

"FARMAINFORMA"

Informazione sui Farmaci e la Farmacovigilanza - Numero Speciale Novembre 2018

TERAPIA CON STATINE: ADERENZA, REAZIONI AVVERSE ED INTOLLERANZE

L'impegno prioritario di ogni istituzione pubblica è il mantenimento e la promozione della salute. Tale obiettivo, tuttavia, è fortemente vincolato dalle risorse economiche disponibili. Pertanto, è di fondamentale importanza in ambito sanitario salvaguardare e conciliare l'opportunità terapeutica coniugando tutto ciò al contenimento dei costi di gestione del sistema sanitario. Uno degli aspetti che può avere risvolti positivi in tal senso è sicuramente rappresentato dalla promozione a più livelli dell'ADERENZA ALLA TERAPIA, attraverso il coinvolgimento di tutti gli operatori sanitari e la responsabilizzazione e corretta informazione degli stessi pazienti. L'aderenza è un fattore fondamentale per ottimizzare l'efficacia e la sicurezza della terapia farmacologica ed è allo stesso tempo un importantissimo fattore in grado di portare ad un uso più razionale delle risorse.

■ ADERENZA ALLA TERAPIA CON STATINE

Con il termine **aderenza** si intende il conformarsi del paziente alle indicazioni del medico riguardo ai tempi, alle dosi e alla frequenza nell'assunzione del farmaco per l'intero ciclo di terapia. Ovviamente l'aderenza è strettamente connessa ad una corretta prescrizione del farmaco, secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, da parte del Medico. Pertanto, sia il Medico sia il paziente rivestono un ruolo

fondamentale affinché una terapia si dimostri sicura ed efficace.

Nelle malattie croniche, come diabete, ipertensione, cardiopatie, asma e BPCO, l'aderenza del paziente è una delle condizioni critiche per il successo della terapia. Infatti, una scarsa aderenza può non arrecare tutti i benefici attesi dalla terapia e comportare conseguenze in termini di perdita di salute ed aumento della morbilità e della mortalità. Pertanto, tutto ciò si riflette inevitabilmente anche in un maggior impegno economico per il SSN. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha, infatti, stimato che la scarsa aderenza causerebbe in Europa circa 194.500 morti all'anno e che il suo costo si aggiri intorno ai 125 miliardi di euro l'anno.

Di particolare rilievo è, quindi, favorire e promuovere l'aderenza alle terapie croniche, soprattutto nella popolazione al di sopra dei 65 anni di età, essendo spesso pazienti con polipatologie che richiedono l'assunzione di più farmaci contemporaneamente e che presentano, pertanto, un maggior rischio di eventi acuti.

In particolare, nelle Malattie Cardiovascolari la terapia farmacologica con statine, farmaci antipertensivi e anticoagulanti/antiaggreganti, risulta essere l'intervento più importante per la prevenzione primaria e secondaria, essendo responsabile di almeno il 50% di riduzione in termini di mortalità per cardiopatia ischemica.

Nel caso specifico della terapia ipocolesterolemizzante, numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia delle statine nel ridurre gli eventi cardiovascolari e la mortalità,

soprattutto nei soggetti con elevato rischio cardiovascolare.

Tuttavia, tale effetto positivo è fortemente legato ad una stretta aderenza del paziente, in quanto la terapia con tale classe di farmaci mostra i suoi effetti benefici in un lasso di tempo più lungo rispetto a quelle di fase acuta. Pertanto, i trattamenti con statine non aderenti, ovvero per brevi periodi o per uso occasionale, rappresentano sicuramente un potenziale danno per il paziente ed uno spreco di risorse per il SSN. In una metanalisi pubblicata nel 2013 (Chowdhury R, Khan H, Heydon E et al.), infatti, è stato messo in evidenza che i pazienti non aderenti alla terapia con statine presentano una frequenza di eventi cardiovascolari superiore del 15% rispetto ai soggetti aderenti.

■ PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI CONNESSI ALLA TERAPIA CON STATINE

La principale causa di insufficiente o mancata aderenza alla terapia con statine è principalmente riconducibile alla comparsa di effetti collaterali, quali disturbi muscolari, gastrointestinali ed aumento degli enzimi epatici.

Gli effetti collaterali delle statine sono sostanzialmente correlabili a quattro fattori principali:

1. Dose impiegata: si manifestano soprattutto in occasione di "trattamenti intensivi", con alte dosi di statine lipofile (Atorvastatina e Simvastatina);
2. Fattori esogeni: l'abuso di alcool e l'eccessivo sforzo muscolare possono causare mialgie ed aumento dei livelli ematici degli enzimi muscolari;
3. Fattori endogeni: età avanzata, sesso femminile, basso indice di massa corporea possono favorire la comparsa di effetti avversi, soprattutto in concomitanza con alcune patologie (disfunzioni renali ed epatiche, ipotiroidismo, infezione da HIV) o con malattie muscolari congenite (malattia di McArdle, deficit di carnitina, miopatie congenite).
4. Interazioni farmacologiche: le statine sono soggette in maniera più o meno variabile al cosiddetto metabolismo di fase I ad opera del CYP450, evidente soprattutto con la Simvastatina e la Lovastatina. Pertanto, le interazioni più frequenti sono quelle che si manifestano con farmaci inibitori degli enzimi epatici, come mostrato nella Tabella seguente:

Tabella 1: Principali interazioni farmacologiche delle statine

Farmaco interagente	Consiglio
Fibrati	Fenofibrato: possibile terapia con le statine, ma necessario controllo di CK* per rischio miopatia Gemfibrozil: non utilizzare statine
Ciclosporina	Preferibile non utilizzare statine
Antifungini azolici	Preferibile non utilizzare statine
Antibiotici macrolidi (Eritromicina, Claritromicina)	Preferibile non utilizzare statine
Inibitori delle proteasi	Possibile terapia con Pravastatina
Amiodarone	Preferibile non utilizzare Simvastatina o Lovastatina
Dronedarone	Preferibile non utilizzare Simvastatina o Lovastatina
Calcio-antagonisti (Verapamil, Diltiazem)	Preferibile non utilizzare Simvastatina
Ranolazina	Preferibile non utilizzare Simvastatina

*CK: Creatinichinasi

Gli effetti a carico della muscolatura scheletrica, noti con il termine SAMS (Statin-Associated Muscle Symptoms)

rappresentano più del 70% degli eventi avversi da statine e costituiscono la causa principale di mancata aderenza o interruzione della terapia. Nella maggior parte dei pazienti che riportano sintomi muscolari, il livello di Creatininchinasi (CK) risulta normale o lievemente alterato (4x ULN). In questo caso si parla di mialgia e si manifesta con una frequenza del 10-15%.

Nel caso di valori di CK >10x ULN si parla di miopatia o miosite, la cui incidenza è pari a 1 caso su 10.000/anno.

La forma più grave di SAMS, con un'incidenza di 1 caso su 100.000/anno, è rappresentata dalla rabdomiolisi che si manifesta con valori di CK >40x ULN, mioglobinemia e/o mioglobinuria ed insufficienza renale.

Tali dati sono supportati da uno studio illustrato dal prof. Marcello Arca in un recente incontro dell'8 novembre 2018, svoltosi presso l'Ospedale Santa Scolastica di Cassino. In questo studio, effettuato a bracci paralleli ed incrociati (statine vs placebo), nei pazienti che hanno manifestato eventi avversi di tipo muscolare non sono stati rilevati, in base a dati clinici e biotipici, danni a livello muscolare né tantomeno differenze significative nei due bracci.

Per quel che concerne gli effetti a livello epatico, questi si manifestano soprattutto con un incremento dei valori delle transaminasi e sono piuttosto riconducibili ad interazioni farmacologiche che non ad una tossicità diretta delle statine a livello epatico. Tuttavia, si manifestano più frequentemente nei pazienti che assumono statine ad alte dosi e compaiono entro 4-12 settimane dall'inizio del trattamento.

Dall'analisi dei dati delle segnalazioni di Farmacovigilanza, nella Provincia di Frosinone sono state inserite in Rete nel periodo 01/01/2017-31/12/2017, 5 segnalazioni relative alle statine. Tutte le reazioni segnalate sono state definite non gravi e in 4 di questi casi è stata indicata la sospensione del farmaco. Le

segnalazioni hanno riguardato: Pravastatina (1), Rosuvastatina (2), Lovastatina (1) e Simvastatina (1). Le reazioni riportate hanno riguardato la comparsa di spasmi muscolari (3), aumento delle transaminasi (1), stomatite (1), ipercolesterolemia (1), reazioni gastrointestinali (1), irritazione oculare (1).

Nonostante le segnalazioni di reazioni avverse alle statine pervenute presso l'Azienda ASL di Frosinone rappresentino il 41,7% sul totale regionale (12 segnalazioni nel 2017), una quota così ristretta non supporta i dati relativi all'interruzione della terapia verificatasi nel territorio nel periodo considerato, così come riportato dai dati esposti nel seguito.

■ INTOLLERANZA ALLE STATINE

Si parla di intolleranza alle statine nei casi in cui la comparsa di effetti collaterali clinicamente significativi e/o di rilevanti reazioni avverse determina l'interruzione della terapia.

L'AIFA definisce l'intolleranza alle statine nel seguente modo:

- i) **impossibilità a tollerare almeno 2 statine di cui una alla dose iniziale (rosuvastatina 5 mg/die, atorvastatina 10 mg/die, simvastatina 10 mg/die, lovastatina 20 mg/die, prava statina 40 mg/die, fluvastatina 40 mg/die) ed una seconda statina ad una qualsiasi dose;**
- ii) **associazione con uno o più eventi avversi correlati all'uso di statine confermati e non tollerabili oppure associazioni con significative alterazioni dei biomarkers (CPK > 10 x ULN, eseguiti in assenza di sforzi muscolari);**
- iii) **risoluzione o netto miglioramento della sintomatologia, normalizzazione o netta riduzione dei biomarkers alla sospensione/riduzione della dose di statina;**
- iv) **sintomatologia innalzamento dei biomarkers non attribuibile ad altre cause (interazioni farmacologiche o**

condizioni cliniche note che possono aumentare il rischio di intolleranza alle statine quali ad es. ipotiroidismo, patologie muscolari o importante aumento dell'attività fisica).

Qualora dovesse manifestarsi una eventuale intolleranza alle statine, questa dovrebbe essere gestita, come illustrato nel Position Paper ANMCO del 2016, come di seguito riportato:

1. ulteriore tentativo di prescrizione di una statina diversa da quella/quelle inizialmente utilizzate (molecola lipofila vs molecola idrofila) e/o con diverso metabolismo, iniziando con un dosaggio minimo per poi incrementarlo fino a quello ritenuto ottimale;
2. prescrizione di una statina a basso/minimo dosaggio in associazione con Ezetimibe;
3. prescrizione di statine a lunga emivita (Atrovastatina e Rosuvastatina), somministrate a giorni alterni o ogni 2 giorni, in dosi basse/minime;
4. prescrizione con Ezetimibe in monoterapia o in associazione con nutraceutici, in relazione all'obiettivo di riduzione del C-LDL.

■ **ADERENZA ED USO OCCASIONALE CON STATINE: INDICATORI DI APPROPRIATEZZA FARMACEUTICA REGIONALI**

La Regione Lazio, con DCA 245/2017, ha inserito un Target relativo all'aderenza e all'uso occasionale con le Statine, al fine di

implementarne l'appropriatezza prescrittiva e ridurne di conseguenza il trattamento occasionale. Tale Target è stato riconfermato nel successivo DCA 285/2018.

Il Rapporto OSMED definisce come aderenti alle terapie croniche i pazienti che assumono la terapia per almeno l'80% del periodo di trattamento. Secondo quanto stabilito dalla Regione Lazio, si considera raggiunto l'obiettivo se i non aderenti alla terapia risultano essere al massimo il 20% sul totale dei pazienti con almeno una prescrizione di farmaco.

Nel seguito si riportano i dati relativi alla ASL di Frosinone nei due semestri del 2017, in base a quanto disponibile sul DataWarehouse Regionale (Tabella 2). Nel secondo semestre 2017 si conteggiano poco meno di 12.000 utilizzatori di Statine "non aderenti alla terapia", ossia con un numero di UP prescritte che non arriva a coprire l'80% del periodo osservato. Rapportati al collettivo degli utilizzatori di Statine nel periodo, i pazienti non aderenti incidono per il 25,6%. La quota risulta pressoché sovrapponibile a quella registrata nel semestre precedente. È da sottolineare che la quota qui riportata potrebbe rappresentare una sovrastima, in quanto non tiene conto dei decessi che possono aver motivato la non aderenza alla terapia (non copertura terapeutica).

**Tabella 2: Aderenza e uso occasionale di statine - II semestre 2017 vs I semestre 2017
ASL Frosinone**

	I Semestre 2017	II Semestre 2017
N. pazienti in terapia con statine	46.578	46.874
N. pazienti non aderenti alla terapia*	11.781	11.993
% pazienti non aderenti alla terapia	25,3%	25,6%

* UP/periodo osservazione < 80%

Fonte Dati: LazioCrea

■ ANALISI DEGLI EVENTI DI INTERRUZIONE E SWITCHING NELLA TERAPIA CON STATINE NELL'AZIENDA ASL DI FROSINONE

MATERIALI E METODI

La UOC Farmacia ha condotto uno studio osservazionale di coorte retrospettivo, basato sull'analisi di database amministrativi preesistenti. Nello specifico, lo studio è stato effettuato tramite *record linkage* tra il flusso delle prescrizioni della farmaceutica convenzionata della ASL di Frosinone (Sogei-sistema TS), l'anagrafe degli assistiti e la banca dati dei farmaci CODIFA. L'analisi dell'aderenza al trattamento rappresentava proprio uno degli obiettivi principali del progetto.

A tal fine è stata individuata la coorte degli utilizzatori *naïve* di statine nel periodo 01/01/2017 - 30/06/2017: ovvero gli assistiti della ASL di Frosinone con almeno una prescrizione di farmaci con ATC C10AA/C10BA02 nel periodo definito e senza prescrizioni di statine in una finestra temporale di 6 mesi immediatamente precedente la prima prescrizione osservata (*data index*). I pazienti eleggibili sono stati classificati in base alla molecola ricevuta alla *data index*. Per ogni paziente arruolato si disponeva di un follow-up della durata di almeno 6 mesi (fine osservazione 31/12/2017) durante il quale sono state osservate e raccolte tutte le prescrizioni di statine.

Per caratterizzare il paziente sono state considerate l'età e il sesso, desunte dall'incrocio con l'anagrafe degli assistiti ASL, la condizione patologica e la presenza di comorbidità che possono rappresentare possibili fattori di rischio per l'assistito. Nello

specifico, come traccianti della condizione patologica sono state utilizzate le seguenti informazioni: utilizzo pregresso di farmaci (farmaceutica convenzionata) per il sistema cardiovascolare (ATC C) e le ospedalizzazioni con diagnosi cardiovascolare primaria o secondaria (CODICI ICD9, da 390 a 398.99 e da 401 a 459.9) avvenute entro le strutture ASL (flusso Schede di Dimissione Ospedaliera). L'analisi dell'aderenza della terapia è stata condotta sugli eventi "fine terapia" e "switching" definiti nel seguito. Il paziente sperimenta la fine della terapia se, osservando l'ultimo periodo (90gg) del suo follow-up, nessuna giornata risulta coperta da terapia; il tempo di occorrenza di questo evento è stato calcolato rispetto al tempo di copertura terapeutica dell'ultima prescrizione (data spedizione ultima prescrizione + DDD * unità prescritte). Lo *switching* è stato valutato come passaggio da una molecola di statina ad un'altra. Per ogni paziente è considerato il primo evento occorso (fine terapia, *switching* vs altra molecola, o perdita al follow-up).

RISULTATI

Nel I semestre 2017 sono stati individuati 7.885 nuovi utilizzatori di statine, pari a 1,6 pazienti per 100 abitanti (Tabella 3). La classe d'età 65-79 anni copre più del 43% del totale utilizzatori: il sottogruppo degli ultraottantenni risulta ben rappresentato (circa il 16%). Meno del 10% degli utilizzatori ha un'età inferiore a 50 anni. Il 72% dei pazienti risulta avere un trattamento pregresso con farmaci ATC C (diversi da Statine) e il 14% ha sperimentato un ricovero per diagnosi cardiovascolari nei 24 mesi precedenti l'inizio della terapia.

Tabella 3: Descrizione coorte di pazienti naïve - I Semestre 2017

N. (su 1000 ass.)	7.885 (15,5*1000)	
% Donne	51,5%	
Età media (\pmds)	67,0 aa (\pm 12,3)	
Classe d'età N (%)		
	<50	619 (7,9%)
	60-64	2.560 (32,5%)
	65-79	3.454 (43,8%)
	\geq 80	1.252 (15,9%)
Pazienti con uso pregresso Farmaci ATC C	N (%)	5.655 (71,7%)
Pazienti con ricovero per eventi cardiovascolari	N (%)	1.105 (14,0%)

L'analisi dell'andamento della terapia (Tabella 4), indica che la quota di pazienti che mostrano interruzione di terapia è del 40,3% e che per 544 pazienti (6,9%) si è osservato un cambiamento di molecola, rispetto a quella prescritta alla *data index*.

In Tabella 5, sono riportate le quote di interruzione di terapia per sottogruppo di pazienti. Considerando l'età, si osserva la maggior percentuale di interruzione nella classe <50 anni (46,7%); i più aderenti risultano i pazienti nella classe 65-79 aa. La maggiore quota di interruzione della terapia è riscontrata per la Simvastatina (45,3%) seguita dall'associazione Ezetimibe + Simvastatina (44,9%); la quota minore di interruzioni si osserva per l'Atorvastatina (34,9%). Si sottolinea che le differenze per molecola

potrebbero dipendere da una diversa distribuzione per età/sexo e condizione patologica dei pazienti.

In Tabella 6, sono invece riportate le quote di utilizzatori che mostrano, nel periodo considerato, *switch* da una molecola all'altra. I pazienti con *switching* rappresentano il 6,9% del totale. Per la classe d'età e la molecola sembrano esserci differenze nella quota di cambiamento di terapia: nello specifico per gli anziani (\geq 80 aa) sembra essere minore la probabilità di cambiamento della terapia.

Tra i principi attivi, l'Atorvastatina risulta essere la molecola associata alla quota più bassa di *switch* (4,4%). Viceversa, le due statine oggetto della maggiore percentuale di conversione sono la Pravastatina (10%) e la Rosuvastatina (12,5%).

Tabella 4: Pazienti Naive con inizio terapia I semestre 2017

	N*	%
Pazienti ancora in terapia alla fine del periodo di osservazione	4.162	52,8%
Pazienti con interruzione della terapia entro 180 gg	3.179	40,3%
Switching	544	6,9%

*Una quota residua (0,4%) è rappresentata da decessi

Tabella 5: Utilizzatori (N e %) con interruzione della terapia per le variabili confondenti considerate

		N	%
Totale coorte		3.179	40,3%
Sesso			
	Uomini	1.414	39,1%
	Donne	1.765	41,3%
Classe d'età			
	<50	289	46,7%
	50-64	1.027	40,1%
	65-79	1.310	37,9%
	≥80	553	44,2%
Pregressi ricoveri per diagnosi cardiovascolari			
	No	2.808	41,4%
	Si	371	33,6%
Uso pregresso farmaci ATC C			
	No	990	44,4%
	Si	2.189	38,7%
Molecola			
	Simvastatina	1.215	45,3%
	Rosuvastatina	302	39,6%
	Ezetimibe+Simva.	177	44,9%
	Atorvastatina	1.034	34,9%
	Lovastatina	243	43,7%
	Pravastatina	202	39,7%

Tabella 6: Utilizzatori (N e %) con switching per le variabili confondenti considerate

		N	%
Totale coorte		544	6,9%
Sesso			
	Uomini	238	6,6%
	Donne	306	7,2%
Classe d'età			
	<50 aa	45	7,3%
	50-64	187	7,3%
	65-79	238	6,9%
	≥80	74	5,9%
Pregressi ricoveri per diagnosi cardiovascolari			
	No	475	7,0%
	Si	69	6,2%
Uso pregresso farmaci ATC C			
	No	141	6,3%
	Si	403	7,1%
Molecola			
	Simvastatina	166	6,2%
	Rosuvastatina	95	12,5%
	Ezetimibe+Simva.	39	9,9%
	Atorvastatina	130	4,4%
	Lovastatina	55	9,9%
	Pravastatina	55	10,8%

Dall'analisi dell'andamento temporale degli eventi osservati (Tabella 7) si evince che la probabilità di interruzione di terapia è massima nei primi due mesi: in particolare tra i 30 e i 59 giorni si verificano 921 interruzioni, ossia il 13% delle terapie ancora in essere.

Per lo *switching*, invece, la quota è massima nel 5°-6° mese dove l'1,3% dei pazienti

ancora in terapia ad inizio mese subisce un cambiamento di molecola nei 30 giorni.

Al completamento dei 6 mesi 4.421 pazienti sono ancora in terapia con la stessa molecola prescritta alla data *index* (no interruzione e no *switching*). Questi rappresentano il 56% della coorte totale. Si osservi, inoltre che già a 90 giorni 2.488 pazienti, circa 1 su 3, hanno interrotto o modificato la terapia.

Tabella 7: Eventi interruzioni di terapia e switching per mese in 180 giorni di osservazione

Periodo	Pz. in terapia ad inizio periodo*	Interruzioni		Switching	
		N	%**	N	%**
0-29 gg	7.885	885	11%	50	0,6%
30-59 gg	6.950	921	13%	47	0,7%
60-89 gg	5.982	524	9%	61	1,0%
90-119 gg	5.397	292	5%	59	1,1%
120-149 gg	5.046	300	6%	65	1,3%
150-180 gg	4.681	197	4%	63	1,3%

*Ottenuti per ogni periodo partendo da precedente e sottraendo i pazienti in terapia ad inizio periodo le interruzioni, gli switching e i decessi

** quota sul totale degli esposti ad inizio periodo

CONCLUSIONI

Dai dati esposti, nella ASL di Frosinone è emerso un buon recepimento a quanto dettato dai Decreti di Appropriately Farmaceutica Regionali, in quanto la percentuale di pazienti risultata non aderente alla terapia con statine nel 2017 tende a non discostarsi molto dal Target previsto dalla Regione Lazio.

Tuttavia, dai risultati dello studio osservazionale effettuato si evidenzia una elevata quota di pazienti che interrompe la terapia nel periodo osservato, quota che risulterebbe essere più contenuta nei pazienti di età compresa tra 65 e 79 anni e con pregressi ricoveri per diagnosi cardiovascolari. Per quanto concerne lo *switch* terapeutico, la molecola che mostra di avere la più alta quota di conversione è la Rosuvastatina, segno di buona risposta da parte dei MMG a quanto stabilito dal Target 4 (Conversione UP Rosuvastatina alla

dose corrispondente, per efficacia in termini di riduzione % LDL, di Atorvastatina), previsto dal DCA 245/2017.

■ FOCUS SU NUTRACEUTICI A BASE DI RISO ROSSO FERMENTATO

Gli integratori alimentari a base di riso rosso fermentato (Red yeast rice, RYR) sono largamente utilizzati da persone che presentano elevati livelli di colesterolo o che si sono dimostrati intolleranti alla terapia con statine.

L'estratto di Riso rosso fermentato (Red yeast rice, RYR) deriva dalla fermentazione del riso (*Oryza sativa*) ad opera di alcuni lieviti del genere *Monascus*, in particolare il *Monascus purpureus*. Durante la fermentazione vengono prodotti pigmenti naturali che conferiscono al

riso il caratteristico colore rosso. In questo processo di fermentazione vengono, inoltre, prodotte sostanze ad attività ipolipemizzante, note come Monacoline il cui contenuto solitamente è circa lo 0,4% p/p; di questo, circa il 90% è rappresentato dalla Monacolina K, che risulta essere strutturalmente identica alla Lovastatina.

Pertanto, i prodotti a base di riso rosso fermentato mostrano di avere azione ipocolesterolemizzante in virtù dell'inibizione dell'enzima Idrossimetilglutaril-CoA reduttasi, tappa limitante nella biosintesi del colesterolo. Diversi studi, infatti, hanno mostrato gli effetti ipolipemizzanti del riso rosso fermentato, soprattutto se confrontati con placebo in pazienti intolleranti alle statine. Tuttavia, in letteratura sono stati pubblicati pochi studi nei quali viene confrontato il profilo di sicurezza del riso rosso fermentato con le statine o l'ezetimibe.

Nell'articolo pubblicato sul *British Journal of Clinical Pharmacology*, "Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system", vengono riportati i risultati di uno studio nel quale è stato analizzato il profilo di rischio dei prodotti a base di riso rosso fermentato, tramite l'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse pervenute al Sistema di fitosorveglianza dell'Istituto Superiore di Sanità.

Dall'Aprile 2002 al Settembre 2015, su un totale di 1261 segnalazioni pervenute, 52 segnalazioni, relative a 55 reazioni avverse, hanno riguardato integratori alimentari a base di riso rosso fermentato.

Il 71% delle reazioni segnalate riguardava le donne, mentre l'età media dei soggetti era di 64 anni. Sul totale delle 52 segnalazioni, 28 pazienti (54%) stavano assumendo farmaci concomitanti. 13 sono stati i casi che hanno richiesto l'ospedalizzazione, soprattutto in relazione ai danni epatici, e in 12 di questi casi non sono stati riportati farmaci concomitanti e/o condizioni predisponenti.

Le reazioni segnalate sono state le seguenti:

✓ Disturbi a carico della muscolatura scheletrica: (alcuni pazienti hanno mostrato reazioni avverse a livello muscolare associate allo *switch* da statine a riso rosso fermentato):

- in 19 pazienti si è verificato **dolore muscolare** con o senza incremento dei valori della CK in un intervallo temporale compreso tra 9 giorni e più di un anno;
- in un caso si è verificata **radbomiolisi**, verificatasi in un paziente che aveva manifestato la stessa reazione in seguito all'utilizzo di statine;

✓ Disturbi gastrointestinali:

- In 12 pazienti si sono verificati disturbi gastrointestinali (dispepsia, nausea, vomito, dolore addominale e diarrea) in un intervallo di tempo compreso tra 1/2 giorni e 3/4 settimane dall'inizio del trattamento;

✓ Danni epatici:

- In 10 pazienti si sono verificati danni epatici, di cui 6 casi di epatite acuta che hanno richiesto l'ospedalizzazione. Il 37% di queste reazioni si sono verificate tra il primo e il secondo mese di terapia;

✓ Reazioni cutanee:

- In 9 pazienti si sono verificate reazioni cutanee, di cui 4 hanno richiesto l'ospedalizzazione;

✓ Altri tipi di reazioni:

- Verificatesi in 4 pazienti; in uno di questi casi è stato segnalato un aumento dell'INR in paziente in terapia con warfarin.

La valutazione del nesso di causalità è risultata *certa* in 1 caso (radbomiolisi), *probabile* in 31 casi, *possibile* in 18, *improbabile* in 3 e *non valutabile* in 2.

Dai dati riportati nello studio in parola, emerge pertanto l'ipotesi che il profilo di rischio degli integratori alimentari a base di riso rosso fermentato sia sostanzialmente simile a quello delle statine di sintesi.

Pertanto, i medici e i farmacisti, nel consigliare una terapia ipocolesterolemizzante a base di riso rosso fermentato, dovrebbero informare i pazienti sulle possibili reazioni avverse ed effettuare uno stretto monitoraggio soprattutto in relazione ai disturbi epatici e

muscolari. In particolare, i pazienti che hanno mostrato già reazioni avverse alle statine dovrebbero essere informati sul rischio che possono presentare tali prodotti naturali.

Si sottolinea, inoltre, che l'utilizzo in generale di fitofarmaci e nutraceutici non è scevro dal verificarsi di eventi avversi. Pertanto, i medici

e i farmacisti dovrebbero informare i pazienti dell'eventuale rischio connesso a tali prodotti e delle eventuali interazioni con farmaci concomitanti. Allo stesso modo, i pazienti dovrebbero informare il proprio medico circa la decisione autonoma di utilizzare fitoterapie o nutraceutici.

Riferimenti bibliografici

1. www.aifa.gov.it;
2. Mastroberardino M. *Aderenza alla terapia nella BPCO; Tendenze nuove*, 01/2016; 19-26;
3. Chowdhury R, Khan H, Heydon E et al. *Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences*. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2940-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv295);
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058; doi:10.1093/eurheartj/ehw272.);
5. "Linee di indirizzo per il trattamento dell'ipercolesterolemia ai sensi della Determina AIFA di autorizzazione dei farmaci Evolocumab e Alirocumab". Determina Regione Lazio n. 10108 del 18/07/2017;
6. Gulizia MM, Colivicchi F, Arca M et al. *Position paper ANMCO: percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine*. *G Ital Cardiol* 2016; 17(6):447-55;
7. Volpe M, Degli Espositi L, Romeo F et al. *Il ruolo dell'aderenza al trattamento farmacologico nella terapia cronica delle malattie cardiovascolari: documento intersocietario di consenso*. *G Ital Cardiol* 2014; 15 (10 Suppl 1): 3S-10S;
8. Lombardi N, Bettiol A. *L'aderenza terapeutica al tempo della crisi economica e dei social network*. *L'angolo della SIF. Care 2*, 2017; 21-23;
9. Regione Lazio, Decreto del Commissario ad Acta n. U00245 del 28/06/2017 "Indicatori di Appropriatezza Farmaceutica regionali";
10. Cicero Arrigo Francesco Giuseppe. *Riso rosso fermentato, monocolina K ed effetti pleiotropici*. *Recenti Prog Med* 2018; 109: e154-e157;
11. Mazzanti G, Moro PA, Raschi M, Da Cas R, Menniti-Ippolito F. *Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system*. *Br J Clin Pharmacol* (2017); **83** 894-908

Il presente documento è consultabile sul portale Intranet aziendale alla sezione Farmainforma e sul sito www.asl.fr.it/farmainforma-news

U.O.C. FARMACIA

DIRETTORE: Dr. Fulvio Ferrante

GRUPPO di LAVORO: Dr.ssa A. Iadecola, Dr.ssa P.F. Venditti, Dr.ssa S. Crescenzi, Dr.ssa C. Bianchi

Gentile dottore,

Si coglie l'occasione per ricordare l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse ai farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto rischio/beneficio favorevole nelle loro reali condizioni d'impiego e delle informazioni fornite al fine di tutelare la salute pubblica.

RIFERIMENTI UTILI PER L'INVIO DI SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

Sul Portale Intranet aziendale <http://192.168.0.25> e sul sito Internet <http://www.asl.fr.it/>

alla sezione farmacovigilanza è disponibile la

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA

per Operatori Sanitari.

Una volta compilata, la scheda potrà essere inviata a mezzo posta elettronica ai seguenti indirizzi mail:

farmacovigilanza@aslfrosinone.it

uocfarmacia@aslfrosinone.it

UOC Farmacia Azienda ASL Frosinone via A. Fabi 03100 Frosinone

Tel. 0775/8822302

Si ricorda, inoltre, che è possibile effettuare la segnalazione direttamente on line sul sito

www.vigifarmaco.it, sia per gli operatori sanitari che per i cittadini.