

## **Incretine e rischio di tumore del pancreas. Ministero della Salute canadese 2014**

A cura di Rosamaria Macrì, Paola M. Cutroneo

Centro Referente della Segnalazione Spontanea Organizzata della Regione Sicilia,  
c/o UOSD Farmacologia Clinica, AOU Policlinico "G. Martino" di Messina

*\* borsista del progetto regionale di farmacovigilanza attiva "FORWARD"*

Le incretine sono ormoni rilasciati nel sangue dal tratto gastrointestinale in seguito all'assunzione di cibo e sono rapidamente inattivate dall'enzima dipeptidilpeptidasi-4 (DPP-4).

Una delle loro funzioni consiste nella regolazione fisiologica del metabolismo del glucosio attraverso l'aumento della produzione e della secrezione di insulina da parte del pancreas.

Le terapie che agiscono sulle incretine prolungano l'emivita di quelle endogene in due modi: attraverso l'inibizione dell'attività del DPP-4 o agendo come agonisti del recettore del GLP-1 (glucagon-like peptide-1), che sono resistenti all'attività di degradazione del DPP-4.

In Canada, le terapie a base di incretine utilizzate per il trattamento del diabete di tipo II comprendono:

- quattro inibitori del DPP-4: alogliptin, linagliptin, saxagliptin e sitagliptin;
- due agonisti del GLP-1: exenatide e liraglutide.

Essi sono stati introdotti nel mercato canadese fra gennaio 2008 e aprile 2014.

Studi pre-clinici hanno suggerito che le terapie a base di incretine possono provocare un incremento della proliferazione delle cellule pancreatiche. Questi risultati, insieme a segnalazioni internazionali di neoplasia del pancreas in pazienti che utilizzano farmaci a base di incretine, hanno fatto sorgere preoccupazione circa il **potenziale rischio di sviluppare tumore del pancreas** in seguito all'utilizzo di questi farmaci.

Il tumore del pancreas rappresenta la quarta causa più importante di morte da tumore in Canada, con un tasso di sopravvivenza relativa a 5 anni pari all'8%. Alcuni dei fattori di rischio di sviluppare tumore pancreatico comprendono: fumo, obesità, familiarità per tumore del pancreas, pancreatite cronica e diabete.

Nel 2013, l'Health Canada ha informato tutti gli operatori sanitari che, a livello internazionale, sono stati riportati casi di insorgenza di tumore del pancreas correlati all'utilizzo di exenatide, mentre, fino ad allora, in Canada, non erano stati riportati casi di questo tipo.

Fino al 31 Luglio 2014, l'Health Canada ha ricevuto 13 segnalazioni di tumore del pancreas che si sospettava essere associato a tutte le terapie a base di incretine ma, sulla base dei dati attualmente disponibili, non ha ancora stabilito una relazione causale fra l'utilizzo di questi farmaci e lo sviluppo di tumore del pancreas.

L'Health Canada ha iniziato uno studio epidemiologico attraverso il *DSEN (Drug Safety and Effectiveness Network)* per valutare la potenziale associazione fra tumore del pancreas e la terapia con incretine e continuerà a monitorare questo potenziale problema di sicurezza.

Altre Agenzie Regolatorie, inoltre, hanno esaminato le evidenze circa le reazioni pancreatiche associate a terapia con incretine, giungendo alla conclusione che, non è possibile stabilire un'associazione causale.

Pertanto, la questione deve continuare ad essere investigata a livello internazionale.

*Tutti gli operatori sanitari sono invitati a segnalare ogni sospetta reazione avversa associata all'utilizzo di terapie a base di incretine, riportando ogni informazione disponibile circa la durata del trattamento o l'esposizione alle terapie con incretine, i farmaci concomitanti e la data di insorgenza di diabete mellito di tipo II.*

**Tutte queste informazioni potrebbero aiutare a valutare ulteriormente le reazioni avverse associate a questa terapia farmacologica.**

#### **Fonti Bibliografiche**

- Canadian Adverse Reaction Newsletter 2014; 24 (4) Link: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v24n4-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n4-eng.pdf)
- Baggio LL et al. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-57.
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153-65.
- Butler AE et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013; 62: 2595-604.
- Gier B et al. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras (G12D) mouse model. *Diabetes* 2012; 61: 1250-62.
- Matveyenko AV et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interaction with metformin. *Diabetes* 2009; 58: 1604-15.
- Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. *Canadian Cancer Statistics 2014*. Toronto (ON): Canadian Cancer Society; 2014. (accessed 2014 Sept 18).
- Risk factors for pancreatic cancer. Toronto (ON): Canadian Cancer Society; 2014. (accessed 2014 Sept 18).
- Djelouah I et al. Exenatide: international reports of pancreatic cancer. *Can Advers Reaction Newsl* 2013; 23 (2): 2-3.
- Onglyza (saxagliptin) [product monograph]. Mississauga (ON): AstraZeneca Canada Inc.; 2014.
- Byetta (exenatide) [product monograph]. Mississauga (ON): AstraZeneca Canada Inc.; 2014.
- Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin based-drugs-FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014; 370: 794-7.