Vareniclina ed ideazioni suicidarie

Data 12 luglio 2009
Categoria psichiatria_psicologia

La FDA americana ha confermato l'aumento delle evidenze che correlano vareniclina a gravi sintomi neuropsichiatrici come umore depresso, agitazione, disturbi comportamentali, ideazione e comportamenti suicidari.

La vareniclina (Chantix® in USA, *) è stata approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2006 per il trattamento della disassuefazione dall'abitudine al fumo negli adulti in associazione al counseling psicologico. L'efficacia del farmaco per questa indicazione è stata dimostrata in studi clinici a breve e lungo termine (52 settimane) controllati verso placebo o comparatore attivo (bupropione).
La vareniclina è un sale tartrato che si lega con alte affinità e selettività ai recettori nicotinici neuronali dell'acetilcolina a4ß2 e con affinità moderata ai recettori serotoninergici 5HT-3.
Il 20 novembre 2007 l'FDA ha notificato agli operatori sanitari l'avvio di una revisione sul suo profilo di sicurezza in merito a segnalazioni post-marketing di reazioni avverse neuropsichiatriche.
Nel febbraio 2008 l'Agenzia americana ha confermato l'aumento delle evidenze che correlano vareniclina a gravi sintomi neuropsichiatrici come umore depresso, agitazione, disturbi comportamentali, ideazione e comportamenti suicidari.
Sebbene la maggior parte degli eventi avversi sia insorta durante il trattamento, alcuni casi sono stati identificati dopo la sospensione del farmaco. Gli eventi neuropsichiatrici associati a vareniclina includevano, inoltre, aggressività severa, perdita di coscienza, psicosi, convulsioni, movimenti anormali e spasmi muscolari, sogni non usuali. Sono state segnalate inoltre altre tipologie di reazioni avverse, quali incidenti ed infortuni, diabete mellito, infarto miocardico, disturbi del ritmo cardiaco ed eruzioni cutanee.
Secondo l'organizzazione non-profit ISMP (Institute for Safe Medical Practices), nell'ultimo quadrimestre del 2007 sono state riportate alla FDA 988 segnalazioni di reazioni avverse gravi da vareniclina con una frequenza superiore a quella registrata per qualsiasi altro farmaco nello stesso periodo.

L'avviso di sicurezza relativo alla vareniclina si colloca all'interno di un quadro generale di altri farmaci associati a loro volta ad insorgenza o esacerbazione di sintomi neuropsichiatrici, come ad esempio "l'ideazione suicidaria". Questi agenti includono gli antidepressivi convenzionali, gli antiepilettici di seconda e terza generazione (es. divalproato, carbamazepina, topiramato, lamotrigina), l'atomoxetina, l'antagonista del recettore dei leucotrieni montelukast. A causa della comparsa di gravi reazioni avverse psichiatriche, l'autorizzazione alla commercializzazione del farmaco antiobesità rimonabant è stato sospesa in Europa il 23 ottobre 2008.

Il problema più rilevante per i medici prescrittori di farmaci potenzialmente associati a "ideazione suicidaria" è la corretta definizione di questi eventi avversi nella scheda tecnica e la nomenclatura inconsistente relativa all'ideazione ed ai comportamenti suicidari. A tal riguardo sono stati intensificati gli sforzi per migliorare l'interpretazione dei dati degli studi clinici ed identificare un approccio sistematico deputato alla registrazione degli eventi relativi al suicidio.
Sebbene la dicitura "ideazione suicidaria" venga spesso menzionata, la sua significatività è limitata dal fatto che riunisce insieme eventi molto diversi, quali ideazione suicida transitoria, ideazione suicida pervasiva, pianificazione del suicidio, tentativi di suicidio non fatali, suicidio compiuto.
Gli avvisi di sicurezza della FDA su questo tema hanno avuto un impatto sostanziale sui comportamenti prescrittivi. Per esempio, il numero di prescrizioni di antidepressivi convenzionali in bambini e adolescenti è diminuito notevolmente a seguito degli svariati avvisi emessi dalla FDA sul rischio di suicidio nella popolazione pediatrica. A fronte della riduzione delle prescrizioni di antidepressivi, si è però evidenziato un contemporaneo aumento dei suicidi nei pazienti più giovani in Canada, Stati Uniti e Paesi Bassi.

L'elevata frequenza di non aderenza al trattamento rende, inoltre, difficile spiegare il ruolo degli antidepressivi sulla frequenza dei suicidi a livello di popolazione.
Recentemente, la FDA ha richiesto alle aziende produttrici di svariati farmaci psicotropi e non psicotropi di raccogliere prospetticamente e validare tutte le informazioni relative alle reazioni avverse neuropsichiatriche oppure analizzare i dati esistenti in maniera retrospettiva. Queste iniziative sono state intraprese per ciascun farmaco sulla base di svariati fattori, quali l'evidenza di rischi nella classe farmacologica di appartenenza, i risultati degli studi sperimentali o un segnale di elevata frequenza di eventi psichiatrici negli studi clinici controllati. La FDA raccomanda l'utilizzo della scala di valutazione C-SSRS (Colombia Suicide Severity Rating Scale) per individuare i casi di ideazione e comportamenti suicidari in tutti i trial clinici e dell'algoritmo del C-CASA (Columbia Classification Algorithm of Suicide Assesssment) che classifica l'entità del rischio di suicidio.

Prima di trarre conclusioni definitive sul profilo di sicurezza della vareniclina, sarebbe utile raccogliere ulteriori evidenze per confermare, quantificare o smentire il potenziale di rischio ad essa correlato di sintomi neuropsichiatrici. Bisognerebbe inoltre soppesare il rischio di tossicità in rapporto al beneficio derivante dalla cessazione all'abitudine al fumo, fattore principale di morbilità prevenibile e di mortalità nei paesi occidentali.



Conflitto di interesse

L’autore ha ricevuto dei fondi per la ricerca da Stanley Medical Research Institute, National Alliance for Research on Schizofrenia and Depression e dalla Eli lilly. Fa inoltre parte di advisory board di svariate ditte farmaceutiche.

Dottoressa Paola Cutroneo

Riferimento bibliografico

McIntyre RS. Varenicline and suicidality: a new era in medication safety surveillance. Expert Opin Drug Saf. 2008; 7: 511-4.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]