



## *I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2010*

*Data di pubblicazione:  
Luglio 2011*

### **Rosuvastatina e Ginecomastia**

#### **Introduzione**

La ginecomastia è una condizione clinica caratterizzata dalla comparsa di ipertrofia mammaria benigna in soggetti di sesso maschile. È un fenomeno generalmente bilaterale e transitorio che interessa in maniera simmetrica l'area sottostante l'areola mammaria. Nel processo fisiopatologico è spesso coinvolto uno squilibrio tra estrogeni e androgeni circolanti. Sebbene l'eziologia sia varia, 1/5 dei casi riportati è di natura iatrogena e riguarda farmaci di uso comune quali alcuni antiipertensivi, antiistaminici, antipsicotici e farmaci che agiscono sui livelli di ormoni sessuali<sup>1</sup>.

#### **I dati della segnalazione**

Dall'analisi della banca dati della segnalazione italiana al 31/12/2010, sono emersi 4 casi di ginecomastia in pazienti di età compresa tra i 51 e i 68 anni in trattamento con rosuvastatina. La reazione avversa, classificata come "non grave" in tutti i casi, si è manifestata con un tempo di latenza compreso tra 2 e 5 mesi dall'inizio della terapia (in un caso non è stato possibile stabilire con certezza il tempo di latenza) ed è migliorata (2 casi) o scomparsa (1 caso) alla sospensione del farmaco, mentre solo in un caso il paziente risultava "non ancora guarito" al momento della segnalazione.

In una segnalazione la rosuvastatina era l'unico farmaco assunto, mentre in due casi i pazienti assumevano altri farmaci per i quali la ginecomastia è un effetto avverso noto (amlodipina, riportata come farmaco sospetto in un caso, e atenololo, riportato come concomitante nell'altro) e nel primo caso segnalato la statina veniva assunta contemporaneamente ad un integratore alimentare a base di papaya fermentata.

#### **Altre fonti di informazioni**

La ginecomastia è prevista nelle schede tecniche dell'atorvastatina, dove viene riportata come reazione avversa rara, e della lovastatina, dove viene descritta tra gli "effetti indesiderati che sono stati segnalati per i farmaci appartenenti a questa classe (statine) e non necessariamente associati con la terapia a base di lovastatina", mentre non è

presente nelle schede tecniche delle restanti statine. Nella banca dati Micromedex®, la ginecomastia non risulta tra gli effetti avversi di nessuna statina. Al contrario, in letteratura sono presenti 4 *case-report* di ginecomastia da statine: in due la reazione è comparsa a seguito dello switch terapeutico da simvastatina ad atorvastatina<sup>2</sup> e da atorvastatina a rosuvastatina<sup>3</sup> (uno di questi, insorto nel 2008, è presente nella banca dati della segnalazione italiana) mentre nei due restanti casi le molecole sospette erano la pravastatina<sup>4</sup> ed ancora la rosuvastatina<sup>5</sup>.

Dal confronto dei *case-report* descritti in letteratura con quelli presenti nella banca dati della segnalazione italiana, emergono alcuni elementi di somiglianza, tra cui la comparsa dell'ADR entro i primi 6 mesi di terapia e la risposta positiva al *dechallenge*.

Gli autori dei *case-report* riguardanti la rosuvastatina individuano come possibili fattori predisponenti l'obesità, l'età avanzata, una dose di partenza troppo elevata o lo switch terapeutico verso una statina più potente. Quest'ultima ipotesi rende interessante un'ulteriore segnalazione presente nella banca dati della segnalazione italiana dove la ginecomastia è comparsa dopo 6 mesi dal passaggio dalla atorvastatina alla rosuvastatina, sebbene quest'ultima sia riportata tra i farmaci concomitanti.

### **Perché accade**

L'insorgenza di ginecomastia in corso di terapia con statine sembra essere dovuta all'inibizione della steroidogenesi, causata a sua volta dall'inibizione della sintesi del colesterolo, che determinerebbe un aumentato rapporto estradiolo/testosterone. La capacità di influenzare la steroidogenesi sembra essere direttamente correlata alla potenza del principio attivo nell'inibire la sintesi di colesterolo: le evidenze mostrano come la rosuvastatina sia la statina più potente e quindi in grado di determinare una maggiore inibizione della steroidogenesi.

### **Commento**

L'analisi della letteratura e delle segnalazioni presenti nella banca dati della segnalazione italiana rende plausibile l'ipotesi di una relazione causale tra l'assunzione di rosuvastatina e ginecomastia, una reazione comunque rara, data la scarsità di casi documentati a fronte di un consumo elevato di statine, e reversibile con l'interruzione del trattamento. Dal Rapporto Osmed 2009, le statine risultano essere la classe di farmaci al primo posto per spesa a carico del SSN; in particolare, la rosuvastatina risulta la terza statina come numero di DDD consumate dopo atorvastatina e simvastatina, con 11,9 DDD/1000 abitanti/die e un trend dei consumi in crescita rispetto all'anno precedente (>18%).

### **Come comportarsi**

Qualora si manifesti ginecomastia in pazienti in trattamento con statine, in particolare con rosuvastatina, è opportuno che i medici considerino la possibilità di:

- sospendere la somministrazione del farmaco;
- effettuare esami di laboratorio, quali l'indice di androgeni liberi, al fine di escludere un pre-esistente ipogonadismo smascherato dalle statine.

Inoltre, è necessaria una stretta aderenza agli RCP dei prodotti contenenti statine, dove si raccomanda di non iniziare la terapia con dosaggi elevati.

### **Per saperne di più**

1. Devalia HL, Layer G.T. Current concepts in Gynaecomastia. *Surgeon* 2009; 7; 2: 114-19

2. Hammons KB et al. Gynecomastia associated with atorvastatin therapy. *Pharmacotherapy* 2006; 26(8):1165-8
3. Oteri A et al. Gynecomastia possibly induced by Rosuvastatin. *Pharmacotherapy* 2008; 28(4):549-51
4. Aerts J et al. Gynecomastia due to Pravastatin. *La presse Médicale* 1999; 28 (15):787
5. Picolos MK et al. Rosuvastatin - induced gynaecomastia. *Clinical Endocrinology* 2010; 73:421-24
6. Shepherd J et al. Guidelines for lowering lipids to reduce coronary artery disease risk: a comparison of rosuvastatin with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin for achieving lipid-lowering goals. *Am. J. Cardiol.* 2003, 91 (5A): discussion 17C–19C