

## Segnalazioni di reazioni avverse da statine

### Premessa

Negli ultimi anni la normativa europea ha cercato di "armonizzare" le procedure di segnalazione delle reazioni avverse da farmaci con leggi condivise dai diversi Stati Membri e, seppur ancora con alcuni limiti, ha definito ruoli e modalità operative, e ha ribadito che la segnalazione spontanea continua ad essere il nucleo centrale di qualsiasi sistema di farmacovigilanza.

In Italia, la normativa vigente in materia di farmacovigilanza prevede dal 1987 per tutti i medici, indipendentemente dalle modalità di esercizio della propria attività, l'obbligo di segnalare tutte le reazioni avverse da farmaci (ADR, dall'inglese *Adverse Drug Reaction*) alle competenti strutture del SSN (DL 30 ottobre 1987, n.443). Nel 1997 l'obbligo di segnalazione, limitata ai medicinali non soggetti a prescrizione medica, è stato esteso anche ai farmacisti.

Pertanto l'attività di sorveglianza dei medicinali viene svolta con il fondamentale contributo dei medici e dei farmacisti che, nello svolgimento delle proprie attività di assistenza e cura dei pazienti, sono le persone che più direttamente vengono a conoscenza di effetti collaterali negativi prodotti dall'assunzione di farmaci.

Nel nostro Paese è attualmente in corso la riscrittura di un programma generale di farmacovigilanza, in grado di tradurre nelle norme, con un linguaggio comprensibile, la metodologia e le conoscenze circa la sorveglianza epidemiologica delle reazioni avverse da farmaci e, più in generale, del rapporto rischio/beneficio dei trattamenti farmacologici e terapeutici. Recentemente è stata istituita una rete informatica che consente la trasmissione non solo di dati ma anche di informazioni (rete culturale) tra i servizi di farmacovigilanza delle ASL e il Ministero della salute e le Regioni, sulla base di quello che è già stato avviato con successo in molti Paesi.

### Casi di rabdomiolisi da statine segnalati da agenzie regolatorie ed altri organismi

Segnalazioni di miopatia e rabdomiolisi, sono stati riportati, sebbene in casi rari, con tutti gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi disponibili in commercio: si riporta di seguito un approfondimento della situazione italiana e un quadro generale delle segnalazioni pervenute a livello internazionale.

È importante tuttavia sottolineare come la valutazione del rischio debba essere sempre associata ad una parallela valutazione dei benefici. Allo stato attuale

delle conoscenze va ribadito che le statine, se usate secondo le indicazioni, presentano un rapporto beneficio/rischio favorevole. Per ogni 1.000 pazienti trattati per 5 anni, infatti, si può stimare una riduzione di circa 80 eventi cardiovascolari maggiori (tra cui circa 30 di mortalità coronarica) tra coloro che hanno già avuto un infarto (studi: 4S, CARE, LIPID) e di circa 24 (tra cui circa 6 di mortalità coronarica) tra i trattati in prevenzione primaria (studio WOSCOPS).

### Il contesto italiano

I due principali fattori di rischio (le dosi elevate e l'assunzione concomitante di gemfibrozil), verso i quali puntano tutte le analisi relative alla tollerabilità della cerivastatina, dovrebbero essere stati di limitato impatto sulla situazione italiana, nella quale la prescrizione è stata quasi interamente concentrata sul dosaggio di 0,2 mg e con una frequenza di prescrizione concomitante di gemfibrozil di circa l'1,3%. Una valutazione precisa si potrebbe avere conducendo uno specifico studio epidemiologico retrospettivo sull'uso di statine e insorgenza di rabdomiolisi.

In Italia l'uso della cerivastatina è stato prevalentemente (il 96,5% del consumo complessivo) quello legato al dosaggio di 0,2 mg. Le confezioni da 0,4 mg sono state presenti sul mercato italiano per poco più di 2 mesi, rappresentando una quota del 3,1% delle giornate di terapie complessivamente prescritte in Italia per la cerivastatina. Le confezioni da 0,1 mg hanno rappresentato una quota residuale limitata (0,4%).

Nella Tabella 1 sono riportati i dati aggiornati al 29 agosto 2001 relativamente alle 122 segnalazioni giunte alla Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza in merito ad eventi avversi potenzialmente legati all'uso della cerivastatina.

L'elevata proporzione di segnalazioni giunte solo dopo il 15 agosto 2001 (vale a dire nel periodo in cui la stampa ha dedicato particolare attenzione all'evento del ritiro del farmaco) indica come sia consistente il problema della sottosegnalazione in Italia (v. Tabella 2).

L'importanza delle segnalazioni spontanee, che costituiscono una parte fondamentale del complessivo sistema di farmacovigilanza, pone in luce l'urgenza di una serie di iniziative volte ad aumentare in Italia la sensibilità degli operatori sanitari nei riguardi di questa problematica.

**Tabella 1. Segnalazioni di reazioni avverse a cerivastatina in Italia (dati al 29 agosto 2001)**

Numero totale di segnalazioni	122
Età mediana dei pazienti, anni (range)	65 (39 – 84)
Maschi/Femmine	49/69 (4 non disponibili)
Gravità	
- decessi *	4
- evento grave	26
- evento non grave	19
- gravità non indicata	73
Tipo di evento #	
- rabdomiolisi	21
- mialgia/miopia	49
- altri eventi (cefalea, gastralgia, ecc.)	52
Eventi occorsi in concomitanza con:	
- gemfibrozil	11
- ciclosporina	1

\* 3 decessi sono occorsi in casi sospetti di rabdomiolisi; 1 decesso è avvenuto per infarto.

# La maggior parte degli eventi ha avuto un'evoluzione positiva.

**Tabella 2. Distribuzione per anno delle segnalazioni di eventi avversi da cerivastatina in Italia**

Evento	1998	1999	2000	Gen-Giu 2001	Lug-Ago 2001	Totale
rabdomiolisi	1	1	2	4	13	21
mialgia/miopia	3	4	8	11	23	49
altro evento	11	12	9	7	13	52
<b>Totale</b>	<b>15</b>	<b>17</b>	<b>19</b>	<b>22 **</b>	<b>49 **</b>	<b>122</b>

\*\* delle complessive 71 segnalazioni ricevute nel 2001, 67 sono pervenute al Ministero della Salute dopo il 15 agosto 2001 e si riferiscono a soggetti che erano in trattamento prima del ritiro del farmaco dal mercato.

### Il contesto internazionale

In un documento della Bayer del 14 agosto 2001, intitolato “Global Safety Statement”, riportante dati aggiornati al 30 giugno 2001, la rabdomiolisi appare essere segnalata ad un più alto tasso con la cerivastatina quando quest'ultima è assunta in concomitanza con il gemfibrozil.

Al 30 giugno 2001, per la cerivastatina in monoterapia, sono stati segnalati **677** casi di rabdomiolisi corrispondenti ad un tasso di **9,3x100.000** anni-persona<sup>1</sup> di trattamento.

Per la combinazione con il gemfibrozil i casi sono stati **426** corrispondenti ad un tasso di **284x100.000** anni-persona di trattamento.

Farmaco	Numero di rabdomiolisi segnalate	Anni-persona di trattamento x 100.000	Tasso x 100.000
cerivastatina in monoterapia	677	73	9,3
cerivastatina+gemfibrozil	426	1,5	284
<b>Totale</b>	<b>1.103</b>	<b>74,5</b>	<b>14,8</b>

<sup>1</sup> Viene così definita una densità di incidenza e cioè il n° di eventi rapportati a tempo/persona di utilizzo

Complessivamente, in questo documento la Bayer riporta dunque **1.103** casi di rabdomiolisi, corrispondenti ad un tasso di circa **15x100.000** anni-persona di trattamento.

Dai rapporti forniti dalle aziende produttrici di altre statine nel giugno 2001, i tassi di segnalazione per eventi di rabdomiolisi a livello mondiale sono i seguenti:

Principio attivo	Trattamento (milioni di anni-persona)	Rabdomiolisi segnalate	Tasso (x100.000)	Periodo di riferimento (sino al)
atorvastatina	21	179	0,8	31/01/01
fluvastatina	9	49	0,5	31/12/00
pravastatina	32	195	0,6	31/12/00
simvastatina	48	540	1,1	31/12/00
cerivastatina	7,4	1103	15	30/06/01

La cerivastatina ha dunque un tasso di segnalazione di rabdomiolisi da 13 a 30 volte più alto rispetto a quello delle altre statine.

Complessivamente, il maggior rischio della cerivastatina rispetto alle altre statine sembra essere

legato alla combinazione di due fattori: l'uso concomitante del gemfibrozil ed il ricorso alle confezioni ad alto dosaggio (soprattutto la confezione da 0,8 mg commercializzata negli USA ed in Gran Bretagna). ▲

Si comunica ai lettori che è disponibile all'indirizzo <http://www.sanita.it/osmed/> la nuova versione del Rapporto Nazionale su *L'Uso dei Farmaci in Italia* – I semestre 2001, accompagnato da un primo breve aggiornamento dei dati al 30 settembre 2001. Il Rapporto è stato pubblicato dall'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed) istituito presso la Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza del Ministero della Salute.

Continua l'attività del centro di informazione *Infoline* accessibile per informazioni sui farmaci tramite il telefono verde **800.571.661**.

Informazioni utili per un tempestivo aggiornamento degli operatori sanitari in merito a nuove conoscenze sull'uso dei farmaci con particolare riguardo a problematiche di Farmacovigilanza sono disponibili all'indirizzo: [http://www.sanita.it/farmaci/note\\_informative](http://www.sanita.it/farmaci/note_informative).

La Redazione del *BIF* informa inoltre tutti i lettori che è stata attivata la rete per la Farmacovigilanza (<http://www.sanita.it/sanita/farmacovigilanza/>) per fornire uno strumento di comunicazione e informazione a tutti i referenti di farmacovigilanza di Regioni, ASL, Aziende Ospedaliere, I.R.C.C.S e industrie farmaceutiche con lo scopo di formare una comunità di esperti per segnalare e ricevere informazioni sulle reazioni avverse dei farmaci.