

Gentile Dottore,

il Bollettino di Farmacovigilanza che riceve ha lo scopo di fornirle alcune delle più importanti novità sulla sicurezza dei medicinali provenienti dalla letteratura scientifica.

Le ricordiamo, a tal proposito, che la sorveglianza post-marketing rimane fondamentale per una definizione completa del rapporto beneficio/rischio di tutti i medicinali.

La normativa di Farmacovigilanza, prevede l'inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) delle segnalazioni di tutte (gravi, non gravi, attese e inattese) le sospette reazioni avverse (ADR), intese come effetti nocivi e non voluti conseguenti all'uso di un medicinale, indipendentemente dal tipo di uso dello stesso, e incluse quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale. Nelle definizioni di ADR rientrano, infine, anche i casi di mancata efficacia del farmaco somministrato.

La segnalazione può essere effettuata direttamente on-line sul sito AIFA al link <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse> (scelta preferenziale) o in alternativa in modalità cartacea compilando la scheda di segnalazione da inviare al seguente indirizzo email [farmacovigilanza@policlinico.unict.it](mailto:farmacovigilanza@policlinico.unict.it)

### In questo numero...

- *Proton Pump Inhibitor Use and Risks of Cardiovascular Disease and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes*..... 2
- *Gilteritinib and the risk of intracranial hemorrhage: a case series of a possible, under-reported side effect*..... 3
- *Aseptic leptomeningitis induced by azathioprine in systemic lupus erythematosus: a rare manifestation*..... 4
- *Renal Manifestations of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome: A Systematic Review of 71 Cases*..... 5
- *Anticoagulation-Associated Adverse Drug Events in Hospitalized Patients Across Two Time Periods*..... 6

Questo numero è stato elaborato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco"

Prof. Filippo Drago (Direttore)

Lucia Gozzo (Dirigente Medico)

Laura Longo (Dirigente Farmacista)

Daniela C. Vitale (Dirigente Farmacista)

Serena Brancati (Borsista Progetto di Farmacovigilanza)

Rosy Ruscica (Borsista Progetto di Farmacovigilanza)

Migliore Maria Rita (Medico Specializzando)



## *Proton Pump Inhibitor Use and Risks of Cardiovascular Disease and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes*

*Tingting Geng, Jun-Xiang Chen, Yan-Feng Zhou, Qi Lu, Zhenzhen Wan, Liegang Liu, An Pan, and Gang Liu*

*J Clin Endocrinol Metab 2023*

Gli inibitori di pompa protonica (*proton pump inhibitor*, PPI) sono farmaci largamente utilizzati per le patologie gastriche acido-correlate, che possono influenzare composizione e funzione del microbioma intestinale.

L'obiettivo di questo studio prospettico è stato quello di valutare l'associazione tra uso di PPI, rischio di patologie cardiovascolari (*cardiovascular disease*, CVD) e mortalità per tutte le cause in pazienti con diabete di tipo 2. In particolare, è stata valutata l'associazione tra uso di PPI e rischio di malattia coronarica, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, ictus e mortalità globale in 19.229 adulti con diabete di tipo 2 utilizzando i dati raccolti nello studio UK Biobank.

Durante un *follow-up* mediano di 10,9-11,2 anni, sono stati identificati un totale di 2.971 patologie cardiovascolari, 1.827 infarti del miocardio, 1.192 scompensi cardiaci e 738 ictus e un totale di 2.297 decessi. L'uso di PPI è risultato significativamente associato ad un rischio aumentato di patologie cardiovascolari (hazard ratio [HR] 1,27; intervallo di confidenza al 95% [IC 95%] 1,15-1,40), infarto del miocardio (HR 1,34; 1,18-1,52), scompenso cardiaco (HR 1,35; 1,16-1,57) e mortalità (HR 1,30; 1,16-1,45). Non è stata, invece, osservata un'associazione statisticamente significativa tra uso di PPI e rischio di ictus (HR 1,11; 0,90-1,36). Questi risultati sono stati confermati anche dopo aver condotto delle sotto analisi, stratificando per fattori quali la severità del diabete, le indicazioni di utilizzo di PPI, l'uso di farmaci antidiabetici e di antiplastrinici. Sono state ottenute evidenze simili anche dopo aver condotto analisi in cui venivano confrontati gli utilizzatori e non utilizzatori di PPI, precedentemente appaiati per propensity score (rapporto 1:1).

I dati di questo studio suggeriscono un'associazione tra l'uso di PPI e un aumentato rischio di eventi cardiovascolari e mortalità in pazienti con diabete di tipo 2. Pertanto, in questi pazienti dovrebbero essere attentamente valutati i benefici e i rischi dell'uso di PPI, implementando il monitoraggio degli eventi avversi cardiovascolari.

### *Gilteritinib and the risk of intracranial hemorrhage: a case series of a possible, under-reported side effect*

*Perrone S, Imperatore S, Sucato G, Notarianni E, Corbingi A, Andriola C, Napolitano M, Pulsoni A, and Molica M*

*Ann Hematol 2023*

Gilteritinib è attualmente approvato per i pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) recidivante o refrattaria che presentano una mutazione del gene *FLT3*, sulla base dei risultati positivi dello studio ADMIRAL. In questo studio non è stato riportato un aumento del rischio di sanguinamento, tuttavia, nella fase di dose finding precedente è stato registrato un singolo evento di emorragia intracranica dopo esposizione a dosi sub-terapeutiche di farmaco (20 mg).

In questo studio retrospettivo, sono stati riportati cinque casi di emorragie intracraniche diagnosticate in pazienti con LMA con mutazione del gene *FLT3*, verificatesi entro il primo mese di esposizione a gilteritinib. Lo studio è stato condotto su 24 pazienti trattati da maggio 2020 a maggio 2023, in tre centri italiani (Catanzaro, Latina, Palermo). Un caso di emorragia intracranica è stato fatale, mentre gli altri sono stati non gravi e autolimitanti. La presenza concomitante di LMA impedisce, tuttavia, un chiaro collegamento con il farmaco.

Per ogni caso è stata eseguita una valutazione di causalità secondo il metodo Dx3, che ha dimostrato una possibile relazione tra l'evento avverso e l'uso del farmaco.

È stata, inoltre, condotta un'analisi dei dati di sorveglianza *post-marketing* di EudraVigilance, in cui sono stati individuati altri 11 casi di emorragia intracranica, dopo trattamento con gilteritinib.

Sono necessari ulteriori studi per definire l'incidenza dell'evento e chiarire il ruolo potenziale di gilteritinib nella patogenesi delle emorragie intracraniche.

Si raccomanda una sospensione precoce del trattamento in caso di comparsa di eventi lievi e valutazione dei pazienti tramite esami neuro-radiologici.

## *Aseptic leptomeningitis induced by azathioprine in systemic lupus erythematosus: a rare manifestation*

*Santos M, da Silva MA, Piassa ML, Santos D, Baeta AM, Amaral LL*

*BJR Case Rep. 2023 Sep 11*

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune, più frequentemente riscontrata nelle giovani donne. Sebbene i pazienti con LES possano avere un coinvolgimento neurologico, la leptomeningite asettica è considerata un evento molto raro, osservato nell'1,4-2% dei pazienti, che si presenta con un enhancement leptomeningeo sulle immagini di risonanza magnetica cerebrale.

Si ritiene che la causa presunta di questa leptomeningite asettica possa essere una disregolazione nella clearance degli immunocomplessi, con aumento delle molecole infiammatorie e successivamente dell'infiltrato infiammatorio nei tessuti, secondo la patofisiologia autoimmune. I farmaci antinfiammatori non steroidei e gli agenti immunosoppressivi, comunemente utilizzati nel trattamento dei pazienti con LES, possono essere all'origine di questi effetti sul sistema nervoso centrale riscontrati alla risonanza magnetica (RM).

In questo articolo viene descritto il caso di un giovane con LES trattato con azatioprina che ha sviluppato cefalea progressiva, associata a nausea, vomito e fotofobia. A seguito di approfondimento con RM, è stata riscontrata una leptomeningite diffusa della fossa posteriore, correlata con l'uso del farmaco, dopo esclusione delle possibili cause alternative. Il trattamento con azatioprina è stato, quindi, interrotto ed avviato il trattamento con metilprednisolone, il con significativo miglioramento dello stato neurologico nei 5 giorni successivi, dimostrando una totale involuzione dell'enhancement leptomeningeo alla risonanza magnetica di controllo.

*Renal Manifestations of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome: A Systematic Review of 71 Cases*

*Dagnon da Silva M, Domingues SM, Oluic S, Radovanovic M, Kodela P, Nordin T, Paulson MR, Joksimović B, Adetimehin O, Singh D, Madrid C, Cardozo M, Baralic M, Dumic I.*

*J Clin Med. 2023 Jul; doi: 10.3390/jcm12144576*

Il coinvolgimento degli organi viscerali è una caratteristica distintiva della sindrome da reazione a farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), correlata con la mortalità. La condizione tipicamente compare da 2 a 6 settimane dopo l'inizio della somministrazione del farmaco implicato e può manifestarsi fino a 3 mesi dopo l'esposizione. Questo studio ha previsto una revisione sistematica dei casi pubblicati su riviste indicizzate PubMed, riviste peer-reviewed in cui i pazienti hanno riportato lesioni renali durante un episodio di sindrome DRESS.

Sono stati riscontrati 71 casi, di cui 67 in pazienti adulti, nel 56% di genere maschile. L'insorgenza nel sesso femminile è stata associata ad una mortalità più elevata. La malattia renale cronica (CKD) è insorta nel 14% dei pazienti che hanno manifestato danno renale acuto (AKI). Nel 21% dei casi, il rene è stato l'unico organo colpito mentre nel 54% dei pazienti era segnalato sia un coinvolgimento epatico che renale. L'eosinofilia era assente nel 24% dei pazienti.

Le classi di farmaci più comunemente associate a lesioni renali risultano gli antibiotici (34%), gli inibitori della xantina ossidasi (15%) e anticonvulsivanti (11%). Tra gli antibiotici, la vancomicina è stata la causa più comune nel 68% dei pazienti. L'AKI è stata la manifestazione renale più frequente nel 96% dei casi, mentre la proteinuria o l'ematuria isolate erano presenti nel 4% dei casi. Nei casi con AKI, l'88% ha riportato un aumento isolato della creatinina e una riduzione della filtrazione glomerulare (GFR); il 27% ha manifestato AKI in concomitanza con proteinuria, il 18% con oliguria e il 13% con ematuria. L'anuria la manifestazione più rara, nel solo 4% dei pazienti con DS. Nel 30% dei casi è stata necessaria una terapia sostitutiva renale temporanea e tutti i pazienti, tranne uno, hanno recuperato completamente la funzione renale. La mortalità per sindrome DRESS in questa coorte è stata del 13%, più elevata di quanto riportato in precedenza. La classe di farmaci, il periodo di latenza o la CKD preesistente non sono risultati associati a una maggiore mortalità. Sono necessarie ulteriori studi per meglio definire i fattori di rischio associati al danno renale nei pazienti con sindrome DRESS. Sarebbe utile, inoltre, identificare biomarcatori specifici, in modo da distinguere più agevolmente la sindrome DRESS con coinvolgimento renale da altre malattie eosinofile aventi come bersaglio il rene.

### *Anticoagulation-Associated Adverse Drug Events in Hospitalized Patients Across Two Time Periods*

*Fanikos J, Tawfik Y, Almheiri D, Sylvester K, Buckley LF, Dew C, Dell'Orfano H, Armero A, Bejjani A, Bikdeli B, Campia U, Davies J, Fiumara K, Hogan H, Khairani CD, Krishnathasan D, Lou J, Makawi A, Morrison RH, Porio N, Tristani A, Connors JM, Goldhaber SZ, Piazza G.*

*Am J Med. 2023 Sep. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.05.013*

Gli anticoagulanti spesso causano reazioni avverse a farmaci (ADR). Obiettivo di questo studio è stato determinare le caratteristiche cliniche, il tipo, la gravità, le cause e gli esiti degli eventi riportati presso il Brigham and Women's Hospital, associati alla terapia anticoagulante nel periodo 2015-2020, in confronto con quanto emerso nel periodo 2004-2009.

I dati sono stati classificati per tipo, gravità, causa principale e outcome. I pazienti sono stati seguiti in follow up fino a 30 giorni dopo l'evento avverso. Nonostante l'implementazione di tecnologie e procedure per migliorare la sicurezza del paziente, gli eventi sono aumentati nel periodo di riferimento più recente. Nel dettaglio sono stati segnalati 925 pazienti aventi 984 eventi associati alla terapia anticoagulante, compresi 811 errori terapeutici isolati (82,4%), 13 reazioni avverse a farmaco isolate (1,4%) e 160 errori terapeutici combinati ad ADR (16,2%).

L'eparina non frazionata è stato l'anticoagulante più frequentemente correlato all'evento (77,7% del periodo contemporaneo vs 58,3% del periodo storico). L'eparina non frazionata rimane uno degli anticoagulanti più utilizzati in ospedale a causa della sua farmacocinetica (insorgenza rapida dell'effetto, emivita breve, basso costo, modifiche di dosaggio nella disfunzione renale e interazioni farmacologiche) in pazienti gestiti dal punto di vista medico e chirurgico.

L'errore terapeutico associabile a terapia anticoagulante ricorrente nel periodo più recente riguardava una erronea velocità o frequenza di somministrazione (26,1%, n = 253), per lo più conseguente ad errori prescrittivi (21,3%, n = 207).

Le complicazioni sono state associate alla complessità del dosaggio degli anticoagulanti, ad un inadeguato monitoraggio di laboratorio, ad incongruenze nell'aderenza del paziente e presenza di comorbidità.

Il tipo, la causa principale e il danno derivante al paziente sono stati simili tra i periodi considerati. In conclusione, gli eventi associati alla terapia anticoagulante si sono verificati nonostante gli avanzamenti delle tecnologie e delle pratiche di sicurezza nella cura dei pazienti, suggerendo progressi marginali nella sicurezza degli anticoagulanti nel tempo ed ampie opportunità di miglioramento.