



Dal mondo della Sanità

## Telitromicina: la storia e la memoria. Come è cambiato il profilo di sicurezza dal 2001 ad oggi

Lucilla Balloni, Franca Vacca, Eleonora Pavone, Roberto Banfi

Dipartimento Farmaceutico USL 11 Empoli

### Introduzione

Quando si legge un libro, la storia inizia di solito da una data o un evento ben preciso; questo ci permette poi di ricostruire l'intera vicenda in tutta la sua interezza e la sua memoria. Per ripercorrere la memoria della telitromicina, siamo partiti dalla rivista *Farmaci Essenziali*<sup>1</sup>, che nel 2002 ha dedicato una monografia a questo farmaco.

Gli autori ritengono che le esperienze cliniche condotte dimostrino una significativa efficacia della telitromicina nelle patologie respiratorie, efficacia equivalente e in qualche caso superiore a quella dei regimi terapeutici di confronto. Sembra il farmaco ideale, con la possibilità di un'unica somministrazione giornaliera e con effetti collaterali minimi, solo lievi e moderati effetti gastrointestinali come diarrea, nausea, vomito<sup>2,3</sup>. Il profilo di tollerabilità viene definito molto buono<sup>4-6</sup> con un'incidenza di effetti collaterali inferiore a quella degli altri antibiotici cioè <4%<sup>1</sup>.

In uno studio randomizzato in doppio cieco, effettuato su 404 pazienti, la telitromicina risultava tanto efficace e ben tollerata quanto alte dosi di amoxicillina, 3 g/die<sup>7</sup>. Secondo alcuni autori il profilo di sicurezza era simile a quello dei macrolidi più recenti<sup>8,9</sup>.

La telitromicina è stata approvata dall'EMA il 09/07/2001 nel trattamento delle seguenti patologie:

Nei pazienti di età superiore ai 18 anni:

- polmonite contratta in comunità, di grado lieve o moderato;
- esacerbazione acuta di bronchite cronica;
- sinusite acuta;
- tonsillite/faringite provocata da beta-streptococchi di gruppo A, come alternativa agli antibiotici beta-lattamici, quando non siano adeguati.

Nei pazienti di età compresa tra i 12 e i 18 anni:

- tonsillite/faringite provocata da beta-streptococchi di gruppo A, come alternativa agli antibiotici beta-lattamici, quando non siano adeguati.

### La sicurezza

Nonostante la letteratura ne sostenga la sicurezza, durante il 2002 vengono inserite nella Rete Ministeriale di Farmacovigilanza 36 segnalazioni di sospette reazioni avverse

correlate all'uso di telitromicina. La metà di queste segnalazioni riguarda disturbi della vista<sup>10</sup>. Questo segnale di allarme viene poi confermato dallo sviluppo del Sistema Nazionale di Farmacovigilanza, che porta in 6 anni all'inserimento di 181 segnalazioni relative a telitromicina, delle quali quasi la metà riportano visione offuscata, disturbi dell'accomodazione, diplopia, miopia, acuità visiva ridotta.

Secondo Lonks et al.<sup>11</sup> questi problemi colpiscono dallo 0,27 al 2,1% dei pazienti. Dall'analisi delle segnalazioni inserite nella Rete Ministeriale pare, invece, che il numero delle reazioni oculari sia più elevato rispetto a quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto; inoltre, la percentuale di reazioni avverse oculari rispetto ai macrolidi è nettamente maggiore<sup>10</sup>.

Le campagne di marketing per questa nuova molecola definita come "la novità di classe", continuano indisturbate, ma gli studi che vengono effettuati nel corso degli anni successivi sono basati essenzialmente sulla non inferiorità del farmaco. Da alcune analisi di studi controllati e non controllati, condotti su pazienti trattati con telitromicina per polmonite acquisita in comunità, sinusite acuta ed esacerbazione di bronchite cronica, emergono percentuali di guarigione simili agli altri farmaci di confronto (amoxicillina, claritromicina e cefuroxima)<sup>12,13</sup>.

In diverse nazioni nel 2003 si verificano i primi segnali di allarme per quanto riguarda l'esacerbazione della miastenia grave, compresa un'insufficienza respiratoria minacciante la vita<sup>14</sup>.

Il 18 aprile 2003 viene pubblicata dall'AIFA una nota informativa importante concordata con le autorità sanitarie, che richiede cautela nel somministrare telitromicina ai pazienti con miastenia.

Nel 2004 anche l'FDA approva la telitromicina, nonostante la documentazione fosse poco attendibile rispetto a efficacia e tollerabilità.

Alla fine del 2005 la promozione del prodotto presso i medici della nostra ASL suggerisce l'impiego della telitromicina nella profilassi chirurgica in otorinolaringoiatria (ORL), per la capacità del farmaco di raggiungere elevate concentrazioni nel naso, laringe, faringe e seni paranasali, tanto che i medici richiedono l'inserimento del farmaco nel prontuario interno.

Dopo una valutazione della letteratura, si evidenzia che l'impiego in ORL non è raccomandabile, sia perché

i dati provenivano da due studi condotti su 51 pazienti, in cui si dosava la concentrazione tissutale del farmaco con l'HPLC, senza valutarne l'efficacia clinica, sia per la mancanza dell'indicazione "profilassi chirurgica" in scheda tecnica. Alla luce di questa valutazione il farmaco non è stato inserito nel nostro prontuario.

Nei primi mesi del 2006 vengono riportati tre casi di tossicità epatica legata all'uso di telitromicina. Nei tre pazienti, che non facevano uso di altri farmaci, si è verificata epatotossicità severa, che ha condotto in un caso alla morte, nel secondo caso al trapianto di fegato (questi due pazienti facevano anche uso di alcol), mentre il terzo caso si è fortunatamente concluso con la guarigione<sup>15</sup>. Nel giugno dello stesso anno la FDA pubblica nuove informazioni di sicurezza relative al farmaco telitromicina avvisando medici e pazienti di rari ma potenzialmente seri rischi per la salute e raccomanda di porre attenzione a tutti i sintomi che possono essere un segnale di iniziale danno epatico<sup>16</sup>.

Nel marzo del 2007 l'EMA effettua, tramite il CHMP (comitato scientifico per i prodotti medicinali per uso umano) una revisione del profilo di sicurezza del farmaco. Nell'ambito di tale revisione sono stati effettuati diversi aggiornamenti delle informazioni del prodotto inerenti le controindicazioni e le avvertenze.

L'AIFA il 4 aprile 2007 diffonde una nota informativa importante, concordata con l'EMA, nella quale si afferma che l'utilizzo della telitromicina si associa a un più elevato rischio di effetti indesiderati che comprendono il peggioramento della miastenia grave, la perdita transitoria della coscienza e disturbi visivi momentanei, raramente danni epatici. Viene modificato il foglietto illustrativo, con l'inserimento degli effetti indesiderati sopra menzionati, la miastenia grave viene spostata dal paragrafo "avvertenze speciali e precauzione d'impiego" al paragrafo "controindicazioni". Nel paragrafo "posologia e modalità di somministrazione" si raccomanda di assumere la telitromicina la sera, prima di coricarsi, a causa dei disturbi visivi e perdita di coscienza, pericolose durante la guida e l'utilizzo di macchinari.

Sono state, inoltre, limitate le indicazioni terapeutiche autorizzate, le quali tengono conto delle linee-guida ufficiali sull'impiego appropriato degli antibatterici e, soprattutto, della prevalenza locale di resistenza. Le nuove indicazioni sono le seguenti:

Nei pazienti di età superiore ai 18 anni:

- polmonite contratta in comunità, di grado lieve o moderato, trattamento di infezioni causate da ceppi con resistenza nota o sospetta ai beta-lattamici e/o ai macrolidi (in base all'anamnesi del paziente o ai dati di resistenza nazionali e/o locali), compresi nello spettro antibatterico della telitromicina;
- esacerbazione acuta di bronchite cronica;
- sinusite acuta.

Nei pazienti di età compresa tra i 12 e i 18 anni:

- tonsillite/faringite provocata da *Streptococcus pyogenes*, come alternativa agli antibiotici beta-lattamici, quando non siano adeguati in stati/regioni con prevalenza significativa di *S.pyogenes* con resistenza ai macrolidi mediata da ermTR o mefA.

## La cronaca (nera?)

Sempre ad aprile 2007 scoppia il caso che ha interessato la registrazione e la commercializzazione della telitromicina negli USA e che è stata oggetto di cronache e commenti<sup>17-19</sup>. Da questa vicenda emergono gravi inadempienze e irregolarità da parte della FDA nel corso dell'approvazione del farmaco che sembra basata su dati inadeguati a documentarne l'efficacia; si ipotizza che questi dati fossero conosciuti dall'FDA, ma che per qualche motivo, fossero stati nascosti per diverso tempo. Insomma, una brutta storia, forse di corruzione, ma senz'altro di "ignoranza" e conflitti di interessi, e che ci fa riflettere sull'autonomia decisionale, la correttezza metodologica, l'onestà e gli interessi delle autorità regolatorie, dell'industria, ma anche dei medici coinvolti negli studi clinici. A questo proposito il St. Petersburg Times, quotidiano di Tampa in Florida, esce con un articolo dal titolo "Drug's chilling path to market. How broken FDA a cold antibiotic despite a wide trail of alarms"<sup>20</sup>. Nell'articolo si cita il caso della dott.ssa Campbell, che ha partecipato a una sperimentazione clinica sulla telitromicina arruolando circa 400 pazienti; per questi casi ha ricevuto un compenso di \$ 400 per paziente. Poi è stato scoperto che la maggior parte dei suoi pazienti erano parenti e amici e che i documenti dell'arruolamento erano stati in gran parte contraffatti. La dott.ssa Campbell è stata riconosciuta colpevole e condannata al carcere, più \$ 925.000 di risarcimento, e vogliamo sperare che fosse un caso isolato.

Dopo tutti i problemi e retroscena che hanno caratterizzato questa vicenda, Il Sole 24 ORE Sanità del 10-16 luglio 2007<sup>21</sup>, riporta la notizia che l'EMA e la FDA siglano un accordo per agevolare la cooperazione per avere più omogeneità tra le regole. Con tale accordo le due agenzie collaboreranno strettamente su due fronti caldi della farmaceutica, scambiandosi informazioni sulle reciproche normative e la sicurezza dei medicinali in commercio, con lo scopo di "proteggere la salute pubblica, ridurre i costi e gli ostacoli burocratici per l'immissione in commercio in modo da garantire ai pazienti il più presto possibile i medicinali innovativi". Insomma, sembra che sia una grande innovazione, ma la sicurezza del paziente che fine farà? L'esperienza ci mostra che per documentarla con certezza sono necessari tempi lunghi, talvolta troppo lunghi tanto da essere prevaricati da altri interessi, sia politici che industriali<sup>22-24</sup>.

Il caso della telitromicina ci ha fatto capire che, di fronte a un'innovazione terapeutica, non bisogna farsi trascinare dal fascino della novità, ma bisognerebbe mettere sempre in discussione l'efficacia e la sicurezza, se non sufficientemente dimostrate.

Il sistema di farmacovigilanza, con le segnalazioni spontanee, ha avuto sicuramente un ruolo importante nel percorso di revisione del profilo di sicurezza della telitromicina, e dovrebbe essere considerato non una disciplina aggiuntiva, ma una parte integrante e indispensabile del nostro lavoro. In questo panorama di "accelerazione" sarà sempre più importante il ruolo professionale del

Farmacista, di un professionista che abbia anche la memoria storica delle vicende. Può essere un esercizio di “saper leggere”, e “saper leggere” i vecchi articoli sarà sempre più utile per capire le complesse dinamiche (sociali, politiche, economiche) che muovono il mondo dei farmaci.

## Bibliografia

1. Bassetti M, Cruciani M, Bassetti D. Telitromicina un nuovo chetolide per le infezioni respiratorie. *Farmaci essenziali*. Anno II n. 4/2002 Mediprint.
2. Bearden DT, Neuhauser MM, Garey KW. Telithromycin: an oral ketolide for respiratory infections. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1204-22.
3. Van Rensburg DJ, Matthews PA, Leroy B. Efficacy and safety of telithromycin in community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 397-400.
4. Perret C, Lenfant B, Weinling E, et al. Pharmacokinetics and absolute oral bioavailability of an 800-mg oral dose of telithromycin in healthy young and elderly volunteers. *Chemotherapy* 2002; 48: 217-23.
5. Aubier M, Aldons PM, Leak A, et al. Telithromycin is as effective as amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 2002; 96: 862-71.
6. Roos K, Brunswig-Pitschner C, Kostrica R, et al. Efficacy and tolerability of once-daily therapy with telithromycin for 5 or 10 days for the treatment of acute maxillary sinusitis. *Chemotherapy* 2002; 48: 100-8.
7. Hagberg L, Torres A, van Rensburg D, Leroy B, Rangaraju M, Ruuth E. Efficacy and tolerability of once-daily telithromycin compared with high-dose amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia. *Infection* 2002; 30: 378-86.
8. Zhanel GG, Hoban DJ. Ketolides in the treatment of respiratory infections. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 277-97.
9. Zhong P, Shortridge V. The emerging new generation of antibiotic: ketolides. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2001; 1: 125-31.
10. Focus maggio 2002 anno X n.30.
11. Lonks JR, Goldmann DA. Telithromycin: a ketolide antibiotic for treatment of respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1657-64.
12. Fogarty CM, Kohno S, Buchanan P, Aubier M, Baz M. Community-acquired respiratory tract infections caused by resistant pneumococci: clinical and bacteriological efficacy of the ketolide telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 947-55.
13. Carbon C. A pooled analysis of telithromycin in the treatment of community-acquired respiratory tract infections in adults. *Infection* 2003; 31: 308-17.
14. Nieman RB, Sharma K, Edelberg H, Caffè SE. Telithromycin and myasthenia gravis. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1579.
15. Clay KD, Hanson JS, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum PP 3rd, Banks PM. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann Intern Med* 2006; 144: 415-20.
16. FDA News June 29, 2006.
17. Soreth J, Cox E, Kweder S, Jenkins J, Galson S. Ketek: the FDA perspective. *N Engl J Med* 2007; 356: 1601.
18. Del Favero Albano. La vicenda del Ketek. *Informazioni sui Farmaci*, 2007, 2.
19. Peronato G. KETEK: Strana storia di un macrolide palindromo. [www.nograziepagio.it/Ketek%20palindromo.pdf](http://www.nograziepagio.it/Ketek%20palindromo.pdf).
20. Drug's chilling path to market. How a broken FDA a cold antibiotic despite a wide trail of alarms. *St. Petersburg Times*. May 9, 2007. [http://sptimes.com/2007/05/27/Business/Drug\\_s\\_chilling\\_path.shtml](http://sptimes.com/2007/05/27/Business/Drug_s_chilling_path.shtml).
21. Mar B. Farmaci UE, patto con gli USA. *Il Sole 24 ORE Sanità* 10-16 luglio 2007, anno X n. 27, 14.
22. Senators WHO received money from drug industry to water down drug safety bill. May 9, 2007. <http://www.cooperativeresearch.org/context.jsp?item=SenatorsWaterDownDrugSafetyBill>
23. Senators who weakened drug bill got millions from industry. *USA today* May 10, 2007. [http://www.usatoday.com/news/Washington/2007-05-10-senators-drug-bill\\_N.htm](http://www.usatoday.com/news/Washington/2007-05-10-senators-drug-bill_N.htm)
24. “NO” to drug money. *The Boston Globe* May 7, 2007. [http://boston.com/newsglobe/health\\_science/articles/2007/05/07/no\\_to\\_drug\\_money/](http://boston.com/newsglobe/health_science/articles/2007/05/07/no_to_drug_money/)