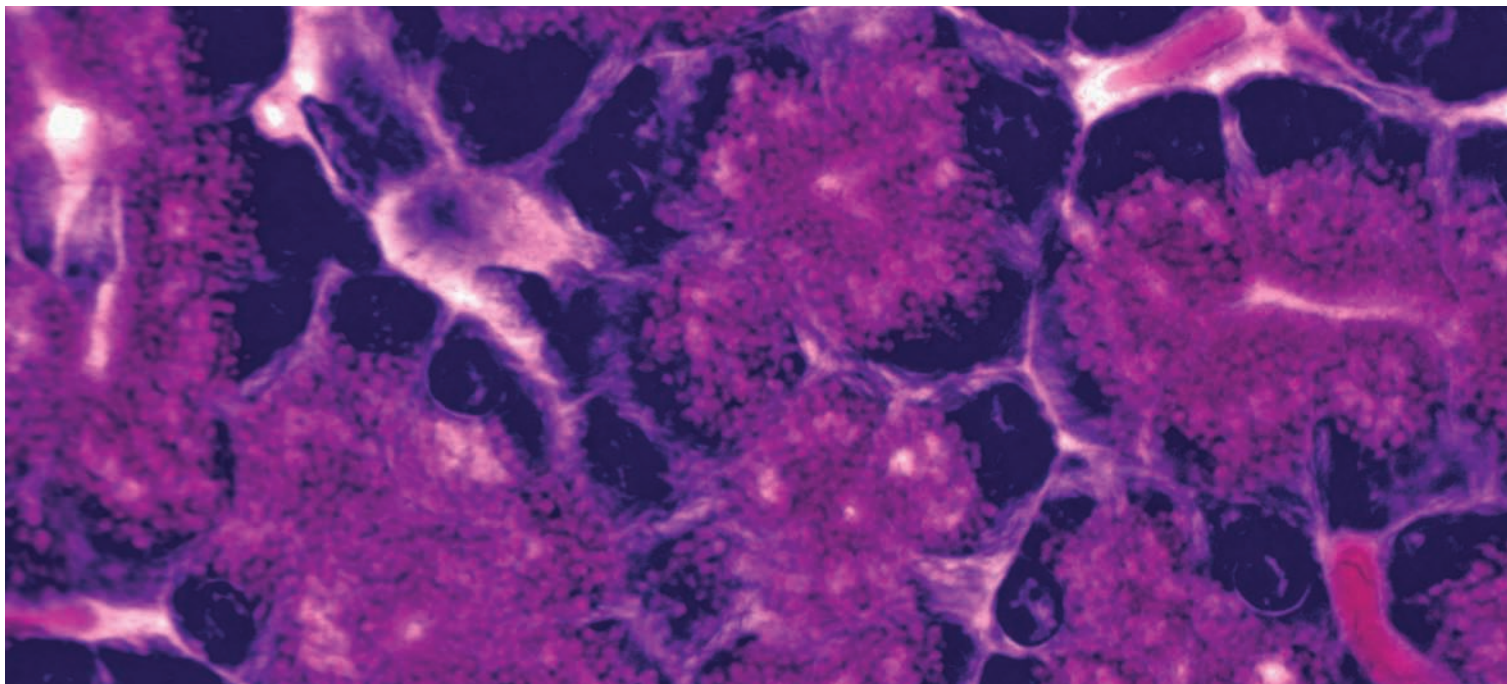


Exenatide e casi di



Evidenti e certificati gli eventi avversi occorsi in seguito a somministrazione del farmaco, disponibile oggi anche in Italia per il trattamento del diabete di tipo II. Ma passati sotto silenzio, poco diffusi e, forse, sottovalutati. Eccone la cronologia globale

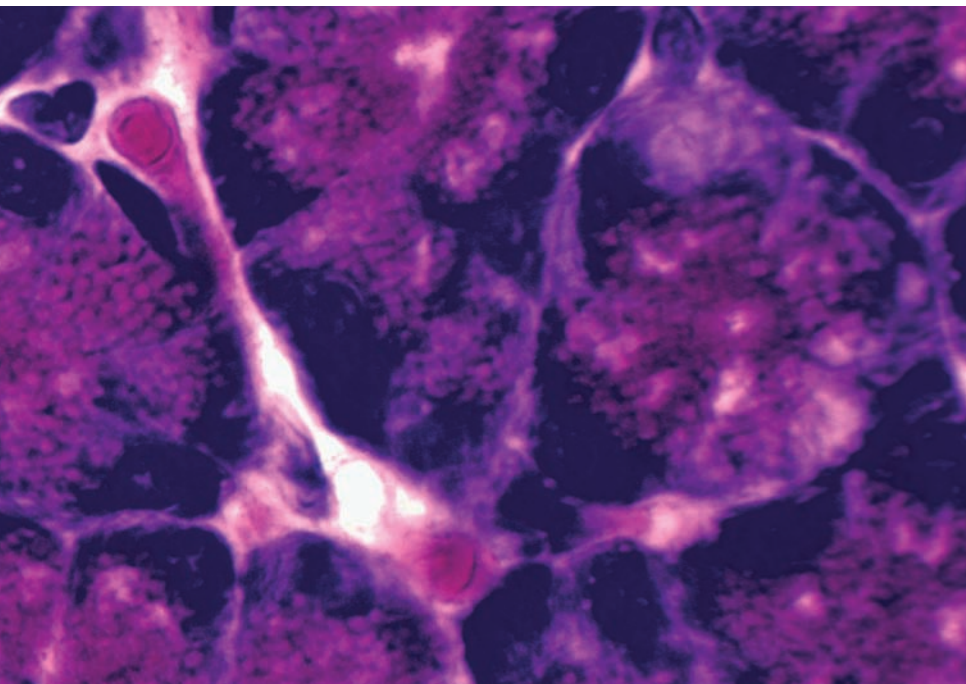
DI **MARIA ROSA LUPPINO**
DIPARTIMENTO CLINICO E SPERIMENTALE
DI MEDICINA E FARMACOLOGIA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA;
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Tra le opzioni terapeutiche disponibili in Italia per il trattamento del diabete di tipo 2, nel corso del 2008 è entrato in commercio un nuovo principio attivo da somministrare per via sottocutanea. Si tratta di exenatide, autorizzato in associazione a metformina e/o una sulfonilurea in pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste due terapie orali. Exenatide, quindi, si pone come terapia di seconda o terza linea del diabete di tipo 2. La posologia autorizzata consiste in una dose iniziale di cinque microgrammi due volte al giorno, per almeno un mese, entro i sessanta minuti precedenti la colazione o la cena (o i due pasti principali del giorno, distanti tra loro almeno sei ore). In seguito, se necessario, la dose può essere aumentata a dieci microgrammi per due volte al giorno.

I DATI PRELIMINARI EUROPEI E STATUNITENSIS

Un evento avverso particolare, la pancreatite, era già noto al momento della commercializzazione del farmaco. Al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa, concesso dall'Agenzia regolatoria europea nel novembre 2006, il relativo dossier registrativo conteneva già i dati raccolti nel periodo post marketing in altre aree in cui exenatide era disponibile (1). Si trattava di quaranta segnalazioni di pancreatite acuta, di cui 37 con un rapporto di causalità confermato, raccolte fino al luglio 2007. L'Emea, tuttavia, non ha mai pubblicato alcun *press release* in merito al rischio di pancreatite già noto per il farmaco. Tale evento avverso, grave e talvolta fatale, è stato inserito nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto come aggiornamento routinario in seguito alla revisione dello Psur (*Perio-*

pancreatite



dic safety update report), che la ditta produttrice ha l'obbligo di presentare all'Autorità regolatoria (1).

Negli Stati Uniti, dove exenatide è stata autorizzata circa un anno prima rispetto al territorio europeo (aprile 2005), l'FDA ha pubblicato molto tempestivamente le segnalazioni di pancreatite ricevute nel periodo di riferimento aprile 2005 - dicembre 2006, mediante comunicazioni ufficiali - le cosiddette *Dear healthcare professional letter* - rivolte agli operatori sanitari (2). I *case report* statunitensi di pancreatite acuta, in quel periodo, erano trenta in totale, verificatisi in pazienti con un'età media di sessant'anni (range 43-72 anni), per il 63 per cento di sesso femminile (3). Il periodo di tempo mediano dell'insorgenza dei sintomi della patologia dall'inizio della terapia con il farmaco era di 34 giorni.

Sul totale dei trenta report, di cui nessuno fatale, in ventuno casi i pazienti

sono stati ospedalizzati, mentre cinque soggetti hanno sviluppato gravi complicanze (disidratazione e insufficienza renale correlata alla disidratazione stessa, ileo sospetto, ascite). In seguito all'interruzione della terapia, in ventuno pazienti il quadro clinico è migliorato e in quindici report si è avuta la risoluzione completa. In tre casi, in seguito all'ulteriore somministrazione di exenatide, si sono verificate recidive la cui sintomatologia era caratterizzata da nausea, vomito e dolore addominale. Questi dati suggerivano una forte correlazione temporale tra l'evento avverso e il farmaco (3).

Nell'agosto 2008, mediante una seconda comunicazione ufficiale (4), l'FDA ha aggiornato i dati e ha reso noto di aver ricevuto altri sei report di pancreatite, questa volta emorragica/necrotizzante, che hanno determinato quattro ospedalizzazioni e due decessi.

L'Agenzia regolatoria, inoltre, ha dichiarato che non era possibile distinguere tale grave forma di pancreatite da quella acuta, meno severa.

NUOVE DAL REGNO UNITO

Un aggiornamento molto puntuale sulle segnalazioni post marketing di pancreatite potenzialmente correlate all'uso di exenatide proviene dal Regno Unito. Fino al novembre 2007, l'Agenzia britannica aveva ricevuto una sola segnalazione di pancreatite in seguito all'esposizione alla dose di cinque microgrammi di farmaco, ma contestualmente aveva reso noti i dati a livello mondiale nel medesimo intervallo temporale: i report della reazione avversa erano 89 in totale, di cui 87 provenienti dagli Stati Uniti e due dalla Germania (5). Fino al febbraio 2009, i casi di pancreatite segnalati nel Regno Unito sono saliti a nove, di cui tre in forma acuta (6). A livello mondiale, fino al settembre 2008, è stato rilevato un notevole incremento delle segnalazioni di pancreatite, con 396 casi in totale, la maggior parte dei quali provenienti dagli Stati Uniti.

Per quanto riguarda la pancreatite emorragica o necrotizzante, i report segnalati a livello mondiale, sempre fino al settembre 2008, erano saliti a nove, di cui due con esito fatale (6).

Bibliografia

1. Byetta®. *Epar-Emea*. www.emea.europa.eu
2. MedWatch, October 16, 2007. *Byetta (exenatide)*. www.fda.gov
3. FDA-Drug Safety Newsletter 2008; 2: 12-4.
4. FDA-MedWatch, August 18 2008. *Byetta (exenatide)*. www.fda.gov
5. *Novità sulle reazioni avverse*. Dialogo sui farmaci 2008; 5: 238-39.
6. MHRA-CHM. *Exenatide (Byetta): risk of severe pancreatitis and renal failure*. Drug Safety Update 2009; 8: 6-7.