Monitoraggio della sicurezza post-marketing di pioglitazone

Data 24 giugno 2009
Categoria metabolismo

Pioglitazione è risultato un farmaco ben tollerato. Le principali cause di sospensione del trattamento in questo studio sono state associate a mancata efficacia.

Nel Regno Unito (UK), sono stati registrati tre glitazoni: troglitazone (entrato in commercio ad ottobre 1997), rosiglitazone (luglio 2000) e pioglitazone (novembre 2000). Troglitazone è stato ritirato in UK nel dicembre 1997, dopo pochi mesi dal suo lancio, a causa di un cospicuo numero di segnalazioni di gravi eventi avversi epatici. L'epatotossicità non viene considerata un effetto di classe dei glitazoni. Tuttavia, in letteratura, sono stati descritti casi di danno epatocellulare e 1 caso di insufficienza epatica fatale durante il trattamento con pioglitazone. Oltre all'epatotossicità, desta preoccupazione il rischio di insufficienza cardiaca, ritenzione di fluidi, aumento ponderale e anemia associato all'uso di pioglitazone.

Questo studio di coorte è stato condotto utilizzando la metodologia osservazionale di prescription-event monitoring (PEM) per monitorare la sicurezza post-marketing di pioglitazone in medicina generale in UK.

I pazienti sono stati individuati attraverso le prescrizioni in medicina generale di pioglitazone dispensate dal National Health Service tra novembre 2000 e giugno 2001. I dati sulle prescrizioni vengono trasmessi alla Drug Safety Research Unit (DRSU) dalla Prescription Pricing Authority (attualmente, Prescription Pricing Division). Un semplice questionario "green form" è stato inviato a tutti i medici prescrittori circa 8 mesi dopo la prima prescrizione di pioglitazone identificata dal DRSU per ciascun paziente. Il "green form" richiede di riportare qualsiasi "evento" insorto dall'inizio del trattamento con pioglitazone. Con il termine "evento" si definisce ogni nuova diagnosi, ogni richiesta per una consulenza specialistica o per un ricovero ospedaliero, qualsiasi aggravamento (o miglioramento) inatteso di patologie in atto, qualsiasi sospetta reazione avversa ai farmaci, qualsiasi alterazione clinicamente rilevante dei parametri di laboratorio e qualsiasi altro disturbo considerato tanto rilevante da essere riportato nelle note del paziente.

I medici dovevano anche fornire i dati demografici del paziente, le indicazioni per la prescrizione di pioglitazone, il dosaggio al momento dell'inizio della terapia e al momento dell'evento, le date di inizio e fine trattamento, le cause di sospensione del farmaco, la somministrazione concomitante di un altro antidiabetico e la causa dei decessi. Veniva, inoltre, richiesto di indicare se l'evento poteva essere classificato come reazione avversa associata a pioglitazone e se era stato segnalato al Committee on Safety of Medicines o all'azienda produttrice del farmaco. I "green forms" raccolti che non riportavano i dati demografici del paziente o le informazioni cliniche sono stati considerati 'nulli' e pertanto esclusi dallo studio.

Per rilevare l'insorgenza di eventi precoci associati a pioglitazone è stata calcolata la differenza tra l'incidenza di densità del primo mese (ID1) e quella calcolata nei mesi 2-6 (ID2-6) della terapia con un intervallo di confidenza al 99%. La differenza positiva indicava che l'incidenza di densità del primo mese era più alta rispetto a quella dei mesi successivi.

La coorte finale comprendeva 12.772 pazienti (età media 62 anni; 53,1% maschi). La dose iniziale più frequentemente prescritta è stata di 15 mg. Sul totale della coorte, 286 soggetti (2,2%) assumevano pioglitazone in monoterapia, mentre per 11.988 pazienti (94%) il farmaco era somministrato in associazione con altri antidiabetici. Le combinazioni utilizzate più comunemente erano pioglitazone/metformina (33.6%), pioglitazone/sulfonilurea (25%) e pioglitazone/metformina/sulfonilurea (18%). Inoltre l'insulina era impiegata con pioglitazone come unico farmaco concomitante o in associazione con un altro antidiabetico nel 3,7% dei pazienti.

Dei 3690 pazienti che hanno sospeso il farmaco (29% della coorte), 1143 (8.9%) hanno interrotto la terapia a causa di uno scarso controllo glicemico. Edema/ritenzione di fluidi (n=121) e aumento ponderale (n=118) rappresentavano gli eventi avversi che più frequentemente hanno causato sospensione del trattamento. Malessere/stanchezza (n=30) e nausea/vomito (n=28) costituivano le sospette reazioni avverse più frequentemente associate a pioglitazone. Le manifestazioni cliniche considerate come eventi precoci del trattamento (con insorgenza prevalentemente durante il primo mese della terapia) sono state malessere/stanchezza, nausea/vomito, vertigine, cefalea/emicrania, diarrea, aumento ponderale e alterazione delle funzioni epatiche. Un totale di 118 eventi di alterazioni delle funzioni epatiche (alterazioni dei valori delle transaminasi, della fosfatasi alcalina e della bilirubina) è stato osservato in 107 pazienti. Di questi 118 eventi, 36 (0,3%) erano alterazioni delle transaminasi mentre in 47 casi il segnalatore non ha specificato quale parametro dei test di funzionalità epatica risultasse alterato.

Il numero totale dei decessi riportati è stato 221 (1,73%). Le cause sono state identificate in 160 pazienti (72,4%) dei quali 152 sono stati registrati durante il trattamento con pioglitazone. Nessuno decesso è stato attribuito alla terapia con pioglitazone. Ottantuno decessi sono stati attribuiti a cause cardiovascolari: 48 associati ad infarto del miocardio/ischemia cardiaca (47 durante il trattamento con piolitazone) e 15 dovuti ad emorragia cerebrale/arteriosclerosi cerebrale/ictus ischemico (14 durante il trattamento con pioglitazone). In 28 pazienti l'insufficienza cardiaca è stata riportata come causa di morte, in 5 di essi come unica causa di morte, in 14 associata a ischemia cardiaca/infarto del miocardio, in 2 a patologia cardiaca da ipertensione, in 1 a cardiomiopatia e in 6 casi a

cause di morte non cardiache.

Due pazienti sono state esposte a pioglitazone durante la gravidanza: in un caso l'esposizione è avvenuta durante il primo mese di gestazione, il cui esito è stato favorevole (assenza di anomalie congenite); la seconda esposta durante le prime 6 settimane, ha partorito un neonato affetto da sirenomelia, malformazioni congenite associate a ipoplasia polmonare e malattia della membrana ialina alla 32° settimana (il neonato è deceduto 3 ore dopo la nascita).

Pioglitazione è risultato un farmaco ben tollerato. Le principali cause di sospensione del trattamento in questo studio sono state associate a mancata efficacia. La frequenza delle reazioni avverse riportate non supera quella prevista nella scheda tecnica di pioglitazone. Tra le reazioni inattese più frequenti sono state riportate nausea, vomito e diarrea. Sono necessari ulteriori studi per verificare se il rischio di infarto del miocardio e i decessi per cause cardiovascolari rappresentino un effetto di classe dei glitazoni.

Conflitto di interesse

La Drug Safety Research Unit (DRSU) è un'organizzazione indipendente che riceve donazioni liberali non vincolanti da aziende farmaceutiche, compresa quella produttrice di pioglitazone. Uno degli autori dichiara di aver ricevuto compensi per attività di consulenza dall'azienda produttrice di pioglitazone.

Dottor Marco Tuccori

Riferimento bibliografico

Kasliwal R et al. Monitoring the safety of pioglitazone. Results of a prescription-event monitoring study of 12772 patients in England. Drug Safety 2008; 31: 839-50.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]