

Il caso cerivastatina

Nulla sarà più come prima

di Giorgio Tarzia, Riccardo Trifirò

Il ritiro dal mercato della cerivastatina da parte della Bayer porterà ad un atteggiamento più prudente nei confronti dei farmaci. Gli enti regolatori insisteranno per un inasprimento dei controlli pre-marketing e per un miglioramento della sorveglianza post-marketing. Le aziende farmaceutiche potenzieranno la ricerca di metodi sempre più affidabili per individuare precocemente segni di tossicità.

La cerivastatina è il principio attivo di alcuni farmaci, venduti nel nostro Paese sotto il nome di Lipobay (Bayer), Stativa (Chiesi) e Cervasta (Fournier), la cui funzione è di inibire la HMG-CoA reductasi riducendo il contenuto intracellulare e plasmatico di colesterolo che, com'è noto, è un importante fattore di rischio cardiovascolare. La denuncia di 52 morti associate all'uso del farmaco ha indotto la Bayer a ritirarlo dal mercato.

I decessi sono stati imputati all'insorgenza di grave rabdomiolisi etiologicamente riconducibile a livelli plasmatici di principio attivo superiori a quelli terapeutici.

Le statine sono state scoperte nel 1976 mentre le prime ricerche sulla cerivastatina risalgono al 1987. Le statine di prima generazione, simvastatina, lovastatina e pravastatina, erano prodotte per fermentazione (*Aspergillus Terreus*, *Monascus Ruber*, *Penicillium Citrum*) quella di seconda generazione era un racemo prodotto per sintesi (fluvastatina), mentre quelle di terza generazione sono molecole di sintesi con elevato eccesso dell'eutomero (atorvastatina e cerivastatina). Tutte sono caratterizzate dalla presenza dell'acido (3R, 5S) 3,5-diidrossieptanoico e da una parte aromatica o esadronaftalenica la cui lipofilia regola la

biodisponibilità del prodotto. In Figura 1 sono riportate le molecole delle statine di diversa generazione.

La cerivastatina e la torvastatina hanno un'efficienza superiore a tutte le altre statine. La Bayer iniziò gli studi pre-clinici della cerivastatina nel 1989 e nel 1997, dopo 50 studi su un totale di 2.500 pazienti, ottenne l'autorizzazione alla sua commercializzazione. I primi studi clinici della cerivastatina erano stati condotti a dosi inferiori o pari a 0,3 mg/die ma dopo i risultati di uno studio statunitense allargato a circa 1.000 pazienti le dosi raccomandate dalla Fda sono state comprese tra 0,4 e 0,8 mg/die.

Nel nostro Paese la dose utilizzata è stata al massimo di 0,2 mg e solo ultimamente è stato possibile acquistare confezioni da 0,4 mg. Negli studi clinici erano stati evidenziati casi di rabdomiolisi in associazione con gemfibrozil, farmaco utilizzato per la riduzione dei livelli plasmatici di trigliceridi e pertanto la scheda tecnica indicava chiaramente la necessità di sospendere il farmaco all'insorgere di mialgie e la controindicazione all'associazione con gemfibrozil. Alla data attuale si stima che sei milioni di pazienti in tutto il mondo abbiano utilizzato il farmaco e 400 mila in Italia. Ad oggi sono segnalati in letteratura 33 studi che riportano l'insorgenza di rabdomiolisi in caso di associazione della cerivastatina con gemfibrozil.



Fonti Bayer commentano che le 52 morti, riportate sui media, per un farmaco di largo utilizzo, potrebbero essere poco significative, considerando che la popolazione bersaglio è ad alto rischio cardiovascolare. Senza entrare nel merito della questione, che data la sua complessità richiederà tempi lunghissimi per essere valutata, si può affermare che gli studi clinici pre-marketing, per quanto allargati e condotti con corretta metodologia, riflettono situazioni che solo statisticamente rispecchiano quelle che si verificano nella fase post-marketing, dove si ha a che fare con popolazioni di pazienti eterogenei e con l'uso di un farmaco associato ad altri prescritti per diverse condizioni morbose, con notevoli variabilità individuali, errori umani e quindi con un sistema multifattoriale.

Nel tempo, al crescere della popolazione trattata, diventa più prevedibile il comportamento del farmaco.

Il caso cerivastatina poteva essere evitato?

Tutti si chiedono se ed entro quali limiti poteva essere evitato il caso cerivastatina e le domande che ci si deve porre sono le seguenti:

- la rabdomiolisi era prevedibile ed entro quali limiti?

G. Tarzia, Istituto di Chimica Farmaceutica - Università di Urbino - gat@chim.uniurb.it.

R. Trifirò, Servizio di Diabetologia e malattie metaboliche - Ospedale di Carrara - riccardo.trifiro@usl1.toscana.it.

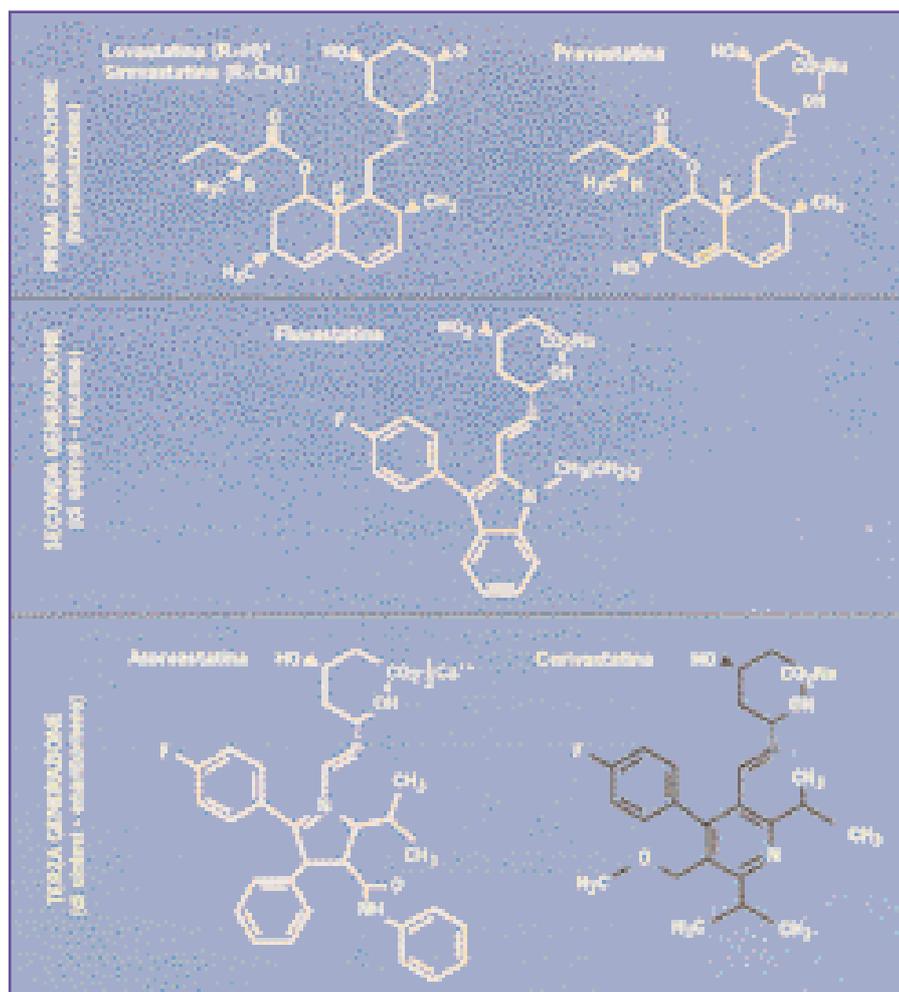


Figura 1 - Formula di struttura delle statine, non disponibile in Italia

- perché si sono verificati i casi mortali che hanno portato al ritiro del farmaco? Che le statine potessero indurre miopatia, sia pure con bassa incidenza, era noto fin dalla fine degli anni Ottanta. Il Centro Olandese per il monitoraggio degli effetti indesiderati dei farmaci ha registrato, tra il dicembre 1989 e il dicembre 1992, 142 rapporti su effetti riferibili alla simvastatina o alla pravastatina. In 108 casi la correlazione causale tra effetto indesiderato ed uso del farmaco è stata considerata "probabile" o "possibile" e gli unici due effetti importanti riscontrati sono stati rabdomiolisi ed alterazione degli indici di citolisi epatica [1]. Negli anni è divenuto sempre più chiaro che il rischio di rabdomiolisi aumentava per l'associazione fibrati-statine e che l'associazione delle statine al gemfibrozil aumentava ancora di più questo rischio, specie in pazienti con insufficienza renale [2a, b]. Nel caso della cerivastatina questo rischio era stato chiaramente evidenziato dalla Bayer. Per quanto riguarda i casi di rabdomiolisi ascrivibili a monoterapia da

cerivastatina il rischio non era superiore a quello correlato all'uso di altre statine e, di fatto, le notizie in materia sono veramente poche [3a, b] anche se c'è da osservare che nello studio clinico americano condotto su circa 1.000 pazienti [4], precedentemente citato, la cerivastatina aveva causato innalzamenti significativi di creatinina chinasi (CPK) e di transaminasi (AST, ALT), normalmente indicati come marcatori di miopatie e di danno epatico [5].

La domanda che ci si pone a questo punto è perché le statine possono essere responsabili degli effetti tossici segnalati. Un elemento importante che spiega perché il gemfibrozil in associazione alle statine possa indurre danno muscolare è riferibile ad un aumento dei livelli plasmatici di queste ultime, particolarmente elevato nel caso di associazione con gemfibrozil, piuttosto che con il bezafibrato [6] e quindi, almeno in parte, ad un effetto farmacocinetico. La maggiore potenza della cerivastatina può avere aggravato le conseguenze di questi elevati

livelli plasmatici soprattutto se l'effetto farmacocinetico è veramente solo una parte della spiegazione del problema.

Era prevedibile quanto è avvenuto? Se lo fosse stato le autorità regolatorie non avrebbero autorizzato la commercializzazione del prodotto né la Bayer si sarebbe avventurata in una operazione scorretta ed antieconomica. Certamente in base ai dati delle referenze [3, 4] e in caso di aumentata sensibilità individuale dovuta a vari fattori (per esempio associazione con altri farmaci, non necessariamente fibrati, disfunzioni renali, infezioni virali) era ipotizzabile che l'incidenza di rabdomiolisi potesse diventare importante. D'altra parte, almeno per quello che era noto in letteratura, il profilo di tollerabilità della cerivastatina risultava simile a quello degli altri inibitori della HMG-CoA riduttasi e non si erano osservate interazioni con digossina, warfarina, cimetidina [7] che notoriamente inibiscono il P450 CYP 3A4 preposto alla metabolizzazione epatica delle statine. La competizione di altri farmaci con questo sistema enzimatico può ovviamente portare allo stesso risultato come nel caso del gemfibrozil [8a-d]. Giudicando su base statistica e considerando il rapporto benefico/rischio alcuni potrebbero affermare che non c'era necessità di allarme e altri potrebbero sostenere il contrario. Per ora non è possibile dare una risposta certa e sicuramente dovrà passare qualche tempo prima che il meccanismo preciso alla base della insorgenza della rabdomiolisi a seguito di esposizione all'associazione statine-fibrati sia chiarito nei suoi vari aspetti.

Si arriverà ad un modo più corretto di avvicinarsi ai farmaci?

Al 25 agosto, data alla quale è mandata in redazione questa nota, sembra, in base ai documenti disponibili, che le cause degli effetti collaterali siano fondamentalmente un non corretto uso del farmaco (dosi eccessive, assunzione con altri farmaci) e, almeno negli Stati Uniti, una perniciosa pubblicità rivolta direttamente ai pazienti.

Quali conseguenze deriveranno dal dibattito senza precedenti che si sta sviluppando su questo farmaco, dalle inchieste in corso e dalle eventuali forti perdite economiche della Bayer? Prevedibilmente sarà sempre più difficile l'introduzione di una nuova molecola sul mercato sia per l'inasprimento della regolamentazione, sia per una maggiore

cautela delle aziende. La farmacovigilanza sarà certamente potenziata ed è molto probabile che in Italia diventino subito operativi i programmi di aggiornamento organizzati dal Ministero della Salute per i medici di base e ospedalieri allo scopo di informarli meglio sui nuovi farmaci, indipendentemente dall'operato delle aziende farmaceutiche.

Sarebbe il caso di non dimenticare il ruolo che il Farmacista potrebbe esercitare in questo processo di controllo della gestione del farmaco. Auspicabilmente non sarà approvata la direttiva europea che dovrebbe permettere la pubblicità diretta dei farmaci ai pazienti. Questa pubblicità, inevitabilmente trionfalistica, farebbe perdere di vista il concetto fondamentale che un farmaco non è mai assolutamente sicuro e che rappresenta solo una tappa del processo continuo ed asintotico di avvicinamento alla soluzione ideale della cura della malattia. In questo processo ci si muove per modelli che pur essendo scientificamente validi, non possono né prevedere né prevenire tutti i problemi associati alla gestione del farmaco sul singolo paziente. Alla fine è al singolo

medico che spetta la responsabilità di scelte terapeutiche derivanti dai risultati dei grandi studi clinici (la medicina basata sull'evidenza) e dall'informazione scientifica che induce all'utilizzo di farmaci dell'ultima generazione più potenti, anche se clinicamente meno sperimentati, rispetto a molecole di minor efficacia, ma più sicure sul piano della tossicità.

In definitiva è al medico che spetta l'ultima parola sul bilancio rischio-beneficio nel momento in cui si trova a prescrivere un nuovo farmaco ma all'industria ed al Ministero della Salute spetta l'obbligo di informarlo nel modo più corretto e completo possibile.

Probabilmente, dopo questo caso, nulla nel mondo del farmaco sarà come prima. È probabile che la qualità dei farmaci ne uscirà migliorata, ma certamente a prezzo di tempi e costi di sviluppo superiori a quelli attuali.

Bibliografia

- [1] R. Wolterbeck, B.H. Stricker, *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1993, **8**, 973.
 [2a] M.H. Moghadasian, G.B. Mancini,

Expert Opin. Pharmacother., 2000, **1**, 683.

- [2b] M.H. Moghadasian, *Life Sci.*, 1999, **65**, 1329.
 [3a] G. Gemici, A. Toprak, A. Oktay, *Am. J. Med.*, 110, **742**, 2001.
 [3b] Garcia-Valdecasas-Campelo *et al.*, *Arch. Intern. Med.*, 2001, **16**, 893.
 [4] G.L. Plosker, C.I. Dunn, D.P. Figgitt, *Drugs*, 2000, **60**, 1179.
 [5] R. Pertusi, R.D. Dickerman, W.J. Mc Conathy, *J. Am. Osteopath. Assoc.*, 2001, **101**, 391.
 [6] C. Kyrklund, J.T. Backman *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2001, **69**, 340.
 [7] K.J. McClellan, L.R. Wiseman, Mc Tavish, *Drugs*, 1998, **55**, 415.
 [8a] D.E. Amacher, R. Beck *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1997, **142**, 143.
 [8b] A.H. Hofstra, L.M. King, R.M. Walker, *Appl. Toxicol.*, 1995, **27**, 277.
 [8c] A. Lozada, C.A. Dujovne, *Pharmacol. Ther.*, 1994, **63**, 163.
 [8d] D.B. Miller, J.D. Spence, *Clin. Pharmacokinet.*, 1998, **34**, 155.