

FarmaNews n. 3

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MMG E PLS



MARZO -GIUGNO 2019

A cura di
I. Senesi & I. De Carlo
con la collaborazione di F. Sanità



Centro Regionale di Farmacovigilanza *Regione Abruzzo*

FARMACOVIGILANZA

- **NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI CONCORDATE CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

FEBUXOSTAT_BIOTINA_MODALFINIL_CIPROTERONE
ACETATO_NAO_DOMPERIDONE_CHINOLONICI E
FLUROCHINOLONICI_TIOLCHICOSIDE

- **DATI DI SEGNALAZIONE IN REGIONE ABRUZZO**

ANDAMENTO DELLA SEGNALAZIONE -I SEMESTRE
2019

- **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**

Eventi avversi muscolo-scheletrici associati alla terapia con statine

INVECCHIAMENTO, MALATTIE E MICROBIOTA:

Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty.

Associations Between Different Organ System Infection Admissions and Stroke Subtypes

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI CONCORDATE CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

27.06.2019 ADENURIC (febuxostat): aumento del rischio di morte cardiovascolare e mortalità per qualsiasi causa nei pazienti trattati con febuxostat nell'ambito dello studio CARES

Febuxostat, inibitore selettivo non purinico della xantina ossidasi che manifesta un'attività anti-iperuricemica riducendo la formazione di acido urico, alle dosi di 80 mg e 120 mg è indicato per il trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato (compresa l'anamnesi, o la presenza, di tofi e/o di artrite gottosa). Inoltre, febuxostat 120 mg è indicato per la prevenzione e il trattamento dell'iperuricemia in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia per neoplasie ematologiche maligne con un rischio da intermedio ad alto di sindrome da lisi tumorale (TLS).

In uno studio clinico di fase IV (lo studio CARES) condotto su pazienti affetti da gotta con un'anamnesi di malattia cardiovascolare (CV) importante, è stato osservato un rischio significativamente maggiore di mortalità per qualsiasi causa e di morte per cause cardiovascolari nei pazienti trattati con febuxostat rispetto ai pazienti trattati con allopurinolo.

Il trattamento con febuxostat nei pazienti con malattia CV importante preesistente (ad esempio infarto miocardico, ictus o angina instabile) deve essere evitato, tranne quando non siano disponibili altre opzioni terapeutiche adeguate.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-adenuric-febuxostat-27062019>

11.06.2019 Informazioni di sicurezza sul rischio d'interferenza della biotina con alcune indagini di laboratorio

La biotina è una vitamina idrosolubile appartenente al gruppo B, utilizzata nel trattamento del deficit di biotina, nel trattamento di alcune malattie della pelle o in nutrizione parenterale come supplemento vitaminico.

- Sono stati segnalati casi di interferenza della biotina con alcuni test di laboratorio.
- In particolare è stato osservato che nei pazienti che assumono biotina si possono riscontrare risultati erroneamente alti oppure erroneamente bassi per alcune indagini di laboratorio clinicamente rilevanti. Tali risultati non attendibili possono portare a una gestione inappropriata del paziente o ad una diagnosi errata.
- Ad esempio, un risultato falsamente basso per la troponina può portare a una mancata diagnosi di infarto, con implicazioni cliniche potenzialmente gravi. La biotina può anche determinare dei risultati per i test della tiroide che mimano la malattia di Graves, e comportare quindi un trattamento non necessario con farmaci antitiroidei.
- È necessario chiedere regolarmente ai pazienti se stanno assumendo biotina prima di effettuare indagini di laboratorio.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: <http://www.aifa.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-biotina-24062019>

11.06.2019 Modafinil: Rischio potenziale di malformazioni congenite quando somministrato durante la gravidanza

Modafinil è indicato negli adulti per il trattamento dell'eccessiva sonnolenza associata alla narcolessia con o senza cataplessia.

Sulla base dei dati post-marketing, l'uso di modafinil durante la gravidanza è sospettato di aver causato malformazioni congenite. Le segnalazioni relative a malformazioni congenite considerate aventi una possibile relazione causale con modafinil derivano dal Registro di Gravidanza Statunitense di Nuvigil® e Provigil® e da altre segnalazioni spontanee.

- **Modafinil non deve essere utilizzato durante la gravidanza.**
- Si assicuri che tutte le sue pazienti attualmente in trattamento (o che devono iniziare il trattamento) siano informate e abbiano compreso quanto segue:
 - il potenziale rischio per il feto associato all'uso di modafinil durante la gravidanza;
 - la necessità di utilizzare un contraccettivo efficace;
 - il fatto che modafinil può ridurre l'efficacia della contraccezione orale e che pertanto sono richiesti metodi contraccettivi alternativi o aggiuntivi.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: <http://www.aifa.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-modafinil-11062019>

20.05.2019 Informazioni di sicurezza sul rischio di meningioma nei pazienti in trattamento con Androcur (ciproterone acetato).

L'Agenzia Sanitaria Francese (ANSM) ha pubblicato nel settembre-ottobre 2018, sul proprio sito, due note informative importanti (NII) dirette ai professionisti sanitari per informarli dei risultati di uno studio farmaco-epidemiologico sul rischio di meningioma durante l'uso prolungato di ciproterone acetato (Androcur 50 e medicinali equivalenti) nelle donne.

I risultati di tale studio non sono ancora stati pubblicati.

A livello nazionale, si ricorda ai prescrittori di Androcur (ciproterone acetato) di attenersi alle seguenti informazioni di sicurezza riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e rilevanti in merito al rischio di meningioma:

- in Italia l'uso di Androcur non è indicato nelle donne;
- Androcur è controindicato e non deve essere somministrato ai pazienti con meningioma o con anamnesi di meningioma; tale valutazione deve essere effettuata prima dell'inizio del trattamento.
- se ad un paziente trattato con Androcur viene diagnosticato un meningioma, il trattamento deve essere interrotto.
- è stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione all'uso prolungato (anni) di ciproterone acetato a dosi pari o superiori a 25 mg/die;
- il meningioma rientra tra gli *effetti indesiderati* di Androcur che si verificano con frequenza non nota.

Il comitato di Sicurezza dell'EMA (PRAC) esaminerà le evidenze disponibili e formulerà delle raccomandazioni se le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti ciproterone debbano essere modificate in tutta l'UE.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: <http://www.aifa.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-androcur-ciproterone-acetato-20052019>

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Cyproterone_EMA_IT_12.07.2019.pdf

20.05.2019 Apixaban (Eliquis), dabigatran etexilato (Pradaxa), edoxaban (Lixiana/Roteas) e rivaroxaban (Xarelto) non sono raccomandati nei pazienti con sindrome antifosfolipidica a causa del possibile aumento del rischio di eventi trombotici ricorrenti.

Nei pazienti con una storia di trombosi accertata con sindrome antifosfolipidica (APS), l'uso di rivaroxaban è stato associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici ricorrenti rispetto al warfarin. Altri DOAC (*Anticoagulanti Orali ad azione diretta* apixaban, edoxaban e dabigatran etexilato) potrebbero essere associati ad un analogo aumento del rischio di eventi trombotici ricorrenti, rispetto ad un antagonista della vitamina K come il warfarin.

I DOAC non sono raccomandati nei pazienti con APS, in particolare nei pazienti ad alto rischio (quelli che risultano positivi a tutti e tre i test per la determinazione degli anticorpi antifosfolipidi: lupus anticoagulante, anticorpi anti-cardiolipina e anticorpi anti-beta 2 glicoproteina I).

Valuti se sia appropriato continuare il trattamento nei pazienti con APS che attualmente ricevono un DOAC per prevenire eventi tromboembolici, in particolare nei pazienti ad alto rischio, e consideri il passaggio a un antagonista della vitamina K.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: <http://www.aifa.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-anticoagulanti-orali-ad-azione-diretta-doac-20052019>

02.05.2019 Domperidone: promemoria sulle raccomandazioni per la minimizzazione dei rischi cardiaci ed eliminazione dell'indicazione in pediatria.

- L'uso di domperidone è associato ad un aumento del rischio di eventi avversi cardiaci gravi, tra cui prolungamento dell'intervallo QTc, torsioni di punta, grave aritmia ventricolare e morte cardiaca improvvisa.
- I medicinali a base di domperidone sono controindicati:
 - nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave
 - nei pazienti che presentano un prolungamento noto degli intervalli nel sistema di conduzione cardiaco (QTc in particolare) e nei pazienti con disturbi elettrolitici significativi o malattie cardiache quali ad esempio l'insufficienza cardiaca congestizia
 - in caso di somministrazione concomitante dei farmaci che inducono il prolungamento del QT
 - in caso di somministrazione concomitante di potenti inibitori di CYP3A4 (a prescindere dai relativi effetti di prolungamento del QT)
- Domperidone deve essere usato alla minima dose efficace per il minor tempo possibile. La durata massima del trattamento solitamente non deve eccedere una settimana.
- A seguito di nuove evidenze sull'uso di domperidone in pediatria, l'indicazione nei bambini di età inferiore a 12 anni o peso inferiore a 35 kg è stata eliminata*.
- Il rapporto beneficio/rischio di domperidone rimane positivo per alleviare i sintomi di nausea e vomito negli adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età e dai 35 kg di peso.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: <http://www.aifa.gov.it/content/nota-informativa-importante-sulluso-dei-medicinali-base-di-domperidone-02052019>

08.04.2019 Antibiotici chinolonici e fluorochinolonici per uso sistemico e inalatorio: rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti e restrizioni d'uso

In accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), le ditte titolari di specialità medicinali contenenti fluorochinoloni (ciprofloxacina - levofloxacina - moxifloxacina - pefloxacina - prulifloxacina - rifloxacina - norfloxacina - lomefloxacina) e chinoloni comunicano importanti informazioni di sicurezza:

- Sono state segnalate con gli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici reazioni avverse invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti, principalmente a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso.
- Di conseguenza, sono stati rivalutati i benefici ed i rischi di tutti gli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici e le loro indicazioni nei paesi dell'UE.
- I medicinali contenenti cinoxacina, flumechina, acido nalidixico e acido pipemidico verranno ritirati dal commercio.
- **Non prescrivere questi medicinali:**
 - per il trattamento di infezioni non gravi o autolimitanti (quali faringite, tonsillite e bronchite acuta);
 - per la prevenzione della diarrea del viaggiatore o delle infezioni ricorrenti delle vie urinarie inferiori;
 - per infezioni non batteriche, per esempio la prostatite non batterica (cronica);
 - per le infezioni da lievi a moderate (incluse la cistite non complicata, l'esacerbazione acuta della bronchite cronica e della broncopneumopatia cronica ostruttiva – BPCO, la rinosinusite batterica acuta e l'otite media acuta), a meno che altri antibiotici comunemente raccomandati per queste infezioni siano ritenuti inappropriati;
 - ai pazienti che in passato abbiano manifestato reazioni avverse gravi ad un antibiotico chinolonico o fluorochinolonico.
- Prescrivere questi medicinali con particolare prudenza agli anziani, ai pazienti con compromissione renale, ai pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido ed a quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi, poiché il rischio di tendinite e rottura di tendine indotte dai fluorochinoloni può essere maggiore in questi pazienti. Dev'essere evitato l'uso concomitante di corticosteroidi con fluorochinoloni.
- Informi i pazienti d'interrompere il trattamento ai primi segni di reazione avversa grave quale tendinite e rottura del tendine, dolore muscolare, debolezza muscolare, dolore articolare, gonfiore articolare, neuropatia periferica ed effetti a carico del sistema nervoso centrale, e di consultare il proprio medico per ulteriori consigli.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: <http://www.aifa.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-fluorochinoloni-08042019>

14.03.2019 Medicinali contenenti tiocolchicoside per uso sistemico: IMPORTANTE PROMEMORIA riguardante le restrizioni e le avvertenze correlate al potenziale rischio di genotossicità

Il tiocolchicoside è un derivato semisintetico solforato del colchicoside, glicoside naturale del colchico, dotato di attività miorilassante e del tutto privo di effetti curarosimili. Recentemente è stata evidenziata una sua attività selettiva di tipo agonista sui recettori GABA-ergici e glicinerfici. La presenza di tali recettori a vari livelli del sistema nervoso può spiegare l'azione del tiocolchicoside tanto nelle contratture di origine centrale che in quelle di tipo riflesso, reumatiche e traumatiche. Il tiocolchicoside, somministrato per via orale o intramuscolare esercita una progressiva decontrazione dei gruppi muscolari in ipertono nelle affezioni algoreumatiche con contrattura e negli esiti spastici di emiparesi vascolari, traumatiche, neoplastiche, ecc. Tale decontrazione favorisce la rieducazione motoria del paziente.

La Nota informativa concordata dai titolari di AIC con l'EMA e l'Agenzia Italiana del Farmaco evidenzia che:

- I risultati preclinici hanno mostrato un rischio di genotossicità associato all'uso sistemico di tiocolchicoside, vale a dire per la soluzione iniettabile per uso intramuscolare, le capsule rigide e le compresse orodispersibili.
- L'uso di tiocolchicoside è controindicato, e pertanto, non deve essere prescritto a donne in gravidanza o in allattamento, e a donne potenzialmente fertili, a meno che adottino metodi contraccettivi efficaci.
- Le donne potenzialmente fertili devono essere attentamente allertate della necessità di una contraccezione efficace durante l'assunzione del medicinale, così da evitare una gravidanza e qualsiasi conseguente rischio per il feto.
- Si ricorda agli operatori sanitari che l'uso di tiocolchicoside per via sistemica è limitato al trattamento adiuvante a breve termine di contratture muscolari dolorose nelle patologie acute della colonna vertebrale negli adulti e negli adolescenti dai 16 anni in poi.
- Le dosi massime giornaliere e la durata del trattamento raccomandate devono essere rispettate, ovvero 16 mg al giorno fino a 7 giorni per l'uso orale e 8 mg al giorno per un massimo di 5 giorni per via intramuscolare.

Si ricorda che questo medicinale è sottoposto a monitoraggio aggiuntivo ▼ per permettere la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza.

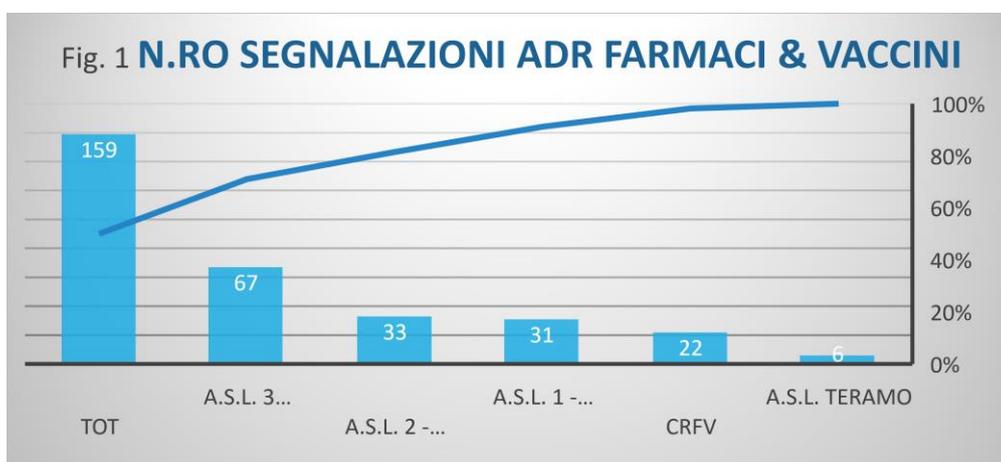
Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare le reazioni avverse in accordo con il Sistema nazionale di segnalazione spontanea all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

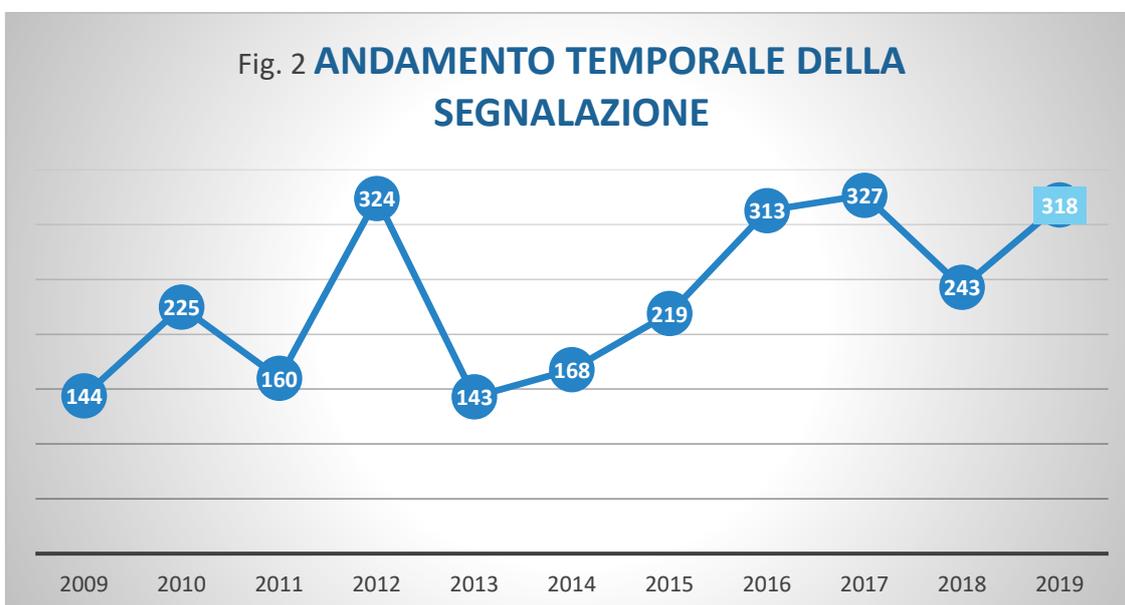
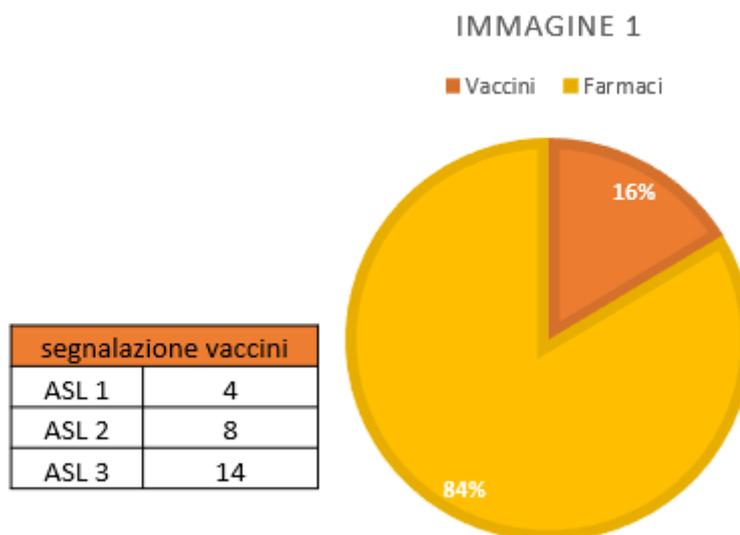
Fonte: <http://www.aifa.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-tiocolchicoside-14032019>

SEGNALAZIONE ADR: I DATI DEL I SEMESTRE 2019

L'analisi effettuata mediante la data warehouse Vigisegn per i primi 6 mesi del 2019 evidenzia un trend in crescita per le segnalazioni in regione Abruzzo (fig. 1). Se tale trend rimanesse stabile si potrebbe prevedere di superare, a chiusura dell'anno, le 300 segnalazioni (fig.2). Tuttavia, per il raggiungimento del gold standard occorrerebbero 400 segnalazioni, posto che la popolazione residente per il 2019 rimanga invariata rispetto all'anno precedente.



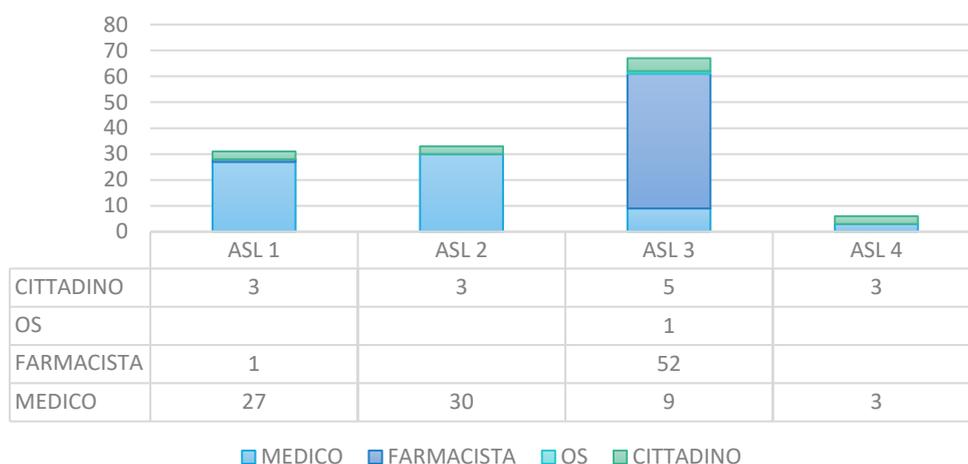
Il dato di segnalazione mostrato in fig. 1 è cumulativo per farmaci e vaccini. Come evidenziato nell'immagine 1 il contributo relativo ai vaccini è minimo.



*Il valore per l'anno 2019 è una previsione spannometrica basata sul dato del I semestre.

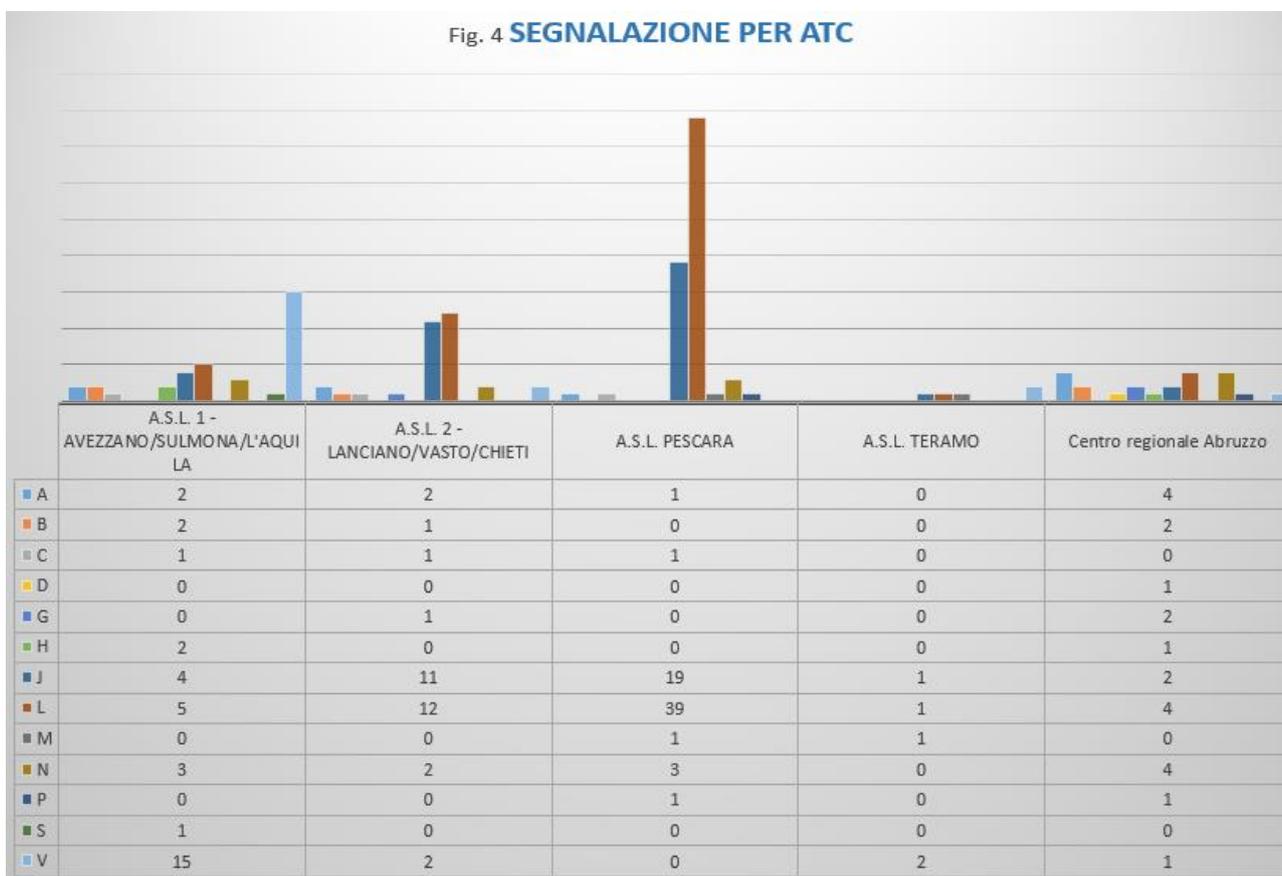
L'analisi per "fonte" di segnalazione (Fig. 3) evidenzia una scarsa partecipazione al sistema di farmacovigilanza da parte del cittadino, nonché di figure professionali che del sistema dovrebbero essere gli attori principali. Ad esempio, se si esclude il caso della ASL di Pescara dove grazie a progetti di farmacovigilanza attiva il 79% delle segnalazioni è effettuato dal farmacista, nelle altre ASL tale figura è praticamente assente.

Fig.3 SEGNALAZIONE X FONTE



Per quanto concerne la fonte medico, l'analisi degli ATC segnalati (Fig. 4) consente di individuare le figure professionali/specialità interessate.

Fig. 4 SEGNALAZIONE PER ATC



N.d.R.: nell'analisi per ATC il numero di farmaci segnalati non corrisponde al numero delle segnalazioni perché una scheda può contenere più farmaci.

Per la **ASL 1** l'ATC più segnalato è quello relativo ai MEZZI DI CONTRASTO (ATC V08A/V08C; **43%**), mentre solo 15% delle segnalazioni sono relative all'ATC L -IMMUNOMODULATORI e ONCOLOGICI-

Per la **ASL 2** gli ATC più segnalati sono relativi a VACCINI (ATC J;**34%**) e ONCOLOGICI/IMMUNOMODULATORI (L;**37%**). Occorre notare che per l'ATC L sono segnalati per il 75% gli immunomodulatori, rappresentati dai farmaci per il trattamento della Sclerosi multipla.

Per la **ASL 3** gli ATC più segnalati sono l'ATC J (**28%**) principalmente VACCINI (**84%**) e l'ATC L (**58%**) sostanzialmente ONCOLOGICI (**37%**).

Per quanto concerne la ASL di Teramo, che sicuramente rappresenta la principale criticità per la regione Abruzzo, i cui determinanti sono già stati ampiamente analizzati, il CRFV ha predisposto un piano d'azione che interesserà a partire dall'autunno principalmente il livello ospedaliero, ma non solo. Per la medicina generale, infatti, sarà avviato un progetto di farmacovigilanza inerente la politerapia e le interazioni tra farmaci.

Per l'analisi delle criticità riscontrate sul livello regionale, basti pensare che l'Abruzzo ha un maggior consumo per l'ATC L in termini di DDD/1000abitanti die superiore a quello della Campania dove le segnalazioni specifiche per il I semestre ammontano a 2.785, si è tenuto un incontro tra CRFV e Responsabili locali di FV per l'individuazione di azioni finalizzate al superamento delle criticità e in generale per creare una cultura della FV, partendo dallo sviluppo dei progetti di farmacovigilanza attiva.

Con i nuovi fondi stanziati dall'Agenzia italiana del farmaco, la regione parteciperà al progetto nazionale "VALORE", con il coinvolgimento delle ASL 1 e 3 alla realizzazione di due studi: "Studio osservazionale sulla sicurezza dell'Uso del farmaco Rituximab in Ematologia" e "Monitoraggio di farmacovigilanza attiva in campo reumatologico, gastroenterologico e dermatologico" e per l'area di vaccinovigilanza, al progetto "VigiFarmacoVax: sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino" per il quale aderirà la ASL 3 di Pescara in collaborazione con i distretti vaccinali.

SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Sintesi da: **Eventi avversi muscolo-scheletrici associati alla terapia con statine**

Federica Bonaiti, Manuela Casula

[GIFF 2019;11\(1\):5-14](#)

L'intolleranza alle statine può essere definita come l'incapacità di tollerare la dose di statina necessaria per ridurre efficacemente il rischio CV di una persona. L'intolleranza può essere completa, se il soggetto è intollerante a qualsiasi statina a qualsiasi dose, o parziale se si è intolleranti ad alcune statine ad alcune dosi.

Nel 2014, la National Lipid Association (NLA) ha definito l'intolleranza come l'incapacità di tollerare almeno due statine, di cui una statina al minore dosaggio iniziale giornaliero e l'altra a qualsiasi dosaggio, a causa di sintomi (reali o percepiti) o anomalie dei parametri biochimici misurati durante il trattamento, reversibili dopo interruzione e che si ripresentano dopo rechallenge. La minore dose giornaliera di statina all'inizio della terapia è definita come: rosuvastatina 5 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 10 mg, lovastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, fluvastatina 40 mg e pitavastatina 2 mg [Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-executive summary. J Clin Lipidol. 2014; 8: 473-88.]

L'International Lipid Expert Panel (ILEP) nel 2014 ha suggerito una definizione che include la risoluzione dei sintomi o la variazione dei biomarker non attribuibili a fattori predisponenti (interazioni farmaco-farmaco e condizioni personali) con la diminuzione della dose o la sospensione della terapia [6]. Nel 2015, il consensus paper dell'European Atherosclerosis Society (EAS) ha proposto invece una definizione con maggiore orientamento clinico e ha raccomandato che la valutazione dei sintomi muscolari associati a statina debba includere la natura dei sintomi muscolari, l'aumento dei livelli di creatinina (CK) e la loro associazione temporale con l'inizio della terapia, la sospensione e il rechallenge [Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015; 36: 1012-22.]

Nel 2016, il Canadian Consensus Working Group ha definito l'intolleranza alle statine come una sindrome clinica, non causata da interazioni con il farmaco o fattori di rischio (per esempio, ipotiroidismo non trattato) e caratterizzata da sintomi significativi e/o anomalie dei biomarker che prevengono l'uso a lungo termine e l'aderenza documentata attraverso challenge/dechallenge/rechallenge, utilizzando almeno due statine, che includono atorvastatina e rosuvastatina, che correla con il fallimento terapeutico, come definito dalle Linee Guida nazionali [Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update. *Can J Cardiol.* 2013; 29: 1553-68.]

La causa più rilevante e frequente di intolleranza alle statine è sicuramente rappresentata dai sintomi muscolari (statin associated muscle symptoms, SAMS).

(...) I dati epidemiologici presenti in letteratura riguardo all'incidenza di SAMS differiscono se si considerano trial clinici o studi osservazionali [Joy TR, Hegele RA. Narrative Review: Statin-Related Myopathy. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 858-68]

I dati provenienti da registri di pazienti, così come dalla pratica clinica, indicano che i pazienti in trattamento con statina che riportano SAMS variano dal 7% al 29% [Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005; 19: 403-14.]

In contrasto, la proporzione di pazienti che riporta sintomi muscolari in studi clinici controllati, randomizzati (RCT) e in doppio cieco è molto più bassa, con tassi di mialgia simili nei gruppi trattamento e placebo. In questi studi, l'incidenza di miopatia va infatti dall'1,5% al 5,0% circa.

(...) Come per l'intolleranza alle statine, anche per la definizione specifica di SAMS non è presente una definizione univoca in letteratura.

Le definizioni di SAMS pubblicate dall'American Heart Association/American College of Cardiology [Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 567-72.] e dalla National Lipid Association [Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014; 8 (Suppl. 3): S58-71.] hanno posto attenzione principalmente sui sintomi e sull'aumento di CK, soffermandosi meno sui criteri diagnostici clinici.

Invece le Linee Guida europee [Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015; 36: 1012-22.] si sono proposte di stimare l'associazione tra sintomi muscolari e trattamento con statina sulla base della natura dei sintomi, della relazione temporale con l'inizio della terapia, del dechallenge e del rechallenge.

Nel maggio 2015 l'EAS ha pubblicato le Linee Guida riguardo alla valutazione, all'eziologia e alla gestione dei sintomi muscolari associati alle statine. In assenza di una classificazione standardizzata di SAMS, l'EAS ha proposto di considerare tutti i dolori muscolari (dolore, debolezza, crampi ecc...) come "sintomi muscolari", suddivisi in base alla presenza o assenza di un aumento di CK (Tabella 1). Dolore e debolezza sono in genere simmetrici e prossimali e generalmente colpiscono grandi gruppi muscolari (cosce, polpacci, schiena...). Debolezza e disagio compaiono tipicamente presto (4-6 settimane dopo l'inizio del trattamento con statine), ma possono anche comparire dopo anni dal trattamento.

Tabella 1 Classificazione SAMS nelle Linee Guida europee

Sintomi muscolari	CK normali	In genere definiti mialgia . Potrebbero essere associati alla terapia con statina. La causalità è incerta per scarsa evidenza di sintomi muscolari negli RCT.
	CK>ULN e <10xULN	Lievi innalzamenti dei livelli di CK in presenza di dolori muscolari sono comunemente dovuti a aumentato esercizio fisico, ma potrebbero anche essere dovuti alla terapia con statina; questo potrebbe indicare un aumentato rischio di dolori muscolari più severi.
	CK>10xULN	In genere definiti miosite o miopatia dalle agenzie regolatorie (anche in assenza di biopsia muscolare o debolezza muscolare clinicamente dimostrata). Gli RCT mostrano un'incidenza di 1/10.000 per anno con la dose standard di statina. Il dolore è tipicamente generalizzato e prossimale e potrebbe presentarsi debolezza. Potrebbe essere associato a patologia muscolare sottostante.
	CK>40xULN	Definiti rabdomiolisi quando associati a danno renale e/o mioglobinuria.
Nessun sintomo	CK>ULN e <4xULN	Aumentate CK riscontrate incidentalmente potrebbero essere correlate con la terapia con statina. Considerare la funzionalità tiroidea e l'attività fisica svolta.
	CK>4xULN	Aumenti asintomatici di CK sono stati osservati in RCT nei quali CK veniva misurata regolarmente. Il significato clinico non è chiaro.

La probabilità di sviluppare SAMS correla con la presenza di fattori di rischio, quali l'utilizzo di statine ad elevato dosaggio, lo svolgimento di una regolare attività fisica, patologie concomitanti (l'ipotiroidismo aumenta il rischio di tossicità muscolare a causa di effetti dose-correlati dovuti a danni della funzione mitocondriale e omeostasi del calcio muscolare, incrementa i livelli plasmatici di statina per inibizione del catabolismo; la disfunzione epatica è considerata un fattore di rischio per la miopatia da statine, principalmente a causa del coinvolgimento del sistema epatobiliare nel metabolismo ed escrezione della maggior parte delle statine; la nefropatia come il diabete mellito e la carenza di vitamina D, che può potenziare la mialgia indotta da statine o anche causare mialgia non correlata al farmaco). L'età è un fattore che contribuisce fortemente al rischio di miopatia. Pazienti anziani (soprattutto quelli con età >80 anni), con limitate capacità muscoloscheletriche, sono maggiormente predisposti a sviluppare eventi avversi di natura muscolare durante il trattamento con statine rispetto a soggetti giovani; così come sono più a rischio di sviluppare SAMS i soggetti di sesso femminile.

*Uno dei maggiori aspetti che il clinico deve tenere in considerazione quando prescrive statine è la politerapia, perché i pazienti con colesterolo alto hanno maggiore probabilità di essere in trattamento con altri farmaci per altri attori di rischio associati a malattia cardiovascolare e ictus. L'interazione delle statine con altri farmaci metabolizzati dagli enzimi della famiglia del citocromo P450 gioca un ruolo importante nella comparsa di SAMS. L'inibizione dell'attività del CYP450 da parte di altri farmaci co-somministrati riduce la velocità di metabolizzazione della statina e ciò porta ad un aumento delle sue concentrazioni plasmatiche e del rischio di miotossicità (NdR: si veda a tal proposito **Statine: interazioni tra farmaci ed eventi avversi correlati di Stefano Bellosa e Alberto Corsini** [GIFF 2018;10\(2\):5-13](#) proposto su Farmanews n.2)*

Fattori di rischio SAMS

Fattori antropometrici	Età >80 anni (cautela per >75 anni), sesso femminile, basso IMC, etnia asiatica.
Condizioni concomitanti	Infezioni acute, ipotiroidismo (trattato e non), danno renale (malattia renale cronica di grado 3,4, e 5) o epatico, ostruzione dell'albero biliare, trapianto d'organo, traumi severi, HIV, diabete mellito, mancanza vitamina D. Terapia con antipsicotici, fibrati, acido nicotinico, amiodarone, verapamil, warfarin, ciclosporina, macrolidi, antifungini, inibitori proteasi, nefazodone.
Chirurgia	Intervento chirurgico maggiore.
Storia clinica	Precedenti livelli elevati di CK, precedente dolore muscolare/tendineo/articolare con cause non conosciute, difetti metabolici, neuromuscolari o muscolari ereditari o infiammatori (ad esempio malattia di McArdle, carenza di carnitina palmitoil transferasi II, deficit di mioadenilato deaminasi e ipertermia maligna), precedente miotossicità da statine, precedente miopatia per altre terapie ipolipemizzanti.
Fattori genetici	Polimorfismi in geni che codificano per la famiglia di citocromi CYP450 o trasportatori.
Altri	Attività fisica, dieta, abuso di alcool, abuso di stupefacenti.

IMC, Indice di Massa Corporea; CK, creatinichinasi.

L'assenza di accordo su una definizione di intolleranza alle statine e dei sintomi muscolari associati a questi farmaci e la mancanza di un questionario validato per la valutazione dei sintomi muscolari complicano il processo diagnostico dei SAMS.

Non esistendo un metodo ufficiale per identificare i sintomi muscolari associati alle statine, nel 2014 la Statin Muscle Safety Task Force della NLA ha proposto una nuova metodologia per valutare l'associazione tra statine e SAMS: il Statin Myalgia Clinical Index (SMCI), rinominato e modificato in Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI) [Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017 31: 179-86.]

Il questionario vero e proprio è preceduto da un'introduzione dove vengono esplicitate le indicazioni secondo le quali è opportuno fare ricorso a questo score, per quali pazienti, quali altri fattori potrebbero causare SAMS, cosa si intende per sintomi muscolari e per regime di trattamento con statina.

UN REGIME		DUE O PIU' REGIMI	
Riguardo al regime con statina		Riguardo al regime con statina precedente al regime con statina più recente:	
A. Luogo e tipo di sintomo muscolare (se più risposte, segnare solo quella con punteggio maggiore): - Simmetrico, muscolo flessore dell'anca o cosce 3 - Simmetrico, polpacci 2 - Simmetrico, estremità prossimale superiore 2 - Asimmetrico, intermittente, o non specifico 1		A. Luogo e tipo di sintomo muscolare (se più risposte, segnare solo quella con punteggio maggiore): - Simmetrico, muscolo flessore dell'anca o cosce 3 - Simmetrico, polpacci 2 - Simmetrico, estremità prossimale superiore 2 - Asimmetrico, intermittente, o non specifico 1	
B. Tempo di onset del sintomo muscolare in relazione all'inizio del regime con statina: - <4 settimane 3 - 4-12 settimane 2 - >12 settimane 1		B. Tempo di onset del sintomo muscolare in relazione all'inizio del regime con statina: - <4 settimane 3 - 4-12 settimane 2 - >12 settimane 1	
C. Tempo di miglioramento del sintomo muscolare dopo l'interruzione del trattamento con statine (se il paziente sta ancora assumendo statina, interrompere la terapia e monitorare i sintomi): - <2 settimane 2 - 2-4 settimane 1 - nessun miglioramento dopo 4 settimane 0		C. Tempo di miglioramento del sintomo muscolare dopo l'interruzione del trattamento con statine (se il paziente sta ancora assumendo statina, interrompere la terapia e monitorare i sintomi): - <2 settimane 2 - 2-4 settimane 1 - nessun miglioramento dopo 4 settimane 0	

<u>Rechallenge con un regime con statina (anche con la stessa statina del regime precedente):</u> D. Tempo di ricorrenza di sintomi muscolari simili in relazione all'inizio del secondo regime:		<u>Riguardo al più recente regime con statina (anche se è la stessa statina del regime precedente):</u> D. Tempo di ricorrenza di sintomi muscolari simili in relazione all'inizio del secondo regime:	
- <4 settimane	3	- <4 settimane	3
- 4-12 settimane	1	- 4-12 settimane	1
- >12 settimane	0	- >12 settimane	0
Punteggio totale _(deve essere calcolato sommando i 4 punteggi precedenti). <u>Indica la probabilità che il sintomo muscolare sia associato all'uso della statina:</u> 2-6 → Improbabile 7-8 → Possibile 9-11 → Probabile			

In base al punteggio ottenuto, la gestione del paziente può richiedere strategie differenti [Rosenson RS, Baker S, Banach M, et al. *Optimizing Cholesterol Treatment in Patients With Muscle Complaints*. *Cardiol*. 2017; 70: 1290-301]:

Alto punteggio: prima di stabilire una diagnosi di intolleranza alle statine, valutare le interazioni farmaco-farmaco e le comorbidità, assicurarsi dell'assenza di ipotiroidismo e di carenza di vitamina D. A diagnosi confermata, interrompere il trattamento e poi reintrodurlo quando i sintomi si risolvono, con una statina a dose minore o una statina ad alta intensità ma a giorni alterni. Sottoporre nuovamente il questionario al paziente: se il punteggio ottenuto è ancora alto, somministrare una statina con un diverso profilo farmacocinetico o considerare una terapia ipolipemizzante alternativa non a base di statina. In aggiunta, informare il paziente riguardo agli eventi avversi e promuovere uno stile di vita sano

Basso punteggio: valutare la presenza di altri fattori che potrebbero colpire l'apparato muscoloscheletrico, la storia di eventi avversi pregressi, la presenza di ansia e depressione. In seguito interrompere il trattamento e poi reintrodurlo quando i sintomi si risolvono con la stessa statina alla stessa dose o una statina diversa ad alta intensità. In aggiunta informare il paziente riguardo agli eventi avversi e pro-muovere uno stile di vita sano.

Altro possibile strumento per la diagnosi è il questionario SEAQ (The Statin Experience Assessment Questionnaire) [Jacobson TA, Edelman SV, Galipeau N, et al. *Development and Content Validity of the Statin Experience Assessment Questionnaire (SEAQ)*©. *Patient*. 2017; 10: 321-34]. È un questionario di autovalutazione dell'occorrenza di sintomi muscolari in corso di terapia con statine, sviluppato per valutare l'esperienza del paziente intollerante alle statine e promuovere il dialogo tra paziente e medico.

In alternativa ci sono anche il questionario SAMS [Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, et al. *Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update*. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 1553-68] e il PALM (Patient And Provider Assessment Of Lipid Management) [Nanna MG, Navar AM, Wang TY, et al. *Statin Use and Adverse Effects Among Adults >75 Years of Age: Insights From the Patient and Provider Assessment of Lipid Management (PALM) Registry*. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7]

In conclusione, i SAMS rappresentano la ragione primaria di interruzione della terapia con statine, con conseguente mancata compliance del paziente ed aumentato rischio cardiovascolare. Si ritiene che il 20-30% dei pazienti in terapia con statine siano sospetti intolleranti; tuttavia, la diagnosi di intolleranza è certa solo nel 5-6% e questa percentuale tende a diminuire ulteriormente se la diagnosi avviene con un approccio graduale che prevede dechallenge/rechallenge. Ciò permette di sottolineare la necessità di non soffermarsi alla semplice comparsa di sintomi muscolari per una diagnosi definitiva di SAMS. Infine, per facilitare la diagnosi di SAMS e valutarne la causalità con il trattamento, può essere utile sottomettere al paziente dei questionari, tra cui SAMS-CI, SEAQ e PALM

INVECCHIAMENTO, MALATTIE E MICROBIOTA

Negli ultimi decenni sono state formulate diverse teorie per spiegare l'invecchiamento (t. genetica, t. dello stress ossidativo, t. neuroendocrina, t. del danneggiamento del DNA, t. immunologica) e attualmente la teoria accettata e definita "unificante", in quanto sintesi delle precedenti, è quella secondo cui l'invecchiamento sarebbe legato a un lento processo infiammatorio globale, per il quale è stato coniato, per la prima volta da Franceschi et al. nel 2000, il termine "inflammaging".

Secondo diversi studi epidemiologici, questo processo infiammatorio cronico e a bassa intensità, rappresenta un fattore di rischio per CVD, cancro, malattia renale cronica, demenza e depressione, nonché per indicatori globali di stato di salute insufficiente, come la multimorbilità, la disabilità motoria e la disabilità nelle attività della vita quotidiana, la sarcopenia, la fragilità e la morte prematura.

In una recente revisione gli autori fanno il punto sulle attuali conoscenze sull'infiammazione, sui possibili fattori di rischio

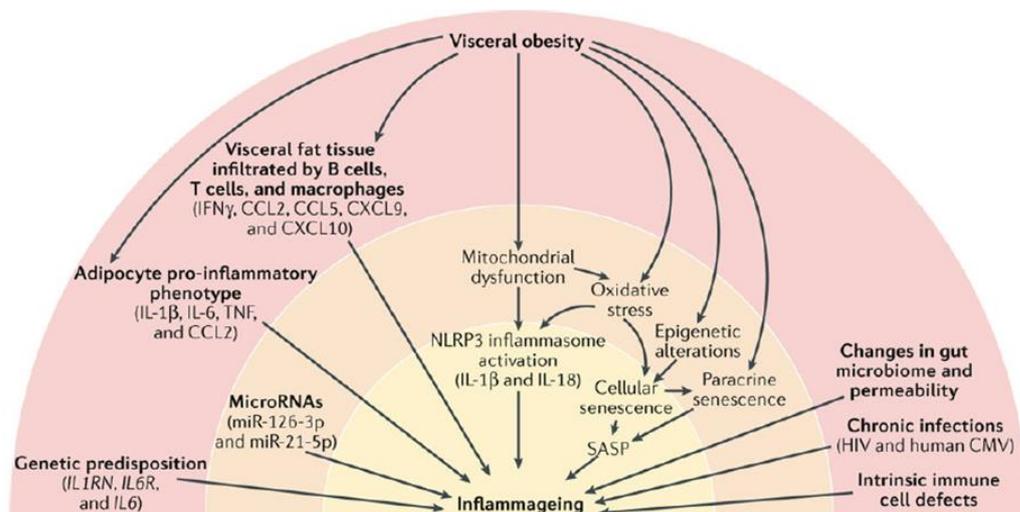
Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty.

Luigi Ferrucci, Elisa Fabbri

[Nat Rev Cardiol. 2018 September ; 15\(9\): 505-522. doi:10.1038/s41569-018-0064-2.](https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2)

e sulle possibili cause, sul ruolo dell'infiammazione nella CVD e in altre condizioni che sono molto prevalenti e spesso coesistono con le malattie cardiovascolari negli individui più anziani.

I potenziali meccanismi dell'infiammazione includono suscettibilità genetica, obesità centrale, aumento della permeabilità intestinale, cambiamenti nella composizione del microbiota, senescenza cellulare, attivazione dell'NLRP3 inflammasoma, stress ossidativo causato da disfunzione mitocondriale, disregolazione delle cellule immunitarie e infezioni croniche.



In particolare, per quanto concerne la suscettibilità genetica, ampi studi di popolazione hanno identificato una moltitudine di varianti genetiche che influenzano i livelli ematici dei mediatori dell'infiammazione e attualmente vi sono robuste conferme sulla rilevanza funzionale del gene IL1RN e del gene dell'IL6R.

Inoltre, un recente studio che ha analizzato in soggetti centenari i livelli di due citochine, l'IL-10 anti-infiammatoria e il TNF- α pro-

Lio D., Scola L., Crivello A., Colonna-Romano G., Candore G., Bonafe M., Cavallone L., Marchegiani F., Olivieri F., Franceschi C., Caruso C. – Inflammation, genetics, and longevity: further studies on the protective effects in men of IL-10 -1082 promoter SNP and its interaction with TNF- α -308 promoter SNP. *J Med Genet.* 2003 Apr; 40 (4): 296-9.

infiammatorio, è stato evidenziato che alti livelli di IL-10 si associano con la longevità.

Allo stato pro-infiammatorio è fortemente associata l'obesità, in particolare quella centrale. Gli adipociti nel grasso addominale, intramuscolare, epatico e pericardico possono produrre composti proinfiammatori e chemiotattici, come IL-6, IL-1 β , TNF e CC chemioquina 2 motif (CCL2), così come ormoni che modulano l'infiammazione, come adiponectina e leptina.

Recenti dati sperimentali hanno fatto emergere una nuova ipotesi sull'origine dell'infiammazione relativa ai cambiamenti che si verificano nel microbiota intestinale con l'invecchiamento e ai cambiamenti legati all'età nella permeabilità intestinale. Nonostante la grande variabilità nel microbiota intestinale presente in diverse popolazioni, regioni geografiche e ambienti, l'evidenza suggerisce che l'invecchiamento è associato a una riduzione dei microrganismi benefici commensali - come Coprococcus, Faecalibacterium e Lactobacillus - nonché una diminuzione dei Firmicutes (Bacteroidetes). È stato ipotizzato che l'aumentata disbiosi intestinale aumenti la permeabilità della barriera mucosale, consentendo così ai batteri e ai loro prodotti - tra cui pattern molecolari associati ai patogeni (PAMP), pattern molecolari associati al danno (DAMP) e pattern molecolari associati ai microbi (MAMP) - di penetrare nel sistema circolatorio.

Insieme, questi fattori contribuiscono a uno stato pro-infiammatorio cronico.

Coerentemente con l'idea che i cambiamenti nella composizione del microbiota intestinale possono influenzare l'invecchiamento sano, la restrizione calorica - la strategia più potente per aumentare la longevità nei modelli animali - provoca cambiamenti nella composizione del microbiota, diminuisce l'infiammazione e migliora l'integrità della barriera intestinale. Una salutare flora del tratto intestinale può essere teoricamente promossa dalla somministrazione di probiotici, prebiotici o una combinazione dei due.

All'infiammazione contribuiscono anche i difetti intrinseci delle cellule immunitarie, così come le infezioni croniche.

Infection as a Stroke Trigger

Associations Between Different Organ System Infection Admissions and Stroke Subtypes

Solly Sebastian, BS; Laura K. Stein, MD; Mandip S. Dhamoon, MD, DrPH

In un recente articolo pubblicato sulla rivista Stroke, diverse infezioni - della pelle, del tratto urinario, addominale, del sistema respiratorio e la setticemia - sono stati associati ad una probabilità significativamente più elevata di ictus ischemico acuto. In particolare l'infezione del tratto urinario (UTI) è stata associata ad una probabilità 5

volte superiore di sviluppare ictus entro 7 giorni dall'infezione. Dhamoon e colleghi hanno ipotizzato che "alla base di questa associazione, ci sarebbero gli stati infiammatori, le variazioni nella coagulazione e i cambiamenti immunitari".

Tutti questi meccanismi sono probabilmente additivi e interconnessi, agiscono in combinazioni diverse e con diversa rilevanza in individui selezionati.

Un aspetto confortante di questa «visione integrata» età-malattie sta nel fatto che, intervenendo con un corretto stile di vita, è possibile arginare i processi infiammatori e prevenire lo sviluppo delle malattie stesse.

The screenshot shows a news article from 'tuttoscienze e innovazione'. The main headline is 'Rallentare la quarta età: c'è una nuova strategia'. Below it, there is a sub-headline: 'La lezione di Franceschi: cambia la prospettiva di un processo ancora enigmatico. Una chiave sono le neurodegenerazioni, al centro del progetto europeo "Propag-Aging"'. The article is attributed to 'STEFANO MASSARELLI'. On the left side, there is a small box with the text 'LA STAMPA' and 'A CURA DI: GABRIELE BECCARIA' and 'REDAZIONE: CLAUDIA FERRERO'.

L'immunologo Claudio Franceschi ha affermato dalle pagine de La Stampa che **"Gli stimoli ambientali, come l'esercizio fisico o la nutrizione, possono avere un'influenza rilevante nel modificare l'espressione genica e il funzionamento del Dna, attivando e spegnendo geni."** Inoltre, il

Genoma non si limita alle catene di Dna presenti nel nucleo cellulare, ma è rappresentato anche dal Dna mitocondriale (al di fuori del nucleo ed ereditato dalla madre) e dal Genoma dei trilioni di batteri che popolano l'intestino e che pesano circa un chilo: **un patrimonio genetico circa 100 volte superiore a quello delle nostre cellule». È su questa immensa popolazione di organismi che vivono in simbiosi con noi che si**

pensa di intervenire per migliorare la salute nel lungo termine, per esempio attraverso l'esercizio fisico e una corretta alimentazione.

Sia negli studi osservazionali che negli studi clinici, l'aderenza alla dieta mediterranea è risultato essere l'unico fattore comportamentale coerentemente associato a un minor rischio di fragilità, a una minore morbilità e mortalità cardiovascolare.

Il cibo rappresenta, quindi, un punto cruciale della nuova visione, attraverso cui sembra sempre più possibile contrastare, o almeno rallentare, i processi di invecchiamento.

È questa l'ipotesi di partenza del progetto europeo «Nu-Age», coordinato dallo stesso Franceschi, che punta a verificare quanto un approccio integrato alla dieta mediterranea sia in grado di modificare il funzionamento del Dna. Una ricerca d'avanguardia come l'ha definita la rivista Nature.

Lo stesso Franceschi con l'Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, ha ottenuto il finanziamento per il progetto «Propag-Aging», sul morbo di Parkinson che ha l'obiettivo di identificare i marcatori molecolari del Parkinson per migliorarne la diagnosi, la prognosi e la terapia, evidenziandone anche le relazioni con il processo di invecchiamento, che, com'è noto, rappresenta il principale fattore di rischio del morbo. «Abbiamo adottato un approccio nuovo e cercheremo di identificare le basi della malattia nei processi di invecchiamento, utilizzando le tecnologie più avanzate e confrontando pazienti malati di Parkinson con centenari che non hanno il morbo», ha detto Franceschi. La visione innovativa sta anche nell'osservare la malattia degenerativa da una prospettiva diversa, senza focalizzarsi solo sul cervello, ma allargandosi all'organismo (e da qui il nome «Propag-Aging»). Il progetto avviato nel 2015 dovrebbe concludersi ad agosto 2019. Al seguente link sono disponibili informazioni dettagliate <https://cordis.europa.eu/project/rcn/193308/reporting/it>

N.d.R.: è possibile richiedere gli articoli in full scrivendo alla casella di posta crfv@aslteramo.it; per la review "Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty" è disponibile anche la sintesi in italiano.



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Sant'Omero
via alla Salara s.n.c.
Teramo

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
Farmacista	Veronica Scurti		veronica.scurti@aslteramo.it
			crfv@aslteramo.it