



FOCUS



BOLLETTINO DI FARMACOVIGILANZA

Regione Veneto
Assessorato alla Sanità

Provincia Autonoma
di Trento

Servizio di Farmacologia Medica
WHO Reference Centre, Univ. Verona

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
Sezione Veneto

TOLLERABILITÀ DEI SARTANI: UN PROFILO ANCORA DA DEFINIRE

Gli antagonisti del recettore AT₁ dell'angiotensina II costituiscono una recente classe di farmaci antiipertensivi definiti "sartani". Per la maggiore specificità rispetto agli ACE-inibitori nel bloccare il sistema renina-angiotensina quando vennero introdotti in commercio (nel 1995 il losartan, seguito da valsartan, irbesartan e candesartan) furono presentati come una valida alternativa nella terapia antiipertensiva, con una ridotta incidenza di effetti avversi (in particolare assenza di tosse e angioedema). In realtà con la diffusione del loro impiego il loro profilo di sicurezza appare oggi meno rassicurante, e inoltre non è ancora definito se assicurino la stessa protezione cardiaca e renale dimostrata da alcuni degli ACE-inibitori.

Dai risultati di uno studio di farmacovigilanza inglese sul losartan, condotto su 14.522 pazienti, emerge che le reazioni avverse più frequenti sono state: capogiri, mal di testa, malessere, nausea, tosse, diarrea, dispnea ed impotenza. Inoltre sono riportati dei casi di angioedema, vertigini, labirintite e tinnito. Capogiri, tosse, edema, nausea e vomito erano più frequenti nei pazienti con più di 76 anni (*J Human Hypert*, 1999). Casi di tosse e di angioedema da sartani erano stati segnalati in letteratura già dai primi tempi dopo la loro commercializzazione.

In una recente review, basata sui dati dei trial clinici finora pubblicati, si calcola che la tosse compare nel 2,3-4,1% dei pazienti che ricevono losartan rispetto all'8,8% di quelli trattati con ACE-inibitori (*Drug Safety*, 1999). Risultati analoghi emergono anche da un altro studio inglese in cui sono state confrontate le reazioni avverse da losartan, enalapril, lisinopril e perindopril. Gli autori concludono inoltre che la maggior parte dei casi di tosse da losartan è spiegabile come effetto *carry-over*, dovuto alla precedente terapia con ACE-inibitori. (*Br J Clin Pharmacol*, 1999).

I DATI DELLA SEGNALAZIONE SPONTANEA

Dal 1996 al 30 settembre 1999 sono state raccolte, nel Veneto e Trentino, 86 sospette reazioni associate ai sartani. L'età media dei pazienti coinvolti era di 62

anni (range: 36-90 anni, mediana: 65 anni), il 59% era di sesso femminile; tale campione è molto simile a quello che emerge dalla segnalazione spontanea di ADR da sartani in Australia (*Australian Adverse Drug Reactions Bulletin*, 1999). Anche il tipo di reazioni segnalateci, descritte in dettaglio nella Tabella 1, è simile a quelle australiane (230 report per il losartan e 133 da irbesartan raccolti in meno di 2 anni). In entrambe le realtà la maggior parte delle reazioni è a carico del sistema nervoso e della cute, mentre non c'è corrispondenza per i casi di dispnea (3 casi in Veneto) e di epatotossicità (14 report di danno epatico in Australia), tra cui 7 epatiti o ittero da losartan e 1 epatite colestatica da irbesartan.

Il losartan al momento della commercializzazione venne inserito in fascia A, quindi prescrivibile a carico del SSN. In seguito la necessità di approfondite indagini cliniche, per stabilire il reale valore terapeutico comparativo e definire meglio il rapporto beneficio/rischio dei sartani rispetto agli ACE-inibitori, aveva indotto la CUF a introdurre nel primo bimestre del 1998 la nota 73, che limitava l'impiego dei sartani quando, per la comparsa di tosse o di angioedema, l'uso degli ACE-inibitori fosse sconsigliabile. Nel settembre 1999 la nota è stata sospesa ed è seguita una comunicazione per lettera della CUF, del 22/9/99, che spiega i motivi alla base di tale decisione. Non sembra che la nota limitativa abbia avuto particolare influenza sui consumi dei sartani (in Figura 1 riportiamo, a titolo di esempio, i dati relativi alla ULS n°4 del Friuli Venezia Giulia, gentilmente forniti dalla dr.ssa Marcuzzo), mentre emerge chiaramente quale sia stato l'impatto sulla segnalazione di tosse da ACE-inibitori che nel 1998 si è triplicata (vedi Tabella 2). La morale che si può trarre è: come una nota CUF possa stimolare l'attenzione alla farmacovigilanza!

Sulla base dei dati a disposizione possiamo concludere che, anche se efficaci nel ridurre i valori pressori, attualmente lo spazio terapeutico dei sartani appare comunque ristretto, dal momento che:

- 1) sugli ACE-inibitori sono disponibili dati che ne dimostrano l'efficacia terapeutica a lungo termine e la ragionevole sicurezza;
- 2) i sartani sono controindicati nei soggetti con angioedema da ACE-inibitore e non assicurano la scomparsa o la non comparsa di tosse;
- 3) poco si conosce sulla efficacia rispetto a traguardi terapeutici significativi (esempio sulla mortalità) e sulla sicurezza dei sartani a lungo termine. Ad

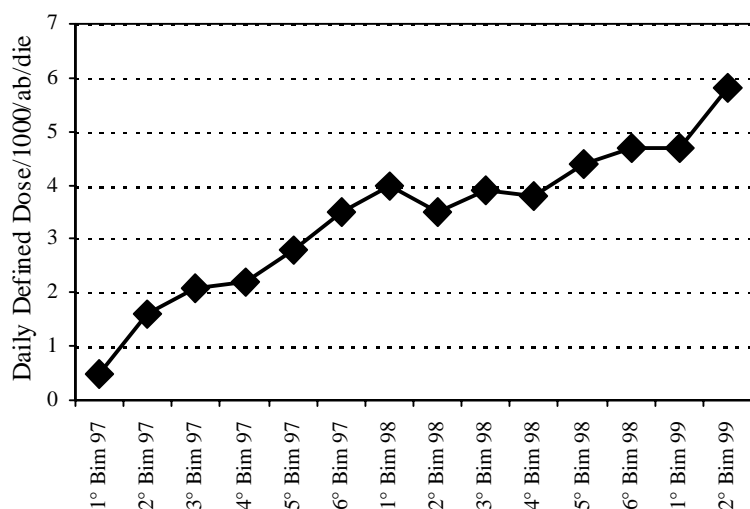
esempio, non sono ancora noti i possibili effetti collaterali dovuti ad una maggiore stimolazione del recettore AT₂ dell'angiotensina.

Infine, trattandosi di una nuova classe terapeutica, ricordiamo ai medici che è importante segnalare qualsiasi sospetto di evento avverso associato alla terapia con sartani.

Tabella 1. Sospette reazioni avverse da sartani (dati del Veneto e Trentino)

DESCRIZIONE (numero reazioni)	
Disturbi SNC	Capogiri (6), astenia (5), confusione (4), cefalea (3), ansia (2), eccitabilità (2), tremori (2), alterazioni del gusto (2), amnesia (1), insonnia (1)
Disturbi della cute	Rash/prurito (10), orticaria (3), fotosensibilità (1), sindrome di Stevens-Johnson (1)
Disturbi gastrointestinali	Dolore addominale (4), nausea (2), diarrea (2), ↑ amilasemia (1), ↑ lipasemia (1)
Disturbi della bocca	Xerostomia (4), eruzione mucosa orale (1), gonfiore labbra (1), parestesia labiale (1), ipersensibilità delle labbra (1)
Tosse (6)	
Disturbi respiratori	Dispnea (3), Broncopneumopatia ostruttiva (1), bronchite asmatica (1)
Disturbi cardio-vascolari	Iperensione (2), tachicardia (2), aritmia da ipokaliemia (1)
Angioedema (3)	
Altre	Insufficienza renale acuta (1), impotenza (1), ipertrofia ghiandolare (1), tiroidite (1), ginecomastia (1), crampi muscolari (1)

Fig.1. Esposizione ai sartani in Friuli Venezia Giulia



ANNO	TOSSE	ANGIOEDEMA	TOTALI
1988	6	1	18
1989	14	2	32
1990	17	2	45
1991	13	1	41
1992	15	3	37
1993	23	7	77
1994	34	1	53
1995	21	1	59
1996	8	3	24
1997	41	5	109
1998	118	8	177
1999	107	10	140

Tab.2. Numero di report di tosse ed angioedema da ACE inibitori per anno (Dati Veneto-Trentino)

INTERAZIONI TRA FARMACI

Quando i sistemi di metabolizzazione non funzionano alla velocità normale è possibile che si raggiungano livelli ematici elevati di farmaco, con conseguenti effetti tossici. Molti farmaci sono metabolizzati dal citocromo P₄₅₀, una famiglia di enzimi che catalizza soprattutto le reazioni di ossidazione e che è localizzata nel reticolo endoplasmatico dell'epatocita e anche, in minor quantità, nel polmone, nell'intestino e nel rene. Lo studio dei citocromi ha permesso non solo di conoscere meglio le cause della variabilità della risposta farmacologica ma anche di comprendere il meccanismo di numerose reazioni avverse. Il nome di ogni citocromo si compone di un prefisso CYP seguito da un numero che indica la famiglia, da una lettera che indica la sottofamiglia e da un altro numero che indica l'enzima in questione (ad es. CYP2D6 indica il sesto

enzima della sottofamiglia D della famiglia 2). A regolare l'espressione e quindi l'attività di ciascun enzima intervengono diversi fattori a partire dalla genetica fino ad arrivare a farmaci e altre sostanze che possono stimolare od inibire l'attività dei citocromi.

Nella Tabella sottostante riportiamo alcuni esempi (tratti dal *Medical Letter*) di possibili interazioni a livello dei citocromi. E' bene specificare che molte di queste sono state finora osservate solo *in vitro*. I test *in vitro* possono essere utili, per prevedere alcune interazioni, ma solo nella pratica clinica si può confermare se l'uso contemporaneo di più farmaci provoca reazioni avverse.

CYP	FARMACI SUBSTRATO	INIBITORI	INDUTTORI
1A2	caffaina, clomipramina, teofillina	cimetidina fluvoxamina ticlopidina fluorochinoloni	omeprazolo tabacco
2C9	diclofenac, ibuprofene, piroxicam, losartan, tolbutamide, warfarin	fluconazolo fluvastatina zafirlukast	rifampicina
2C19	omeprazolo, lansoprazolo, diazepam, (S)-mefenitoina, nelfinavir	cimetidina fluvoxamina	rifampicina
2D6	amitriptilina, desipramina, imipramina, paroxetina, aloperidolo, tioridazina, mexiletina, propafenone, propranololo, metoprololo, timololo, codeina, destrometorfano, idrocodone	cimetidina fluoxetina paroxetina chinidina amiodarone ritonavir	
3A4	diltiazem, felodipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamil, ciclosporina A, tacrolimus, budesonide, cortisolo, 17 beta-estradiolo, progesterone, testosterone, claritromicina, eritromicina, troleandomicina, ciclofosfamida, tamoxifene, vincristina, vinblastina, ifosfamida, astemizolo, terfenadina, alprazolam, midazolam, triazolam, alfentanil, fentanil, sufentanil, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, cisapride, chinidina, sildenafil	amiodarone claritromicina eritromicina fluconazolo succo di pompelmo itraconazolo ketoconazolo mibefradil ritonavir indinavir troleandomicina	barbiturici carbamazepina fenitoina rifampicina troglitazone

INTERAZIONI A LIVELLO DEI CITOCROMI EVIDENZIATE DALLA SEGNALAZIONE SPONTANEA

Di seguito riportiamo alcune interazioni tra farmaci, a livello del metabolismo, recentemente segnalate ai sistemi di farmacovigilanza di alcuni Paesi.

Che tra zafirlukast (Accoleit[®], Respix[®], Zafirst[®]) e teofillina esistesse la possibilità di interazione era un

fatto conosciuto (diminuzione del livello ematico dello zafirlukast senza alterazioni nei livelli ematici della teofillina). Tuttavia è stato segnalato un caso in cui la teofillina ha raggiunto concentrazioni tossiche subito dopo la somministrazione di zafirlukast. Gli effetti tossici, tipici della teofillina, sono regrediti

dopo la sospensione della terapia ma si sono ripresentati alla risomministrazione dei farmaci. Gli autori sostengono che lo zafirlukast aveva in quel paziente una concentrazione serica sufficientemente elevata da inibire il CYP1A2 che metabolizza la teofillina insieme al CYP2E1. (Arch.Intern.Med. 1998; 158: 205-18).

Alcuni report di interazioni tra lo zafirlukast ed altri farmaci sono stati riportati in Canada. Uno riguarda una donna di 40 anni in cura con carbamazepina da molti anni. La paziente aveva cominciato da sei settimane una terapia con diltiazem (in grado di innalzare la concentrazione di carbamazepina), senza mostrare effetti avversi. Dopo circa una settimana dall'inizio della terapia con zafirlukast (20 mg/die) i livelli serici di carbamazepina sono raddoppiati. La situazione si è risolta con la sospensione dello zafirlukast.

Un'altro caso riguarda una donna di 37 anni ricoverata in ospedale per un intervento di fonduplicazione e deceduta dopo 4 dosi di cisapride (20 mg x 2/die). Oltre alla cisapride la paziente assumeva lo zafirlukast, il nefazodone e la teofillina. La paziente non aveva mai avuto problemi cardiaci e la concentrazione di teofillina (10 mg/L) era all'interno dell'intervallo terapeutico (10-20 mg/L). Al momento dell'autopsia si

è rivelata una concentrazione di cisapride di 170 ng/ml. quando con dosi di 10 mg x 3/die si raggiungono livelli ematici tra 20 e 40 ng/ml al mattino ed un picco serale tra 50 e 100 ng/ml. Concentrazioni così elevate di cisapride possono essere causate dal nefazodone e zafirlukast entrambi inibitori del citocromo P₄₅₀3A4, enzima responsabile della metabolizzazione della cisapride.

Un'altra interazione recentemente evidenziata in Canada coinvolge la claritromicina, usata contro lo *Helicobacter pylori*. Essa ha provocato nel paziente l'innalzamento a livelli tossici della digossina (inibizione della sua metabolizzazione da parte della flora batterica intestinale) e aumentato la concentrazione del warfarin (inibizione del metabolismo citocromiale).

Studi *in vitro* e studi clinici randomizzati, appositamente concepiti, aiutano la comprensione del funzionamento dei citocromi e del loro effetto sui farmaci, a questo riguardo ricordiamo uno studio finlandese su volontari sani che ha evidenziato come eritromicina e verapamil possano innalzare considerevolmente le concentrazioni ematiche di simvastatina tanto da richiedere una riduzione del dosaggio del 50-80%.

PIMOZIDE: MORTI IMPROVVISE

La GATE Pharmaceuticals ha informato su alcune morti improvvise in pazienti che assumevano alte dosi (più di 10 mg/die) dell'antipsicotico pimozide (Orap[®]). Una possibile spiegazione per queste morti è l'allungamento dell'intervallo QT in pazienti predisposti. Altra possibile spiegazione è l'uso di farmaci concomitanti che inibiscono il metabolismo della pimozide, innalzandone la concentrazione plasmatica. Prove recenti evidenziano che la pimozide è metabolizzata (in parte) dal sistema dei citocromi CYP3A. Due morti improvvise sono state riportate quando la claritromicina (un inibitore del sistema CYP3A) è stata somministrata nella fase di riduzione del dosaggio di una terapia ad alte dosi di pimozide. Pertanto è sconsigliato associare inibitori

del CYP3A quali: antibiotici macrolidi, azoli antifungini, inibitori delle proteasi e nefazodone (vedi Tabella pagina precedente).

È inoltre prudente evitare il consumo di pompelmo e di bevande a base del suo succo in quanto contiene sostanze che possono inibire il metabolismo della pimozide da parte del CYP3A. Poiché il CYP1A2 può contribuire alla metabolizzazione della pimozide è bene evitare la contemporanea somministrazione di farmaci che inibiscono tale enzima (vedi Tabella pagina precedente).

La ditta sottolinea il fatto che il foglietto illustrativo contiene informazioni sulle interazioni tra farmaci e con il cibo e ne raccomanda la lettura prima della prescrizione.

Redazione di Focus

c/o Servizio di Farmacologia Medica, WHO Reference Centre for Education and Communication in International Drug Monitoring, Policlinico B.go Roma, 37134 Verona ☎ 045/8098611-8074244, Fax 045/581111

✉ e-mail focus@sfm.univr.it 🌐 WEB site <http://www.sfm.univr.it/farma/farm/focus/foc.htm>

Direttore responsabile: G.P. Velo

Comitato di redazione: V. Albanese, F. Bano, O. Basadonna, C. Bellantuono, S. Belli, F. Binetti, A. Conforti, F. Del Zotti, R. Fratton, E. Ghiotto, M. Giacomazzi, S. Giroto, F. Guerrini, L. Guglielmo, R. Leone, U. Moretti, F. Mozzo, M. Osti, G. Pilastro, M. Ragazzi, B. Rambaldi, C. Sartori, A. Spezia, L. Vettore
