olulisusega ($p = 0,04$). Kui analüüsi kaasati üksnes patsiendid, kes

¹ Ravimiamet

Korrespondentautor:
Kersti Oselin
kersti.oselin@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:
diabeet, tiasolidiindioonid,
pioglitason, kusepõievähk

olid saanud pioglitasonravi vähemalt ühe aasta, siis erinevus uuringurühmade vahel püsis (vastavalt 6 ja 2 põievähi juhtu).

KPNC (*Kaiser Permanente Northern California*) uuring (3) oli longitudinaalne kohortuuring, mis põhines diabeediregistri 1997.–2002. aasta andmetel ja sisaldas 193 099 üle 40aastase patsiendi andmeid. Andmed patsientide suitsetamisharjumuste kohta registris puudusid. Pioglitasoni kasutajatel esines 90 kusepõievähi juhtu ja 791 kusepõievähi juhtu registreeriti mittekasutajatel. Pioglitasoni kasutamine ei suurendanud kusepõievähi tekkeriski (HR = 1,2; 95% CI 0,9–1,5) ning see oli sarnane nii meestel kui ka naistel. Statistiliselt oluline põievähi tekkeriski erinevus esines aga pioglitasoni pikaajalisel (vähemalt 24 kuud) tarvitamisel (HR = 1,4; 95% CI 1,03–2,0) ja suurte annuste (kumulatiivne annus üle 28 000 mg) kasutamisel (HR = 1,5; 95% CI 1,1–2,2). Samas diagnoositi enamuse põievähi juhtudest (95%) pioglitasoni kasutajatel varases staadiumis.

Prantsuse riikliku tervisekindlustusameti (CNAMTS) retrospektiivne kohortuuring hõlmas 2006.–2009. aasta andmed ja uuringusse kaasati 1 491 060 diabeetikut vanuses 40–79 aastat. Pioglitasoni kasutajaid oli 155 535 ja mittekasutajaid 1 335 525. Uuringus leiti, et pioglitasoni kasutamine suurendab kusepõievähi tekkeriski (HR = 1,22; 95% CI 1,05–1,43), kusjuures rosiglitasoni, metformiini, sulfonüüluurea ega insuliini kasutamine seda riski ei suurendanud. Tekkerisk oli suurem, kui pioglitasoni kumulatiivne annus ületas 28 000 mg (HR = 1,75; 95% CI 1,22–2,5), ravi kestis 12–23 kuud (HR = 1,34; 95% CI 1,02–1,75), ravi kestis üle 24 kuu (HR = 1,36; 95% CI 1,04–1,79) ja tegemist oli meessoost patsientidega (HR = 1,28; 95% CI 1,09–1,51). Seega olid uuringu tulemused sarnased KPNC uuringus leituga. Lisaks eespool mainitud epidemioloogilistele uuringutele olid EMA kasutada Suurbritannia GPRD (*General Practice Research Database*) andmebaasi põhjal tehtud juhtkontrolluuringu andmed.

Kokkuvõtvalt osutavad olemasolevad andmed, et pioglitasoni kasutamisel kasvab pisut risk kusepõievähi tekkeks (suhteline risk 1,12–1,33). Võrdlusena on suitsetajatel risk kusepõievähi tekkeks 3 kuni 4 korda suurem (suhteline risk 2,94–4,06) kui mittesuitsetajatel (6), niisamuti on meestel risk kusepõievähi tekkeks suurem kui naistel (suhteline risk 3,71–4,07). Absoluutne risk kusepõievähi tekkeks pioglitasoni kasutamisel on väike (10 täiendavat juhtu 100 000 patsiendiaasta kohta). Risk on suurem ravimi pikaajalisel (üle 1 aasta) ja suures annuses kasutamisel. Kuna kliiniliste uurin-gute andmed on osaliselt vasturääkivad, on vaja koguda täiendavaid andmeid pioglitasoni ja kusepõievähi tekkeriski kohta. On väga oluline, et arstid teavitaksid Ravimiametit kõigist kusepõievähi juhtudest, mis on tekkinud pioglitasonravi saavatel patsientidel.

SUMMARY

Pioglitazone can slightly increase the risk of bladder cancer

Kersti Oselin¹

The European Medicines Agency (EMA) recommended new contra-indications and warnings for pioglitazone to reduce the slightly increased risk of bladder cancer. EMA concluded that there is a slightly increased risk of bladder cancer (relative risk ranging from 1.12-1.33) in patients taking pioglitazone-containing medicinal products. In particular, the risk may be higher in patients treated for the longest durations and with the highest cumulative doses. A possible risk after short term treatment cannot be excluded. Based on the data from preclinical studies, a meta-analysis of controlled randomized trials, 3 epidemiological data-sets and adverse event reports, the EMA advised the prescribers not to use these medicines in patients with current bladder cancer or with a history of bladder cancer, or in patients with uninvestigated macroscopic haematuria. Risk factors for bladder cancer should be assessed before initiating pioglitazone treatment. In the light of age-related risks, the balance of benefits and risks should be considered carefully both before initiating treatment and during treatment in the elderly. Prescribers should review the treatment of patients on pioglitazone after three to six months (and regularly thereafter) to ensure that only patients who are deriving sufficient benefit continue to take it. The EMA agreed that there was a need for further analysis of the types, evolution and severity of bladder cancer in patients treated with pioglitazone compared to diabetics not treated with pioglitazone.

KIRJANDUS

1. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends new contra-indications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109176.pdf.
2. Hillaire-Buys D, Faillie JL, Montastruc JL. Pioglitazone and bladder cancer. *Lancet* 2011;378:1543–44.
3. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916–22.
4. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR, et al. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Safety* 2009;32:187–202.
5. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 2011;34:1369–71.
6. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737.

¹ State Agency of Medicines, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Kersti Oselin
kersti.oselin@ravimiamet.ee

Keywords:
diabetes, thiazolidinediones, pioglitazone, bladder cancer