

Bollettino di Farmacovigilanza

N. 2/2022

N
O
V
E
M
B
R
E

2
0
2
2

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...

- *Psoriasis risk after beta-blocker exposure: Description of a pharmacovigilance signal*
- *Incidence, Pathogenesis, and Management of Proton Pump Inhibitor-Induced Nephrotoxicity.*
- *Impact of the Gastric Acid Suppressant Use on the Safety and Effectiveness of EGFR-TKIs: A Systematic Review and Meta-Analysis.*⁴
- *Incidence of Acute Renal Failure in Patients Using Levetiracetam Versus Other Antiseizure Medications: A Voluntary Post-Authorization Safety Study.*⁵
- *Analysis of the frequency of ceftriaxone-induced encephalopathy using the Japanese Adverse Drug Event Report database*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)

Bollettino di Farmacovigilanza

N
O
V
E
M
B
R
E

2
0
2
2

Psoriasis risk after beta-blocker exposure: Description of a pharmacovigilance signal

Brahim Azzouz, Apolline De Guizelin, Aude Lambert, Audrey Fresse, Aurore Morel, Thierry Trenque

J Clin Pharmacol. 2022.

Uno studio condotto sul database nazionale di farmacovigilanza francese (French National Pharmacovigilance Database, FPVD) ha messo in evidenza un possibile segnale di farmacovigilanza riguardante un aumento di casi di psoriasi che si possono verificare dopo esposizione ai beta-bloccanti.

Nello studio, sono state esaminate tutte le segnalazioni spontanee di psoriasi associate all'esposizione a beta-bloccanti, riportate nel database dal 1985 fino al 31 dicembre 2019.

E' stata eseguita un'analisi retrospettiva e descrittiva, includendo solo le segnalazioni in cui i betabloccanti erano considerati "sospetti". L'associazione tra rischio di psoriasi ed esposizione ai suddetti farmaci è stata valutata utilizzando studi "Case-Non Case" (caso- non caso).

Nel periodo di riferimento sono state registrate nel database francese 2.121 segnalazioni di condizioni psoriasi che su un totale di 203.152 segnalazioni di reazioni avverse cutanee, di cui 225 dopo esposizione a betabloccanti (bisoprololo n = 71), sia cardioselettivi (beta1-selettivi n = 191) che non cardioselettivi, topici (n = 12) e sistematici (n = 213). Il 41% dei casi delle reazioni era considerato grave, per 'Ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione' e 'Altra condizioni clinicamente rilevante'. L'indicazione terapeutica principale per la quale la classe era utilizzata era l'ipertensione. Il tempo medio di insorgenza è stato di 5 mesi, con un miglioramento nel 68% dei casi dopo la sospensione del farmaco. Queste caratteristiche sono risultate in accordo con quelle riportate in letteratura. Il reporting odds ratio (ROR) era 8.95 (95% CI 7.75-10.33).

Queste evidenze suggeriscono che il rischio di psoriasi a seguito dell'utilizzo di betabloccanti è un effetto di classe, quindi non legato al singolo farmaco, ma all'intera famiglia dei betabloccanti. Pertanto, sarebbe consigliabile aumentare la sorveglianza soprattutto nel primo anno di utilizzo.

Incidence, Pathogenesis, and Management of Proton Pump Inhibitor-Induced Nephrotoxicity

Xiao Wei, Jun Yu, Zhengkun Xu, Chun Wang, Yonggui Wu
Drug Safety 2022 Jul.

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) sono medicinali ampiamente impegnati nel trattamento di varie patologie legate alla secrezione acida gastrica e sono tra i farmaci più comunemente utilizzati. Alcuni studi stimano che il 25-70% degli IPP sia prescritto per trattamenti, dosi e indicazioni inappropriati, dove i benefici dell'uso possono essere inferiori al rischio di reazioni avverse per molti pazienti. La nefrite interstiziale acuta (acute interstitial nephritis, AIN) è caratterizzata da un danno renale immuno-mediato, con infiammazione tubulo-interstiziale acuta, la cui insorgenza è stata associata all'uso a lungo termine degli IPP.

In questa revisione, gli autori hanno riassunto le attuali conoscenze sull'uso degli IPP e l'associazione con nefrite interstiziale acuta, malattia renale cronica e malattia renale allo stadio terminale in termini di incidenza, patogenesi, fattori, caratteristiche cliniche e diagnosi.

Più di un meccanismo fisiopatologico può essere alla base dell'insorgenza dell'AIN indotta da IPP. L'IPP e/o i metaboliti possono depositarsi nell'interstizio tubulare renale e legare componenti della membrana tubulare basale, agendo pertanto come antigeni o stimolando direttamente le cellule T. Secondo un'altra ipotesi, gli IPP possono stimolare la produzione di anticorpi e la deposizione di complessi immuni circolanti nell'interstizio renale.

La durata del trattamento non sembra essere correlata.

Alla luce di queste evidenze, la nefrotossicità da IPP dovrebbe essere considerata dai medici e dai pazienti che intraprendono un trattamento con questi farmaci.

Lo scopo di questa revisione è quello di valutare le attuali evidenze per aiutare i medici e i pazienti a interpretare la potenziale relazione causale tra l'assunzione di inibitori di pompa protonica e la nefrotossicità.

Ciò può indurre i medici a riconsiderare la dose e la durata della terapia con IPP oltre che eventuali comorbidità per evitare un uso inappropriato.

Impact of the Gastric Acid Suppressant Use on the Safety and Effectiveness of EGFR-TKIs: A Systematic Review and Meta-Analysis

Xin Du, Wei Liu, Ken Chen, Ziyu Wang, Xinyi Li, Li Yang, and Xiaohui Xie
Front Pharmacol. 2022.

L'uso di farmaci soppressori della secrezione acida gastrica sembra influire sull'efficacia e la sicurezza degli inibitori della tirosin chinasi del fattore di crescita epidermico (EGFR-TKI).

È stata condotta una revisione sistematica con metanalisi di 12 studi osservazionali, di cui 9 studi di coorte e 3 studi case-control, che ha esaminato l'impatto degli inibitori di pompa protonica e degli H2 antagonisti sulla terapia con EGFR-TKI in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule.

L'uso di farmaci soppressori dell'acidità gastrica è stato associato con una riduzione della sopravvivenza libera da malattia (hazard ratio 1,66, limiti di confidenza al 95% da 1,40 a 1,98) e della sopravvivenza globale (hazard ratio 1,50, limiti di confidenza al 95% da 1,31 a 1,72) e l'uso degli inibitori di pompa protonica si associa a una riduzione della sopravvivenza globale (hazard ratio 1,56, limiti di confidenza al 95% da 1,21 a 2,02) indipendentemente dal tipo di EGFR-TKI assunto e dal tempo di cosomministrazione.

Inoltre, è stato rilevato un aumento del rischio di epatotossicità nei pazienti che assumevano un soppressore della secrezione acida gastrica (Odds Ratio - OR 1,98, limiti di confidenza al 95% da 1,19 a 3,31) o inibitore di pompa protonica (Odds Ratio - OR 1,91, limiti di confidenza al 95% da 1,17 a 3,12) in concomitanza con un EGFR-TKI.

Nella pratica clinica, l'uso concomitante di farmaci soppressori della secrezione acida gastrica e EGFR-TKI dovrebbe essere evitato. Laddove non fosse possibile, gli H2 antagonisti rappresentano i farmaci di prima scelta.

Bollettino di Farmacovigilanza

N
O
V
E
M
B
R
E

2
0
2
2

Incidence of Acute Renal Failure in Patients Using Levetiracetam Versus Other Antiseizure Medications: A Voluntary Post-Authorization Safety Study

Raphaelle Beau-Lejdstrom, Lai San Hong, Xabier Garcia de Albeniz, Florin Floricel, Johan Lorenzen, Francois Bonfitto, Linda Kalilani, Christian Loesch, Graham Luscombe, Susana Perez-Gutthann, Isabelle Mottet, Nadia Foskett

Drug Safety, 2022 Jul.

Il danno renale acuto è una reazione avversa attesa, riportata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del levetiracetam, uno dei farmaci antiepilettici più utilizzati.

Per questo motivo è stato condotto uno studio di sicurezza post-autorizzazione per caratterizzare il rischio di insufficienza renale acuta (IRA) nei pazienti esposti al levetiracetam rispetto ad altri antiepilettici.

Per identificare nuovi utilizzatori di antiepilettici senza precedenti disfunzioni renali, è stato utilizzato il database IBM® MarketScan® Commercial, per il periodo compreso tra gennaio 2008 e dicembre 2017.

Sono stati calcolati il tasso di incidenza, l'IRR ("incidence rate ratio") e l'IRD ("incidence rate difference"). Il tasso di incidenza è stato calcolato come il numero totale di nuove diagnosi di IRA durante il periodo di follow-up diviso per la somma dei pazienti/mese durante il follow-up.

Complessivamente, 110.336 pazienti erano eleggibili per la coorte di monoterapia e 96.215 per quella di politerapia. Il tasso di IRA a seguito di un nuovo trattamento antiepilettico è stato rispettivamente di 6,0 e 6,5 per 10.000 pazienti per le due coorti, nei primi 30 giorni dopo l'inizio della terapia. Nella coorte in monoterapia, l'IRR per IRA è stato di 1,37 (95% intervallo di confidenza [CI] 0,80-2,34) e il corrispondente IRD è stato di 2,0 (95% CI – 1,12 a 5,12) casi per 10.000 pazienti/mese. Nella coorte di politerapia, l'IRR aggiustato per IRA è stato di 0,94 (95% CI 0,51-1,74) e l'IRD corrispondente è stato di 0,42 casi per 10.000 pazienti/mese (95% CI – 4,01-3,17).

In conclusione, sia nei pazienti in monoterapia con levetiracetam, che in politerapia con più antiepilettici, il tasso di incidenza di IRA è risultato molto basso.

Bollettino di Farmacovigilanza

N
O
V
E
M
B
R
E

2
0
2
2

Analysis of the frequency of ceftriaxone-induced encephalopathy using the Japanese Adverse Drug Event Report database

Tomoyuki Yamada, Satoru Mitsuboshi, Kaoru Suzuki, Masami Nishihara, Masashi Neo

Int J Clin Pharm 2022 Aug

La terapia antibiotica con ceftriaxone è stata associata a rari casi di encefalopatia. Per identificarne i fattori di rischio, è stato condotto uno studio osservazionale utilizzando il database Japanese Adverse Drug Event Report (JADER), il sistema di segnalazione spontanea giapponese.

Sono stati estratti i dati di 256.788 individui e 12.160 casi di encefalopatia e sono stati identificati 2.939 utilizzatori di ceftriaxone di età superiore ai 20 anni, di cui 193 affetti da encefalopatia.

Dall'analisi è, infatti, emersa una prevalenza sproporzionata di encefalopatia tra gli utilizzatori di ceftriaxone (odds ratio di segnalazione 1,42, limiti di confidenza al 95% da 1,23 a 1,65, $p<0,001$) ma non di cefotaxime, altra cefalosporina di terza generazione usata come confronto. Il rischio è risultato maggiore nelle donne (odds ratio 1,52, limiti di confidenza al 95% da 1,05 a 2,19, $p=0,027$), nei pazienti con insufficienza renale cronica (odds ratio 2,32, limiti di confidenza al 95% da 1,47 a 3,67, $p<0,001$), nei pazienti trattati con ceftriaxone a un dosaggio superiore a 2 g al giorno (odds ratio 2,66, limiti di confidenza al 95% da 1,66 a 4,26, $p<0,001$) e in quelli in cui la durata del trattamento supera i 14 giorni (odds ratio 1,94, limiti di confidenza al 95% da 1,21 a 3,11, $p=0,006$).

In conclusione, dall'analisi effettuata emerge un aumentato rischio di encefalopatia indotta da ceftriaxone specialmente nei pazienti esposti ad alte dosi e per periodi prolungati, nei pazienti con insufficienza renale cronica e nelle donne.