

SOMMARIO

- ▶ UN CASO DI TIROIDITE DI HASHIMOTO DA HUMIRA®(ADALIMUMAB)..... 3
- ▶ EFFETTO DELLA VITAMINA E E DELLA MEMANTINA SUL DECLINO FUNZIONALE NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER: RISULTATI DI UNO STUDIO CLINICO RANDOMIZZATO....5
- ▶ LA FINE DEL DOPPIO BLOCCO DEL SISTEMA RAS? ..... 8
- ▶ ANALISI DEL SEGNALE ..... 10
- ▶ INCENTIVIAMO ALLA SEGNALEZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE ! ..... 12
- ▶ ANDAMENTO DELLA SEGNALEZIONE IN REGIONE CAMPANIA..... 13

○ MARZO | ○ 2014

# RAF News

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE SULLA SICUREZZA DEI FARMACI

AD OPERA DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA E FARMACOEPIDEMIOLOGIA DELLA REGIONE CAMPANIA

## Un magazine di Farmacovigilanza

Il cambiamento è la legge della vita, dichiara J.F Kennedy. Anche il RAF News ha deciso, nel vento di cambiamento, di rinnovare la propria testata. Lo scopo è di renderla più friendly per il lettore. Negli ultimi anni il RAF News ha fatto passi da gigante sia sul suo contenuto, di impatto scientifico, che in termini di innovazione.

Il giornale continuerà con una frequenza di pubblicazione semestrale e continuerà a trattare in modo approfondito argomenti di particolare attualità e interesse relativi alla sicurezza del farmaco. La versione di questo report è on line già disponibile sul sito [www.farmacovigilanza.unina2.it](http://www.farmacovigilanza.unina2.it)



AD OPERA DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA E FARMACOEPIDEMIOLOGIA DELLA REGIONE CAMPANIA

### Un magazine di Farmacovigilanza

Il cambiamento è la legge della vita, dichiara J.F Kennedy. Anche il RAF News ha deciso, nel vento di cambiamento, di rinnovare la propria testata. Lo scopo è di renderla più friendly ed accattivante per il lettore. Negli ultimi anni il RAF News ha fatto passi da gigante sia sul suo contenuto, di alto impatto scientifico, che in termini di innovazione.

Il giornale continuerà con una frequenza di pubblicazione semestrale e tratterà in modo approfondito argomenti di particolare attualità e interesse relativi alla sicurezza del farmaco per un pubblico specializzato. La versione di questo report e le successive saranno pubblicate solo in formato digitale e sono in linea già disponibili sul sito [www.farmacovigilanza.unina2.it](http://www.farmacovigilanza.unina2.it)

### PILLOLE DI CONOSCENZA



Il rapporto rischio-beneficio di Kogenate Bayer® e Helixate NexGen® è stato rivalutato dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), nel dicembre del 2013, dopo aver esaminato i dati scientifici e clinici. Il PRAC ha dichiarato che Kogenate Bayer® e Helixate NexGen® non sono associati ad un maggiore rischio di sviluppare anticorpi contro il fattore VIII rispetto ad altri farmaci; il principio attivo di tali farmaci è una forma ricombinante del fattore VIII di seconda generazione. Il fattore VIII lega il fattore di von Willebrand (FvW) formando un complesso che agisce come cofattore del fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato, che converte la protrombina in trombina che a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina, consentendo la formazione del coagulo.

## PILLOLE DI CONOSCENZA

### (Rivalutazione del rapporto rischio/beneficio dei farmaci Kogenate Bayer® e Helixate NexGen®)

Il rapporto rischio-beneficio di Kogenate Bayer® e Helixate NexGen® è stato rivalutato dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), nel dicembre del 2013, dopo aver esaminato i dati scientifici e clinici. Il PRAC ha dichiarato che Kogenate Bayer® e Helixate NexGen® non sono associati ad un maggiore rischio di sviluppare anticorpi contro il fattore VIII rispetto ad altri farmaci; il principio attivo di tali farmaci è una forma ricombinante del fattore VIII di seconda generazione. Il fattore VIII lega il fattore di von Willebrand (FvW) formando un complesso che agisce come cofattore del fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato, che converte la protrombina in trombina che a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina, consentendo la formazione del coagulo.



# Staff

## Direttore scientifico

Francesco Rossi

## Responsabili del Comitato di Redazione

Annalisa Capuano, Barbara Rinaldi

## Comitato di Redazione

Rossella Annibale, Fabiana Auricchio, Francesca Futura Bernardi, Angela Colomba Bonagura, Rosina Cenami, Ilaria Favicchia, Carmen Ferrajolo, Leopoldo Ferrante, Francesco Fiorentino, Ranieri Formica, Benedetta Ianniello, Letizia Limone, Alessandra Maccariello, Annamaria Mascolo, Elisabetta Parretta, Ilaria Perone, Irene Putaturo, Concetta Rafaniello, Francesco Russo, Cristina Scavone, Maurizio Sessa, Liberata Sportiello, Maria Giuseppa Sullo, Stefania Ziccardi.

## Comitato scientifico e Referenti di Farmacovigilanza del Policlinico

Fortunato Ciardiello, Gaetano Cotticelli, Ida D'Angiò, Antonio D'Aponte, Fabio Decimo, Mario De Cristofaro, Olimpia Di Bella, Daniela Di Pinto, Michele Fabrazzo, Landino Fei, Giuseppe Ferraro, Francesco Fiorentino, Dario Iafusco, Francesco Iovino, Angela Lamanna, Ada Lo Schiavo, Nicola Lovero, Giovanni La Montagna, Giacomo Lus, Alfonso Marra, Floriana Morgillo, Armida Mucci, Alma Olivieri, Maria Beatrice Passavanti, Angelo Pezzullo, Cesare Polito, Dante Ronca, Francesca Rossi, Roberto Ruggiero, Michele Russo, Pina Elvira Russo, Caterina Sagnelli, Lucio Santarpià, Rossella Santoro, Antonio Sinisi, Armando Tirelli, Rosella Tirri.

## PILLOLE DI CONOSCENZA

### (Informazioni sulla sicurezza dei contraccettivi orali combinati)

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC) ha rivalutato il profilo rischio-beneficio di tutti i contraccettivi orali combinati (COC), inerentemente al rischio di sviluppare eventi tromboembolici venosi. Dall'analisi è emerso che non vi è alcun aumento di tale rischio e quindi i benefici della terapia continuano a superare i rischi. Un contraccettivo ormonale combinato è un farmaco costituito da due ormoni: uno di tipo progestinico e l'altro di tipo estrogenico. L'ormone progestinico previene l'ovulazione, inibendo mediante meccanismo a feedback negativo il rilascio dell'ormone luteinizzante (LH). Invece, l'ormone estrogenico, sempre mediante un meccanismo a feedback negativo, inibisce il rilascio dell'ormone follicolo stimolante (FSH) e sopprime lo sviluppo del follicolo ovarico. Inoltre, nel loro insieme, i due ormoni, alterano l'endometrio ostacolando l'impianto dell'ovulo e possono interferire con le contrazioni muscolari della cervice, dell'utero e delle tube di Falloppio.



# Case Report

## Un Caso di Tiroidite di Hashimoto da Humira® (Adalimumab)

A cura del Dott. Maurizio Sessa e della Dott.ssa Pina Sullo

**Si riporta un caso di riattivazione di tiroidite di Hashimoto occorso durante il trattamento con Adalimumab in un paziente affetto da spondiloartrite indifferenziata seguito con periodici follow-up presso l'Unità Operativa di Reumatologia dell'A.O.U Seconda Università degli Studi di Napoli.**

### Introduzione

Adalimumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega selettivamente al TNF- $\alpha$  bloccandone l'interazione con i propri recettori di membrana, p55 e p75, con conseguente effetto inibitorio sulla risposta immune. L'efficacia e la tollerabilità di adalimumab è stata valutata in numerosi studi clinici (1,2) da cui è emerso che le reazioni avverse più frequentemente riscontrate, durante il trattamento, sono state le infezioni batteriche e virali (quali rinofaringiti, infezione delle alte vie respiratorie e sinusite), le reazioni cutanee nel sito di somministrazione (eritema, prurito, emorragia, dolore o tumefazione), la cefalea e il dolore muscolo-scheletrico. Raramente, sono stati riportati casi di infezioni fatali (inclusi casi di sepsi, infezioni opportunistiche e TB), riattivazione dell'infezione da HBV e vari tipi di tumori maligni (inclusi casi di leucemia, linfomi e linfoma epato-splenico a cellule T-HSTCL), oltre a gravi reazioni ematologiche (i.e., pancitopenia, anemia aplastica), neurologiche (i.e., demielinizzazione centrale e periferica), autoimmuni (i.e., manifestazioni lupus-like, lupus eritematoso sistemico) e sindrome di Stevens-Johnson.

In questo report descriviamo il caso clinico di un paziente affetto da spondiloartrite indifferenziata, che ha sviluppato una tiroidite di Hashimoto dopo 33 mesi di trattamento con Humira®(adalimumab). A nostra conoscenza tale evento rappresenta la prima descrizione di un tale evento in corso di trattamento con adalimumab.

### Caso clinico

Un uomo di anni 40 è stato visitato nel 2009 presso l'ambulatorio dell'Unità Operativa di Reumatologia dell'A.O.U Seconda Università degli Studi di Napoli per artrite al ginocchio destro insorta da circa 1 mese. All'esame clinico il paziente presentava in tale sede dolore al movimento e alla pressione, manovra del ballottamento della rotula positivo come da versamento articolare. Fu, pertanto, sottoposto ad artrocentesi evacuativa e trattato con FANS, con risoluzione della sintomatologia dopo pochi giorni. Dopo circa un mese, per una nuova recidiva, fu eseguito un work up diagnostico che includeva oltre ad esami biochimici routinari, una biopsia della sinovia che mise in evidenza ipertrofia sinoviale ed infiltrati

infiammatori. Fu introdotto, pertanto, un trattamento con metotressato alla dose di 7,5-15 mg a settimana con supplementazione di acido folico, che il paziente ha continuato fino a settembre 2010 con discreta efficacia e buona tollerabilità. Nel novembre dello stesso anno, per l'estensione della sintomatologia dolorosa al rachide lombosacrale e al bacino, associata ad aumento degli indici aspecifici di flogosi (VES, PCR), fu posta diagnosi di spondiloartrite indifferenziata. Per un migliore controllo della sintomatologia fu associato Humira®(adalimumab) 40 mg s.c. ogni 15 giorni. Il trattamento è stato continuato fino a novembre 2012 ottenendo buoni risultati. Successivamente, per una riacutizzazione dell'impegno articolare periferico, il metotressato fu sostituito con la sulfasalazina al dosaggio di 1000 mg /die, sospesa nel settembre 2013 per l'insorgenza di diarrea. In questa occasione, le indagini di laboratorio eseguite mostravano una normale funzionalità epatica, renale e crasi ematica mentre vi era un aumento del TSH ( 6,57 mU/L ) e la comparsa di positività degli anticorpi anti-TPO. L'aumento del TSH e la positività agli anti-TPO suggerivano la diagnosi di Tiroidite di Hashimoto. Il paziente è attualmente in terapia con levotiroxina che ha consentito il recupero della funzionalità tiroidea. Il trattamento con adalimumab non è stato interrotto per un rapporto rischio/beneficio favorevole. Discussione

In questo report abbiamo descritto un caso di tiroidite di Hashimoto osservato nel corso del trattamento con adalimumab in un paziente con una spondiloartrite indifferenziata, che rientra nell'ambito di un gruppo eterogeneo di malattie reumatiche autoimmuni, caratterizzate da coinvolgimento assiale (colonna vertebrale e articolazioni sacro-iliache), artrite periferica, entesite, associate in alcuni casi a psoriasi, malattie infiammatorie intestinali, infezioni urogenitali e uveiti [3,4].

Questo caso rappresenta l'unica segnalazione di tiroidite autoimmune in corso di trattamento con adalimumab, così come risulta dal database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA)[5,6]. La correlazione dell'evento con il trattamento potrebbe essere considerata possibile, ma è di difficile interpretazione. Infatti, diversi AA hanno riportato associazioni tra malattie reumatiche e alterazioni tiroidee autoimmuni [7]. Per quanto concerne in particolare le spondiloartriti, i pochi dati disponibili in letteratura hanno mostrato una maggiore frequenza di tiroidite di Hashimoto nella popolazione studiata e in particolare in pazienti con durata di malattia elevata e malattia attiva [7]. Alcuni AA hanno più recentemente confermato nella spondilite anchilosante una frequenza significativamente più elevata di malattia autoimmune tiroidea rispetto a quella

## PILLOLE DI CONOSCENZA

### (Restrizione d'uso dei Beta-2 agonisti per indicazioni ostetriche)

In data 06/09/2013, l'AIFA ha emanato un comunicato che raccomanda la restrizione d'uso delle forme orali o suppositorie di  $\beta$ -agonisti a breve durata d'azione per indicazioni ostetriche (blocco del parto pretermine, delle contrazioni eccessive del parto, ecc.) a seguito dell'aumentato rischio cardiovascolare. I  $\beta_2$  agonisti inibiscono la contrazione della muscolatura liscia del miometrio mediante attivazione dei recettori  $\beta_2$  (Gs).



rilevata in soggetti sani [8]. Interessanti sono, inoltre, alcuni risultati ottenuti in pazienti spondilitici in trattamento con anti TNF alfa, nei quali è stato rilevato un minor numero di casi e livelli significativamente più bassi di anticorpi anti TPO rispetto a quelli in terapia con sulfasalazina e/o FANS [9]. Questi dati suggeriscono che le citochine infiammatorie come il TNF alfa hanno un ruolo patogenetico nella patologia tiroidea. Sulla base di queste evidenze rimane speculativo considerare un nesso di causalità tra tiroidite di Hashimoto e uso di adalimumab.

## Bibliografia

- [1] Piaserico S, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, Maccarone M, Picardo M, Peserico A, Naldi L; Psocare Study Group. Efficacy of switching between tumor necrosis factor-alfa inhibitors in psoriasis: Results from the Italian Psocare Registry. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Dec 16.
- [2] Nijsten T, Wakkee M. Psocare: Italy shows the way in postmarketing studies. *Dermatology*. 2008;217:362-4.
- [3] Reveille JD, Arnett FC. "Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management." *Am J Med* 2005;118: 592-603.
- [4] Rudwaleit, M., et al. "The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general." *Ann Rheum Dis* 2001; 70: 25-31.
- [5] Riassunto delle caratteristiche del prodotto - Humira® INN
- [6] Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA). Dati riservati.
- [7] Peluso R, Lupoli GA, Del Puente A, Iervolino S, Bruner V, Lupoli R, et al. "Prevalence of thyroid autoimmunity in patients with spondyloarthropathies." *J Rheumatol* 2011; 38.7: 1371-7.
- [8] Emmungil H, Erdogan M, Kalfa M, Karabulut G, Kocanaogullari H, Inal V, et al. Autoimmune thyroid disease in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2014.
- [9]. Tarhan F, Oruk G, Niflioglu O, Ozer S. "Thyroid involvement in ankylosing spondylitis and relationship of thyroid dysfunction with anti-TNF  $\alpha$  treatment." *Rheumatol Int* 2013: 1-5.

---

## PILLOLE DI CONOSCENZA

### (Cautela nella prescrizione di pixantrone)



LAIFA raccomanda particolare attenzione nella prescrizione e nella dispensazione del farmaco Pixuvri® (pixantrone), al fine di evitare errori nel dosaggio, poiché la dose del farmaco raccomandata nel Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP) è diversa da quella riportata in alcuni studi, che fanno riferimento alla dose di pixantrone dimaleato che è di gran lunga più elevata. Il pixantrone è un aza-antracenedione citotossico che, a differenza delle antracicline (doxorubicina) e degli antracenedioni (mitoxantrone) autorizzati, è un debole inibitore della topoisomerasi II. Inoltre, è in grado di alchilare direttamente il DNA, con la conseguente formazione di addotti e rotture nel doppio filamento.

# Dalla letteratura...

## Effetto della vitamina E e della memantina sul declino funzionale nella malattia di Alzheimer: risultati di uno studio clinico randomizzato.

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'alfa tocoferolo (vitamina E), vitamina liposolubile con attività antiossidante, e la memantina, un antagonista del recettore NMDA, sono risultati trattamenti efficaci in pazienti con malattia di Alzheimer (Alzheimer disease – AD) di grado moderato-grave; tuttavia, tali evidenze sono state evidenziate attraverso studi clinici di durata non superiore a 6 mesi ed, inoltre, non vi sono dati sufficienti a conferma dell'efficacia di entrambi i trattamenti quando, però, utilizzati in soggetti con AD di grado lieve-moderato.

Al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza della vitamina E e della memantina (Namenda) sul rallentamento del declino funzionale mentale dell'AD da lieve a moderata, in pazienti trattati con inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE-I), il Dipartimento "Veterans Affairs (VA) Cooperative Studies Program (CPS)" ha disegnato lo studio clinico randomizzato The Trial of Vitamin E and Memantine in Alzheimer's Disease (TEAM-AD), in doppio cieco, controllato con placebo a gruppi paralleli.

Lo studio in questione ha valutato l'efficacia della vitamina E 2000 UI/die e della memantina 20 mg/die nel ritardare la progressione del declino funzionale in pazienti già in trattamento con AChE-I. Il trattamento è durato dai 6 mesi ai 4 anni. Lo studio è stato approvato dai comitati etici di ogni struttura partecipante nonché da una commissione indipendente preposta al monitoraggio della conduzione, l'efficacia e la sicurezza dello studio.

Da agosto 2007 a marzo 2012 sono stati selezionati, da 14 centri del Veterans Affairs, tutti i pazienti, in trattamento con AChE-I, affetti da AD lieve o moderata, con un valore del Mini Mental State Examination\* (MMSE) compreso tra 12 e 24.

I pazienti selezionati sono stati randomizzati in 4 gruppi di trattamento: vitamina E; memantina; vitamina E + memantina; placebo. La vitamina E (o il matching placebo), nella forma di alfa-tocoferolo acetato (ovvero vitamina E sintetica) in capsule di gelatina rigida, è stata somministrata al dosaggio di 1000 UI due volte al giorno. La memantina (o il matching placebo) è stata somministrata al dosaggio di 10 mg due volte al giorno; il dosaggio è stato ridotto a 5 mg due volte al giorno nel caso in cui i valori della clearance di creatinina, all'inizio dello studio o al follow-up, fossero risultati < 30 mL/min.

L'esito primario dello studio è stato la valutazione del punteggio della scala Alzheimer's Disease Cooperative Study/ Activities of Daily Living (ADCS-ADL) Inventory, utilizzata per misurare le abilità funzionali nelle normali attività quotidiane in pazienti con Alzheimer e demenza. Il punteggio di tale scala è compreso tra 0 (ridotta abilità funzionale) e 78 (elevata abilità funzionale). Sebbene

non vi sia un consenso unanime circa quale sia la minima differenza clinicamente significativa nel punteggio di tale scala, alcuni clinici, pazienti e caregiver considererebbero la differenza di 2 punti come significativa poiché essa rappresenterebbe una differente abilità nel compiere alcune attività, quali vestirsi o provvedere all'igiene personale in maniera autonoma. Tale scala è stata utilizzata come misura dell'esito primario per diverse ragioni: risulta sensibile a livelli multipli di abilità funzionali della AD; presenta rilevanza clinica notevole, risultando più significativa della misura dell'attività cognitiva; con tale scala, inoltre, è più semplice per il caregiver valutare, nel paziente con AD, l'impossibilità di svolgere le attività quotidiane, piuttosto che la perdita di attività cognitiva; il risultato in forma di punteggio, ottenuto rispondendo a specifiche domande, è attendibile; infine, il questionario può essere somministrato al caregiver anche telefonicamente. L'esito secondario dello studio è stato la valutazione delle seguenti scale: MMSE; Alzheimer Disease Assessment Scale Cognitive Subscale (ADAS-cog)\*\*; Neuropsychiatric Inventory a 12 item\*\*\*; Caregiver Activity Survey (CAS)\*\*\*\*; Dependence Scale\*\*\*\*\*.

Lo studio, inoltre, ha valutato la tollerabilità degli interventi mediante il monitoraggio di eventi avversi gravi e non; questi ultimi sono stati classificati in accordo al dizionario terminologico medico Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). In corrispondenza di ciascuna visita di controllo, è stato chiesto ai pazienti e/o ai caregiver di riportare eventuali reazioni avverse, in particolar modo eventuali cadute, sincope e insufficienza cardiaca congestizia, risultate associate al trattamento con elevati dosaggi di vitamina E da studi clinici precedenti. Alle visite annuali sono stati effettuati gli esami fisici e i dosaggi plasmatici di vitamina E e memantina; sono state, altresì, valutate le terapie farmacologiche concomitanti. Concentrazioni plasmatiche di vitamina E  $\geq 1,3$  volte rispetto al basale e di memantina  $\geq 6$   $\mu\text{g}/\text{dL}$  sono stati considerati quali valori indicativi di aderenza al trattamento. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visite semestrali per un periodo compreso tra 6 mesi e 4 anni.

All'inizio dello studio è stata selezionata una popolazione di 840 soggetti per poter identificare, con una potenza del 90%, una differenza media di 4 punti sulla scala ADCS-ADL Inventory tra ciascun farmaco somministrato da solo vs placebo con un follow-up medio di 2,5 anni, assumendo una probabilità di errore di primo tipo di 0,0083 al controllo per 6 confronti di trattamento e corretto per perdite al follow-up a 6 mesi del 2,5%. Nel gennaio 2011, prima che fosse terminata la fase di arruolamento, la rivalutazione del campione è stata condotta per protocollo

## PILLOLE DI CONOSCENZA

### (Informazioni sulla sicurezza di ponatinib)

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha divulgato un Comunicato Stampa in merito al profilo di sicurezza della specialità medicinale Iclusig® (ponatinib), sottolineando l'aumentata frequenza di segnalazioni di eventi trombotici occlusivi arteriosi e/o venosi rispetto a quanto osservato al momento della prima autorizzazione all'immissione in commercio. Ponatinib, è un inibitore delle tirosin-chinasi Bcr-Abl, presente disregolata su cellule leucemiche, in modo da impedirne la crescita e la proliferazione incontrollata ma è anche in grado di bloccare altre protein-chinasi VEGFR, PDGFR, FGFR, KIT, Tie2, FLT3 e RET.



basandosi sulle variazioni dei parametri e non sull'effetto del trattamento che includeva la varianza totale dell'esito primario (12,1), la correlazione tra le misure ripetute (0,57), l'incidenza di perdita al follow-up (7,8% per 6 mesi), l'inclinazione, ipotizzata dal protocollo originale, dell'effetto del trattamento di 0,8 unità a 6 mesi. Pertanto, sulla base di tali dati, la commissione di monitoraggio ha poi raccomandato l'estensione dei tempi di arruolamento da 3 a 4,5 anni e l'aumento del follow-up medio da 2,5 a 3 anni, al fine di mantenere la potenza al 90%. Un modello longitudinale ad effetti misti è stato utilizzato per valutare gli effetti del trattamento sull'esito primario, corretto per i centri partecipanti e per il valore basale della scala ADCS-ADL Inventory. I risultati sono stati presentati in funzione della differenza media least squares (LS) con errori standard e un Intervallo di Confidenza (IC) al 95%. Il ritardo del declino funzionale, per tutto il periodo di follow-up, è stato valutato misurando il tempo necessario per raggiungere, da parte del gruppo dei pazienti trattati, lo stesso livello di declino funzionale del gruppo trattato con placebo, basandosi sull'incidenza annuale dello stesso. Lo stesso approccio analitico è stato utilizzato per la valutazione degli esiti secondari, fatta eccezione per la Dependence Scale. Quest'ultima è stata analizzata attraverso un modello time-to-event assumendo una distribuzione di Weibull, data l'impossibilità di ottenere risultati prima che fosse trascorso un discreto periodo di tempo (ogni 6 mesi).

Dall'agosto 2007 al marzo 2012, sono stati selezionati 706 possibili partecipanti; di questi, 668 hanno fornito il consenso e sono stati formalmente selezionati e 613 sono stati poi randomizzati; nello specifico, 152 (24,8%) hanno ricevuto vitamina E, 155 (25,3%) memantina, 154 (25,1%) vitamina E + memantina, 152 (24,8%) placebo. I pazienti con valori della MMSE non inclusi nel range considerato, 12-26 punti, sono stati esclusi dallo studio. Il follow-up, concluso nel settembre 2012, è stato effettuato in media a 2,27 anni (2,35 anni per vitamina E, 2,23 per memantina, 2,31 per vitamina E + memantina e 2,18 per placebo). Il 42% dei pazienti (n= 256) non ha completato lo studio; le cause più frequenti sono state il decesso del paziente (n= 128; 50%), ritiro del consenso (n= 70; 30%) e comparsa di eventi avversi (n= 3; 1%). I pazienti arruolati avevano un'età media di 78,8 anni, il 97% era di sesso maschile; l'86% era di etnia caucasica, 13% afroamericana e 11% ispanica. All'inizio dello studio il punteggio medio del Charlson Risk Index\*\*\*\*\* è risultato di 2,5 (SD: 1,7) e la maggior parte dei partecipanti (54%) ha presentato 2 o più domini di comorbidità alla scala Comorbidity Disease Index. Il 99,8% dei partecipanti (n = 612) assumeva un AChE-I, solitamente donepezil (65%) o galantamina (32%). I valori medi basali delle scale ADCS-ADL Inventory e MMSE sono stati, rispettivamente, 56,8% (SD: 14,2) e 21,0% (SD: 3,6). La frequenza dell'allele ε2, ε3 ed ε4 dell'apolipoproteina E (APOE) per l'intero gruppo è stata, rispettivamente, di 0,04, 0,66 e 0,30, con il 50% dei pazienti con almeno una copia dell'allele ε4. Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi nella frequenza, genotipo e numero dell'allele ε4. I dati raccolti al follow-up hanno mostrato che i pazienti in trattamento con vitamina E presentavano un declino clinico significativamente più lento rispetto ai pazienti in trattamento con placebo; nello specifico, il valore LS del declino medio per pazienti trattati con vitamina E è stato di 3,15 unità inferiore a quello del gruppo trattato con placebo (IC95%: 0,92-5,39; P = 0,03). L'incidenza annuale di declino nell'ADL è risultata ridotta del 19% con vitamina E (-6,08) rispetto al placebo (-7,47). Anche l'effetto medio del trattamento ha confermato un più significativo ritardo di 6,2 mesi nella progressione della patologia nel gruppo trattato con vitamina E (IC95%: 5,4-7,4) rispetto al gruppo placebo. Il ritardo nella progressione della patologia, verificato nel corso dei 4 anni di studio, è risultato pari a 10,6, 8,7, 9,3 e 1,8 mesi, rispettivamente, ai controlli effettuati a 1, 2, 3 e 4 anni. Il declino medio LS nel

gruppo trattato con placebo è risultato superiore a quello dei gruppi memantina e vitamina E/memantina, sebbene tali differenze non siano risultate significative. E' stata, inoltre, riscontrata una significativa interazione negativa tra vitamina E e memantina sull'esito primario (P = 0,03). Nei pazienti con patologia più grave è stata riscontrata un tasso di declino funzionale maggiore e un effetto del trattamento superiore, anche se l'interazione tra test di trattamento e livello di gravità non è risultata significativa (P = 0,38), così come l'interazione tra test di trattamento e centro partecipante (P = 0,35).

Relativamente all'aderenza ai trattamenti, la percentuale media di giorni di trattamento con vitamina E è stata del 65% nel gruppo che assumeva solo vitamina E e del 68% nel gruppo vitamina E/memantina; la percentuale media di giorni di trattamento con memantina è stata, invece, del 68% per il gruppo in trattamento con la sola memantina e del 66% per la terapia combinata. L'82% (N= 152) del gruppo trattato solo con vitamina E, il 74% (N= 154) del gruppo vitamina E/memantina e il 7% (N=152) del gruppo placebo hanno presentato un aumento delle concentrazioni sieriche di vitamina E con incrementi medi rispettivamente di 1,6 mg/dL (SD: 1,4), 1,5 mg/dL (SD: 1,7) e 0,0 mg/dL (SD: 0,2). Non sono state riscontrate differenze significative nella valutazione degli esiti secondari, ad eccezione fatta per il confronto vitamina E vs memantina e valore del CAS (P= 0,03); difatti, tale valore, espresso come differenza media LS, è risultato ridotto di 2,17 ore (IC95%: 0,63-3,71) nel gruppo che assumeva vitamina E rispetto al gruppo che assumeva memantina. Le differenze di trattamento tra vitamina E e placebo, evidenziabili dai valori di ADCS-cog e CAS, hanno confermato la superiorità del farmaco. Non sono state riscontrate differenze significative tra i trattamenti nell'ambito della tollerabilità; le reazioni avverse più comuni sono state: insufficienza cardiaca, cadute, sincope ed eventi emorragici. Gli eventi avversi gravi, comparsi in circa il 5% dei pazienti con un'incidenza superiore rispetto al gruppo trattato con placebo, sono stati: cadute (P = 0,89), emorragie (P = 0,78), polmonite (P = 0,12), infezioni del tratto urinario (P = 0,66) e altre infezioni (P = 0,01). L'incidenza di comparsa di infezioni è risultata più alta nel gruppo trattato con memantina (31 eventi in 23 pazienti) e nel gruppo trattato con la combinazione di farmaci (44 eventi in 31 pazienti) rispetto al placebo (13 eventi in 11 pazienti). Il confronto tra vitamina E e placebo non ha, invece, mostrato differenze significative. L'incidenza di mortalità annuale è stata del 7,3% per vitamina E, 11,3% per memantina, 9,0% per l'associazione vitamina E/memantina e 9,4% per placebo. L'hazard ratio per vitamina E, memantina e la terapia combinata vs placebo è stato, rispettivamente, di 0,87 (IC95%: 0,67-1,13), 1,06 (IC95%: 0,91-1,24), 0,94 (IC95%: 0,57-1,54). L'hazard ratio per la mortalità è stato pari a 0,78 (IC95%: 0,55-1,10), per il principale effetto della terapia con vitamina E vs le terapie senza vitamina E, e pari a 1,21 (IC95%: 0,86-1,72), per la terapia con memantina vs terapie senza memantina.

I risultati dello studio hanno confermato la superiorità della terapia con vitamina E (2000 UI/die) vs placebo sul ritardo annuo, del 19%, nella progressione clinica del declino funzionale mentale dell'AD da lieve a moderata in pazienti trattati con inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE-I). Tale evidenza non è stata, invece, confermata per il trattamento con la sola memantina o l'associazione vitamina E/memantina. I risultati dello studio, inoltre, hanno rilevato una riduzione del carico assistenziale del caregiver (-2,17 ore) nel gruppo trattato con vitamina E. La memantina da sola e l'associazione vitamina E/memantina non sono risultati trattamenti efficaci rispetto alla vitamina E somministrata come unico trattamento; tale risultato potrebbe essere spiegato da un'interazione della memantina sugli effetti antiossidanti della vitamina E. Sebbene dallo studio non siano emersi problemi

## PILLOLE DI CONOSCENZA

**(Sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della formulazione e.v di Numeta G13%)**

Il PRAC ha sospeso l'autorizzazione all'immissione in commercio della formulazione endovenosa di Numeta G13% E a causa dell'elevato rischio di ipermagnesemia (alti livelli ematici di magnesio). Le preparazioni di Numeta sono somministrate per fornire supporto nutrizionale nei bambini che non possono essere alimentati per via orale o con un tubo di alimentazione. Esse contengono glucosio (zucchero), lipidi (grassi), aminoacidi ed altre importanti sostanze incluso il magnesio.



di tollerabilità correlati ai farmaci, dalla popolazione di pazienti selezionata non è stato possibile identificare eventi avversi rari ma potenzialmente significativi. Difatti, una differenza significativa tra i gruppi di trattamento è stata riscontrata solo per la comparsa di infezioni. Tra i limiti dello studio figurano, inoltre: il diniego del consenso da parte del 30% dei pazienti (fenomeno probabilmente da attribuire alla lunga durata della terapia), nonché la bassa percentuale di donne incluse (3%).

Parole chiave: malattia di Alzheimer, vitamina E, memantina, studio clinico randomizzato.

Conflitto di interesse: Dr. Sano è stato retribuito per il lavoro di consulenza svolto per Takeda, Medpace, Sanofi-Aventis, Trans-Tech Pharma, Eisai Pharmaceutical, Eli Lilly, Neurocog, Targacept e Vital Images, ha ricevuto fondi dall'Alzheimer Association, University of New England, Medical College of South Carolina, International Psychogeriatric Association. Dr. Asthana ha ricevuto fondi da Pfizer, Elan, Merck, Eli Lilly, Lilly, Eisai e Wyeth. Dr. Mintzer ha ricevuto fondi dal National Institute on Aging, Takeda Global Research and Development Center, Pfizer, Genentech, Merck, Accera, Elan Pharma International, Avanir Pharmaceuticals, Hoffmann LaRoche, Eli Lilly, Novartis, Baxter Healthcare, Wyeth e Janssen AI Research and Development. Dr. Chopra ha ricevuto la borsa "Boston University Alzheimer's Disease Core Center Pilot Grant".

**Note:** \*MMSE è un test ampiamente utilizzato nella pratica clinica della valutazione delle funzioni cognitive dei soggetti anziani. E' composto da 30 item, in parte verbali, in parte di performance, che esplorano orientamento spaziotemporale, memoria a breve termine, attenzione, calcolo mentale, linguaggio (nelle componenti di comprensione, ripetizione, denominazione, lettura e scrittura), prassia costruttiva.

\*\* L'ADAS-Cog è uno strumento utile per la caratterizzazione dei sintomi cognitivi nell'AD. Preceduta da una breve conversazione con il paziente su argomenti neutrali come il tempo, la colazione del paziente, ecc., consiste di 12 test atti a valutare la memoria a breve e medio termine; l'orientamento temporo-spaziale; il linguaggio; la prassia; l'attenzione e la concentrazione.

\*\*\*Neuropsychiatric Inventory è una valutazione della gravità e della frequenza di problemi psicologici e comportamentali in pazienti con demenza.

\*\*\*\* Caregiver Activity Survey (CAS) è una valutazione della quantità di tempo necessaria al caregiver per l'assistenza al paziente con Alzheimer nelle 6 maggiori aree delle attività quotidiane.

\*\*\*\*\* Dependence Scale è una scala a 13 punti che valuta il livello di dipendenza funzionale del paziente con Alzheimer.

\*\*\*\*\*Il Charlson Co-morbidity Index (CCI) è uno dei modelli di valutazione delle co-morbidity più utilizzato; il punteggio della scala si basa sullo studio di varie patologie concomitanti presenti nel paziente, a ciascuna delle quali viene assegnato un diverso peso, dando origine a un punteggio finale composito.

**Riferimento bibliografico:** Maurice W. Dysken et al. Effect of Vitamin E and Memantine on Functional Decline in Alzheimer Disease. JAMA. 2014; 311: 33-44.

# Dalla letteratura...

## La fine del duplice blocco del sistema renina angiotensina aldosterone?

A cura della Dott.ssa Annamaria Mascolo

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) è uno dei principali sistemi regolatori della pressione arteriosa e della volemia. Il pathway ormonale tradizionale del RAAS ha inizio con la sintesi della renina da parte delle cellule juxtaglomerulari del rene in risposta a diversi inputs, quali la concentrazione di sodio nel tubulo distale, la pressione intravascolare a livello dell'arteriola afferente glomerulare, i livelli di angiotensina circolante e l'attività simpatica. La renina trasforma l'angiotensinogeno ad angiotensina I (AI), che a sua volta è convertita in angiotensina II (AII) ad opera dell'enzima di conversione ACE. L'AII legando i suoi recettori (AT1 e AT2) determina un aumento del rilascio di aldosterone, effetti vasopressori renali diretti, aumento della contrattilità miocardica e ritenzione di acqua e di sodio. Il feedback negativo sulla renina è determinato dal conseguente aumento della perfusione delle cellule juxtaglomerulari e comporta la fine del pathway tradizionale. Pathways alternativi, recentemente identificati, prevedono la formazione di angiotensina II mediante vie enzimatiche non ACE dipendenti (1). Inoltre, è ormai noto che un'alterata regolazione del RAAS è coinvolta nella fisiopatologia dell'ipertensione, di patologie cardiovascolari e nelle complicanze diabetiche. L'angiotensina II, infatti, è in grado di provocare danno endoteliale inducendo vasocostrizione, stimolando la liberazione di citochine pro-infiammatorie e favorendo la migrazione e la proliferazione di cellule muscolari lisce vasali. Alla luce di tali considerazioni, il blocco farmacologico del RAAS rappresenta un importante approccio terapeutico e i farmaci ad oggi disponibili per l'inibizione di tale sistema sono gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I (ACEi), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (Sartani o ARB), gli inibitori diretti della renina (DRI-Aliskiren) e gli antagonisti dell'aldosterone (AA). Tuttavia, l'utilizzo di un singolo farmaco potrebbe non essere sufficiente a bloccare i pathways alternativi non-ACE-dipendenti prima descritti; pertanto, l'utilizzo di terapie costituite da 2 o più farmaci con attività inibente il RAAS a diversi livelli potrebbe garantire un blocco completo del sistema con un conseguente miglior controllo pressorio e maggiori effetti cardio- e nefroprotettivi. La possibilità di un duplice blocco del RAAS è stata valutata in diversi trials clinici condotti con lo scopo di valutarne il rapporto beneficio/rischio. In particolare, lo studio ONTARGET ha valutato la terapia combinata ARB (telmisartan) e ACEi (ramipril) in soggetti con diabete e ad alto rischio di malattie vascolari; l'ALTITUDE i potenziali benefici di aliskiren in aggiunta o a un ACEi o a un ARB nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e renali in pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio di eventi cardiovascolari e renali fatali e non e il VA-NEPHRON-D che, infine, ha verificato

la sicurezza e l'efficacia della combinazione ACEi e ARB vs la monoterapia con ARB sul rallentamento della progressione della nefropatia diabetica proteinurica (2,3,4). I risultati di questi trials hanno evidenziato da un lato un miglior controllo della pressione arteriosa e una riduzione della albuminuria, ma al contempo hanno fallito nel dimostrare una protezione d'organo, sia a livello renale che cardiovascolare. Infatti, dai risultati dell'ONTARGET è emersa inequivocabilmente una riduzione maggiore della pressione arteriosa con la terapia combinata rispetto alla monoterapia, ma ciò non si è tradotto in benefici in termini di riduzione della mortalità o di malattie cardiovascolari. Inoltre, durante il corso dello studio sono stati osservati diversi eventi avversi gravi, quali iperkaliemia, ipotensione sintomatica e un'eccessiva riduzione della velocità di filtrazione glomerulare. Relativamente allo studio ALTITUDE (aliskiren+ACEi o ARB), sulla base di analisi preliminari ad interim, il Comitato indipendente per il Monitoraggio dei Dati ha concluso che era improbabile che i pazienti in studio traessero benefici dal trattamento combinato e, inoltre, nella popolazione selezionata è stata osservata una maggiore incidenza di eventi avversi correlati a ictus non fatale, complicazioni renali, iperkaliemia e ipotensione. Inoltre, i dati suggerivano che il rischio di eventi avversi quali ipotensione, sincope, ictus, iperkaliemia e alterazioni della funzionalità renale, inclusa insufficienza renale acuta, era più manifesto quando aliskiren era associato ad ACEi o ARB in pazienti diabetici o con insufficienza renale. Tali evidenze hanno determinato l'interruzione precoce dello studio. Infine, lo studio VA NEPHRON-D è terminato precocemente a causa dell'insorgenza di numerosi casi di danno renale acuto e iperkaliemia nei pazienti trattati con losartan-lisinopril rispetto a quelli in trattamento con losartan-placebo (4). L'insieme di tali dati non solo ha dimostrato che il duplice blocco del RAAS non è in grado di ridurre la morbilità cardiovascolare e renale, ma che tale strategia terapeutica è associata ad un aumento del rischio di iperkaliemia e di insufficienza renale. Ciò dimostra, inoltre, che gli endpoint surrogati considerati in tutti e tre i trial, ovvero riduzione della pressione e dell'albuminuria, non si traducono in una riduzione del rischio. Tali risultati sono in linea con quanto emerso da una recente metanalisi di 33 trials di durata media di 52 settimane per un totale di 68000 pazienti. Tale metanalisi ha infatti dimostrato che l'utilizzo del duplice blocco (ARBs-ACEi, ACEi-ACEi, ARBs-ARBs, ARBs-aliskiren) rispetto alla monoterapia non determina alcun beneficio né in termini di mortalità da tutte le cause (RR=0,97; 95% IC 0,89-1,06) né in termini di mortalità per cause cardiovascolari (RR=0,96; 95% IC 0,88-1,05) e il rischio di morte da tutte le cause è risultato più elevato nei pazienti senza insufficienza cardiaca. Inoltre, i



## PILLOLE DI CONOSCENZA

**(Monitoraggio sull'uso di medicinali a base di ferro per via e.v)**

L' AIFA ha emanato una nota informativa in cui raccomanda un più attento monitoraggio delle reazioni di ipersensibilità correlate all'assunzione per via endovenosa di medicinali a base di ferro (Ferinject, Venofer, Ferro saccarato FME, Ferlixit). Ad ogni somministrazione gli operatori sanitari dovranno monitorare le condizioni cliniche del paziente, anche se le somministrazioni precedenti sono state ben tollerate.

dati suggeriscono che rispetto alla monoterapia, l'utilizzo del duplice blocco determina un aumento del 55% del rischio di iperkaliemia, del 66% del rischio di ipotensione, del 41% del rischio di insufficienza renale e del 27% del rischio di interruzione della terapia per insorgenza di eventi avversi e il rischio di insufficienza renale è risultato più elevato nei pazienti con insufficienza cardiaca (5). L'efficacia e la sicurezza del duplice blocco del RAAS è stata, inoltre, valutata in alcune sottopopolazioni; in particolare, Lakhdar R e coll hanno valutato la combinazione di ACEi-ARBs in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e dai risultati è emerso che tale associazione farmacologica determinava un aumento del rischio di ipotensione, peggioramento della funzionalità renale ed iperkaliemia in tale sottopopolazione (6); Mann JF e coll hanno, inoltre, dimostrato come la combinazione di ACEi-ARBs (ramipril-telmisartan) in pazienti con diabete e disfunzione renale determinava un aumento della frequenza di dialisi e iperkaliemia (7); infine, i risultati della metanalisi di Susantitaphong P e coll hanno dimostrato che il blocco combinato del sistema RAAS in pazienti con insufficienza renale cronica anche se associato ad un maggior tasso di normalizzazione della albuminuria e della pressione arteriosa, comportava una significativa iperkaliemia e ipotensione. Inoltre, l'utilizzo della terapia combinata non ha mostrato alcun effetto sul raddoppio dei livelli della creatinina plasmatica, sull'ospedalizzazione o sulla mortalità (8). In conclusione, il raggiungimento del maggiore controllo della pressione arteriosa e la riduzione dell'albuminuria riscontrati non sono traslabili in una riduzione della morbilità e mortalità. Per tali ragioni, oggi, molti esperti raccomandano cautela nell'utilizzo di terapie combinate (9). In Italia, in data 16/05/2013, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato un comunicato stampa in cui, sulla base dei dati del Comitato per i medicinali per uso umano dell'Agenzia Europea dei medicinali (CHMP), una nota informativa che non raccomanda l'associazione di aliskiren con un ACEi e ARB e in particolare lo controindica nei pazienti con diabete o affetti da insufficienza renale da moderata a grave. Ad oggi, la rivalutazione del duplice blocco è ancora in corso presso il Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) e, una volta ultimata, verrà trasmessa al CHMP che adotterà un parere definitivo.

Sulla base di questi risultati, al momento, il duplice blocco del RAAS non può essere raccomandato e potrà essere riconsiderato solo se studi futuri dimostreranno, in un definito gruppo di pazienti, oltre che una riduzione della pressione sanguigna e dell'albuminuria, anche una protezione d'organo sia renale che cardiovascolare, con riduzione del tasso di mortalità.

## Bibliografia

1. Unger T, Paulis L, Sica DA. Therapeutic perspectives in hypertension: novel means for renin-angiotensin-aldosterone system modulation and emerging device-based approaches. *Eur Heart J.* 2011;32:2739-47.
2. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacker H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
3. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA. The ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367:2204-13.
4. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR,

Watnick S, Peduzzi P, Guarino P. VA NEPHRON-D Investigators. Combined Angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;369:1892-903.

5. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013;346:360.

6. Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail.* 2008;14:181-8.

7. Mann JF, Anderson C, Gao P, Gerstein HC, Boehm M, Rydén L, Sleight P, Teo KK, Yusuf S; ONTARGET investigators. Dual inhibition of the renin-angiotensin system in high-risk diabetes and risk for stroke and other outcomes: results of the ONTARGET trial. *J Hypertens.* 2013;31:414-21.

8. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, Eiam-ong S, Madias NE, Jaber BL. Efficacy and safety of combined vs. single renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2013;26:424-41.

9. Messerli MH. The sudden demise of dual renin-angiotensin system blockade or the soft science of the surrogate end point. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:468-470.

## PILLOLE DI CONOSCENZA

### (Sospensione dell'autorizzazione dell'immissione in commercio di medicinali contenenti ketoconazolo per via orale)

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha diramato un comunicato riguardante la sospensione in tutta l'Unione Europea delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti ketoconazolo, a causa dell'aumentata incidenza di danno epatico associato all'assunzione del farmaco per via orale. Il ketoconazolo è un farmaco antifungino ad ampio spettro d'azione che esplica la sua attività attraverso l'inibizione della sintesi dell'ergosterolo, componente indispensabile delle membrane dei funghi. Si informa che le formulazioni topiche di ketoconazolo potranno essere usate, poiché caratterizzate da un bassissimo assorbimento sistemico ed, inoltre, che l'utilizzo del farmaco in modalità off-label nel trattamento della sindrome di Cushing dovrà essere monitorato dalle autorità nazionali competenti che potranno rendere disponibili tali farmaci in condizioni controllate.



# Analisi del Segnale

## Alla ricerca del segnale!

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

### Cos'è un segnale e da dove emerge?

Il database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), istituita dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2001 (che comprende anche le schede di segnalazione provenienti dalle Regioni appartenenti al gruppo GIF inserite dal 1988 al 2006), contiene tutte le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci e rappresenta una fonte importante di informazioni relativa al profilo di tollerabilità e sicurezza dei farmaci. Infatti, l'analisi dei dati contenuti nella RNF permette di ipotizzare una possibile associazione tra l'insorgenza di un evento avverso e l'assunzione di un farmaco. L'AIFA stessa ha, pertanto, istituito un tavolo tecnico, che si riunisce semestralmente e a cui partecipano anche i Centri Regionali di Farmacovigilanza di tutta Italia, tra cui quello campano ubicato presso il nostro Ateneo.

Tale analisi prevede innanzitutto una valutazione quantitativa con tecniche di data-mining per arrivare ad una valutazione statistica del rischio (PRR = Proportional Reporting Ratio), seguita poi da una valutazione qualitativa caso per caso (case-by-case assessment) per confermare ciò che è emerso dalla prima analisi. Da tale analisi può, quindi, emergere un segnale, cioè un'ipotesi (sospetto più o meno forte) di una possibile correlazione farmaco/evento avverso, che rappresenta una "istantanea" e che cambia nel tempo. Il rilevamento del segnale si avvale, come detto, del calcolo statistico del PRR, che misura la correlazione farmaco/evento sulla base di un incremento relativo della proporzione di casi individuali collegati con l'evento avverso in oggetto. Il PRR è, quindi, una misura di disproporzionalità volta ad identificare e approfondire nuovi potenziali segnali e che è statisticamente valida solo se assume un valore  $\geq 3$ . Per una validità statistica, è necessario, inoltre, che il numero di casi sia  $\geq 2$  e che il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% sia  $\geq 1$ .

Il segnale, inoltre, dovrebbe essere tempestivo e credibile allo stesso tempo. E' importante sottolineare che i segnali che emergono hanno un carattere prematuro e non conclusivo, poiché frutto della segnalazione spontanea, e richiedono ulteriori dati per confermare o meno l'associazione causale tra l'evento e il farmaco. L'identificazione del segnale va, infatti, intesa come un primo step nell'analisi di una potenziale associazione, da cui deve scaturire l'avvio di studi progettati ad hoc con metodologie farmacoepidemiologiche adeguate. Quanti segnali sono emersi nel corso degli ultimi anni?

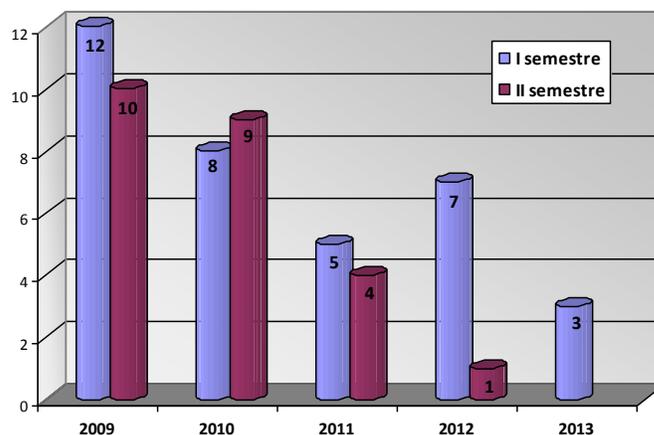
Qualora emerga un segnale dall'analisi della segnalazione spontanea, il tavolo tecnico dell'AIFA predisponde un elaborato, che è pubblicato sul portale dell'agenzia

regolatoria stessa, al fine di facilitare la precoce e rapida diffusione dell'allerta di sicurezza. Nella figura 1 è riportato il numero dei segnali emersi e pubblicati dal 2009 ad oggi. Nella figura 2 è, invece, riportata la tipologia di segnali pubblicati; infatti, essi possono essere classificati come:

- **NEW**: qualora l'associazione farmaco/evento non sia inserita nella scheda tecnica italiana o europea;
- **CLASSE**: qualora l'associazione farmaco/evento sia nota per la classe ma non per quel principio attivo;
- **MONITORAGGIO**: qualora l'associazione farmaco/evento sia da tenere sotto controllo perché grave, troppo frequente, prevenibile, pur essendo inserita in scheda tecnica;
- **OFF-LABEL**: qualora l'uso sia al di fuori delle indicazioni.

Se un segnale, emerso dalla segnalazione spontanea, è confermato dai risultati di studi osservazionali condotti al fine di indagare la correlazione causale farmaco/evento, l'AIFA può intraprendere misure regolatorie atte ad aggiornare le informazioni di sicurezza del farmaco oggetto di studio fino al ritiro effettivo dello stesso dal mercato.

Figura 1. Numero dei segnali emersi e pubblicati dal 2009 ad oggi

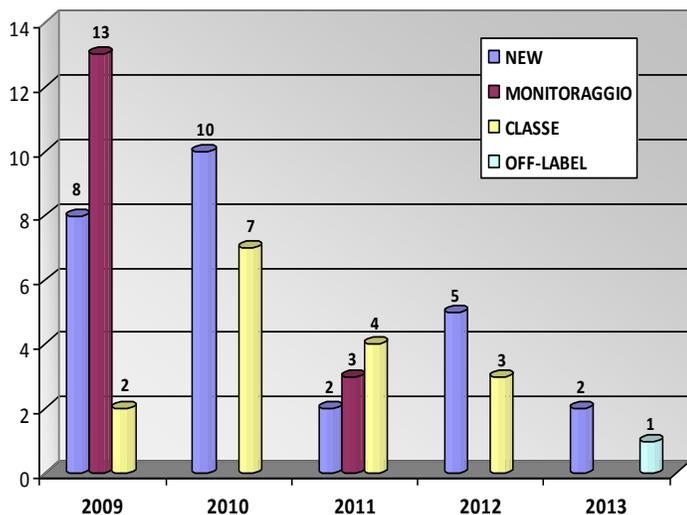


## PILLOLE DI CONOSCENZA

### (Rivalutazione del rapporto rischio/beneficio del ranelato di stronzio)

Il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha recentemente rivalutato il rapporto rischio/beneficio dei farmaci Protelos®/Osseor® (ranelato di stronzio), a seguito di un aumento del rischio cardiovascolare associato al loro utilizzo. Il principio attivo di questi farmaci è il ranelato di stronzio una molecola in grado di stimolare la formazione del tessuto osseo, favorendo la replicazione dei precursori degli osteoblasti e la sintesi del collagene, e di bloccarne il riassorbimento, riducendo la differenziazione degli osteoclasti. Dalla rivalutazione è emersa la necessità di ulteriori studi e a tal scopo il PRAC raccomanda l'implementazione di alcune modifiche riguardanti la sua prescrizione, con particolare attenzione ai pazienti con una storia attuale o pregressa di malattie cardiovascolari.





### Quali sono i segnali emersi nel I semestre 2013?

Nel I semestre 2013 sono stati tre i segnali emersi e discussi, durante le riunioni tenutesi presso la nostra Agenzia regolatoria, e pubblicati sul sito dell'Agenzia stessa:

**- Allopurinolo e Rabdomiolisi (New):** L'allopurinolo è un farmaco usato nella gotta articolare, tofi e/o interessamento renale per precipitazione di cristalli o per urolitiasi. Come riportato nel segnale, il meccanismo con cui l'allopurinolo può indurre rabdomiolisi non è noto. E' possibile ipotizzare che nella patogenesi di questa reazione sia coinvolta la formazione di depositi di xantina a livello muscolare determinate dall'inibizione dell'enzima xantina ossidasi da parte dell'allopurinolo. La rabdomiolisi non è riportata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dell'allopurinolo e i dati presenti in letteratura sono molto limitati. Le 5 segnalazioni presenti in RNF associate alle numerose segnalazioni presenti nelle banche dati EudraVigilance e OMS sembrano supportare l'ipotesi di una possibile associazione tra il farmaco e la rabdomiolisi.

**- Ketorolac e uso off-label (Off-label):** il ketorolac è un medicinale antinfiammatorio non-steroido (FANS) usato come analgesico, antipiretico ed antiflogistico. Il ketorolac in Italia è disponibile nelle formulazioni in compresse rivestite, soluzione iniettabile e gocce orali. La soluzione iniettabile è destinata al solo uso intramuscolare o iniezione/infusione endovenosa. Il RCP raccomanda l'utilizzo per os soltanto nel trattamento a breve termine del dolore postoperatorio di grado moderato e in soluzione iniettabile nel trattamento a breve termine del dolore acuto postoperatorio di grado moderato-severo. In RNF sono, inoltre, presenti schede di segnalazione che riportano vie di somministrazione alternative rispetto a quella orale, intramuscolare e endovenosa; in particolare, casi di somministrazione off-label per via sublinguale della preparazione iniettabile. Le reazioni avverse maggiormente segnalate sono state ulcera gastrointestinale e orticaria/eritema (più di 100 segnalazioni), insufficienza renale (più di 30), shock anafilattico e danno epatico.

**- Macrogol e rigetto di trapianto del rene per interazione con ciclosporina (New):** la ciclosporina è un polipeptide ciclico che inibisce lo sviluppo delle reazioni immunitarie mediate da cellule (tra cui l'immunità da trapianto allogenico) e la produzione di anticorpi dipendenti dai linfociti T. Il RCP della ciclosporina non

contiene alcuna informazione riguardante una possibile interazione con macrogol. Riguardo ai pazienti sottoposti a trapianto si raccomanda di misurare frequentemente la concentrazione di ciclosporina nel sangue e, se necessario, correggerne il dosaggio, soprattutto in concomitanza all'assunzione di un farmaco in grado di ridurre o aumentare la biodisponibilità di ciclosporina.

## PILLOLE DI CONOSCENZA

### (Revisione del rapporto rischio/beneficio del valproato in gravidanza)

Il Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) ha avviato una revisione sul profilo rischio/beneficio dei medicinali contenenti valproato in seguito alla segnalazione di casi di ritardo mentale, incluso l'autismo, in bambini nati da donne in trattamento con tali farmaci. Tale revisione consentirà all'EMA, in caso necessario, di prendere gli opportuni provvedimenti in merito all'utilizzo di questi medicinali nelle donne gravide. L'esatto meccanismo d'azione dei medicinali a base di valproato (Depakin e Depakin Chrono®) non è ben conosciuto, ma si ipotizza che essi svolgano un ruolo chiave nel potenziare l'inibizione mediata dall'acido gamma-amino butirrico (GABA), attraverso un'azione indiretta a livello presinaptico sul metabolismo del GABA e/o attraverso un'azione diretta a livello postsinaptico sui canali ionici del Na<sup>+</sup>-voltage dipendenti.



# Incentiviamo la segnalazione !

## Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco o vaccino

Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse costituiscono un'importante fonte di informazioni per le attività di Farmacovigilanza, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso di tutti i farmaci disponibili sul territorio nazionale.

La scheda per la segnalazione delle reazioni avverse costituisce uno strumento semplice e pratico.

Le segnalazioni, che vengono poi inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA), consentono il monitoraggio delle reazioni avverse e della sicurezza d'uso dei medicinali. La scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa ai farmaci è scaricabile sia dal sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) che dal sito del Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia ([www.farmacovigilanza.unina2.it](http://www.farmacovigilanza.unina2.it)).

AIFA						AIFA					
SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)											
A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Invia al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza (gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: <a href="http://www.agenziafarmaco.it/it/responsabili">www.agenziafarmaco.it/it/responsabili</a> )											
1. INIZIALI PAZIENTE <small>(Nome - Cognome)</small>		2. DATA DI NASCITA o ETÀ		3. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>		4. DATA INSOGENZA REAZIONE		5. ORIGINE ETNICA		CODICE SEGNALAZIONE	
1.A. PESO (kg)	1.B. ALTEZZA (cm)	1.C. DATA ULTIMA NUTRIZIONE		1.D. GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> 1° trimestre <input type="checkbox"/> 2° trimestre <input type="checkbox"/> 3° trimestre <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		1.E. ALLATTAMENTO					
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI ( <i>Se il segnalatore è un medico</i> )											
7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA: <input type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> MISUSO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> OVERDOSE <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE						8. GRAVITA' DELLA REAZIONE: <b>GRAVE</b> <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> FANOMALI CONGELTOSI/ECIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE <input type="checkbox"/> NON GRAVE					
9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR (riportare risultati e dati in cui gli accertamenti sono stati eseguiti):						10. ESITO DATA: <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE					
11. AZIONI INTRAPRESSE (specificare):											
In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20											
INFORMAZIONI SUI FARMACI											
12. FARMACI SOSPETTI (indicare il nome della specialità medicinale o del generico). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici											
A)	13. LOTTO		14. DOSSAGGIO/FREQUENZA (specificare)								
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		16. DURATA DELL'USO: DAL AL									
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?									
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISSOMMINISTRAZIONE?									
B)	13. LOTTO		14. DOSSAGGIO/FREQUENZA (specificare)								
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		16. DURATA DELL'USO: DAL AL									
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?									
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISSOMMINISTRAZIONE?									
C)	13. LOTTO		14. DOSSAGGIO/FREQUENZA (specificare)								
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		16. DURATA DELL'USO: DAL AL									
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?									
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISSOMMINISTRAZIONE?									
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi al di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione											
Prego, girare il foglio →											

21. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati precedentemente): A: B: C:											
22. FARMACI CONCOMITANTI (indicare il nome della specialità medicinale o del generico). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici											
A)	23. LOTTO		24. DOSSAGGIO/FREQUENZA (specificare)								
25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		26. DURATA DELL'USO: DAL AL									
27. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		28. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?									
29. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISSOMMINISTRAZIONE?									
B)	23. LOTTO		24. DOSSAGGIO/FREQUENZA (specificare)								
25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		26. DURATA DELL'USO: DAL AL									
27. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		28. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?									
29. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISSOMMINISTRAZIONE?									
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi al di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione											
31. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati qui sopra): A: B:											
32. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ecc. (specificare):											
33. CONDIZIONI PREDISPOSTIVE o CONCOMITANTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)											
34. ALTRE INFORMAZIONI											
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE											
35. INDICARE SE LA REAZIONE È STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI: <input type="checkbox"/> Progetto di Farmacovigilanza Attiva <input type="checkbox"/> Registro Farmaci <input type="checkbox"/> Studio Osservazionale, specificare: titolo studio <input type="checkbox"/> tipologia <input type="checkbox"/> numero											
36. QUALIFICA DEL SEGNALATORE: <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> MEDICO MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> PEDIATRA LIBERA SCELTA <input type="checkbox"/> SPECIALISTA <input type="checkbox"/> MEDICO DISTRETTO <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> INFERMIERE <input type="checkbox"/> CAV <input type="checkbox"/> ALTRO (specificare):						37. DATI DEL SEGNALATORE (i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale) NOME E COGNOME: INDIRIZZO: TEL E FAX: E-MAIL:					
38. ASL DI APPARTENENZA:						39. REGIONE:					
40. DATA DI COMPILAZIONE:						41. FIRMA DEL SEGNALATORE					

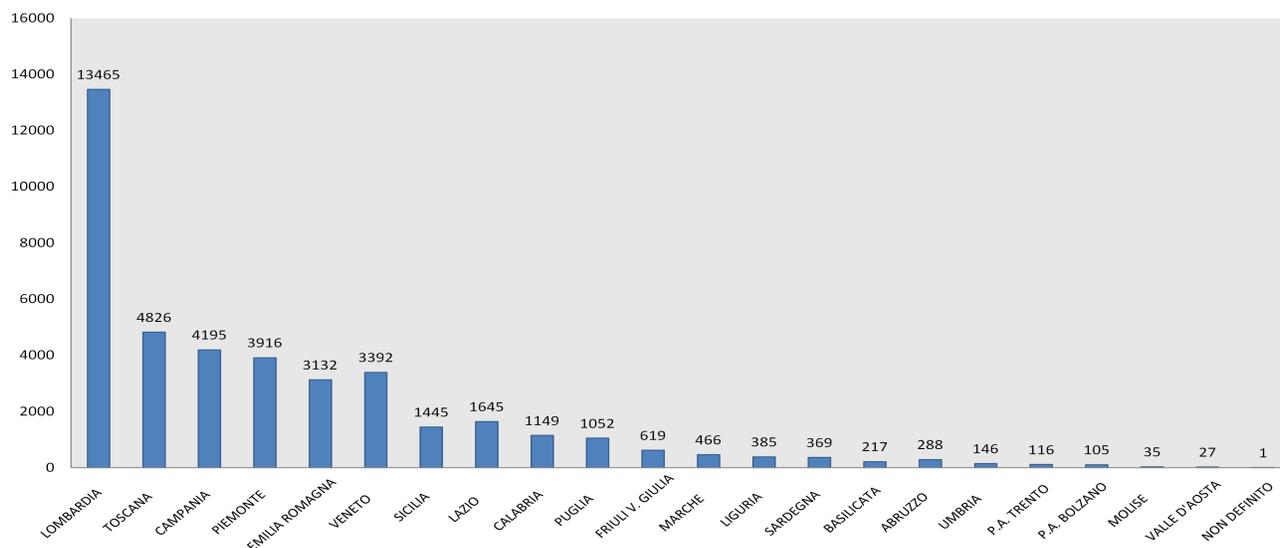
## PILLOLE DI CONOSCENZA

### (Controindicazione dell'uso di soluzioni per infusione contenenti HES nei pazienti con sepsi)

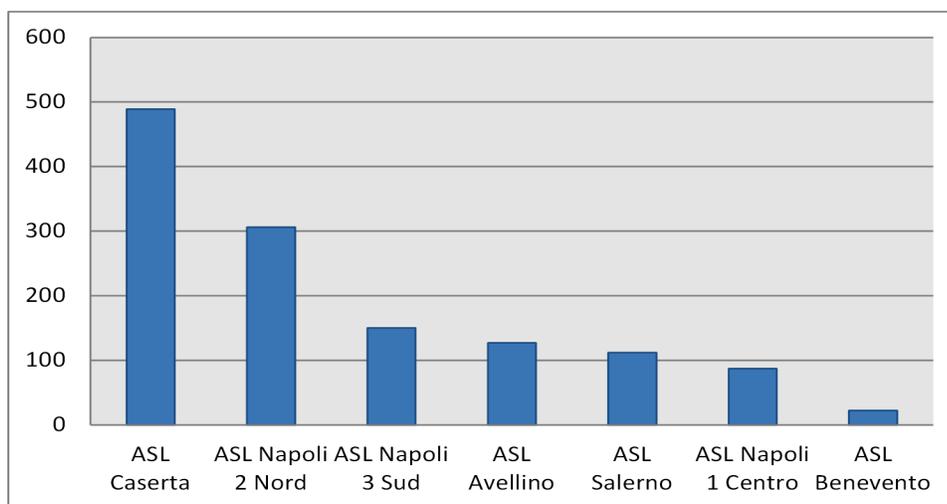
L'amido idrossietilico è un polisaccaride a catena ramificata composto per il 98% da amidopeptine. Le soluzioni per infusione contenenti HES vengono utilizzate per reintegrare il volume di sangue. Con il loro potere oncotico trattengono nei vasi i liquidi interstiziali richiamati ed i liquidi somministrati aumentando il volume di plasma (plasma expander). In ottobre 2013 il PRAC ha comunicato che le soluzioni di idrossietil-amido non devono più essere utilizzate per il trattamento di pazienti con sepsi (infezione batterica nel sangue) o ustioni gravi o con condizioni critiche, a causa di un aumentato rischio di danno renale e di mortalità. Può, tuttavia, tale farmaco continuare ad essere utilizzato per il trattamento dell'ipovolemia causata da emorragia acuta, a condizione che siano adottate misure adeguate per ridurre potenziali rischi.



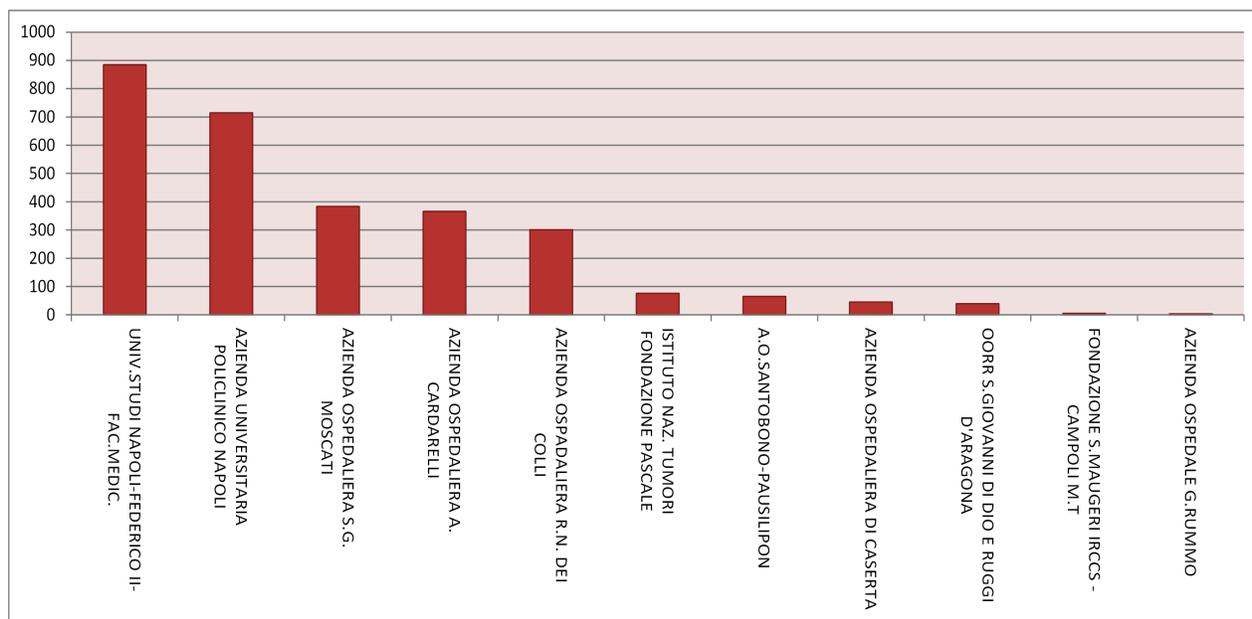
## RESOCONTO DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A FARMACI - Anno 2013



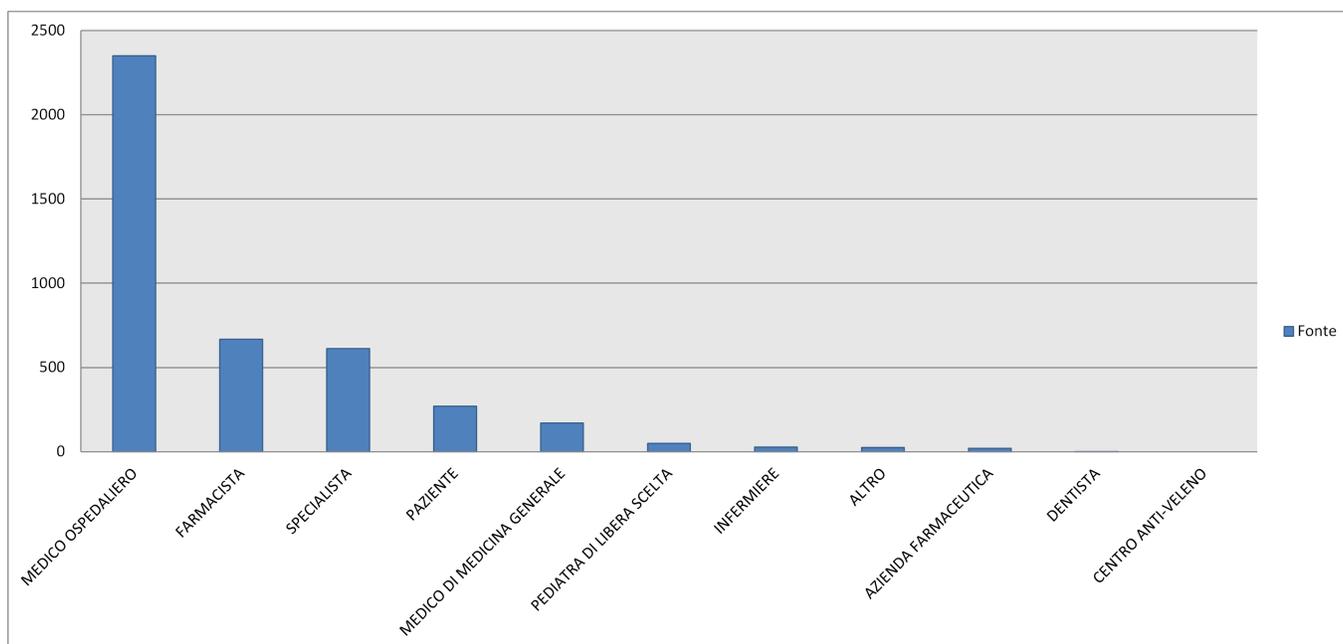
**Grafico 1: Segnalazioni di ADR in Italia per Regione - Anno 2013**



**Grafico 2: Segnalazioni di ADR in Regione Campania per Struttura - Anno 2013**



**Grafico 3: Segnalazioni di ADR in Regione Campania per Azienda Sanitaria Locale (A.S.L.) - Anno 2013**



**Grafico 4: Segnalazioni di ADR in Regione Campania per Fonte - Anno 2013**



## IL NUOVO PORTALE WEB DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA E FARMACOEPIDEMOLOGIA

*A cura del Dott. Maurizio Sessa*

La realizzazione del nuovo portale web del Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della regione Campania rappresenta un punto di svolta per le politiche di informativa al pubblico. L'obiettivo è quello di diventare in breve tempo un punto di riferimento per gli operatori sanitari e per i cittadini in tema di farmacovigilanza, non solo, attraverso la semplicità d'uso, ma anche grazie alla forma semplice dei contenuti. E' stata amplificata l'accessibilità all'utente, la ricchezza di informazioni e contenuti, è stato

messo in atto un protocollo per un aggiornamento puntuale dei contenuti, il nuovo layout così come il codice sorgente utilizzato per la realizzazione del portale ne favoriscono una performance nei tempi di risposta e visualizzazione delle pagine molto alta.

L'indirizzo Web del Portale è

[WWW.FARMACOVIGILANZA.UNINA2.IT](http://WWW.FARMACOVIGILANZA.UNINA2.IT)

**WEB SITE:**  
Visita il nostro  
portale web  
[WWW.FARMACOVIGILANZA.UNINA2.IT](http://WWW.FARMACOVIGILANZA.UNINA2.IT)



# [www.farmacovigilanza.unina2.it](http://www.farmacovigilanza.unina2.it)



**CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA E  
FARMACOEPIDEMOLOGIA - REGIONE CAMPANIA**



*Bollettino del Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di  
Rilevanza Regionale (Campania)*

*A.O.U. Policlinico della Seconda Università degli Studi di Napoli*

*Via L. De Crecchio, 7 – 80138 Napoli*

*Tel/fax: 081-5667652/69/5805*

*e-mail: [farmacovigilanza@unina2.it](mailto:farmacovigilanza@unina2.it)*

*sito web: <http://www.farmacovigilanza.unina2.it>*