

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

In questo numero...

- *Cefepime vs Piperacillin-Tazobactam in Adults Hospitalized With Acute Infection: The ACORN Randomized Clinical Trial*..... 2
- *Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study*..... 4
- *Neurocognitive impairment in females with breast cancer treated with endocrine therapy and CDK4/6 inhibitors: a pharmacovigilance study using the World Health Organization's database*..... 5
- *Postmarket safety profile of suicide/self-injury for GLP-1 receptor agonist: a real-world pharmacovigilance analysis*..... 6
- *The role of antipsychotics and other drugs on the development and progression of neuroleptic malignant syndrome*..... 7

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)



Cefepime vs Piperacillin-Tazobactam in Adults Hospitalized With Acute Infection: The ACORN Randomized Clinical Trial

Qian ET, Casey JD, Wright A, Wang L, Shotwell MS, Siemann JK, Dear ML, Stollings JL, Lloyd BD, Marvi TK, Seitz KP, Nelson GE, Wright PW, Siew ED, Dennis BM, Wrenn JO, Andereck JW, Han JH, Self WH, Semler MW, Rice TW.

JAMA. 2023 Oct 24

Gli antibiotici cefepime e piperacillina-tazobactam sono comunemente utilizzati per il trattamento empirico delle infezioni nei pazienti adulti ricoverati in ospedale. Sebbene sia stata ipotizzata un'associazione tra piperacillina-tazobactam e danno renale acuto e tra cefepime e disfunzione neurologica, nessuno studio randomizzato ha ad oggi comparato il loro profilo di sicurezza. Al fine di determinare se la scelta tra cefepime e piperacillina-tazobactam possa influire sui rischi di danno renale acuto o di disfunzione neurologica, è stato condotto uno studio randomizzato, lo studio ACORN (acronimo per Antibiotic Choice on Renal Outcomes Study), che ha coinvolto 2.511 pazienti adulti con età mediana di 58 anni (IQR 43-69 anni) randomizzati in rapporto 1:1 a trattamento con cefepime o piperacillina-tazobactam entro 12 ore dal loro ricovero ospedaliero. L'outcome primario dello studio è stato rappresentato dallo stadio più grave di danno renale acuto al giorno 14, misurato attraverso l'utilizzo di una scala ordinale a 5 livelli che va da nessun danno renale acuto al decesso. I due outcome secondari sono stati rappresentati dall'incidenza di eventi avversi renali maggiori al giorno 14 e dal numero di giorni di sopravvivenza e liberi da delirio e coma.

Lo studio non ha evidenziato alcuna differenza significativa nell'incidenza di danno renale acuto e di decesso tra i pazienti randomizzati a cefepime o piperacillina-tazobactam: 85 pazienti randomizzati a cefepime su 1.214 totali (7%) hanno avuto danno renale acuto di stadio 3 e 92 pazienti (7,6%) sono deceduti vs 97 pazienti randomizzati a piperacillina-tazobactam su 1.297 (7,5%) con danno renale di stadio 3 e 78 pazienti (6%) deceduti (odds ratio 0.95 [95% CI: 0.80 - 1.13], $p = 0.56$). Anche l'incidenza di eventi avversi renali maggiori al giorno 14 non è risultata differente tra i due gruppi (124 pazienti [10,2%] nel gruppo cefepime vs 114 pazienti [8,8%] nel gruppo piperacillina-tazobactam; differenza assoluta 1,4% [95% CI: da -1,0% a 3,8%]). I pazienti del gruppo cefepime hanno avuto meno giorni di sopravvivenza e liberi da delirio e coma rispetto al gruppo piperacillina-tazobactam (media [SD]: 11,9 [4,6] giorni vs 12,2 [4,3] giorni nel gruppo piperacillina-tazobactam; odds ratio 0.79 [95% CI: 0.65 - 0.95]).

Lo studio ha, pertanto, evidenziato come il trattamento con piperacillina-tazobactam non aumenti l'incidenza di danno renale acuto o di morte in pazienti adulti ricoverati in ospedale, mentre il trattamento con cefepime provochi un aumento di disfunzioni neurologiche.

Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study

Pourhadi N, Janbek J, Jensen-Dahm C, Gasse C, Laursen TM, Waldemar G.

Alzheimer's Dement. 2023 Oct 5

Sebbene gli inibitori di pompa protonica (IPP) siano stati associati ad un aumentato rischio di demenza, non è ancora noto se il timing di esposizione o l'età alla diagnosi di demenza siano in grado di influenzare il suddetto rischio. L'associazione tra il consumo complessivo di IPP e la demenza in differenti fasce d'età è stata valutata in un'ampia coorte di cittadini danesi (n = 1.983.785) di età compresa tra 60 e 75 anni tra il 2000 ed il 2018. Durante il periodo di follow-up sono stati registrati complessivamente 99.384 casi di demenza di qualunque eziologia. L'incidence rate ratio (IRR) di demenza associate all'uso costante di IPP rispetto al mancato utilizzo di IPP è risultato pari a 1.36 (95% CI: 1.29 - 1.43) per i casi di età compresa tra 60 e 69 anni alla diagnosi, 1.12 (95% CI: 1.09 - 1.15) per i casi di età compresa tra 70 e 79 anni alla diagnosi, 1.06 (95% CI: 1.03 - 1.09) per i casi di età compresa tra 80 e 89 anni e 1.03 (95% CI: 0.91 - 1.17) per i casi di età \geq 90 anni. Una maggiore durata del trattamento è risultata associata a valori crescenti di IRR. Per i casi di età inferiore ai 90 anni è stato osservato un aumento del tasso di demenza indipendentemente dalla data di inizio del trattamento fino a più di 15 anni prima della diagnosi.

In conclusione, indipendentemente dal timing dell'avvio del trattamento, l'uso di IPP è risultato associato ad un maggiore tasso di demenza nei soggetti di età inferiore ai 90 anni. Inoltre, il tasso di demenza è risultato crescente con il ridursi dell'età alla diagnosi.

Neurocognitive impairment in females with breast cancer treated with endocrine therapy and CDK4/6 inhibitors: a pharmacovigilance study using the World Health Organization's database

Prevost R, Chretien B, Minoc E, Dolladille C, Da-Silva A, Nehme A, Joly F, Lelong-Boulouard V, Bastien E.

Front Pharmacol. 2023 Oct 20.

Nonostante le terapie endocrine (TE) e gli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (iCDK4/6) rappresentino un trattamento standard del tumore al seno, i dati sul loro potenziale impatto neurocognitivo risultano attualmente inconsistenti, nel caso delle TE, e carenti, nel caso degli iCDK4/6. Al fine di valutare se le TE e gli iCDK4/6 siano associati a deterioramento cognitivo (neurocognitive impairment, NCI), è stata effettuata un'analisi di disproporzionalità sui casi di NCI (definiti come qualunque sintomo di NCI in pazienti di sesso femminile trattate con TE o iCDK4/6) riportati nel database dell'Organizzazione Mondiale della Sanità Vigibase® nel periodo compreso tra l'1 Gennaio 2014 (data della primo evento avverso agli iCDK4/6s riportato nel database) ed il 16 Marzo 2022 (data di estrazione dei dati). Nell'analisi primaria sono stati calcolati il Reporting Odds Ratio (ROR) aggiustato per età al fine di identificare una potenziale associazione tra NCI e TE da sole o in combinazione con iCDK4/6. Sono state, inoltre, effettuate analisi di sottogruppo per classe di NCI. Complessivamente, sono state identificate 2.582 e 1.943 segnalazioni di deterioramento cognitivo relative, rispettivamente, a TE e iCDK4/6. Il deterioramento cognitivo è risultato significativamente associato ad ogni TE analizzata [anastrozolo: n = 405, aROR = 1.52 (95% CI: 1.37-1.67); letrozolo: n = 741, aROR = 1.37 (95% CI: 1.27-1.47); exemestane: n = 316, aROR = 1.37 (95% CI: 1.22-1.53); tamoxifene: n = 311, aROR = 1.25 (95% CI: 1.12-1.40); fulvestrant: n = 319, aROR = 1.19 (95% CI: 1.06-1.33)] e, tra gli iCDK4/6, solo al palbociclib [n = 1.542, aROR = 1.41 (95% CI: 1.34-1.48)]. Il NCI ha riguardato più frequentemente apprendimento, memoria e linguaggio.

Questi risultati suggeriscono che nelle donne affette da tumore al seno in trattamento, tutte le TE potrebbero essere associate a deterioramento cognitivo, mentre, per quanto riguarda gli iCDK4/6, il NCI potrebbe essere una problematica specifica del palbociclib. I risultati ottenuti suggeriscono, inoltre, la necessità di un migliore monitoraggio e gestione dell'impatto neurocognitivo di tali trattamenti.

Postmarket safety profile of suicide/self-injury for GLP-1 receptor agonist: a real-world pharmacovigilance analysis

Chen C, Zhou R, Fu F, Xiao J.

Eur Psychiatry. 2023 Nov 30

Recenti segnalazioni di soggetti che hanno manifestato tendenze suicidarie e/o autolesioniste in corso di trattamento con liraglutide e semaglutide hanno accresciuto le preoccupazioni circa la sicurezza neuropsichiatrica degli agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1RA). Dal momento che le evidenze in real-world sono molto limitate, l'associazione tra GLP-1RA ed il suicidio/autolesionismo è stata valutata tramite estrazione dei dati inseriti nel FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) tra il secondo trimestre del 2005 ed il secondo trimestre del 2023. Il Reporting Odds Ratio (ROR) e l'Empirical Bayes Geometric Mean (EBGM) sono stati utilizzati per effettuare un'analisi di disproporzionalità. Complessivamente, nel periodo esaminato, sono stati rinvenuti nel FAERS 534 casi di suicidio/autolesionismo associati a GLP-1RA, tuttavia, non è stato riscontrato un aumento significativo (ROR: 0.16, 95% CI: 0.15-0.18, $P < 0.001$; EBGM05: 0.15).

Analisi stratificate non hanno trovato alcun segnale di sicurezza di suicidio/autolesionismo associato ai GLP-1RA sia nelle donne che negli uomini. Il ROR per il suicidio/autolesionismo associati ai GLP-1RA è risultato leggermente più elevato nei bambini (ROR: 2.50, 95%CI 1.02-6.13, $P = 0.05$), mentre l'EBGM05 è risultato < 2 in questa popolazione. Nessun valore significativo è stato riscontrato in altri gruppi di età e nessuna differenza è stata riscontrato prima o dopo la pandemia COVID-19.

In conclusione, i casi di suicidio o autolesionismo riportati nel FAERS non sono indicativi, al momento, di alcun segnale di sicurezza attribuibile ai GLP-1RA. Analisi di sottogruppo hanno evidenziato un incremento marginale di ROR per suicidio e autolesionismo nei bambini, sebbene nessun segnale di sicurezza sia stato confermato dai valori di EBGM05 nella medesima popolazione. Ulteriori studi prospettici su larga scala sono, pertanto, necessari per confermare questi risultati.

The role of antipsychotics and other drugs on the development and progression of neuroleptic malignant syndrome

Kyotani Y, Zhao J, Nakahira K, Yoshizumi M.

Sci Rep. 2023 Oct.

La sindrome maligna da neurolettici (NMS) rappresenta una complicanza rara, ma grave e talvolta fatale, nei pazienti che assumono farmaci antipsicotici, il cui meccanismo di base rimane ancora poco chiaro. La deplezione improvvisa di dopamina a livello centrale dovuta all'antagonismo dei recettori D2 indotto dagli antipsicotici è stata individuata come possibile causa, anche se la NMS è stata riportata come evento avverso (AE) conseguente all'uso di farmaci non dopaminergici.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'associazione tra farmaci e NMS utilizzando il database giapponese Adverse Drug Event Report (JADER), analizzando le vie del segnale che potrebbero essere coinvolte e tenendo in considerazione le possibili interazioni farmacologiche (DDI). Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando i dati del database JADER da aprile 2004 a maggio 2022. I segnali sono stati valutati utilizzando il reporting odds ratio (ROR) e il proportional reporting ratio (PRR), mentre le vie del segnale dei singoli farmaci sono state estratte dall'Enciclopedia di Kyoto dei Geni e dei Genomi (KEGG).

Nel periodo di riferimento sono stati individuati un totale di 2.991 casi di NMS, associati a circa 36 farmaci, tra i quali troviamo anche farmaci non antipsicotici (anti-Parkinson, ansiolitici, anti-epilettici). Le vie del segnale associate all'insorgenza di NMS includevano vie dopaminergiche o serotoninergiche legate al meccanismo d'azione degli antipsicotici, anche se sono state individuate altre vie. Sono state individuate diverse combinazioni di farmaci interagenti (clomipramina/risperidone, aripiprazolo/olanzapina, litio/risperidone), associate ad un aumento del rischio di NMS.

Questo studio ha confermato l'associazione di vari farmaci, compresi farmaci non antipsicotici, con l'insorgenza di NMS e ha individuato diverse vie di segnalazione coinvolte. Inoltre, sono state riscontrate interazioni tra diverse combinazioni di farmaci con aumento del rischio di NMS, pertanto, è necessario utilizzare maggiore cautela nel caso sia necessario l'utilizzo di questi trattamenti.