



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 4, No. 8, Ottobre 2020.



Osteonecrosi della mandibola da farmaci: procedura aziendale.

Si definisce osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) associata a bifosfonati e/o ad altri farmaci una "reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio di malattia, in assenza di un pregresso trattamento radiante (MRONJ – Medication Related Osteonecrosis of the Jaw).

Si tratta di una reazione avversa a farmaci che può influenzare in larga misura la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti.

Tra i farmaci coinvolti, oltre ai bifosfonati, che per primi sono stati individuati come causa della reazione avversa, si riconoscono oggi i farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica (bevacizumab e afibercept), gli inibitori di Tirocin-Kinasi (sunitinib, sorafenib, cabozantinib, regorafenib, axitinib) e gli inibitori di m-TOR (temsirolimus, everolimus).

I fattori di rischio da considerare sono: farmaco-relati (tipo di molecola, via di somministrazione, dose cumulativa, durata del trattamento e terapie concomitanti); sistemici (patologie di base associate a ONJ - ologica vs. osteometabolica - e altre comorbidità quali diabete mellito, artrite reumatoide e insufficienza renale cronica); locali (patologie infiammatorie dento-parodontale e perimplantare, chirurgia dento-alveolare, chirurgia implantare/ implantologia osteointegrata, protesi rimovibili incongrue e fattori anatomici predisponenti).

Sondaggio sulle attività di farmacovigilanza e sul gradimento.

Correva l'anno 1961 quando l'ampia diffusione di talidomide, usato come farmaco sedativo ipnotico e antiemetico, provocò la più famosa catastrofe della storia della farmacologia.

Sulla scorta di ciò, nel 1964 William Inman istituì, nel Regno Unito, il primo sistema di segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse a farmaco (ADR) tramite la scheda Yellow Card. Nel 1968 OMS si fece promotrice del Program on International Drug Monitoring, istituendo un centro mondiale per la raccolta delle segnalazioni di sospetta ADR. L'Italia aderì al progetto nel 1975.

Se in altri Paesi il sistema di segnalazione spontanea decollò ben presto, in Italia si dovette aspettare fino al 2010 affinché venisse superato l'ostacolo delle 300 segnalazioni per milione di abitante, definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come il gold standard per un efficiente sistema di farmacovigilanza, in grado di generare tempestivamente i segnali di allarme.

Ad oggi, ancorché il tasso annuale di segnalazione si attesti stabilmente sopra il gold standard, si è lontani da un numero di segnalazioni che sia in linea con quella che la letteratura ha

In questo numero

ONJ farmaco-relata: al via procedura aziendale.	1
Sondaggio sulle attività di farmacovigilanza.	1
Fluorochinoloni: a rischio le valvole cardiache.	2
Pirfenidone e danno epatico.	2
Fluoxetina e L-tiroxina: possibile interazione.	2
Terapia anticoagulante: percorso decisionale.	3
Paracetamolo ad alto dosaggio e avvelenamenti.	3
SGLT-2 e chetoacidosi diabetica.	3
ASL VC: i dati definitivi sulle ADR del 2019.	4

A oggi, gli approcci preventivi rappresentano la strategia più efficace al fine di tutelare la salute orale del paziente che dovrà assumere, assume o ha assunto farmaci associati a rischio di ONJ. L'obiettivo della prevenzione primaria è il controllo dei fattori di rischio legati alla patologia ONJ farmaco-relata, mentre la finalità della prevenzione secondaria è la diagnosi precoce della patologia.

Aspetti chiave sono la multidisciplinarietà della gestione del paziente, l'attenta valutazione del rischio, l'informazione del paziente e la sua formazione rispetto ai comportamenti da tenere rispetto all'igiene orale, nonché il suo arruolamento in programmi di follow-up specifici.

In quest'ambito la ASL VC ha adottato una procedura aziendale, frutto di un gruppo di lavoro multidisciplinare, che è stata diffusa ai professionisti sanitari interessati, per la gestione dei pazienti.

dimostrato essere la reale prevalenza delle ADR. Ma è ben noto che la mancata segnalazione rappresenta il limite principale di ogni sistema di segnalazione spontanea di eventi avversi.

Abbiamo così pensato di realizzare un'indagine di opinione presso gli operatori sanitari della ASL VC al fine di rilevare il punto di vista rispetto alla farmacovigilanza e il gradimento di alcuni interventi messi in atto negli anni.

Chiediamo pochi minuti di tempo per compilare il questionario che ovviamente sarà anonimo e utilizzato soltanto per fini statistici. Le risposte costituiscono per noi una fonte d'informazione preziosissima e utile alla progettazione di interventi mirati.

Certi della collaborazione, ringraziamo sentitamente per l'attenzione prestata e rinnoviamo la disponibilità ad ogni richiesta di supporto.

Segui il link oppure inquadra il QR-Code per partecipare al sondaggio.

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSex6oaPgTD-ToQaST3k8QhXq5A7xzzRtda5K612_rXpLS8hzQ/viewform?usp=sf_lnk



SCAN ME

Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.



Fluorochinoloni: rigurgito/insufficienza delle valvole cardiache.

I fluorochinoloni sono antibiotici approvati nell'Unione Europea per il trattamento di alcune infezioni batteriche, comprese quelle potenzialmente letali (ciprofloxacina, delafloxacina, levofloxacina, omefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, pefloxacina, prulifloxacina, rifloxacina).

Poiché possono presentare effetti indesiderati anche gravi e di lunga durata, il loro uso è generalmente limitato a quelle infezioni per le quali sia considerato inappropriato l'uso di altri antibiotici comunemente raccomandati per queste infezioni.

Un recente studio epidemiologico ha riportato un aumento del rischio di circa due volte di rigurgito della valvola mitralica e aortica in pazienti trattati con fluorochinoloni sistemici, in confronto a pazienti trattati con altri antibiotici (amoxicillina o azitromicina).

Le condizioni che predispongono al rigurgito/insufficienza delle valvole cardiache includono patologie congenite o preesistenti delle valvole cardiache, malattie del tessuto connettivo (es. la sindrome di Marfan e la sindrome di Ehlers-Danlos), la sindrome di Turner, la malattia di Behçet's, l'ipertensione, l'artrite reumatoide e l'endocardite infettiva.

Nei pazienti a rischio di rigurgito/insufficienza delle valvole cardiache, i fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio devono essere utilizzati solamente dopo attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche.



I pazienti devono essere avvisati di rivolgersi immediatamente al medico in caso di dispnea acuta, insorgenza de novo di palpitazioni, o comparsa di edema addominale o degli arti inferiori.

I fluorochinoloni devono essere usati solo dopo attenta valutazione dei possibili benefici rispetto ai rischi, inclusi quelli di aneurisma e di dissezione dell'aorta (cfr. *newFarmacovigilanza Flash* Vol. 2, n° 8, Ottobre 2018).

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.10.29_NII_su_Fluorochinoloni_IT.pdf/egdf1701-6cf5-ed28-dff9-8e364088ac0b



Pirfenidone e casi severi di danno epatico.

Esbriet® (pirfenidone) è un farmaco antifibrotico e antinfiammatorio indicato per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (FPI).

Di recente, sono stati segnalati casi severi di danno epatico farmaco-indotto (DILI), anche a esito fatale, con pirfenidone.

Prima di iniziare il trattamento con Esbriet® devono essere effettuati test di funzionalità epatica (alanina aminotransferasi [ALT], aspartato aminotransferasi [AST], bilirubina), successivamente ogni mese per i primi 6 mesi e quindi ogni 3 mesi per l'intera durata del trattamento.

Devono essere prontamente effettuati una valutazione clinica e test di funzionalità epatica nei pazienti con sintomi indicanti danno epatico farmaco-indotto, quali affaticamento, anoressia, fastidio nella parte superiore destra dell'addome, colorazione scura delle urine o ittero.

Livelli elevati delle transaminasi possono richiedere una riduzione della dose, la sospensione del trattamento con pirfenidone o la sua interruzione definitiva. In caso di innalzamento significativo dei livelli delle aminotransferasi epatiche con iperbilirubinemia o di segni e sintomi clinici di danno epatico farmaco-indotto, il trattamento con Esbriet® deve essere interrotto definitivamente.

La checklist di sicurezza per i medici prescrittori è stata aggiornata di conseguenza; si invita a prenderne visione e a farne uso.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.10.29_NII_su_Esbriet.pdf/94704603-2f88-1d44-5f0b-2007c797e597

Checklist di sicurezza:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.10.29_Allegato-CHECKLIST_NII_Esbriet.pdf/doef07b-agg8-cf30-1fc7-f2fe0d9e465a



Potenziale interazione tra fluoxetina e levotiroxina.

Medsafe, l'autorità regolatoria per la sicurezza dei medicinali e dei dispositivi medici della Nuova Zelanda, sta evidenziando un problema di sicurezza e incoraggiando la segnalazione di casi di potenziale interazione tra fluoxetina e levotiroxina.

La somministrazione contemporanea dei due principi attivi sembra comportare la riduzione dei livelli sierici di levotiroxina e l'aumento dell'ormone stimolante la tiroide (TSH).

La fluoxetina è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) indicato per la depressione, la bulimia, il disturbo ossessivo-compulsivo e il disturbo disforico premenstruale. La levotiroxina è una forma sintetica dell'ormone naturale tiroxina (T4) indicato per il trattamento dell'ipotiroidismo.

Questa indagine è stata avviata da un rapporto ricevuto dal Center for Adverse Reactions Monitoring (CARM) che ha descritto il caso di una paziente di 40 anni che stava già assumendo levotiroxina e che ha riscontrato un aumento del livello di TSH circa due mesi dopo aver iniziato l'assunzione di fluoxetina. Il livello di TSH è sceso quasi alla normalità dopo l'interruzione di fluoxetina.

Ci sono anche alcuni casi clinici pubblicati che descrivono una ridotta funzione tiroidea durante il trattamento con altri SSRI come escitalopram, paroxetina e sertralina.

Il meccanismo di questa potenziale interazione, e se questo sia un effetto di classe degli SSRI, non è chiaro. Tuttavia, sia fluoxetina sia levotiroxina sono strettamente legate alle proteine plasmatiche.

Comunicazione Medsafe.

<https://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/FluoxetineAndLevothyroxine.asp>

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa www.vigifarmaco.it

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Terapia anticoagulante nella FA: c'è un percorso decisionale.



La prescrizione della terapia anticoagulante orale è a carico del SSN limitatamente alla Fibrillazione atriale non valvolare (FANV) e al rispetto di un preciso percorso decisionale, che prevede i passaggi sottodescritti.

A. La diagnosi di FANV deve essere sempre confermata da un elettrocardiogramma e dalla valutazione clinica del paziente.

B. La decisione di iniziare un trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV deve avvenire dopo accurata valutazione del rischio trombo-embolico e del rischio emorragico del singolo paziente.

RISCHIO TROMBOEMBOLICO

Lo score validato per la definizione del rischio trombo-embolico attualmente più utilizzato è il CHA₂DS₂-VASc.

RISCHIO EMORRAGICO

Esistono vari strumenti validati per definire il rischio emorragico individuale, ma nessuno di questi è considerato realmente predittivo in quanto il rischio complessivo dipende anche da fattori individuali non considerati da tali strumenti. Il materiale disponibile elenca i fattori, che correlano in modo indipendente con l'aumento del rischio emorragico, distinti in modificabili,

potenzialmente modificabili, non modificabili e legati a biomarker.

C. La terapia anticoagulante dovrà essere iniziata in tutti i pazienti con punteggio CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (se maschi) e ≥ 3 (se femmine).

La scelta terapeutica finale dipenderà dalla valutazione clinica e dovrà considerare la presenza di fattori di rischio emorragico anche in rapporto alle loro caratteristiche.

D. Per quanto riguarda la scelta dell'anticoagulante da utilizzare, gli anticoagulanti orali inibitori della vit. K (AVK) e inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC) sono gli unici farmaci attualmente disponibili di provata efficacia per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV.

I criteri generali per la scelta dell'anticoagulante da utilizzare in diverse tipologie di pazienti sono i seguenti:

I NAO/DOAC sono generalmente preferibili:

- per i pazienti che sono già in trattamento con AVK con scarsa qualità del controllo (Tempo nel Range Terapeutico (TTR) $< 70\%$ o percentuale dei controlli in range $< 60\%$ negli ultimi 6 mesi) e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare



monitoraggio dell'INR;

- per i pazienti in AVK con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla.

Gli AVK sono generalmente preferibili:

- per i pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (VFG < 15 mL/min);
- per i pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con i NAO/DOAC.

Gli AVK sono l'unico trattamento anticoagulante indicato per i pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche e/o fibrillazione atriale valvolare.

Approfondimento:

<https://www.aifa.gov.it/nota-97>.

Paracetamolo ad alto dosaggio e avvelenamenti.



Il paracetamolo ha un effetto analgesico, ma un dosaggio eccessivo può essere mortale.

Dal 2003, in Svizzera, sono disponibili compresse di paracetamolo con una dose più elevata del principio attivo (1 g vs. 500 mg). Secondo i dati del servizio d'informazione sulle intossicazioni Tox Info Suisse, tra il 2005 e il 2018 gli avvelenamenti da paracetamolo sono aumentati da 561 a 1.188 casi; tanto da far supporre un collegamento tra l'aumento dei casi e la disponibilità delle compresse da 1.000 milligrammi.

L'antidolorifico paracetamolo è disponibile in Svizzera (*come anche in Italia*) in compresse da 500 milligrammi come OTC (senza obbligo di ricetta), mentre per il dosaggio da 1 g è richiesta la prescrizione medica. Il dosaggio alto è venduto dieci volte più spesso rispetto a quello basso.

Il rischio di avvelenamento è legato al fatto che, in caso di inefficacia della dose nel controllo del dolore, il paziente potrebbe ripetere l'assunzione del farmaco superando la dose massima.

La dose massima raccomandata del farmaco, considerata sicura, è di 4 grammi al giorno per gli adulti; un'assunzione maggiore può portare a un grave danno epatico o addirittura alla morte. Con le compresse da 1.000 milligrammi, la dose massima giornaliera può essere superata facilmente; ciò dovrebbe essere discusso in modo approfondito con il paziente oppure con il suo caregiver, al fine di minimizzare il rischio di eventi avversi.

Approfondimento:

JAMA Network Open. 2020;3(10):e2022897.

SGLT-2 e aumento del rischio di chetoacidosi diabetica.



Gli inibitori del co-trasportatore sodio glucosio di tipo 2 (SGLT-2 o glifozine) aumentano il rischio di chetoacidosi diabetica (DKA) rispetto agli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4 o gliptine).

I risultati provengono da uno studio di coorte, basato su una popolazione canadese e britannica, che ha confrontato i dati di 208.757 pazienti che hanno assunto una glifozina con quelli di altrettanti pazienti sottoposti a terapia con una gliptina.

Complessivamente, 521 pazienti hanno ricevuto una diagnosi di DKA durante un follow-up di 370.454 anni-persona (tasso di incidenza [IR] 1,40/1.000 anni-persona, IC_{95%} 1,29÷1,53). Rispetto alle gliptine, le glifozine triplicano il rischio di DKA (rapporto di rischio [HR] 2,85, IC_{95%} 1,99÷4,08); IR 2,03, IC_{95%} 1,83÷2,25 per SGLT-2 vs. IR 0,75, IC_{95%} 0,63÷0,89 per DPP-4.

Il rischio cambia rispetto al farmaco assunto: è risultato maggiore per canagliflozin (HR 3,58, IC_{95%} 2,13÷6,03) e minore per empagliflozin (HR 2,5, IC_{95%} da 1,23÷5,14) e dapagliflozin (HR 1,86, IC_{95%} 1,11÷3,10).

L'età e il sesso non hanno modificato l'associazione mentre una precedente terapia con insulina sembra diminuire il rischio.

Considerato, quindi, che gli SGLT-2 sembrano associati ad un rischio di DKA quasi tre volte superiore rispetto ai DPP-4, l'invito è quello di prestare la massima attenzione nel monitoraggio del paziente avviato al trattamento con glifozine per un'eventuale insorgenza di chetoacidosi diabetica.

Approfondimento:

Ann Intern Med. 2020;173:417-25. doi:10.7326/M20-028.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

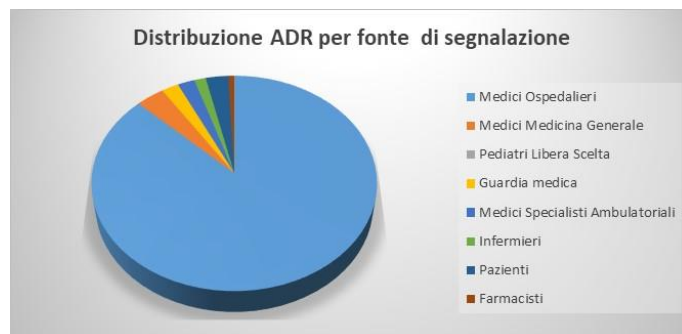
ASL VC: i dati definitivi di farmacovigilanza del 2019.

Successivamente alla pubblicazione del Rapporto di Farmacovigilanza 2019 della Regione Piemonte, è stato redatto anche l'analogo documento relativo alla ASL VC, i cui dati erano già stati anticipati nel numero del bollettino di dicembre 2019.

Sono 141 le segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco (ADR) inserite nella Rete Nazionale di farmacovigilanza da parte del Responsabile Locale (RLF) della ASL VC nell'anno 2019, per un tasso annuo di segnalazione di 839 segnalazioni per milione di abitanti (s/Ma). Questo valore si è assestato ben al di sopra del gold standard OMS (fissato a 300 s/Ma) e al di sopra del tasso regionale (660 s/Ma), ma al di sotto del tasso di segnalazione nazionale (1.131 s/Ma).

Si osserva sostanzialmente un aumento dell'attività di segnalazione rispetto al 2018 (+30%), nettamente maggiore in termini numerici rispetto a Piemonte (+7%) e Italia (+6%). L'ASL VC si colloca al settimo posto nel ranking regionale per numero di segnalazioni inserite, classifica guidata dalla ASL Città di Torino con 579 report.

Come indicato dai grafici, i medici ospedalieri contribuiscono con l'87% al totale delle segnalazioni; i casi segnalati sono in leggera maggioranza gravi e ad essere colpite sono principalmente le femmine. Il 57% della popolazione colpita appartiene alla classe d'età di 65 anni e oltre. Ciò ad indicare che i soggetti più a rischio di ADR sono le donne e gli ultra 65enni; le prime perché non rappresentate sufficientemente negli studi clinici pre-registrazione e gli ultimi perché più facilmente sottoposti a politerapia.



Maggior numero di segnalazioni per i farmaci della classe "sangue e organi emopoietici", seguiti dai farmaci del "sistema nervoso" e poi dagli "antimicrobici generali per uso sistemico". Tra i primi, 24 segnalazioni riguardano gli antitrombotici mentre, tra gli ultimi, 12 segnalazioni per gli antibiotici per uso sistemico e 9 quelle a carico di vaccini. Primi cinque principi attivi per numero di segnalazioni sono: rivaroxaban (n=12; di cui 10 gravi), amoxicillina+acido clavulanico (10; 1), iopromide (8; 1), sertralina (8; 5) e furosemide (5; 0).

Interessante l'associazione sertralina/antitrombotico (warfarin, rivaroxaban e ticagrelor) che ha causato aumento di INR, melena e anemia; ad indicare l'aumento del rischio di sanguinamento.

Tra le ADR più segnalate 25 casi hanno riportato eritema o eruzione cutanea, 15 reazione allergica, 13 emorragia gastrointestinale, 12 nausea, 11 anemia, 11 vomito, 8 astenia e 3 prurito.

Sostanzialmente bene l'aumento dell'attività di segnalazione ma insufficiente la quota di report provenienti dal territorio e, in particolare, dai Pediatri di Libera Scelta, a dimostrare poca sensibilità rispetto alla sicurezza sia dei farmaci per uso pediatrico sia dei vaccini.

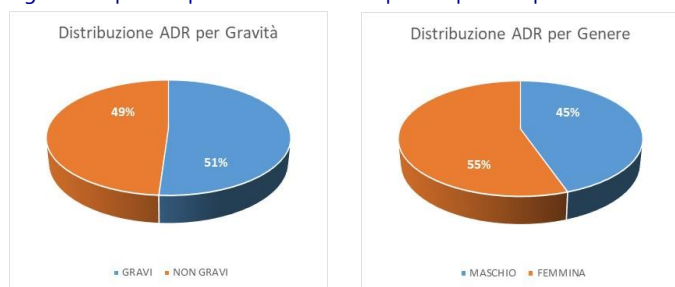
Approfondimento:

<http://www.aslvc.piemonte.it/images/downloads/servizi-prestazioni/Farmacovigilanza/Rapporti/Relazione-Farmacovigilanza-2019.pdf>

Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.



ASL VC
 S.S. Risk Management
 Responsabile dr. Germano Giordano
 c.so M. Abbiate, 21
 13100 VERCELLI
Telefono:
 +39 0161 593120
Fax:
 +39 0161 593501
Posta elettronica:
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it
Responsabile Farmacovigilanza:
 dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

Edizione redatta da: Roberto Corgnati, Damiana Mazzei

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!