

# Pioglitatsoni, ohjeita lääkärille: potilaiden valinta ja riskin hallinta

Euroopan lääkevirasto (EMA) on arvioinut mahdollista yhteyttä pioglitatsonin ja suurentuneen virtsarakon syövän riskin välillä. Vaikka pioglitatsonia käyttävillä potilailla näyttäisi olevan hieman suurentunut virtsarakon syövän riski, lääkevirasto on todennut, että pioglitatsonin tulee pysyä hoitovaihtoehtona tietyille tyyppin 2 diabetespotilaille, mutta vain kun muulla lääkityksellä (metformiini) ei saada diabetestasapainoa hallintaan tai se on vasta-aiheinen.

Pioglitatsonin käyttöön liittyvän virtsarakon syövän riskin hallintaan on tehty useita suosituksia koskien huolellista potilasvalintaa sekä potilaan lääkehoidon tehon seurantaa.

Euroopan lääkevirasto vaatii, että Euroopassa kaikille pioglitatsonia mahdollisesti määrääville lääkäreille lähetetään ohjeita, jotka sisältävät EMA:n arviointiin perustuvaa tietoa sopivien potilaiden valinnasta, sekä valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen.

## Taustaa

### **Monoterapiana**

- kun aikuispotilaan (etenkin ylipainoisen) diabetestasapainoa ei saada hallintaan ruokavaliohoidon ja liikunnan avulla eikä metformiinia voida käyttää vasta-aiheiden tai haittavaikutusten vuoksi.

Osana **kahden suun kautta otettavan** diabeteslääkkeen yhdistelmähoitoa

- metformiinin kanssa (etenkin ylipainoisille) aikuisille potilaille, kun metformiinin maksimiannos yksinään ei riitä diabetestasapainon hallintaan
- sulfonyyliurean kanssa vain hoidettaessa aikuispotilaita, jotka eivät siedä metformiinia tai metformiini on vasta-aiheinen, kun sulfonyyliurean maksimiannos yksinään ei riitä diabetestasapainon hallintaan.

Osana **kolmen suun kautta otettavan** diabeteslääkkeen yhdistelmähoitoa

- metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (erityisesti ylipainoisille) aikuisille potilaille, kun metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoito ei riitä diabetestasapainon hallintaan

Pioglitatsonin käyttöaihe on myös yhdistelmähoito insuliinin kanssa lääkittäessä aikuisia tyyppin 2 diabetespotilaita, joille insuliini yksinään ei riitä säätelemään veren glukoositasoa ja joille metformiini on vasta-aiheinen tai ei sovi siedettävyyden takia.

Päivitetty valmisteyhteenvedo löytyy Suomen Lillyn kotisivuilta <https://www.lilly.fi/terapia-alueet> tai Euroopan lääkeviraston kotisivuilta [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Pioglitatsonia ei pidä käyttää tyyppin 2 diabeteksen ensilinjan hoitona.

- Potilaan hoitovaste (esim. HbA1c-arvon pientymä) tulee arvioida 3-6 kuukauden kuluttua pioglitatsonihoidon aloittamisesta. Jos potilaalla ei saada riittävää hoitovastetta, tulee pioglitatsonilääkitys lopettaa. Pitkäaikaishoidon mahdolliset riskit huomioiden, lääkärin tulee varmistaa rutiinitarkastuksien yhteydessä, että potilas hyötyy pioglitatsonihoidosta.

# **Riskien hallintaohjeita liittyen virtsarakon syöpään, sydämen vajaatoimintaan ja käyttöön vanhuksilla**

## **1. Virtsarakon syöpä**

Virtsarakon syöpä on ihmisellä harvinainen sairaus [Tyczynski 2003]. Tyypin 2 diabeetikolla on 40 % korkeampi riski sairastua virtsarakon syöpään kuin ei-diabeetikolla [Larsson 2006, MacKenzie 2011]. Pioglitatsonitutkimuksista kootun tiedon perusteella pioglitatsonia saavilla potilailla virtsarakon syövän riski on hieman suurentunut. Kliinisten tutkimusten perusteella vaikutus ilmenee varhain lyhytaikaisessa käytössä, mutta epidemiologisten tutkimusten perusteella vaikutus ilmenee pitkäaikaiskäytössä. Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten meta-analysissä virtsarakon syöpää ilmoitettiin useammin pioglitatsonia saaneilla potilailla (19 tapausta, 12506 potilasta, 0,15 %) kuin kontrolliryhmässä (7 tapausta, 10212 potilasta, 0,07 %). Kun analyysistä jätettiin pois potilaat, jotka olivat saaneet tutkimuslääkettä alle vuoden virtsarakon syövän diagnoosihetkellä, tapauksia oli seitsemän (0,06 %) pioglitatsonia saaneilla ja kontrolliryhmässä kaksi tapausta (0,02 %). Saatavissa oleva epidemiologinen tieto viittaa hieman suurentuneeseen virtsarakon syövän riskiin diabeetikoilla, jotka saavat pioglitatsonia, erityisesti jos potilas on saanut pitkään suurimpia kumulatiivisia annoksia. Lyhytaikaisen lääkityksen aiheuttamaa riskiä ei voida sulkea pois.

### ***Ohjeita potilaan lääkitykseen liittyen***

Koska hiljattain on havaittu pioglitatsonin käyttöön liittyvä hieman suurentunut virtsarakon syövän riski, lääkärin tulisi ennen pioglitatsonilääkityksen aloitusta ja sen aikana huomioida seuraavaa:

- Pioglitatsoni on vasta-aiheinen virtsarakon syöpää sairastaville tai sen sairastaneille.
- Virtsarakon syövän riskitekijät tulee arvioida ennen pioglitatsonihoidon aloitusta (potilaan ikä, tupakointi, altistus joillekin ammattiin liittyville aineille tai solunsalpaajille esim. syklofosamidille, tai aikaisemmin saatu sädehoito lantion alueelle).
- Pioglitatsoni on vasta-aiheinen potilaille, joiden makroskooppista hematuriaa ei ole tutkittu.
- Mikä tahansa selittämätön hematuria tulee tutkia ennen pioglitatsonilääkityksen aloittamista. Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos heille ilmenee pioglitatsonilääkityksen aikana makroskooppista hematuriaa tai muita oireita, kuten dysuriaa tai virtsapakko-oireita.
  - Hematuria-analyysi tulee tehdä säännöllisesti osana diabeetikon rutiini virtsakokeita. Jos hematurian oireita ilmenee, jos ne ovat pysyviä tai nähtävissä ja jos niiden syytä ei voida selvittää, potilas pitää lähettää specialistin tutkittavaksi.

## **2. Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta**

- Pioglitatsonin vasta-aiheena on sydämen vajaatoiminta tai aikaisemmin ollut sydämen vajaatoiminta.
- Pioglitatsoni voi aiheuttaa nesteretentiota joka voi pahentaa tai edistää sydämen vajaatoimintaa. Kun hoidettavana on potilas, jolla on ainakin yksi sydämen vajaatoiminnan kehittymiselle

altistava riskitekijä (esim. aikaisempi sydäninfarkti, oireinen sepelvaltimotauti tai iäkäs potilas) hoito tulee aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella ja annosta nostaa asteittain.

- Potilaita tulee tarkkailla sydämen vajaatoiminnan oireiden varalta (painon nousu tai turvotus) erityisesti niillä potilailla, joilla on heikentynyt sydämen toiminta.
- Koska sekä pioglitatsoni että insuliini yksinään voivat aiheuttaa nesteretentiota, näiden samanaikainen käyttö voi lisätä turvotuksen riskiä.
- Jos potilas saa pioglitatsonia ja insuliinia samanaikaisesti, heiltä tulee seurata sydämen vajaatoiminnan oireita kuten painon nousua ja turvotusta. Pioglitatsonin käyttö pitää lopettaa, jos sydämen toiminnassa ilmenee mitä tahansa heikentymistä.

### **3. Iäkkäät**

- Pioglitatsonin ja insuliinin yhdistelmähoitoa pitää harkita huolellisesti iäkkäillä, koska näillä potilailla on suurentunut riski sairastua vakavaan sydämen vajaatoimintaan.
- Ikään liittyvien riskien (erityisesti virtsarakon syöpä, murtumat ja sydämen vajaatoiminta) hyöty/riskisuhde tulee arvioida huolellisesti ennen pioglitatsonilääkityksen aloittamista ja sen aikana iäkkäillä potilailla.
- Hoito tulee aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella ja annosta tulisi nostaa asteittain, etenkin silloin, kun pioglitatsonia käytetään insuliinin kanssa.

## ALGORITMI LÄÄKKEEN MÄÄRÄÄMISEN APUNA

### PIOGLITATSONI

Pioglitatsonia ei pidä käyttää ensi linjan hoitona

Euroopassa pioglitatsonia käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon.

#### monoterapiana

- kun potilaan (etenkin ylipainoisen) diabetestasapainoa ei saada hallintaan ruokavaliohoidon ja liikunnan avulla eikä metformiinia voida käyttää vasta-aiheiden tai haittavaikutusten vuoksi.

Osana **kahden suun kautta otettavan** diabeteslääkkeen yhdistelmähoitoa

- metformiinin kanssa (etenkin ylipainoisille), kun metformiinin maksimiannos yksinään ei riitä diabetestasapainon hallintaan.

- sulfonyyliurean kanssa hoidettaessa potilaita, jotka eivät siedä metformiinia tai metformiini on vasta-aiheinen, kun sulfonyyliurean maksimiannos yksinään ei riitä diabetestasapainon hallintaan.

Osana **kolmen suun kautta otettavan** diabeteslääkkeen yhdistelmähoitoa

- metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (erityisesti ylipainoisille), kun metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoito ei riitä diabetestasapainon hallintaan.

Pioglitatsonin käyttöaihe on myös yhdistelmähoito insuliinin kanssa lääkittäessä tyypin 2 diabetespotilaita, joille insuliini yksinään ei riitä säätelemään veren glukoositasoa ja joille metformiini on vasta-aiheinen tai ei sovi siedettävyyden takia.

