

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y Financiación
Sanitarias
Dirección de Farmacia

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

MEMORIA DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

2018

INDICE

	Pág.
Introducción.....	1
Tasa de notificación de casos graves de profesionales sanitarios y ciudadanos.....	3
Tasa de notificación de cada Organización Asistencial de Osakidetza.....	4
Gasto de funcionamiento de la Unidad	9
Comité Técnico de la Red Vasca de Farmacovigilancia.....	10
Boletines de Farmacovigilancia.....	10
Reuniones de Coordinación de Centros. Comité Técnico de Farmacovigilancia.....	11
Grupos de Trabajo del Comité Técnico de Farmacovigilancia.....	14
Formación continuada.....	14
Curso de Farmacovigilancia	15
Estancia formativa en la Unidad de Farmacovigilancia.....	16
Notifica RAM.....	17
Otras actividades.....	17
Informe de Resultados.....	18

INDICE

1. Resultados del Programa de Notificación.....	18
2. Casos de profesionales sanitarios y ciudadanos.....	19
Distribución por territorios.....	19
Distribución por procedencia.....	19
Origen de los casos.....	20
Conocimiento previo.....	22
Distribución por grupo de edad y sexo.....	23
Distribución por desenlace global.....	24
Distribución por gravedad y criterio de gravedad.....	24
Distribución de reacciones por Órganos.....	26
Reacciones más notificadas.....	27
Medicamentos notificados.....	29
Medicamentos sujetos a seguimiento adicional (▼).....	31
Casos Alertantes.....	32
Distribución por tipo de cualificación de los casos.....	32
Contribución de la Unidad de Farmacovigilancia al SEFV-H...	33
3. Incidentes con productos sanitarios.....	34
4. Consultas telefónicas.....	36
5. Producción Científica.....	37
ANEXO I Descripción de los casos procedentes de la industria farmacêutica	39
ANEXO II Boletín de Tarjeta Amarilla nº 45	47
Boletín de Tarjeta Amarilla nº 46	56

INDICE

ANEXO III

Artículos en revistas

65

García M, Larrinaga-Torrentegui U, Martinez E, Lertxundi U, Palacios-Zabalza I, **Aguirre C**. Fractures Related to Tenofovir: A Case/Noncase Study in the European Pharmacovigilance Database. Am J Ther. 2018 Jan 8. doi: 10.1097/MJT.0000000000000718. Factor de impacto JCR (2017): 1,000

Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, **García M**, **Aguirre C**. Aripiprazole and impulse control disorders: higher risk with the intramuscular depot formulation? Int Clin Psychopharmacol. 2018;33:56-58 doi: 10.1097/YIC.0000000000000194. Factor de impacto JCR (2017): 2,968.

García M, Haro-Gonzalez JL, **Aguirre C**. Ciclosporin and chorea: a new association?. J Neurol 2018;265(11):2743-2744. Factor de impacto JCR (2018): 3,783

Lertxundi U, Erezuma I, Hernández R, Medrano J, **García M**, **Aguirre C**. Antipsychotics and pituitary tumors: an analysis of the European pharmacovigilance database (EudraVigilance). Int Clin Psychopharmacol 2018. doi: 10.1097/YIC.0000000000000247. Factor de impacto JCR (2017): 2,679

INDICE

Palacios-Zabalza Itziar, Camino-Rodríguez E, **Aguirre C**.
Síndrome de Kounis inducido por ranitidina. Med Clin (Barc)
2018;151(9):e51–e53. Factor de impacto JCR (2017): 1,125.

Ruiz B, Aguirre U, Estany-Gestal A, Rodella L, Ruiz P, Figueiras
A, Carvajal A, Ibáñez L, Conforti A, de Pancorbo MM, Vidal X,
Martin LH, **Aguirre C**. Only full adherence to proton pump
inhibitors protects against drug-induced upper gastrointestinal
bleeding. Eur J Clin Pharmacol 2018;74:1503-1511. Factor de
impacto JCR (2017): 2,679.

ANEXO IV

Comunicaciones a Congresos

97

Garcia Garcia M, Lertxundi Etxebarria U, Arteché Martínez U,
Aguirre Gomez C. SGLT2 inhibitors and bladder cancer:
analysis of cases reported in the European pharmacovigilance
database (EUDRAVIGILANCE). Abstracts of the XXX Annual
Meeting of the Spanish Society of Clinical Pharmacology, 3rd–
5th October 2018, Santander, Spain. Basic & Clinical
Pharmacology & Toxicology 2018; 123(supplement 4):40

UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

INTRODUCCION

Esta memoria describe la actividad y resultados principales de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco (UFVPV) durante el año 2018.

Desde la primera Memoria de la Unidad de Farmacovigilancia, en 1991, el modelo utilizado ha descrito las notificaciones recibidas en la Unidad. Sin embargo, desde noviembre de 2017, los centros del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) ya no reciben las notificaciones de la Industria Farmacéutica, sino que por decisión de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), éstas entran se cargan directamente en la base de datos europea de farmacovigilancia (EudraVigilance) y por tanto es impropio decir que se han recibido en la UFVPV, aunque sí han podido, en muchos casos, generar trabajo, sobre todo de unificación de duplicados.

En consecuencia, esta Memoria describe **en detalle** las notificaciones recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia procedentes de los profesionales y de los ciudadanos, que son las únicas sobre las que la Unidad tiene capacidad de interacción y en el **Anexo I** las notificaciones originadas en el territorio de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV), y por tanto cargadas en EudraVigilance, por la Industria Farmacéutica, sobre las que la Unidad no tiene capacidad de interacción. A modo de resumen se destaca lo siguiente:

1º Número de notificaciones (por fecha de alta): En 2018, EudraVigilance ha recibido 2.065 casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en la CAPV (véase figura 1):

- La Unidad de Farmacovigilancia ha recibido 1110 casos de profesionales sanitarios y ciudadanos (860 en 2017, 1077 en 2016, 837 en 2015, 835 en 2014).
- La Industria Farmacéutica ha cargado en Eudravigilance 945 casos (240 en 2017, 216 en 2016, 182 en 2015).
- Se han recibido 10 casos del servicio *Medical Literature Monitoring* (MLM) de la EMA. A través de este servicio, la EMA hace un seguimiento de la literatura médica para identificar posibles reacciones adversas a medicamentos autorizados en la Unión Europea, con el objetivo de introducir la información relevante en EudraVigilance.

Estos casos de Eudravigilance son posteriormente enviados a la base de datos FEDRA del SEFV, correspondiendo 10 casos a publicaciones de profesionales de la CAPV.

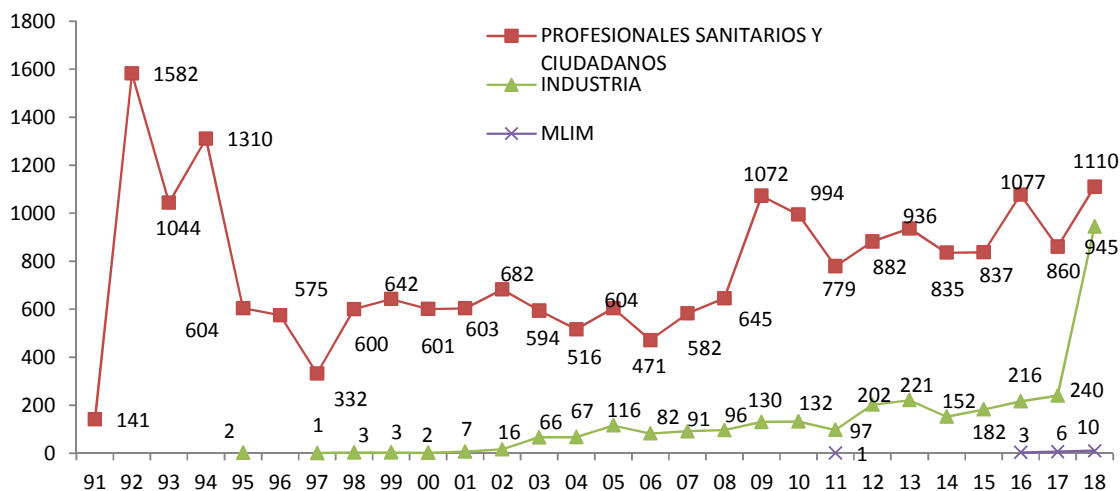


Figura 1. Evolución del número total de notificaciones: profesionales sanitarios y ciudadanos, Industria y MLM por año.

Por otra parte, los profesionales pueden comunicar espontáneamente o a través de estudios. Durante el año 2018 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia 1107 casos espontáneamente y 3 casos de estudios (9 en 2017, 10 en 2016, 47 en 2015). (Figura 2)

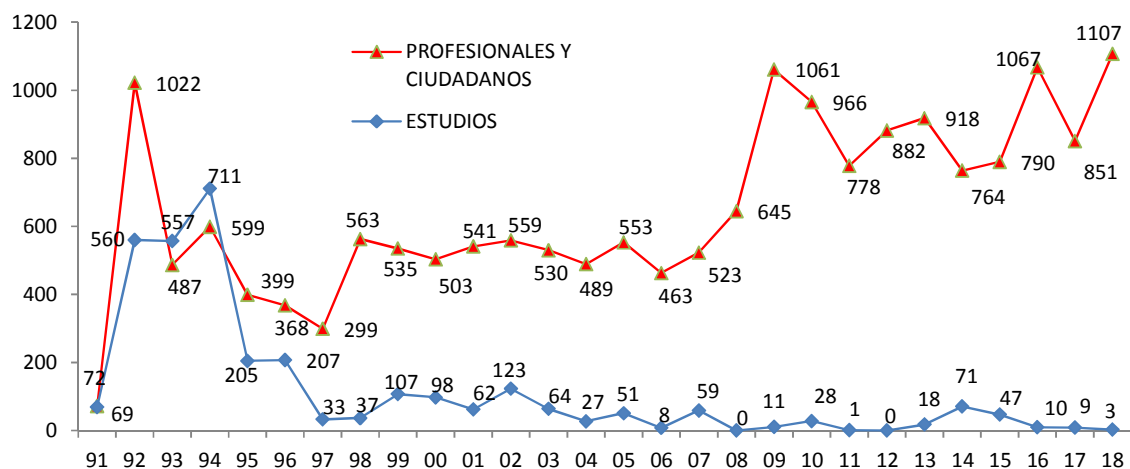


Figura 2. Evolución del número de casos (espontáneos y de estudios) recibidos de los profesionales sanitarios y ciudadanos por año.

1º Tasa de notificación de casos espontáneos graves de profesionales sanitarios y ciudadanos

A continuación se describe la tasa de notificación de casos espontáneos GRAVES (x 100.000 habitantes) de profesionales sanitarios y ciudadanos en todo el SEFV-H. Resulta destacable que la Unidad de Farmacovigilancia es la 4ª Comunidad Autónoma en tasa de casos graves, lo que indica que nuestros profesionales atienden nuestro requerimiento de priorizar la notificación de casos graves.

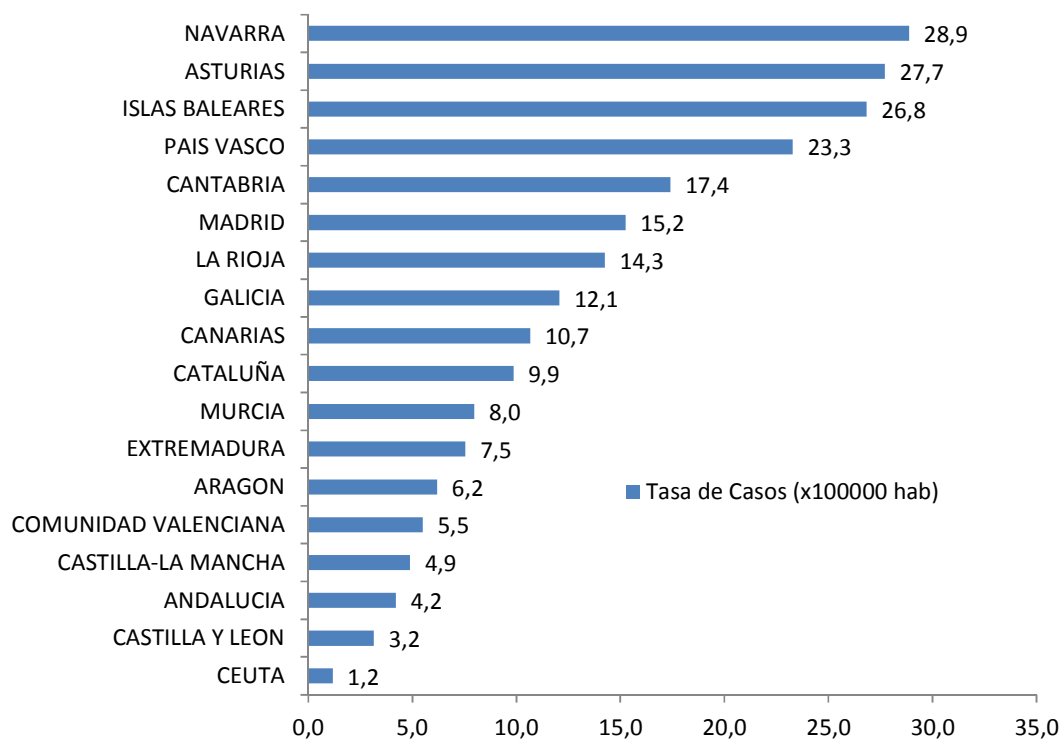


Figura 3. Tasa de notificación de casos espontáneos graves (x 100.000 habitantes) de profesionales sanitarios y ciudadanos

2º Notificadores nuevos. En el año 2018 ha habido 125 nuevos notificadores, 110 médicos, 11 farmacéuticos y 4 Graduados en Enfermería (pag. 21), cifras semejantes a las de 2017.

3º Tasas de notificación de las Organizaciones Asistenciales de Osakidetza (OSI)

(Comunicación de reacciones adversas graves y/o desconocidas).

Teniendo en cuenta la disparidad de tamaño de plantilla de cada OSI, con los datos de plantilla del grupo A1, proporcionados por la Organización Central, se han calculado las cifras corregidas de notificación, correspondientes a cada OSI, por mil médicos y año. Estos datos se han enviado **trimestralmente** a las Inspecciones de Farmacia de cada Dirección Territorial de Salud, para que éstas los transmitieran a las Direcciones de las Organizaciones de Servicios de Osakidetza y otros hospitales (Tabla 1).

Tabla 1. Tasas de notificación de reacciones adversas graves o desconocidas (01/01/2018 - 31/12/2018) de cada Organización Sanitaria de Osakidetza.

	Graves		Desconocidas	
	nº	nº x mil facultativos	nº	nº x mil facultativos
OSI ARABA	31	36,2	9	10,5
OSI ARABAKO ERRIOXA	2	117,6	0	0
OSI URIBE	27	74,6	9	24,9
OSI EZKERRALDEA-ENKARTERRI CRUCES	56	56,1	15	15,0
OSI BARAKALDO SESTAO	16	67,5	5	21,1
OSI BARRUALDE-GALDAKAO	239	344,9	38	54,8
OSI BILBAO BASURTO	29	31,1	24	15,0
OSI ALTO DEBA	22	137,5	6	37,5
OSI BAJO DEBA	5	24,5	5	24,5
OSI BIDASOA	4	22,3	1	5,6
OSI GOIERRI ALTO UROLA	20	86,2	10	43,1
OSI DONOSTIALDEA	36	34,1	17	16,1
OSI TOLOSALDEA	6	98,4	4	65,6
HOSPITAL SANTA MARINA	2	47,6	2	47,6
HOSPITAL GORLIZ	0	0	0	0

Los datos correspondientes a la Asistencia Psiquiátrica (Centros de Salud Mental y Hospitales Psiquiátricos), de cada una de las redes de Salud Mental, son los siguientes (Tabla 2):

Tabla 2. Tasas de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (periodo 01/01/2017 - 31/12/2017) en las redes de Salud Mental

	Graves		Desconocidas	
	nº	nº x mil facultativos	nº	nº x mil facultativos
RED DE SALUD MENTAL				
ARABA	7	129,6	0	0
BIZKAIA	3	14,4	1	4,8
GIPUZKOA	2	25,6	0	0

4º Comunicación procedente de Osatek. Desde 2006, la Dirección de Osatek centraliza las comunicaciones de reacciones adversas a medios de contraste acaecidas en sus diversos centros y las envía periódicamente a la Unidad de Farmacovigilancia. Durante el 2018 se han recibido 24 notificaciones (26 en 2017, 34 en 2016, 0 en 2015, 33 en 2014, 43 en 2013, 32 en 2012 y 24 en 2011).

5º Comunicación a través de Osabide Primaria. Desde el 15 de abril de 2009 la Unidad de Farmacovigilancia recibe semanalmente los episodios de reacciones adversas a medicamentos registrados en Osabide Primaria. El médico, al atender a un paciente en consulta puede abrir un episodio de acontecimiento adverso a medicamento en la historia clínica electrónica, con lo cual ya está notificando, y evita reescribir en un formulario (tarjeta amarilla) dichos datos. Durante el año 2018, se han recogido e incorporado al Sistema Español de Farmacovigilancia **324** casos (página 18). Teniendo en cuenta que fueron 308 en 2017, 387 en 2016, 339 en 2015, 276 en 2014, 227 en 2013, 202 en 2012, 215 en 2011, 111 en 2010 y 24 en 2009, cuando comenzó a utilizarse, resulta destacable que en la actualidad este sistema continúa siendo uno de los pilares de la notificación en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

6º Comunicación a través del registro Alertas en Osabide Global. La posibilidad de registrar RAM en Alertas de Osabide Global, creada en diciembre de 2016, es un importante avance en facilitar la notificación de los profesionales de Osakidetza, utilizando la propia

aplicación de trabajo (H^a Clínica en Osabide Global), sin que sea necesario utilizar formularios externos, sino únicamente marcar la casilla del medicamento que se considera relacionado con el episodio, y describir sucintamente lo sucedido. Además, este registro queda incorporado a la H^a Clínica como una alerta-antecedente. El procedimiento es perfectible, y en el futuro la Subdirección de Calidad e Información de Osakidetza deberá realizar modificaciones al respecto.

Tras la recepción del caso, los profesionales de la Unidad de Farmacovigilancia consultan el resto de información que pueda ser necesaria. En esta primera fase se contesta por e-mail, si bien en una segunda fase se pretende hacer desde la propia aplicación de Osabide Global. Durante el año 2018, se recibieron **287** notificaciones (pag. 18), fueron 182 en 2017 y 77 notificaciones en 2016, lo que indica la progresiva implantación de este sistema de comunicación.

7º Comunicación a través del formulario de tarjeta amarilla en la intranet de Osakidetza. Desde agosto de 2008 en que se incorporó en la web de Osakidetza el formulario de notificación *on-line*, que puede ser enviado a la Unidad de Farmacovigilancia, a través del correo electrónico (farmacovigilancia@osakidetza.eus), todo profesional que quiere notificar, puede hacerlo de forma fácil a través de la intranet. Así, se han recibido en 2018 en dicho formato 99 notificaciones (Tabla 5, página 18). Fueron 90 en 2017, 153 en 2016, 182 en 2015, 170 en 2014, 255 en 2013, 208 en 2012 y 2011, habiendo sido 184 notificaciones en 2010. El descenso en el uso de esta vía probablemente se corresponda con el aumento en otras vías (Osabide Primaria, Alertas de Osabide Global), las cuales, desde la Unidad de farmacovigilancia recomendamos preferentemente al profesional, tanto cuando pregunta directamente, como en nuestros Boletines.

8º Consultas telefónicas. Los profesionales sanitarios realizan un destacable número de consultas a los técnicos de la Unidad. Conscientes de su importancia, en términos no sólo informativos sino también educativos, se dedica un importante esfuerzo en la prontitud y

calidad de la respuesta, contestando por teléfono en el mismo día y elaborando una respuesta escrita para remitir. Su descripción pormenorizada se encuentra en la página 36. En el año 2018 ha habido **56**. Teniendo en cuenta que fueron 71 en 2017, 66 en el 2016, 61 en 2015, 62 en 2014, 89 consultas en 2013, 71 en 2012, desde 2012 asistimos a un descenso.

9º Cumplimiento de los plazos de carga del RD 577/2013 y Directiva 2010/84/UE.

Desde el 9 de noviembre de 2017, la carga en FEDRA (base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia) es simultánea con su envío diario a Eudravigilance, por lo que el plazo de 10 días se ha ampliado a 15 días, que es el tiempo establecido por la Directiva 2010/84/UE.

Durante el año 2018, **todas** las notificaciones **graves** (515, página 24), procedentes de profesionales o ciudadanos, recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia, se han cargado en FEDRA en el plazo de 15 días.

Igualmente, todas las notificaciones leves (595, página 24) se cargaron en el plazo de 90 días, de acuerdo con la Directiva Comunitaria.

En el esquema adjunto, figura 3, puede observarse, de modo resumido, el flujo de la información de seguridad de medicamentos y los niveles de actividad, en relación con la misma, que se van realizando a lo largo de los diferentes niveles de responsabilidad.

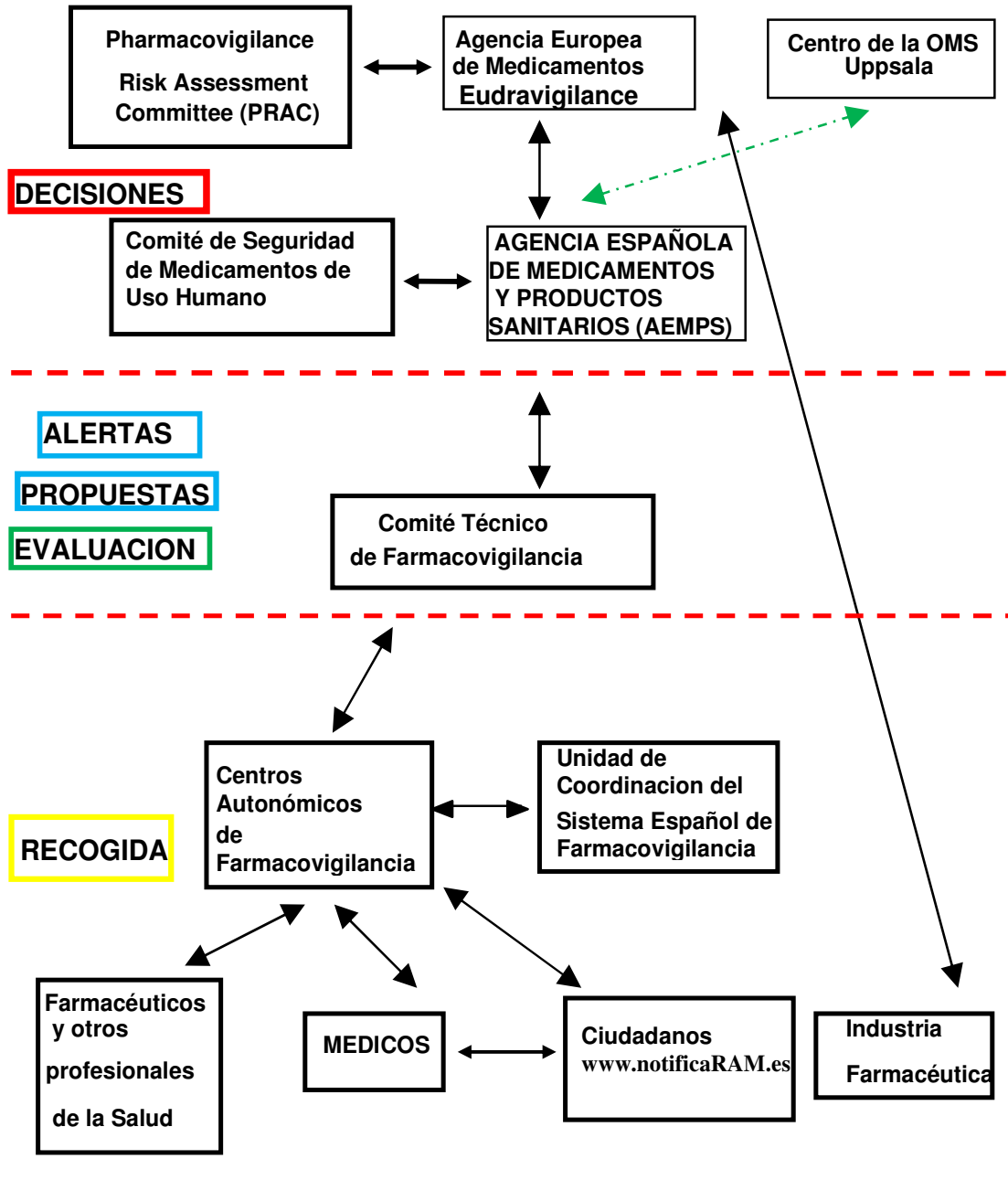


Figura 3. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad.

GASTO DE FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

Costes de personal

El personal de la Unidad de Farmacovigilancia lo componen dos personas en jornada laboral completa, 1 médico farmacólogo clínico (plantilla) y una farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria (plantilla), ambos con categoría de FEA, además de una secretaria (compartida, **30%**, con el Comité Ético de Investigación Clínica) con categoría de auxiliar administrativa. Las retribuciones correspondientes a los mismos han sido:

171.391,57 €

Costes directos

Consumo otros aprovisionamientos: (Material de oficina, material informático inventariable, edición de boletines etc.)	1.185,21 €
Servicios exteriores: (Viajes, comunicaciones, reuniones etc.)	1.502,31 €

Costes indirectos y/o estructurales

Utilización otros servicios del hospital: (Edificio, limpieza, lencería, mantenimiento, estructura, etc.).	25.750,10 €
--	-------------

TOTAL GASTOS 2018

199.829,19 €

COMITE TECNICO DE LA RED VASCA DE FARMACOVIGILANCIA

El Sistema de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco, regulado mediante el Decreto 239/2002, entre otras disposiciones, estableció la creación de un Comité Técnico de Farmacovigilancia para el asesoramiento y apoyo a la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco, responsable del Programa de Farmacovigilancia. El Comité renovó sus miembros, por nombramiento de 4/01/2010 del Consejero de Salud, siendo los actuales:

- D. Jon Iñaki Betolaza San Miguel. Director de Farmacia
- D. Carmelo Aguirre Gómez. Unidad de Farmacovigilancia
- Dña. Montserrat García García. Unidad de Farmacovigilancia
- D. Iñigo Aizpurua Imaz. Dirección de Farmacia
- D. Jesús Fernández de Mendiola Espino. Médico Atención Primaria
- D. Ramón Saracho Rotaeché. Nefrólogo Hospital.
- Dña Pilar Manrique Martínez. Dermatóloga Hospital.

El Comité Técnico no se ha reunido durante el año 2018.

BOLETINES DE TARJETA AMARILLA

Durante el año 2018, la Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios dos boletines generales, abril (boletín nº 45) y diciembre (boletín nº 46) (**Anexo II**).

REUNIONES DE COORDINACION DE CENTROS. COMITE TECNICO

Dentro del organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) (véase el flujograma de la página 8), de acuerdo con el artículo 22 del Real Decreto 1275/2011, que aprueba el Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), existe un Comité Técnico de Farmacovigilancia (CTSEFV), del que forman parte la AEMPS y las Comunidades Autónomas. En su seno tiene lugar la discusión científica de las señales generadas por el SEFV-H, y se armonizan los procedimientos necesarios para garantizar la homogeneidad en el tratamiento y evaluación de los datos recogidos en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Durante el año 2018 se han celebrado 11 reuniones (18 enero, 13 febrero, 22 marzo, 19 abril, 1 junio, 22 junio, 19 julio, 20 septiembre, 10 octubre, 15 noviembre y 13 diciembre), 4 presenciales y 7 mediante teleconferencia. Algunos de los temas tratados en estas reuniones han sido:

18 de enero

- Temas para información:
 - FEDRA 3.0: Novedades
 - Aprobación de la Guía para la utilización de datos de FEDRA por los Centros Autonómicos del SEFV-H

13 de febrero

- Temas para información:
 - Auditoria
 - FEDRA 3.0. Actualización
- Actualización de los grupos de trabajo

22 de marzo

- Temas para información
 - Operativa del GTFEE: Utilización de datos de FEDRA

- FEDRA 3.0: Actualización

19 de abril

- Temas para información:
 - Memoria SEFV-H 2017
 - Guía de codificación: Mapeo de Fármacos
 - VII Seminario de Farmacovigilancia Cantabria 2018
 - Utilización de datos de FEDRA

1 de junio

- Temas para información
 - Conclusiones del VII Seminario de FV
 - Guía de codificación

22 de junio

- Señales:
 - Tocilizumab y psoriasis
- Temas para información
 - Revisión de las Áreas de interés en la detección de señales
 - FEDRA 3.0. Actualización

19 de julio

- Temas para información:
 - Revisión de las áreas de interés en la detección de señales seleccionadas
 - FEDRA 3.0. Actualización
 - Memoria de Actividades del CTSEFV-H 2017

20 de septiembre

- Señales
 - Sorafenib y pustulosis exantématica generalizada
 - Levonorgestrel y embarazo/embarazo ectópico
- Temas para información:

- Piloto de señales
- VIII Seminario de Farmacovigilancia 2019

10 de octubre

- Señales
 - Bexsero y purpura de de Schönlein-Henoch
- Temas para información
 - Interacción brivudina y 5-fluoropirimidinas. Actuaciones complementarias
- Actualización de los grupos de trabajo
 - GT Armonización: presentación de objetivos, resultados y calendario
 - GT Indicadores: propuesta de indicadores
 - GT Piloto de señales: presentación de resultados

15 de noviembre

- Señales:
 - Sofosbuvir y linfoma
 - Febuxostat y ginecomastia
- Temas para información
 - Denosumab y fracturas vertebrales tras la retirada

13 de diciembre

- Señales:
 - Denosumab y fracturas vertebrales tras la retirada
- Temas para información
 - GSEFV-H-011 Instrucciones para la gestión duplicidades
- Actualización de los grupos de trabajo
 - GT Piloto de señales: presentación de resultados y conclusiones. GSEFV-H-010 Procedimiento de generación de señales.
 - GT Indicadores: aprobación GSEFV-H 009 Memoria de actividades
 - GT FEE: aprobación del Plan de Formación de 2019

GRUPOS DE TRABAJO DEL COMITÉ TÉCNICO DE FARMACOVIGILANCIA

Además de las reuniones anteriores, el Comité Técnico de Farmacovigilancia (CTSEFV) tiene en su Reglamento la existencia de Grupos de Trabajo (GT), uno de ellos, el de Formación con carácter permanente, y los demás temporales. Quiere ello decir que a lo largo del año se realizan buen nº de reuniones, mediante teleconferencia, de los miembros de cada grupo de trabajo. Los técnicos de la Unidad de Farmacovigilancia han formado parte de los GT:

- “Indicadores de actividad en el SEFV-H”, que se ha reunido en tres ocasiones (11 de junio, 12 de setiembre y 8 de octubre)
- “Piloto de Señales”, que se ha reunido en cinco ocasiones (26 de julio, 17 de setiembre, 2 de octubre, 30 de octubre y 27 de noviembre).

FORMACION CONTINUADA

El Grupo de Trabajo de Formación elabora anualmente un Plan de Formación del SEFV-H que es aprobado por el Comité Técnico. Durante el año 2018 se han llevado a cabo dos módulos:

- Módulo 1. FEDRA 3: explotación de datos. Manejo de las herramientas.
 - Formación sobre la generación de señales a partir del análisis de los datos incluidos en FEDRA: formación en el manejo de la herramienta desarrollada para el estudio de posibles asociaciones fármaco-RAM o fármaco-fármaco-RAM; seguimiento sistemático de RAM y de Fármacos; detección de casos alertantes.
 - Formación sobre el manejo de la herramienta desarrollada para el acceso al informe de indicadores y para el estudio de la información pública sobre RAM que estará disponible en la web de la AEMPS (Power BI).

- Módulo 2. Farmacovigilancia en pediatría. Con dos sesiones:
 - “La farmacovigilancia como mejora de la asistencia pediátrica”. Dr. Venancio Martínez Suárez, pediatra de Atención Primaria Servicio de Salud del Principado de Asturias
 - “Seguridad y acceso a los medicamentos. Visión desde la Pediatría Hospitalaria”. Dra. Itziar Astigarraga Aguirre, Servicio de Pediatría. HU Cruces

VII Seminario de Farmacovigilancia en Santander: Se celebró en Santander la 7ª edición del Seminario de Farmacovigilancia, del 29 de mayo al 1 de junio del 2018. En esta séptima edición se incluyeron talleres enfocados a adquirir conocimientos para optimizar la explotación de los datos de la base de datos FEDRA.

Los técnicos de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco completaron ambos módulos de Formación y asistieron al Seminario en Santander.

CURSO DE FARMACOVIGILANCIA

El Curso de Farmacovigilancia *on line* es convocado por Formación Continuada desde Servicios Centrales de Osakidetza, y puede realizarse a través de la plataforma de formación Jakinsarea, desde todas las Organizaciones de Servicios Integrados de Osakidetza. El curso *on line*, continuación del curso presencial que organizó la Unidad de Farmacovigilancia durante 23 años, comenzó a convocarse en 2015, lanzándose nuevas ediciones en 2016, 2017 (dos ediciones).

Durante el año 2018, han completado el Curso 64 profesionales, en las 5 ediciones lanzadas, en julio y setiembre. El curso incluye una encuesta de satisfacción de aspectos cuantitativos y cualitativos. A nivel cualitativo, entre los aspectos a mejorar, se comentan las dificultades informáticas, el acceso a los materiales didácticos, la lentitud de la interfaz y que hay

respuestas a preguntas que no están en los apuntes. Entre los aspectos más valorados, se comenta que el curso es muy completo en contenidos y su utilidad y practicidad.

Los responsables de Formación Continuada señalan con respecto a la lentitud, que se va a revisar el curso, para hacer que el mismo sea menos “pesado” y así los contenidos se carguen de una manera más rápida. Respecto al acceso a los materiales didácticos, todos ellos están disponibles en el apartado recursos adicionales y se hará hincapié en ello, porque parece que hay personas que no los ven. También se señala la necesidad de mejorar la versión en euskera, porque en algunos textos hay errores que dificultan la comprensión.

ESTANCIA FORMATIVA EN LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

Desde la creación de la Unidad de Farmacovigilancia en 1989, ésta ha recibido profesionales en formación de diversa condición y origen, tanto en estancias inferiores a una semana (estudiantes de medicina pregrado, estudiantes de farmacia extranjeros, estudiantes de master de farmacología de la Universidad del País Vasco) y estancias de al menos un mes, fundamentalmente de farmacéuticos residentes (FIR) en su 2º año de residencia. Esta estancia en la Unidad de Farmacovigilancia es una rotación reglada, aprobada por la Comisión de Docencia del Hospital Galdakao-Usansolo y calificada en la correspondiente Hoja de evaluación de la rotación.

Como objetivo general, la estancia en la Unidad de Farmacovigilancia ha de proporcionar al alumno el conocimiento del método de trabajo del Sistema Español de Farmacovigilancia, así como su estructura y funcionamiento, lo que le permitirá ser un agente activo en farmacovigilancia en su lugar de trabajo habitual, presente o futuro.

Como objetivos específicos, el alumno ha de aprender, a través del proceso natural que siguen las notificaciones, las fases sucesivas de trabajo con las notificaciones recibidas. Además, ha de conocer y familiarizarse con la consulta en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) y otras bases de datos de farmacovigilancia, así como la consulta específica de datos de seguridad de medicamentos en las diversas fuentes de información. Igualmente, el alumno ha de adquirir la formación necesaria para contestar adecuadamente, mediante un informe estructurado, las peticiones de información adicional

que acompañan a algunas notificaciones, así como las consultas en demanda de información que llegan a la Unidad de Farmacovigilancia.

El año 2018, la Unidad de Farmacovigilancia recibió desde el 8 de enero de 2018 al 11 de febrero a una farmacéutica residente (FIR2), del servicio de farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo.

NOTIFICA RAM

En cumplimiento de la directiva europea en Farmacovigilancia 2010/84/UE, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con la red de Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, desarrolló la web <https://www.notificaRAM.es> (15 de enero de 2013) para la notificación directa y de forma electrónica de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Mediante este sistema, la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco recibió en 2018, **48** notificaciones (Tabla 5, página 18). Estas notificaciones procedían de 20 ciudadanos y 28 profesionales sanitarios de la Comunidad Autónoma.

OTRAS ACTIVIDADES

Como en años anteriores, la Unidad de Farmacovigilancia ha colaborado en la docencia pregrado de los estudiantes (**tres**) de la Facultad de Farmacia de la Euskal Herriko Unibertsitatea/Universidad del País Vasco, durante su período de prácticas tuteladas en el Servicio de Farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo. Los estudiantes, han realizado una estancia de una semana en la Unidad y han conocido y participado de su actividad.

Además, en diciembre, recibimos también a una estudiante húngara de farmacia, que realizó una estancia en el Servicio de Farmacia del HGU.

INFORME DE RESULTADOS

1- Resultados del Programa de Notificación

Durante el año 2018 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV, un total de **1107** casos de sospechas de reacciones adversas de **profesionales sanitarios y ciudadanos**, **3** casos procedieron de **estudios de profesionales sanitarios**.

Además, la **industria farmacéutica** cargó en Eudravigilance **945 (434 casos espontáneos + 511 casos procedentes de estudios)** originados en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Desde EudraVigilance los casos de las Industria farmacéutica fueron reenviados a la base de datos FEDRA del SEFV, así como **10** casos del Servicio **MLM** de EudraVigilance.

En total, durante el año 2018 han entrado en la base de datos FEDRA **2.065 casos** de sospecha de reacciones adversas a medicamentos, producidos en la Comunidad Autónoma del País Vasco (Tabla 5).

Tabla 5. Procedencia y tipo de notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos ocurridas en la Comunidad Autónoma del País Vasco en 2018.

Procedencia y Tipo	Recibidas	Anuladas/ Duplicadas	Total nuevas
Casos espontáneos profesionales sanitarios/ciudadanos	1107		1107
Osabide Primaria	324		
Alertas Osabide Global	287		
Casos <i>on line</i> intranet Osakidetza	99		
NotificaRAM	48		
Estudios profesional sanitario		-	3
MLM			10
Industria Farmacéutica			945
Total			
Total cargadas en FEDRA	-	-	2065

A continuación se describen **en detalle** los casos procedentes de profesionales sanitarios y ciudadanos (1110 casos) y en el **Anexo I** los casos de la industria farmacéutica.

2. CASOS DE PROFESIONALES SANITARIOS Y CIUDADANOS (1110 CASOS)

DISTRIBUCION POR TERRITORIOS

ARABA	110
BIZKAIA	746
GIPUZKOA	254
Total	1.110

DISTRIBUCION POR PROCEDENCIA

	Nº	Nº	%
CENTROS DE SALUD		536	48,2%
Osabide Primaria	335		
HOSPITALES		508	45,7%
Hospital Galdakao-Usansolo	261		
Servicio de Farmacia	230		
Hospital Universitario Araba	32		
Hospital Zumarraga	25		
Hospital Universitario Cruces	59		
Hospital Universitario Basurto	18		
Hospital Universitario Donostia	15		
Hospital Gernika-Lumo	9		
Hospital Alto Deba	32		
Hospital San Eloy	12		
Hospital Bidasoa	1		
Hospital Mendaro	3		
Hospital Psiquiátrico Araba	6		
Hospital Zaldibar	-		
Hospital Bermeo	-		
Hospital Zamudio	-		
Hospital Santa Marina	2		
Hospital Gorliz	-		
Hospital Urduliz	20		
Hospital Leza	1		
Otros hospitales	12		
OFICINAS DE FARMACIA	12	12	1,1%
OSATEK	24	24	2,2%
CENTROS DE SALUD MENTAL	9	9	0,8%
CIUDADANOS (notificaRAM)	20	20	1,8%
Otras procedencias	3	3	0,3%
TOTAL		1112*	100,0%

*2 tarjetas notificadas a la vez por distintos Centros

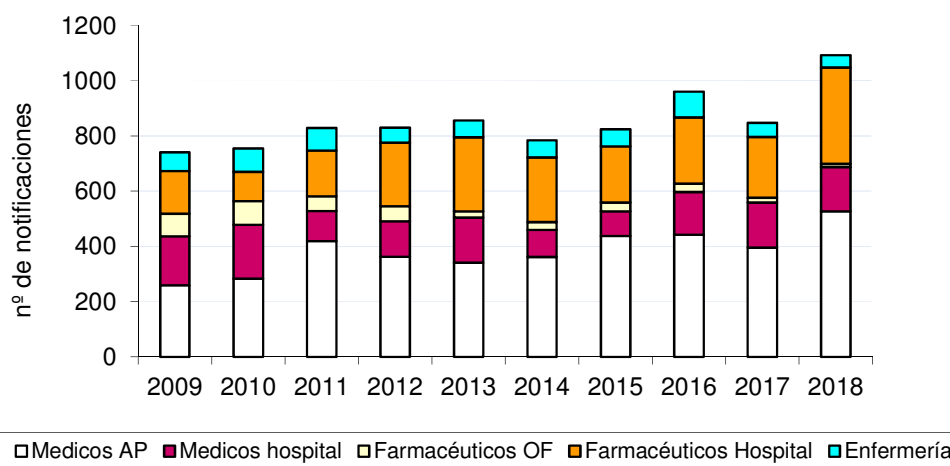
ORIGEN DE LOS CASOS RECIBIDOS DESDE 2015

Profesión	Número de notificaciones n (%)			
	2015	2016	2017	2018
Médicos de Asistencia Primaria	438 (52,0)	442 (44,5)	396 (45,6)	527 (47,2)
Médicos Especialistas	89 (10,6)	155 (15,6)*	163 (18,8)*	161 (14,4)*
Farmacéuticos de oficina de farmacia	32 (3,8)	31 (3,1)	17 (2,0)	12 (1,1)
Farmacéuticos de atención primaria	4 (0,5)	2 (0,2)	-	-
Farmacéuticos hospitalarios	204 (24,2)	239 (24,1)**	221 (25,5)**	348 (31,2)**
Enfermería	62 (7,4)	94 (9,5)	51 (5,9)	45(4,0)
Ciudadano (notificaRAM)	14 (1,7)	24 (2,4)	20 (2,3)	20 (1,8)
Otros	-	6 (0,6)	-	3 (0,3)
Total	843 (100%)*	993 (100%)*	868 (100%)*	1116 (100%)*

*se incluyen las procedentes de Osatek (34 en 2016, 26 en 2017 y 24 en 2018)

**incluyen las procedentes del Servicio de Farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo (129 en 2015, 157 en 2016, 144 en 2017 y 230 en 2018)

***4 TA (en 2015), 6 TA (en 2016), 5 TA (en 2017) y 6 TA (en 2018), notificadas a la vez por varios profesionales



Notificadores

En la tabla siguiente se describen el total de notificadores y el número de los nuevos, agrupados por tipo de profesional sanitario, así como su evolución comparada durante los 5 últimos años.

	2014		2015		2016		2017		2018	
	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos
Médicos	254	63	298	90	326	94	320	113	336	110
Farmacéuticos	60	14	56	18	69	22	61	7	59	11
Enfermería	20	10	18	9	15	5	13	9	13	4
Total	334	87	372	117	408	121	394	129	406	125

En la tabla siguiente se presenta el número de tarjetas remitidas por cada notificador, pudiéndose observar que, en general, la mayoría de los notificadores envían 1-2 notificaciones por año, siendo muy escaso el de los hipernotificadores.

Tarjetas	2014	2015	2016	2017	2018
1-2	277	310	356	317	331
3-5	45	54	55	58	64
>6	18	24	23	20	35

Correspondencia

Todos los remitentes de notificaciones recibieron contestación de acuse de recibo. De las notificaciones recibidas, sólo 9 (0,8%) precisaron información suplementaria (sobre todo acerca del desenlace de la reacción adversa, datos analíticos, etc.), que se pidió por escrito o telefónicamente. Además, se han remitido 110 informes adicionales a los notificadores (9,9% de las notificaciones de tarjeta amarilla) acompañando al acuse de recibo, acerca de las reacciones adversas enviadas, en los que se ampliaban datos respecto a las mismas. Estos informes son muy valorados por los notificadores y, si bien suponen una sobrecarga de trabajo para los técnicos, se prioriza su utilidad.

CONOCIMIENTO PREVIO

Un aspecto importante en la evaluación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, es el grado de conocimiento previo en la literatura de la asociación medicamento-efecto adverso. La existencia de un porcentaje alto de notificaciones sin descripción previa de la misma, puede ser un indicador de señales de alerta frente a nuevas reacciones, aun cuando esta presunción ha de ser corroborada posteriormente.

De los 1110 casos evaluados, en 975 (85,9) la reacción era conocida, en 103 ocasiones (9,1%) no estaba descrita en la ficha técnica y en 57 (5,0 %) era poco conocida, es decir, existían comunicaciones aisladas de la misma en la literatura, en forma generalmente de casos. En la figura 4 se observa la evolución de este indicador a lo largo de los años.

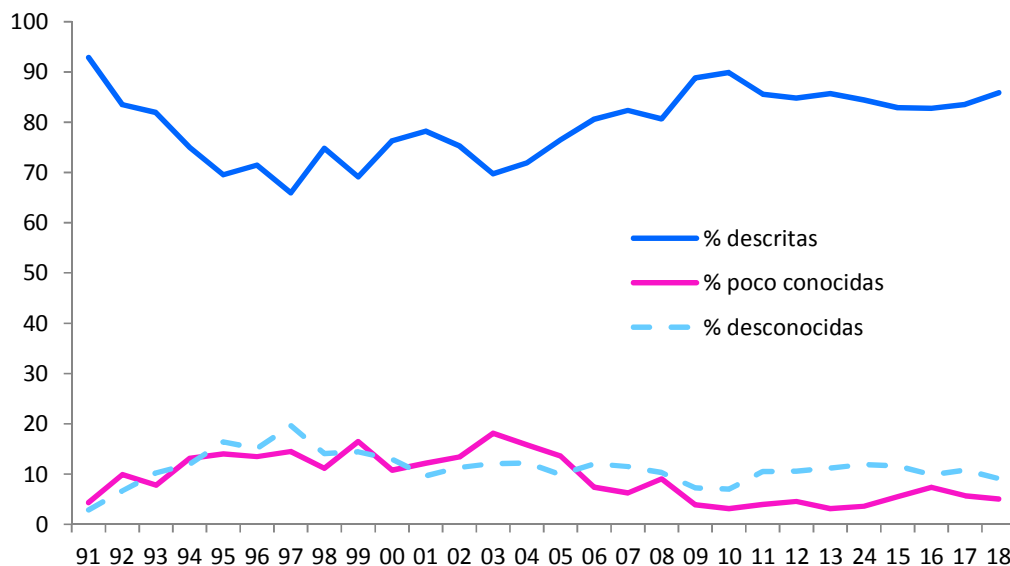


Figura 4. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en los casos notificados por profesionales sanitarios y ciudadanos.

DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD Y SEXO

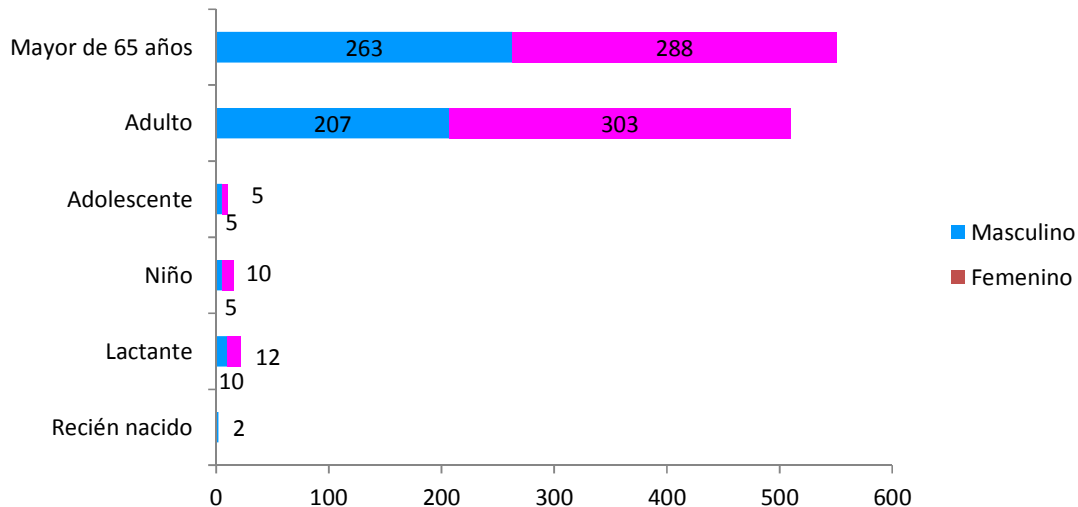


Figura 5. Distribución de las notificaciones del año 2018 por grupo de edad y sexo

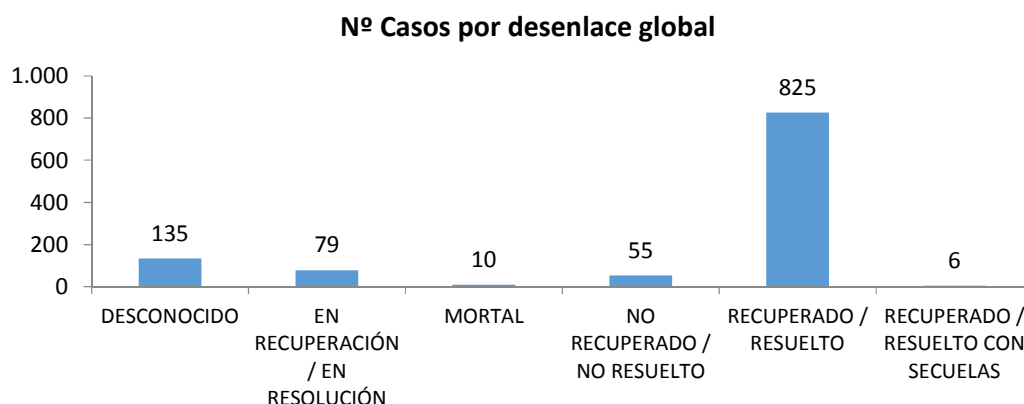
TRATAMIENTO

Las reacciones adversas son cuadros clínicos que, como se señala en el apartado anterior, precisan asistencia sanitaria y por tanto tratamiento, además de obligar la mayoría de las veces a retirar el medicamento sospechoso del efecto adverso. La descripción de los tratamientos, que precisaron los pacientes afectados, fue la siguiente:

Farmacológico	433	39,0%
Desconocido	399	35,9%
No Precisaron	193	17,4%
Transfusión de sangre	35	3,2 %
Higiénico-dietético	24	2,2%
Terapia invasiva no quirúrgica (intubación, angioplastia)	13	1,2%
Terapia física (diálisis, rehabilitación)	7	0,6%
Quirúrgico	6	0,5%

DISTRIBUCION POR DESENLAJE GLOBAL

La descripción pormenorizada del desenlace en los 1.110 pacientes fue la siguiente:



En relación a los 10 casos mortales, están bien documentados, lo que permite su evaluación, mediante el algoritmo oficial del Sistema Español de Farmacovigilancia (Aguirre&García, 2016), aunque esta evaluación no prueba o refuta la causalidad o cuantifica la contribución de un medicamento al desarrollo de la reacción adversa: metotrexato 7,5 mg/semana – neumonía intersticial, daptomicina – neumonitis intersticial, cloperastina – hepatitis aguda, apixaban – hematoma extremidad inferior derecha, acenocumarol - hematoma cerebral, bevacizumab – perforación intestinal, pembrolizumab – fallo renal agudo, rivaroxabán – ictus isquémico+ fármaco ineficaz, evolocumab – muerte súbita, iomeprol – anemia hemolítica.

DISTRIBUCION POR GRAVEDAD Y CRITERIO DE GRAVEDAD

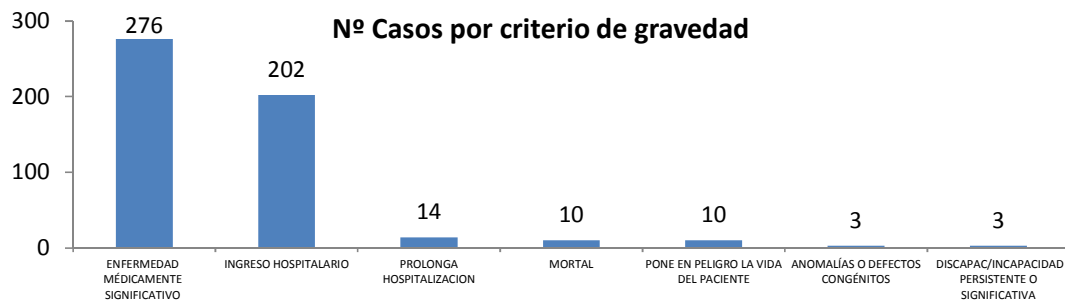
De acuerdo con la clasificación de gravedad de la Unión Europea las reacciones adversas se clasifican en graves* y no-graves:

Grave	515	46,4%
No-grave	595	53,6%

*Es una reacción adversa **grave**, cualquier reacción que:

- a) ocasione la muerte
- b) pueda poner en peligro la vida
- c) exija hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente
- d) ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente
- e) constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento
- f) cualquier otra que se considere importante desde el punto de vista médico

Según los niveles de gravedad anteriores, las notificaciones recibidas fueron:



DISTRIBUCIÓN DE REACCIONES POR ÓRGANOS

La distribución de las reacciones adversas notificadas expresadas en porcentaje, %, clasificadas de acuerdo con el órgano afectado (Diccionario Médico para Usos Regulatorios, MedDRA), se recoge en la gráfica siguiente:

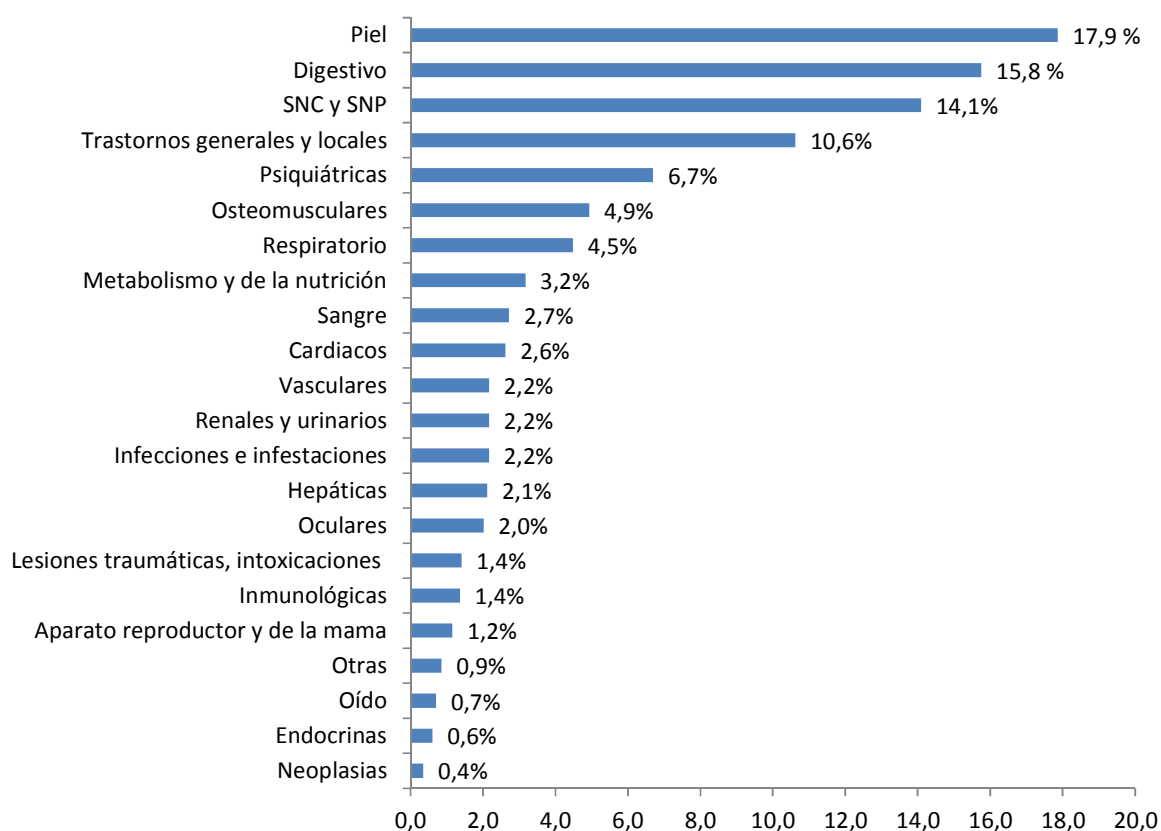


Figura 6. Distribución de las reacciones adversas del año 2018 por sistemas orgánicos, destacándose que cuatro acumulan el mayor número: piel, digestivo, SNC y SNP, y generales

Las 1.110 notificaciones describían 1987 reacciones adversas. Nótese que una notificación puede contener la descripción de varias reacciones adversas y diversos medicamentos.

REACCIONES MÁS NOTIFICADAS

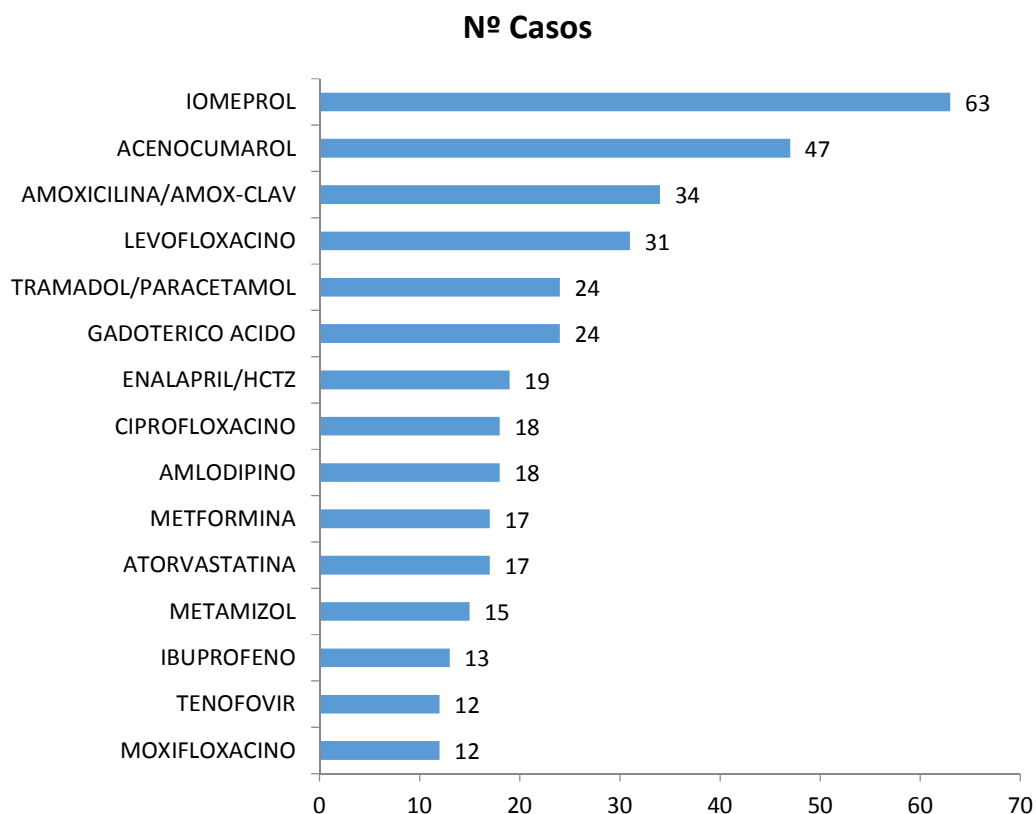
Las reacciones más numerosas en cada aparato o sistema han sido:

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT, MedDRA)	Frecuencia
Piel	Prurito	95
	Urticarias	70
	Erupciones, sarpullido y exantemas	59
	Eritema	59
	Angioedema	15
	Hiperhidrosis	8
Digestivo	Náuseas y vómitos	94
	Diarrea (excl. infecciosa)	37
	Hemorragias gastrointestinales	39
	Dolores gastrointestinales y abdominales	27
	Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca	9
SNC Y SNP	Signos y síntomas neurológicos (mareo)	83
	Cefaleas	43
	Alteraciones del nivel de conciencia	34
	Parestesias y disestesias	27
	Temblores (excluido congénito)	15
	Alteraciones de la coordinación y el equilibrio	12
Trastornos generales y locales	Trastornos asténicos	56
	Reacciones en la zona de inyección	44
	Edema	34
	Trastornos febriles	17
	Dolor y molestias	16
	Sensaciones y percepciones subjetivas	16
Psiquiátricas	Síntomas de ansiedad	28
	Confusión y desorientación	20
	Insomnio	16
	Alucinación	15
Musculo-esqueléticos	Mialgia	22
	Trastornos tendinosos	17
	Dolor y molestias musculo-esqueléticos y del tejido conectivo	16
	Artralgia	10
	Espasmos musculares	8
Respiratorio	Anormalidades de la respiración (disnea, depresión respiratoria)	26
	Tos y síntomas asociados	17
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	15
	Trastornos pulmonares parenquimatosos NCOC	8
	Broncoespasmo y obstrucción	5

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT)	Frecuencia
Nutrición y metabolismo	Hiponatremia	9
	Trastornos del apetito	8
	Trastornos del metabolismo del calcio	7
	Acidosis metabólicas (excl acidosis diabética)	6
Sangre	Neutropenias	15
	Anemias	10
	Trombocitopenias	10
	Depresión medular y anemias hipoplásicas	5
Cardiovascular	Síntomas y signos cardiacos NCOC (palpitaciones)	19
	Trastornos de la frecuencia y ritmo (taquicardia, bradicardia)	11
	Arritmias supra-ventriculares	6
	Insuficiencias cardiacas NCOC	5
Vasculares	Hipotensión	14
	Rubefacción	10
	Hipertensión	6
	Hemorragia NCOC (hematoma)	4
Renales y urinarios	Insuficiencia y deterioro renales	22
	Síntomas vesicales y uretrales (retención urinaria, incontinencia urinaria)	10
	Hematuria	4
Hepáticas	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	18
	Hipertransaminasemia	15
	Colestasis e ictericia	8

MEDICAMENTOS NOTIFICADOS

Se han notificado un total de 5.600 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 1.236 como sospechosos de estar asociados con las reacciones adversas. De ellos, los principios activos más frecuentes en las notificaciones fueron los siguientes:

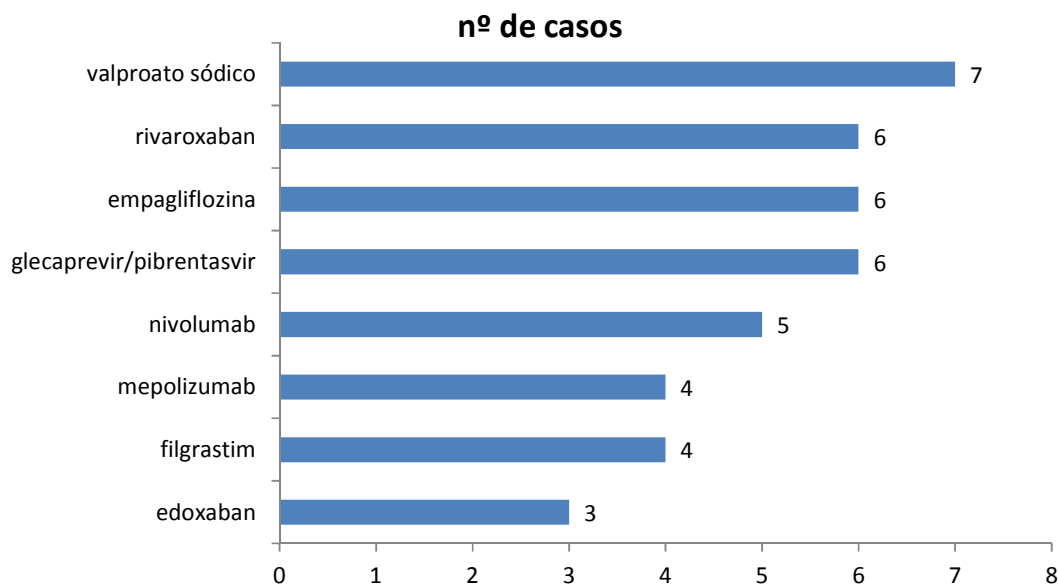


De acuerdo con la clasificación anatómica de especialidades farmacéuticas (ATC), ordenada por frecuencias, los medicamentos sospechosos fueron:

GRUPO TERAPEUTICO	nº	%
Nervioso (N)	216	17,5
Psicofármacos (N05, N06, N07)	112	
Antiepilépticos (N03)	24	
Analgésicos y antimigrañosos (N02)	78	
Antiparkinsonianos (N04)	3	
Anestésicos (N01)	11	
Antiinfecciosos y vacunas (J)	249	20,1
Vacunas (J07)	58	
Antineoplásicos (L)	111	9,0
Inmunosupresores (L04)	38	
Aparato Cardiovascular (C)	149	12,1
Hipolipemiantes (C10)	33	
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	81	6,6
Aparato digestivo (A)	92	7,4
Agentes diagnósticos (V08)	98	7,9
Aparato genitourinario (G)	41	3,3
Antiinflamatorios y antirreumáticos (M)	71	5,7
Aparato respiratorio (R)	43	3,5
Hormonas (H)	20	1,6
Dermatológicos (D)	6	0,5
Organos de los sentidos (S)	43	3,5
Antiprotozoos, antipalúdicos (P)	6	0,5
Otros	10	0,8
Total	1.236	100

MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL (▼)

En 101 casos (9,3%) había medicamentos sujetos a seguimiento adicional. Los medicamentos sometidos a seguimiento adicional son aquellos que contienen nuevos principios activos autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011, los medicamentos biológicos autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011, los medicamentos que se han autorizado de forma condicional o bajo circunstancias excepcionales y aquéllos para los que se requieren estudios adicionales sobre su seguridad. Los más frecuentes fueron:



CASOS ALERTANTES

Se consideran casos alertantes aquellos que cumplen alguna de las siguientes características:

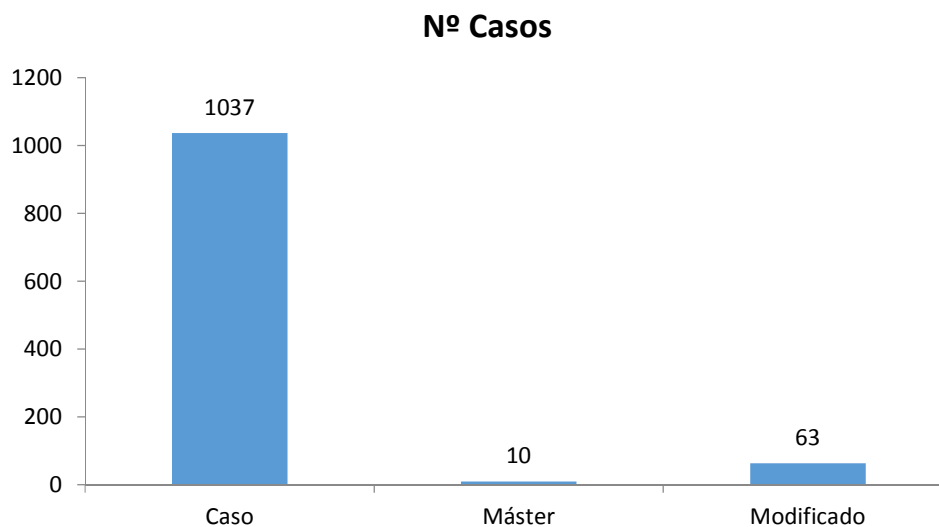
- Caso GRAVE y (en el algoritmo de causalidad de al menos uno de los fármacos sospechosos - 1 o 3- haya un conocimiento previo 3-RAM desconocida- y causa alternativa 2, 3 o 4)

- Fármacos con triángulo negro que tengan sospecha 1 o 3 y que en el algoritmo de causalidad tengan conocimiento previo 2 o 3 (poco o nada conocido).

De los 1110 casos evaluados, 51 casos fueron casos alertantes.

DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE CUALIFICACION DE LOS CASOS

De los 1110 casos evaluados, 1036 fueron casos nuevos, 63 casos modificados y 10 casos master (duplicados de casos que se tuvieron que unificar).

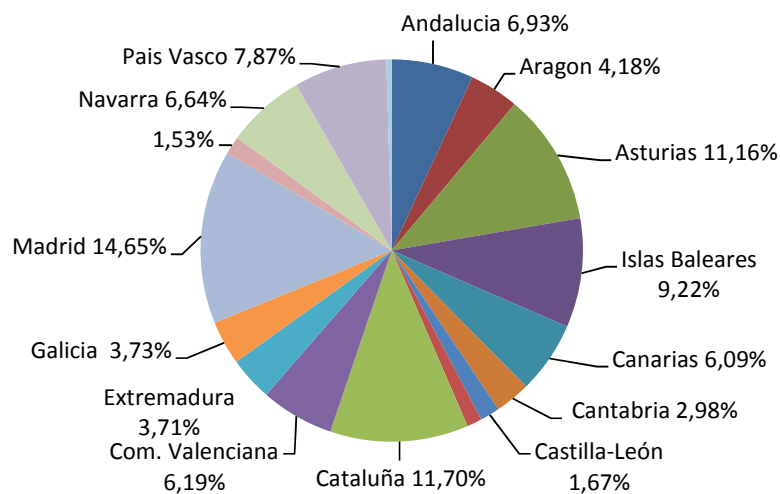


NUMERO DE SEGUIMIENTOS

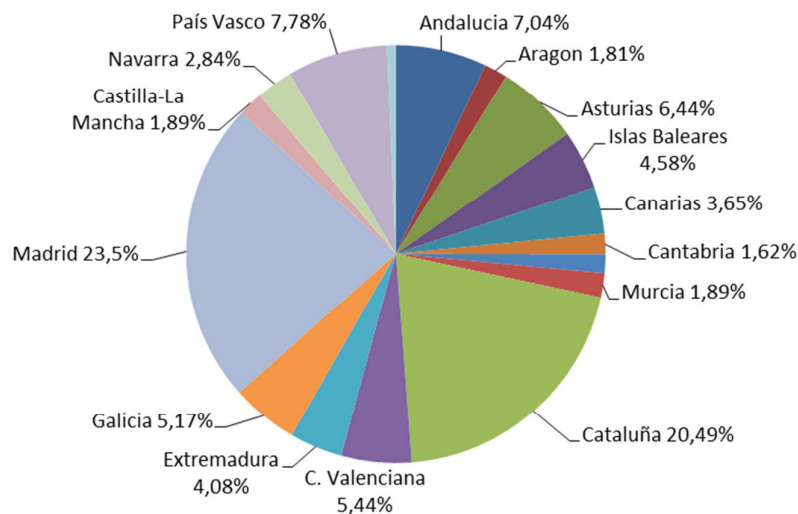
De los 1110 casos evaluados, 1094 no precisaron seguimiento, 9 casos necesitaron 1 seguimiento, 5 casos 2 seguimientos y 2 casos 3 seguimientos.

CONTRIBUCION DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA AL SEFV-H

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco contribuyó en 2018 con el 7,87% de las notificaciones, de los profesionales sanitarios, al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H).



En relación con los casos graves, la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco contribuyó al SEFV-H con el 7,78%.



3. INCIDENTES CON PRODUCTOS SANITARIOS

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco está designada por la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco como punto de contacto para la recepción de incidentes con productos sanitarios, producidos en la Comunidad Autónoma. En razón de dicha designación, la Unidad recibe incidentes, que debe transmitir a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), División de Productos Sanitarios. Estos incidentes tienen un Formulario propio de notificación, uno por cada afectado, que deben redactar los notificadores, para lo que se les facilita el Formulario. No obstante, en muchos casos, son los propios técnicos de la Unidad quienes los rellenan, con la información facilitada por los profesionales en otros formatos. Tanto en un caso (rellenado por el profesional) como en el otro (pre-rellenado por los técnicos), tras la conformidad del profesional en los datos, el incidente es remitido por e-mail (psvigilancia@aemps.es) a la División de Productos Sanitarios de la AEMPS.

Durante 2018 la Unidad de Farmacovigilancia recibió 10 incidentes con productos sanitarios. De ellos 6 se refirieron a Essure® (implante contraceptivo), procedentes de un mismo notificador/hospital, 1 incidente con una lente intraocular, una explantación de prótesis mamaria, un incidente referido a una prótesis de cadera, notificado por una ciudadana, y un incidente con la jeringa de autoinyección de un medicamento. Todos los incidentes fueron comunicados a la División de Productos Sanitarios de la AEMPS, excepto, el incidente de la prótesis de cadera, que carecía de datos mínimos para su notificación, y el incidente de la jeringa autoinyectable, que tras consulta con la AEMPS, fue calificado por ésta como alerta de calidad de medicamento, por tanto fuera de la competencia asignada a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla 6 se detallan los incidentes.

Tabla 6. Incidentes con productos sanitarios notificados a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco en 2018.

Id CENTRO	TIPO PRODUCTO	NOMBRE	FECHA	NOTIFICADOR	OBSERVACIONES
76 CS BIDEGOIAN Gipuzkoa	INYECTABLE	SANDOSTATIN LAR 30 MG	13/04/2018	Medico Primaria	Consultada la AEMPS se califica como alerta de calidad de medicamento
98 DRS. CORCOSTEGUI Bilbao	LENTE INTRAOCULAR	OCULENTIS GMBH	21/11/2018	Oftalmólogo	
99 CS EL KALERO- BASAURI	PROTESIS CADERA		03/12/2018	Ciudadana	No envía formulario ni ningún dato añadido. No se remite a la AEMPS
100 ONKOLOGIKOA Donostia	PROTESIS MAMARIA	PROTESIS MAMA ALLERGAN	19/12/2018	Cirujano Plástico	
101 HU BASURTO	ESSURE	ESSURE	31/12/2018	Ginecólogo	
102 HU BASURTO	ESSURE	ESSURE	31/12/2018	Ginecólogo	
103 HU BASURTO	ESSURE	ESSURE	31/12/2018	Ginecólogo	
104 HU BASURTO	ESSURE	ESSURE	31/12/2018	Ginecólogo	
105 HU BASURTO	ESSURE	ESSURE	31/12/2018	Ginecólogo	
106 HU BASURTO	ESSURE	ESSURE	31/12/2018	Ginecólogo	

4. Consultas telefónicas

Tal y como se señalaba en la introducción de esta Memoria, una de las actividades de la Unidad consiste en la atención de consultas realizadas frecuentemente a través del teléfono. Durante el año se han realizado 56 consultas a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla siguiente se recoge el nº de consultas a lo largo de los últimos 10 años:

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Consultas	131	98	95	119	71	89	62	61	66	71	56

En cuanto al tipo de profesional que realizó la consulta:

Farmacéuticos	22	39%
Médicos	24	43%
Otros profesionales sanitarios	10	18%

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	26	46%
Farmacoterapia	15	27%
Otros	15	27%

La procedencia de las consultas telefónicas fue la siguiente:

Bizkaia	25	45%
Araba	11	19%
Gipuzkoa	15	27%
Otros	5	9%

Estas consultas recibieron contestación en el día por vía telefónica; además, la respuesta se complementó posteriormente con el envío de información escrita, debidamente referenciada.

5.- Producción científica

Artículos en revistas. Anexo III

García M, Haro-Gonzalez JL, **Aguirre C**. Ciclosporin and chorea: a new association?. J Neurol 2018;265(11):2743-2744. Factor de impacto JCR (2018): 3,783

García M, Larrinaga-Torrentegui U, Martinez E, Lertxundi U, Palacios-Zabalza I, **Aguirre C**. Fractures Related to Tenofovir: A Case/Noncase Study in the European Pharmacovigilance Database. Am J Ther. 2018 Jan 8. doi: 10.1097/MJT.0000000000000718. Factor de impacto JCR (2017): 1,000

Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, **García M**, **Aguirre C**. Aripiprazole and impulse control disorders: higher risk with the intramuscular depot formulation? Int Clin Psychopharmacol. 2018;33:56-58 doi: 10.1097/YIC.0000000000000194. Factor de impacto JCR (2017): 2,968.

Lertxundi U, Erezuma I, Hernández R, Medrano J, **García M**, **Aguirre C**. Antipsychotics and pituitary tumors: an analysis of the European pharmacovigilance database (EudraVigilance). Int Clin Psychopharmacol 2018. doi: 10.1097/YIC.0000000000000247. Factor de impacto JCR (2017): 2,679

Palacios-Zabalza Itziar, Camino-Rodríguez E, **Aguirre C**. Síndrome de Kounis inducido por ranitidina. Med Clin (Barc) 2018;151(9):e51–e53. Factor de impacto JCR (2017): 1,125.

Ruiz B, Aguirre U, Estany-Gestal A, Rodella L, Ruiz P, Figueiras A, Carvajal A, Ibáñez L, Conforti A, de Pancorbo MM, Vidal X, Martín LH, **Aguirre C**. Only full adherence to proton pump inhibitors protects against drug-induced upper gastrointestinal bleeding. Eur J Clin Pharmacol 2018;74:1503-1511. Factor de impacto JCR (2017): 2,679.

Comunicaciones a Congresos. Anexo IV

Garcia Garcia M, Lertxundi Etxebarria U, Arteche Martinez U, **Aguirre Gomez C**. SGLT2 inhibitors and bladder cancer: analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database (EUDRAVIGILANCE). Abstracts of the XXX Annual Meeting of the Spanish Society of Clinical Pharmacology, 3rd–5th October 2018, Santander, Spain. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2018; 123(supplement 4):40



OSASUN SAILA

Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD

Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

ANEXOS

ANEXO I

Descripción de los casos procedentes de la industria farmacéutica

DESCRIPCION DE LOS CASOS DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Durante el año 2018, se han cargado en EudraVigilance 945 casos de la Industria Farmacéutica y 10 casos de MLM, procedentes del País Vasco. De los 945 casos, 434 son casos espontáneos y 511 son casos procedentes de estudios (figura 1).



Figura 1. Evolución del número de casos (espontáneos y de estudios) recibidos de la industria farmacéutica en la base de datos FEDRA por año.

Número de seguimientos

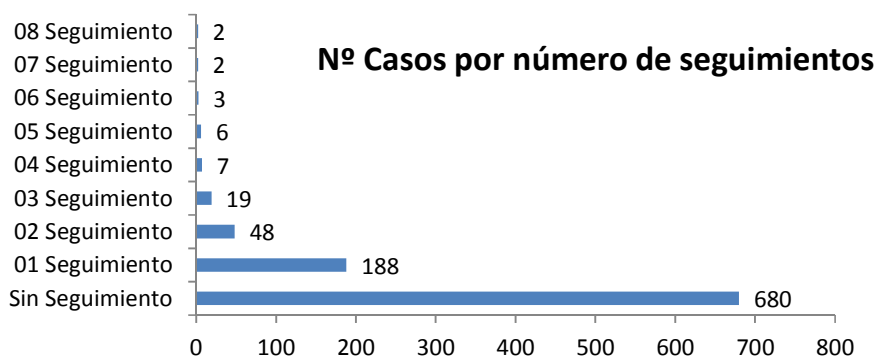


Figura 2. Número casos por número de seguimientos

➤ Contribución al SEFV-H

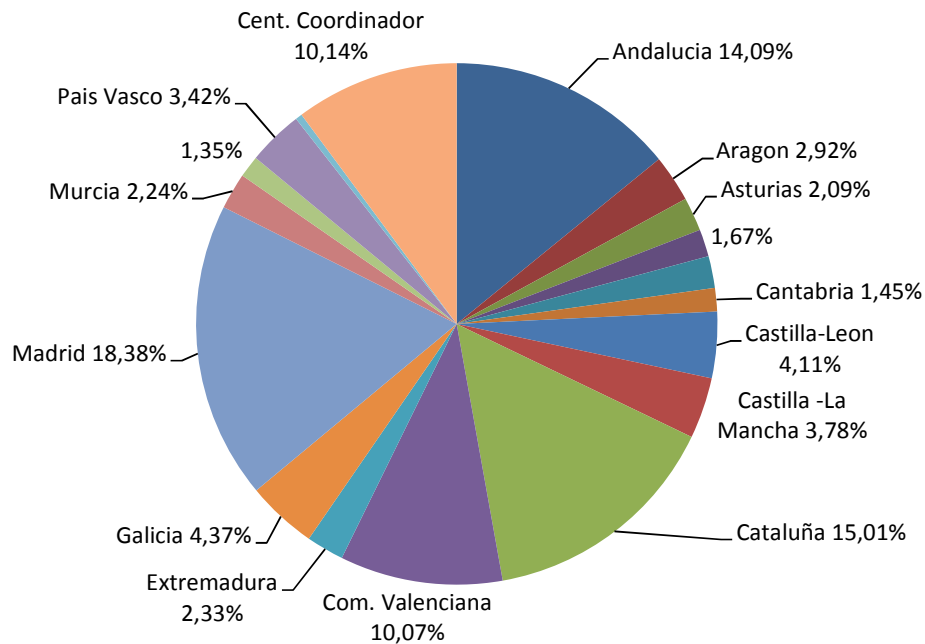


Figura 3. Contribución de cada Comunidad Autónoma en los casos procedentes de la Industria o MLM

➤ Tipo de Notificador

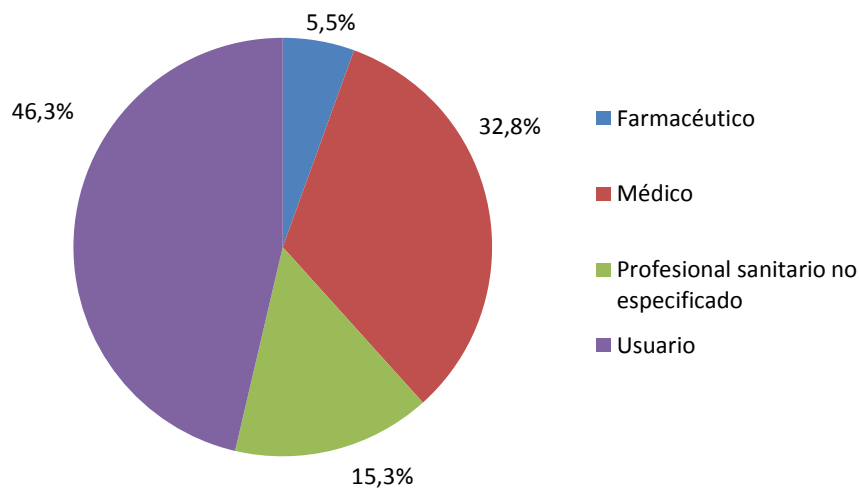


Figura 4. Porcentaje de casos por Tipo de notificador

➤ Distribución por tipo de cualificación de los casos

De los 955 casos, 946 fueron casos automáticos, 3 casos, 3 máster, 2 máster automático y 1 caso modificado

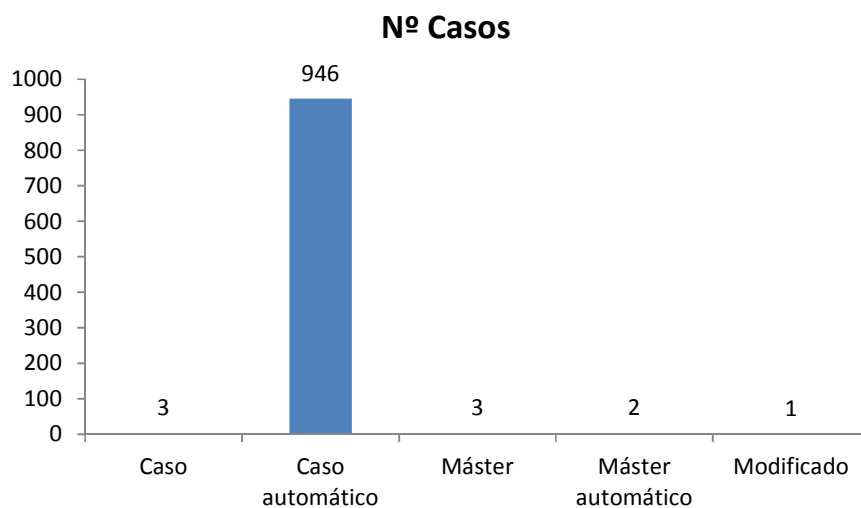


Figura 5. Distribución de los casos por tipo de cualificación

➤ Distribución por grupo de edad y sexo

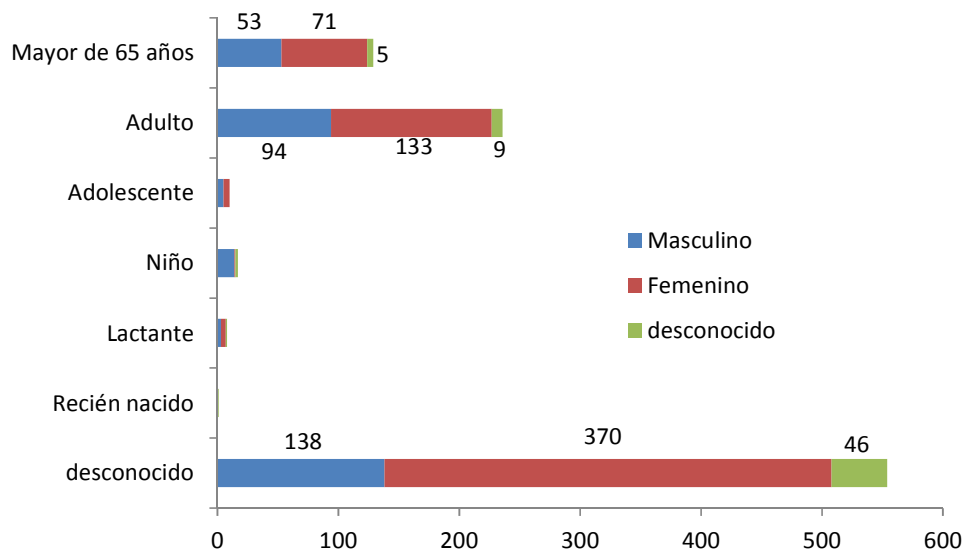


Figura 6. Distribución de los casos por grupo de edad y sexo

➤ Casos por gravedad y criterio de gravedad

De los 955 casos, 283 (29,4%) fueron graves y 672 (70,37%) no graves.

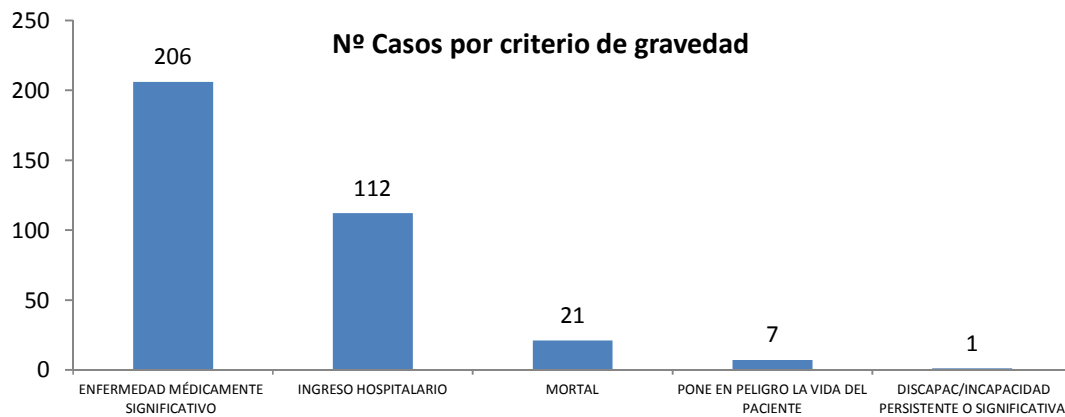


Figura 7. Número de casos por criterio de gravedad

➤ Casos por desenlace global

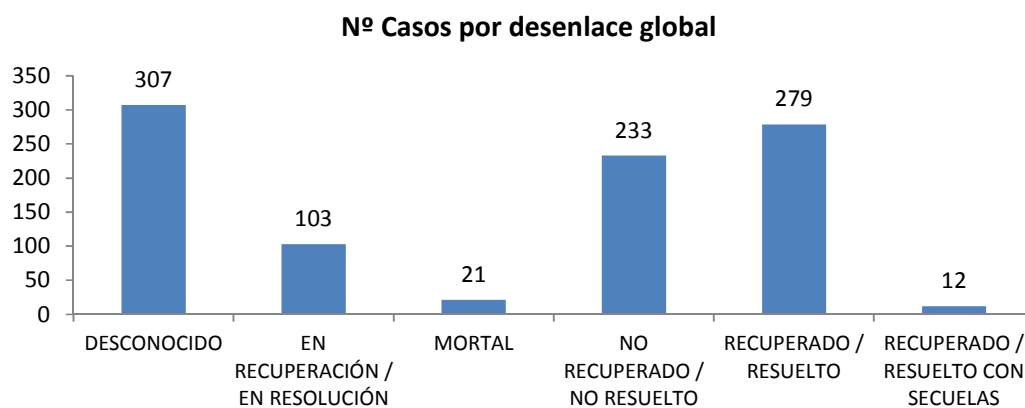


Figura 8. Distribución de los casos por desenlace global

➤ **Distribución por clasificación Órgano o Sistema de las RAM**

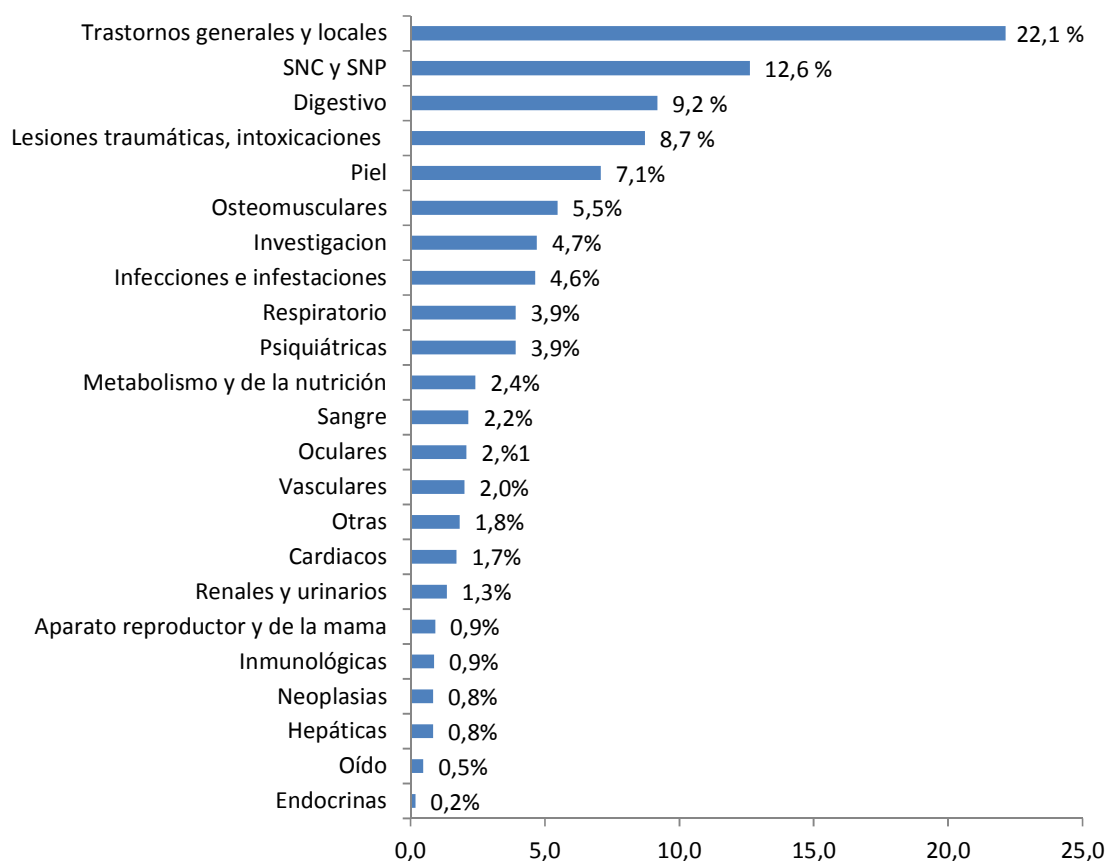


Figura 9. Distribución de casos de la Industria Farmacéutica por órgano.

ANEXO II
Boletines de Farmacovigilancia

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 45

BULETINA

Berrogeita bosgarren zenbakia. 2018ko apirila. Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintetako Unitatea

AURKIBIDEA

1. FARMAKOZAINNTZA, QUO VADIS?

2. SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

- LINAGLIPTINA ETA BIHOTZ-GUTXIEGITASUN KONGESTIBOA
- ZIKLOSPORINA ETA KOREA

3. SEGURTASUN-ARRAZOIENGATIKO FITXA TEKNIKOEN EGUNERAKETA. PRAC-EN GOMENDIOAK

FARMAKOZAINNTZA, QUO VADIS?

«Pharmacovigilance. Critique and Ways Forward» (Adis) liburua berriki editatu dute Uppsala Monitoring Centre-ko zuzendariek (lehen-goak eta gaur egungoak). Liburuak farmakozaintzaren iragana eta etorkizuna berrikusten du. Editoreen arabera, farmakozaintzan bi hurbilketa daude: batetik, hasierako ikuspegia eta historikoa, arreta handiagoa jartzen duena kasu indibidualen eta kasu-serieen analisi klinikoan, eta, bestetik, osasun publikoaren ikuspegi epidemiologikoa, behaketa bidezko ikerlanetan oinarritua. Ikuspegi hau geroago garrantzi da, hein handi batean datu-baseen hedapenak sustatuta; izan ere, informazio-bolumen handiak azter daitezke. Logikak eta esperientziak adierazten digute bi hurbilketek beren lekua izan dutela eta dutela zaintza farmakologikoan. Gainera, nahiz eta Ebidentzia Oinarritutako Medikuntzak ondorio kaltegarriko (OK) kasu indibidualak ebidentziaren mailarik baxuenean kontuan hartzen dituen, sendagaiak arautzeko erabakiak zati handi batean ebidentzia horietan oinarritu dira; kontuan izanda, halaber, OKren infrajakinarazpena % 95ekoa izan daitekeela (1).

Aurrekoa adibide historiko batzuekin argitu daiteke: 2001eko maiatzean, Farmakozaintetako Espainiako Sistema (FES) zerivastatina-errabdomiolisi seinalea aztertu zenean, OK horren kasuen kopurua 33koa zen zerivastatinaren kasuan eta 14koa gainerako estatinen kasuan. Datu-baseetako behaketa bidezko ikerlanetatik zetozen datuek indartu egin zuten seinalea eta 2001eko uztaietan merkatutik kendu zen sendagaia. Veraliprida-ondorio psikiatriko eta neurologikoekin lotzeko seinalean, kasuen kopurua soilik 6koa zen aztertu zenean; halere, hori ez zen eragozpen bat izan 2005ean merkatutik kentzeko.

Bestalde, urteetan zehar, zaintza farmakologikoak eboluzionatu egin du hasierako fokurantz, sendagaiak era arrazionalagoan erabiltzeko seinale berriak detektatzeari dagokionez. Kontua da, arrisku bat ezagutzen denean, profesional sanitarioen komunikazioa eta hezkuntza hobetu behar direla, beste neurri batzuen artean, arriskua saihesten saiatzeko eta hori lortzea ez da erraza. Berriki izandako **porroten** adibide batzuek gaiari buruz hau erakusten digute:

- Metrotexatoa. Nahiz eta duela urte batzuetatik ezagutzen den gaixotasun erreumatikoak diagnostikatu zaizkien pazienteek ahoko metrotexatoa hartzean akatsak egin ditzaketela, asteko hartualdia (agintzen dena kasu honetan) eguneko hartualdiarekin nahastuz (egunerokoa neoplasia izanez gero agintzen da), nahasteak jarraitzen dute, eta batzuetan heriotza-ondorioekin. Efikazagoa den neurri bat iristen den bitartean, esaterako izen desberdineko bi aurkezpen izatea (metrotexatoa eta asteko metrotexatoa), mediku agindu-ematek pazienteei informazioa ze-

hazki eman beharko liekete, bai ahoz bai idatziz, eta nahasketak ekar dezakeen larritasunaren berri ere eman beharko liekete. Bestalde, farmazia-bulegoko farmazialariek ohartu beharko lukete metrotexato marka bakoitzaren ontzietako informazioa ez dela berdina, eta pazienteei berriaz adierazi beharko liekete, ontzia entregatzerako unean, produktua arriskutsua dela eta medikuak emandako jarraibideak zehatz-mehatz jarraituta hartu behar dela.

- Brivudina (Nervinex®) - 5 fluoropirimidiniko (tegafurra, kapezitabina, floxuridina, fluzitosina). Interakzio horrek heriotza ekar dezake. Brivudina (antiherpetikoa) agintzen duten medikuek aurrez ziurtatuko beharko lukete pazienteak ez duela hartzen antineoplasiko gisa dihidropirimidina dehidrogenasaren inhibitzaileak, edo fluzitosina antifungiko gisa (tegafurrezko profarmakoa) eta ez badaki halakorik hartzen duen, ez dezala agindu brivudina hartzea zuhurtzia-neurri gisa. Presbiden, brivudina agintzean, mezu bat agertzen da zera esanez: pazienteak ez dela terapia antineoplasika hartzen ari ez eta 5-fluorouraziloa daukan presetaketa topikorik ere. Era berean, farmazia-bulegoko farmazialariek zorrotzago zaindu beharko lukete brivudina emateko prozedura. Tamalez, nahiz eta 2006ko martxoan Diario Médico aldizkariak eman zuen heriotza-kasu batengatik eman zen kalte-ordainaren epai baten berri eta 2012ko ekainean eta 2017ko irailean Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziak (AEMPS) hainbat informazio-ohar eman zituen, Espainian kasuak gertatzen dira oraindik (2).
- Azido valproikoa - arrisku fetalak. 2014tik jakinarazi zen (AEMP-Sen informazio-oharra) fetuarentzat arriskutsua dela haurdunak hori kontsumitzea. Berriki, 2018ko otsaileko informazio-oharra, AEMPSeK egiaztatu du 2014an hartutako neurriak ez direla nahikoak izan eta pauso bat gehiago eman du, valproikoa kontraindikatu baitu nahasmendu bipolarra duten haurdunetan (kasu horretan, salbu eta ezin bada beste sendagairik erabili). Gainera, epilepsia duten haurdunetan soilik erabili daiteke ez badago beste aukera terapeutikorik. Espainian ez dago eragin dien hurrei buruzko daturik, baina Frantzia eta Erresuma Batuko zifrak estrapolatzen badira, milaka izan daitezke.

Aurreko guztiak zaintza farmakologikoaren xedearen abiapuntura garamatza. Bai kasu indibidualak aztertuta bai Eudravigilance beza-lako datu-base handiak edo behaketa bidezko ikerlan argitaratuak aztertuta, eta sendagaien segurtasun-arazoak identifikatzen badira, funtsezkoa da informazio hori profesional sanitarioei helaraztea, sendagai bat agindu edo ematean eguneroko ohituretan txerta ditzaten.

1. Arnaiz JA, Carné X, Riba N, Codina C, Ribas J, Trilla A. The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference source for drug withdrawals. Eur J Clin Pharmacol 2001;57(1):89-91

2. Albizuri-Prado A, Sánchez-Orta A, Gómez-Fernández C, Arranz Sánchez D, Herranz Pinto P. Interacción farmacológica letal. Med Clin (Barc) 2017;149(9).

LINAGLIPTINA ETA BIHOTZ-GUTXIEGITASUN KONGESTIBOA

Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateak linagliptinagatiko bihotz-gutxiegitasun kongestiboaren susmo-ohar bat jaso du. 91 urteko gizon bat da, aurrekari hauekin: hipertentsio arteriala, diabetes mellitusa, kondukzio-blokeoa, PR segmentu luzea eta dibertikulitis akutuen gertaera bat. Ohiko tratamendu gisa, pazienteak hau hartzen du: metformina/linagliptina 850/2,5 mg/12 ordu, azido azetilsaliziliko 100 mg/egun, errami-prila 2,5 mg/egun, simvastatina 10 mg/egun eta ebastina 20 mg/egun. 2017ko azaroaren 30ean ospitaleko larrialdietara joan zen disnearen aurrerapen progresioarengatik eta beheko gorputz-adarretan edemak izateagatik. Ortopnea arin bat zuen koadro infekzioso konkomitanterik gabe. Aurreko egunean, gauean zehar, auresinkope bat izan zuen zutik jartzean, kordea galdu gabe. Pazientea barne-medikuntzan ospitaleratu zuten. Ekokardiograman eta Holterrean ikusi zuten kardiopatia hipertrofiko septala ezker-bentrikuluko eiekzio-frakzioarekin normaltasunaren muga baxuan, eta 2. graduko Mobitz I. aurikula eta bentrikulu arteko blokeo arina zituela. Halaber, ikusi dira hiperpotasemia arina AE-BIrekin tratatutako pazientean, eta Hormona Antidiuretikoen Jariatze Desegokiaren Sindrome motako hiponatremia arin kronikoa, bihotz-gutxiegitasunaren testuinguruan akutua. Amaierako diagnostikoa hau izan zen: bihotz-gutxiegitasun kongestiboa. Ospitaleratzean ondo eboluzionatu zuen diuretikoei eta murrizketa hidrikoari erantzunez (ospitaleratu aurretik, pazienteak egunean 2 litro-ur edaten zituen). Bihotz-gutxiegitasuna konpondu zen, eta pazienteari alta eman zitzaion 2017ko abenduaren 5ean. Linagliptina, errami-prila eta ebastina kendu zitzaizkion, eta furosemda gehitu zen. Medikuek uste du linagliptina (2016ko martxoan gehitu zen) bihotz-gutxiegitasunarekin lotua dagoela.

Iruzkina

Diabetes mellitusek arrisku kardiobaskularra, bihotz-gutxiegitasuna eta hilkortasuna areagotzen ditu. Orain arte, bihotz-gutxiegitasunak nahiz eta morbiditasunak izan, ez zen sartu terapia hipogluzemiatzaileen segurtasun kardiobaskularren ikerketetako aldagai nagusien artean. Halere, erlazionatutako bihotz-gutxiegitasun eta hilkortasunagatiko ospitaleratzeen intzidentzia igo dela eta, bigarren mailako aldagai gisa agertzen hasi da horrelako ikerlanetan (1).

Linagliptina ahoko antidiabetiko bat da, dipeptidilpeptidasa-4ren (DPP-4) inhibitzaileen taldekoa, eta II. motako diabetes mellitusaren tratamenduan agintzen da. Talde honetako beste kide batzuk hauek dira: alogliptina, saxagliptina, sitagliptina eta vildagliptina. DPP-4ren inhibitzaileek blokeatu egiten dute inkretinen, 1. motako glukagoiaren (GLP-1) antzeko peptidoa bezala, eta inhibitzaile gastrikoaren polipeptidoaren (GIP) degradazioa; hori dela eta, horien ondorio insulintropikoak areagotzen dira janondokoan. Linagliptina DPP4ri lotzen zaio era itzulgarrian, insulinarren jariatzea areagotuz eta glukagoiaren sekrezioa murriztuz. Horrek glukosaren (2) homeostasian hobekuntza orokor bat sortzen du. Ikerlan batzuek erakutsi dute DPP-4 proteina ugariaren degradazioan inplikaturik dagoela. Proteina horietako zenbaitek funtzio kardiobaskularren erregulazioan garrantzitsuak dira, esaterako, garuneko peptido natriuretikoa (BNP) (3).

Azken urteetan saiakuntza klinikoak egin dira saxagliptina (SAVOR-TIMI) (4), alogliptina (EXAMINE) (5) eta sitagliptinarekin (TECOS) (6). Horietan guztietan farmakoa plazeboarekiko alde-ratu zen, eta ondore kardiobaskularrak aztertu ziren. Aldagai nagusi gisa ebaluatu ziren gertaera kardiobaskular, bihotz-gutxiegitasun edo angina agertzeagatik heriotza; aldiz, bigarren mailako aldagai gisa ebaluatu zen bihotz-gutxiegitasunagatiko ospitaleratzea. Azken helburu honetako emaitzek adierazi zuten

bihotz-gutxiegitasunagatiko ospitaleratze-kopurua handiagoa zela saxagliptinarekin tratatutako artean, plazeboarekin tratatutako artean baino [% 3,5 % 2,8aren aldean; Hazard Ratio 1,27, Konfiantza Bitartea % 95 1,07–1,51; P=0,007]. Haatik, alogliptinarentzat, soilik ikusi zen bihotz-gutxiegitasunagatiko ospitaleratze berrien tasa handiagoa zela aurretiazko historiari gabeeko pazienteetan [% 2,2 plazeboaren taldeko % 1,3ren aldean; HR 1,76, KB % 95 1,07–2,9; P=0,026]. Bestalde, sitagliptinak badirudi ez diela eragiten bihotz-gutxiegitasunagatiko ospitaleratze-tasei; izan ere, antzeko emaitzak lortu dira tratatuen adarrean eta plazeboaren adarrean [HR 1,00; KB % 95 0,83–1,20; P=0,98]. Ondorioz, tratamendua saxagliptina eta alogliptinarekin hasi aurretik, arriskuak eta onurak kontuan hartu behar dira bihotz-gutxiegitasuna izan dezaketen pazienteetan (7). FDAk 2014an adierazi zuen bai saxagliptinak bai alogliptinak bihotz-gutxiegitasunaren arriskua areagotu dezaketela; beraz, gomen-dutzen du farmako hauek ez agintzea gutxiegitasuna garatu duten pazienteetan (8).

2 saiakuntza kliniko egin dira linagliptinarekin (CAROLINA: III. fasea glimepiridaren aldean, eta CARMELINA: IV. fasea plazeboaren aldean); eta horietan helburua izan da segurtasun kardiobaskularra eta giltzurrun-segurtasuna aztertzea. Oraindik ez dira argitaratu emaitzak; beraz, ez da ezagutzen loturarik dagoen linagliptina eta bihotz-gutxiegitasunaren artean (1).

2016ko metaanálisi batek erakutsi zuen bihotz-gutxiegitasunaren arrisku-areagotzea ez dirudiela talde-ondore bat, baizik eta farmako bakoitzaren ondore espezifiko bat izan daitekeela. Nahiz eta horiek guztiak sintetizatu egin diren DPP-4 inhibitzeko, horien ondoreak entzima horren beste substratuetako ondorio kaltegarri horien sortzaileak izan daitezke. Egile hauek komunikatzen dituzten emaitzen artean, ikusi da saxagliptinak era nabarmenean areagotzen duela bihotz-gutxiegitasunaren arriskua, bereziki, arrisku kardiobaskular handiko pazienteetan. Horregatik, proposatzen dute saxagliptina saihestu egin beharko litzatekeela horrelako pazienteetan: 65 urtetik gorakoa, ≥ 30 kg/m²-ko gorputz-masaren indizea duena, eta diabetes mellitusaren 10 urtetik gorako historia duena (9).

2017ko abenduan argitaratutako sareko metaanálisi batek ebaluatu zuen bihotz-gutxiegitasunaren arriskua DPP-4ren inhibitzaile guztien artean (alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina eta vildagliptina). Gliptinak beren artean alderatzeaz gain; halaber, plazeboarekin eta konparadore aktibo batekin ere konparatu ziren, horien artean hainbat hipogluzemiatzaile sartu ziren. Egile hauek adierazi zuten bihotz-gutxiegitasunaren arriskua nabarmen areagotzen duen bakarra plazeboarekin konparatuta, alogliptina zela. Linagliptinari dagokionez, azaldu zuten badirudiela arriskua areagotu dezakeela, baina plazeboarekiko diferentzia ez zen nabarmena izan. Saxagliptina eta sitagliptinaren kasuan, arrisku-areagotzea plazebo-taldearenarekin konpara zitekeela ikusi zuten. Bihotz-gutxiegitasunaren arriskuarekiko proposatzen duten segurtasun-ordena handienetik txikienera hau da: vildagliptina, saxagliptina, sitagliptina, linagliptina eta alogliptina. Ondorioztatu dute arrisku hau kontuan izan behar dela gliptinak agindu baino lehen, bereziki, aurrekariak dituzten pazienteentzat (10).

OMEn (Uppsala Monitoring Centre, VigiBase) farmakozainketako datu-basean, 2014ko irailean balizko kausa-erlazioaren seinale bat sortu zen linagliptina – bihotz-gutxiegitasunaren arteko loturarako. 2018ko urtarrilera arte VigiBase datu-basean linagliptinarekin eta farmako susmagarri gisa dituen loturekin bihotz-gutxiegitasunaren 86 kasu zeuden erregistratuta, linagliptinari dagokionez, guztira, egindako 6.923 jakinarazpenetatik (11).

Era berean, EMARen (EudraVigilance) farmakozainketako datu-basea kontsultatu da, European seinaleak sortu diren ikusteko helburuarekin. Horretarako, DPP-4 inhibitzaile bakoitzerako printzipio aktiboaren araberrako bilaketa bat egin da, loturak eta ondorio kaltegarriak barne (bihotz-gutxiegitasuna). 1. taulan lortutako emaitzak ikus daitezke (2018ko urtarrilaren 24a). Gliptina guztiek sitagliptina izan ezik, bihotz-gutxiegitasunerako desproporzio-seinalea sortzen dute, eta horrek bat egiten du aurrez aipatutako bibliografiarekin (12).

1. Asleh R, Sheikh-Ahmad M, Briassoulis A et al. The influence of anti-hyperglycemic drug therapy on cardiovascular and heart failure outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Fail Rev* (2017).
2. Fitxa teknikoak: Jentadueto® 850/2.5 mg metformina/linagliptina. Eskuragarri hemen: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/12780006/FT_12780006.html.pdf
3. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev* 2014, 35(6):992-1019.
4. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014 Oct 28; 130 (18):1579-88.
5. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015 May 23; 385 (9982):2067-76.
6. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16; 373 (3):232-42.

1. taula. Jakinarazitako bihotz-gutxiegitasunaren kasu-kopurua gliptina eta dagozkion RORentzat.		
Printzipio Aktiboa	Bihotz-Gutxiegitasunaren Kasu-Kopurua	ROR (Kb % 95)
Alogliptina	28	3,49 (2,40 – 5,09)
Linagliptina	64	1,99 (1,56 – 2,55)
Saxagliptina	62	3,14 (2,44 – 4,04)
Sitagliptina	204	0,60 (0,52 – 0,69)
Vildagliptina	83	1,26 (1,01 – 1,56)

*ROR Reporting Odds Ratio.

7. Gourgari E, Wilhelm E, Hassanzadeh H, et al. A comprehensive review of the FDA-approved labels of diabetes drugs: indications, safety, and emerging cardiovascular safety data. *J Diabetes Complications*. 2017 Dec; 31(12):1719-1727.
8. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. 2014 Feb. Eskuragarri hemen: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM493965.pdf> [accessed Jan 22, 2018].
9. Kongwatcharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2016 May 15; 211:88-95.
10. Guo WQ, Li L, Su Q, et al. Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Heart Failure: A Network Meta-Analysis. *Value Health*. 2017 Dec; 20 (10): 1427-1430.
11. Herrera R. Linagliptin and Cardiac Failure. Uppsala Monitoring Centre, World Health Organization. WHO SIGNAL Sep 2014: 27-33.
12. EudraVigilance database. European Medicines Agency (EMA) [accessed Jan 24, 2018]

ZIKLOSPORINA ETA KOREA

Ziklosporina asko erabiltzen da farmako immunoezabatzaile gisa organo solidoen edo hezur-muinaren eta zelula amen transplanteetan errefusa prebenitzeko, eta gaixotasun autoimmuneetan eta sindrome nefrotikoan ere asko erabiltzen da. Ziklosporina zelula barne-hartzaile bati (ziklofilina) lotzen zaio eta kaltzineurinaren konplexu aktibo inhibitzaile bat eratzen du. Kaltzineurina inhibitzean, zelula-seinalizazioa blokeatzen du bide honetatik, horrek linfozito-askatzearen inhibizioa sortzen du aktibatutako T zelulengatik. Transplantatutako paziente etan, ziklosporinari lotutako neurotoxikotasuna % 10 - % 60 artekoa da (1,2). Ondore kaltegarri ohikoena hauek dira: dardara, neuralgia eta neuropatia periferikoa. Pazienteen % 5ari eragiten dizkien sintoma larriak hauek dira: haluzinazioak, psikosiak, konbultsioak, ataxia zerebelarra, itsutasun kortikala, ahuleria motorra, eta leukoentzefalopatia (1). Ziklosporinari lotutako mugimendu koreiformeak ez dira deskribatu. Korea-kasu bat deskribatuko dugu ziklosporina-tratamenduan dagoen eta transplante kardiakoa duen paziente batean.

Kasua

Gaixotasun koronario hedatsuagatik 1997an transplante kardiakoa egin zitzaion 68 urteko gizona. Aurrekariak: hipertentsio arteriala, 2. motako diabetes mellitusa, dislipidemia. Aurikular fibrilazio/flutter paroxistikoa, giltzurrun-gutxiegitasun kronikoa IIIA gradu egonkorra. 2016ko otsailean narriadura kognitiboarekin eta korea erako nahi gabeko mugimendu anormalekin hasi zen. 2016ko abuztuan berriz ospitaleratu zuten ardatz eta begiko mugimendu koreikoak areagotu zirelako, urduri zegoelako eta agitazio motorra zuelako. 2017ko maiatzetan, arnas infekzio baten testuinguruan, mugimendu koreiformeen exazerbazioa zuen eta noraezean ibiltzeko zailtasun progresiboa; pazientearen gaixotasun neurodegeneratiboarekin erlazioan tutako korea interpretatu zen. Hiru aldiz ospitaleratu zuten (2 aldiz 2017ko uztailaren eta behin 2017ko abuztuan) korearen deskompentsazioarengatik, mugimendu nabarmenagoak zituen eta etxean moldatzeko ezintasuna, maiz zituen eztarriko trabamenduak, ez zituen esfinterrak kontrolatzen eta oinarritzko gaitasunen bat (mahai-tresnekin jatea, ura edatea) galdua zuen. Ohiko tratamendua: Omeprazola 20mg 1-0-0, insulina glulinsina 100 UI/ml 21-18-9, insulina glargina 300 U/ml 0-0-44, enalapril 20mg 0.5-0-0, atorvastatina 40mg 0-0-1, dutasterida/tamsulosina 0,5/0,4mg 0-0-1, ziklosporina 75mg 1-0-0, hilean behin kaltzifediola 0,266mg, azatioprina 50mg 0.5/48h, azenokumarola 4mg spl. 2017ko irailean, ziklosporina maila 110,4 ng/ml-koa zen (100-500). Huntington-en korearako azterketa genetiko negatiboa. Antigorputz antineuronal negatiboak, zeruloplasmina, kobrea, E bit eta Bence-Jones proteina negatiboak. Tumore-markatzaile negatiboak. LCRren mikrobiologia normala. PESS (potenzial ebokatu somato-sensorioak) atzeratuak lau gorputz-adarretan. Elektroentzefalogra-

ma eta polisomnografia moteltasunarekin. Garuneko EMN: Hondar gliotiko-iskemiko itxurako punta-formako lesioak. Hondar siderotiko-mikrohemorragikoen fokuak. Jatorri iskemiko probalea duen gutxieneko leukopatia peribentrikularra. Garuneko OTA: atrofia kortikosubkortikala. 2017ko abuztuan ziklosporina kendu zitzaion eta horren ordeztakrolimusa 2mg/24h jarri zitzaion eta erantzuna ona izan zen. Ondorengo segimenduetan (2017-11-02 eta 2018-01-10) berretsi zen mugimendu koreiformeak erabat desagertu zirela. Ez zuen dardarak, ezta nahi gabeko mugimendurik ere. Pazienteak errehabilitazio funtzionala izan zuen (taka-takarik gabe ibil zitekeen, esfinterrak kontrolatzen zituen eta oinarritzko jarduerak batzuk egin zitzaizkeen, esaterako, bakarrik jatea, telebista piztea). Halere, narriadura kognitiboa ez zen hobetu.

Iruzkina

Mugimendu koreiformeen eta ziklosporinaren literatura berrikusi ondoren, soilik korea-kasu bat aurkitu zen Wilson-en gaixotasunagatik gibel-transplantearen ondoren eta ziklosporina-maila handiekin lotu zen. Transplantearen osteko +31. egunean, pazienteak honetan hasi zen: aho eta mihiaren etengabeko mugimenduekin, mastekatzeko, begi-kliskarekin, imintzioekin eta hizkuntza inkoherentearekin. Halaber, lepoko errotazio-mugimenduak egiten zituen eta koreiforme erakoak eskuetan. Ziklosporina-maila 506 ng/ml-koa zen. Ziklosporina-dosia murriztu zen eta mugimendua desagertu egin ziren 10 egunean (3). Gure kasuan, toxikotasuna honela gertatzen da: ziklosporinarekin 19 urteko terapia izan ondoren, nahiz eta kontzentrazio baxuak izan. Farmakoaren mailen eta neurotoxikotasunaren arteko korrelazio aurreangarria ez zegoen ezarrita. Paziente batzuetan, ziklosporinaren dosi metatu batek neurotoxikotasuna ekar dezake; horrek esan nahi du farmakoa metatu dela nerbio-sistema zentralaren. Pazienteak, agian, ziklosporina hartzen aritu dira hilabeteetan zehar, baita urteetan zehar ere, konplikazio neurotoxikoak garatu baino lehen (4). Ziklosporinaren neurotoxikotasunaren patogenia ez da erabat identifikatu. Litekeena da kaltzineurinaren inhibizioa tarteko izatea. Ziklosporinarekin tratatutako hiperkolesterolemia, hipoalbuminemia, hipertentsio, hipomagnesemia bezalako hainbat faktore dituzten eta ziklosporinaren metabolismoa inhibitzen duten bestelako farmakoak (esaterako, metilprednisolonaren dosi altuak) hartzen dituzten pazienteek ondore neurotoxikoak garatzeko aurretiko joera dute (1). Sintomak ez dira beti itzulgarriak dosia kenduta edo murriztuta. Gure kasuan, korea ziklosporina takrolimusekin ordeztuta konpondu zen, hori ondo toleratu baitzen. Halere, takrolimusa ere neurotoxikotasunarekin lotu zen ziklosporinaren antzeko eran, nahiz eta ikerlan batean, bihotzeko eta birrikako transplantea zuten pazienteek, gibeletako transplantea zutenekin konparatuta, bazirudien takrolimusaren ondore neurotoxikoekiko sentiberatasun gutxiago zutela (5).

Ordenagailu bidezko tomografiak eta erresonantzia magnetikoak erakutsi dute korrelazio bat dagoela ziklosporinagatiko neurotoxikotasunaren sintoma klinikoaren eta garuneko aldaketa morfologikoen artean, esaterako substantzia zuria hipodentsitatea, garuneko edema, entzefalopati metabolikoa eta kalte hipoxikoak (2). Gure pazientean, ez zen berretsi neurotoxikotasunagatiko egiturazko lesiorik.

Korearekin lotutako farmakoen artean, zenbaitek aurrez dagoen glangio basalen disfunzio bat eskatzen dute, esaterako ahoko antikonzeptiboak; aldiz, beste batzuk unibertsaliki badirudi koreogenikoak direla eta ez dela aurretiazko alterazio bat behar ganglio horietan (6).

1. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int.* 2000;13(5):313-26.
2. Serkova NJ, Christians U, Benet LZ. Biochemical mechanisms of cyclosporine neurotoxicity. *Mol Interv.* 2004 Apr;4(2):97-107.
3. Combarros O, Fábrega E, Polo M, et al. Cyclosporine-induced chorea after Liver Transplantation for Wilson's disease. *Ann Neurol.* 1993 Jan; 33 (1): 108-9

Halere, kasu askotan farmakoek sortutako korearen mekanismo fisiopatologikoa ezezaguna da, ziklosporinarekin gertatzen den bezala.

OMEN (*VigiBase*) eta Europar Batasunaren (*EudraVigilance*) farmakoloziaren datu-baseetan, ez da aurkitu koreari lotutako ziklosporinaren ondore kaltegarri argirik.

Ondorioz, gure pazientean, sintomen iraupen luzea (18 hilabete, 6 ospitaleratzerekin) eta ziklosporina kentzearen eta sintomak desagertzearen arteko korrelazioak indartu egiten du gure iritzia, hau da, korea farmakoaren toxikotasunak sortu zuela. Gainera, nabarmendu egiten dugu takrolimusaren onura ziklosporinaren ordezkotzat gisa.

4. Welge-Lüssen UC, Gerhartz HH. Late onset of neurotoxicity with cyclosporin. *Lancet.* 1994 Jan 29;343(8892):293.

5. Eidelman BH, Abu-Elmagd K, Wilson J, Fung JJ, Alessiani M, Jain A, Takaya S, Todo SN, Tzakis A, Van Thiel D, et al. Neurologic complications of FK 506. *Transplant Proc.* 1991 Dec;23(6):3175-8

6. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol.* 2006;5(7):589-602.

FITXA TEKNIKOAK EGUNERATZEA SEGURTASUN-ARRAZOIAK DIRELA-ETA. PRAC-EN GOMENDIOAK

Hainbat sendagaien fitxa teknikoak eguneratzea eragin duten segurtasun seinaleak, Sendagaien Europako Agentziaren PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) batzordearen gomendioz.

Zerrenda osoa ikusteko, sartu hemen:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Erritonavirra – levotiroxina – Levotiroxinaren efikazia-murrizketalevotiroxina	Erritonavirra eta levotiroxina duten produktuen arteko balizko interakzio baten merkaturatze-osteko kasuak jakinarazi dira. Tiroidearen (TSH) hormona estimulatzailea zaindu behar da levotiroxinarekin tratatutako pazienteetan, gutxienez, lehenengo hilabetearen erditik hasi eta/edo amaitu ondoren.
Dulaglutina – Estenosia eta hesteetako buxadura	Maiztasun ezezaguneko hesteetako buxadura ez-mekanikoaren kasu larriak jakinarazi dira.
Metotrexatoa agindu ez-onkologikoetan – Biriketako hemorragia albeolarra	Agindu erreumatologikoetan erabilitako metotrexatoarekin biriketako hemorragia albeolarra jakinarazi da. Gertaera hori, halaber, baskulitisari eta bestelako komorbiditateekin erlazionatu daiteke. Biriketako hemorragia albeolarra dagoela susmatzen denean, proba osagarriak kontuan hartu behar dira diagnostikoa berresteko.
Tofacitinib – Angioedema	Tofacitinibarekin erlazionatutako hipersentikortasun-kasuak jakinarazi dira. Erreakzio alergikoen artean, angioedema eta urtikaria ere izan ziren eta batzuk larriak izan ziren. Erreakzio alergiko edo anafilaktiko larriren bat badu, berehala kendu behar da.
Azitromizina, klaritromizina, eritromizina, erroxitromizina – Pustulosi exantematiko orokortua	Erreakzio alergiko larri arraroak jakinarazi dira, adibidez, pustulosi exantematiko orokortu akutua. Gertatzen bada, sendagaia kendu behar da eta tratamendu sintomatiko bat jarri behar da. Gainera, sintoma alergikoak berriz ager daitezke tratamendu sintomatikoa kentzen denean.
Deslorratadina, loratadina – Pisua areagotzea haurretan	Maiztasun ezezaguna: pisua areagotzea haurretan

RAM ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

Los enlaces a Bideo hauetan azaltzen da Osabide Globalen sendagaien erreakzio kaltegarriak erregistratzeko eta jakinarazteko prozedura (euskaraz eta gaztelaniaz):

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%3%b3n/FarmacozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

Kontsultak egiteko, txartelak eskatzeko edo horiek betetzeko denborarik ez baduzu, telefonoz edo emailaz jar zaitezke harremanetan **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEAREKIN**
Telefona: 94 400 7070 • Faxe: 94 400 7103 • Emaila: farmacovigilancia@osakidetza.eus



Osakidetza

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
T 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia

Eredakzioa: Carmelo Aguirre, Montserrat García. «Linagliptina e insuficiencia cardíaca congestiva» izeneko artikulua Lara Menéndezek (Barrualde-Galdakao ESIko ospitaleko farmaziako egoiliarra) idatzi zuen. Batzorde editoriala: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpuru, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique. Lege-gordailua: BI-2154-07

BOLETÍN

Número cuarenta y cinco. Abril 2018. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. FARMACOVIGILANCIA, ¿QUO VADIS?

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- LINAGLIPTINA E INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA
- CICLOSPORINA Y COREA

3. ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

FARMACOVIGILANCIA, ¿QUO VADIS?

Un libro "Pharmacovigilance. Critique and Ways Forward" (Adis), editado recientemente por los directores (antiguo y actual) del Uppsala Monitoring Centre, revisa el pasado y el futuro de la farmacovigilancia. De acuerdo con sus editores existen dos aproximaciones en farmacovigilancia: la perspectiva inicial e histórica, más centrada en el análisis clínico de casos individuales y series de casos, y la perspectiva epidemiológica de salud pública basada en los estudios observacionales, desarrollada posteriormente, favorecida en buena medida por la expansión de las bases de datos, que permiten analizar grandes volúmenes de información. La lógica y la experiencia nos dicen que ambas aproximaciones han tenido y tienen su lugar en farmacovigilancia. Además, aunque la Medicina Basada en la Evidencia considere los casos individuales de reacciones adversas (RA) en el nivel más bajo de la evidencia, las decisiones reguladoras de medicamentos se han basado en buena parte en tales evidencias, incluso considerando que la infranotificación de RA puede ser del 95% (1).

Lo anterior se puede ilustrar con algunos ejemplos históricos: en mayo de 2001, cuando en el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) se analizó la señal cerivastatina-rabdomiolisis, el nº de casos de dicha RA era 33 para cerivastatina y 14 para el resto de estatinas. Los datos procedentes de estudios observacionales en bases de datos reforzaron la señal y condujeron a la retirada del medicamento del mercado en julio de 2001. En la señal de asociación veraliprida-reacciones psiquiátricas y neurológicas, el nº de casos cuando se analizó era únicamente de 6, lo que no fue obstáculo para que en 2005 se retirara.

Por otra parte, a lo largo de los años, la farmacovigilancia ha evolucionado de su foco inicial en la detección de nuevas señales hacia el uso más racional de los medicamentos. Se trata, cuando se conoce un riesgo, entre otras medidas, de mejorar la comunicación y educación de los profesionales sanitarios, para intentar evitarlo y esto no es fácil conseguirlo. Algunos ejemplos de **fracasos** recientes nos ilustran al respecto:

- Metotrexato. A pesar de que se conoce desde hace años la posibilidad de errores en la toma de metotrexato oral por los pacientes diagnosticados de enfermedades reumáticas, al confundir la toma semanal, indicada en su caso, con la toma diaria, indicada en el caso de padecer una neoplasia, las confusiones siguen existiendo, con consecuencias, a veces, mortales. Mientras llega alguna medida más eficaz, como pudiera ser la existencia de dos presentaciones de diferente nombre (metotrexato y metotrexato semanal), los médicos prescriptores deberían extremar la información a los pacientes, tanto verbal como impresa,

incluyendo advertencias de la gravedad de la confusión. Por su parte, los farmacéuticos de oficina de farmacia, deberían ser conscientes de que la información existente en los envases de cada una de las marcas de metotrexato, no es la misma, y advertir expresamente a los pacientes, en el momento de entregarles el envase, de la peligrosidad del producto y de tomarlo siguiendo estrictamente las instrucciones recibidas del médico.

- Brivudina (Nervinex®) - 5 fluoropirimidínicos (tegafur, capecitabina, floxuridina, flucitosina). Esta interacción puede ser mortal. Los médicos que prescriban brivudina (antiherpético) deberían asegurarse previamente de que el paciente no tome como anti-neoplásico un inhibidor de la dihidropirimidina dehidrogenasa, o como antifúngico flucitosina (profármaco de tegafur) y en caso de desconocer si los toma, no prescribir brivudina por precaución. En Presbide, al prescribir brivudina, aparece un mensaje advirtiéndole que el paciente no esté tomando ni terapia antineoplásica, ni preparación tópica que contenga 5-fluorouracilo. De igual forma, los farmacéuticos de oficina de farmacia, deberían vigilar más estrechamente la dispensación de brivudina. Desgraciadamente, a pesar de que ya en marzo de 2006 Diario Médico publicó una sentencia de indemnización por un caso mortal y de las sucesivas Notas Informativas de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) de junio de 2012 y septiembre de 2017, siguen produciéndose casos en España (2).
- Ácido valproico - riesgos fetales. Desde 2014 se informó (Nota Informativa de la AEMPS) del grave riesgo para el feto de su consumo por la mujer embarazada. Recientemente, Nota Informativa de febrero de 2018, la AEMPS ha constatado la insuficiencia de las medidas adoptadas en 2014 y ha dado un paso más contraindicando el valproico en embarazadas con trastorno bipolar, y en mujeres en edad fértil (en este caso, salvo que no se pudiera usar otro medicamento). Además, en embarazadas con epilepsia sólo se puede usar si no es posible otra alternativa terapéutica. No hay datos en España de los niños afectados, pero si se extrapolan las cifras conocidas de Francia y Reino Unido, podrían ser miles.

Todo lo anterior nos lleva al punto de partida del objeto de la farmacovigilancia. Tanto si se analizan casos individuales, grandes bases de datos como Eudravigilance o estudios observacionales publicados, y se identifican problemas de seguridad de medicamentos, resulta fundamental hacer llegar esa información a los profesionales sanitarios, para que la incorporen a sus hábitos diarios al prescribir, dispensar o administrar un medicamento.

1. Arnaiz JA, Carné X, Riba N, Codina C, Ribas J, Trilla A. The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference source for drug withdrawals. Eur J Clin Pharmacol 2001;57(1):89-91

2. Albizuri-Prado A, Sánchez-Orta A, Gómez-Fernández C, Arranz Sánchez D, Herranz Pinto P. Interacción farmacológica letal. Med Clin (Barc) 2017;149(9).

LINAGLIPTINA E INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha recibido una notificación de sospecha de insuficiencia cardiaca congestiva por linagliptina. Se trata de un hombre de 91 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, bloqueo de la conducción, segmento PR largo y un episodio de diverticulitis aguda. Como tratamiento habitual, el paciente toma: metformina/linagliptina 850/2,5 mg/12 horas, ácido acetilsalicílico 100 mg/día, ramipril 2,5 mg/día, simvastatina 10 mg/día y ebastina 20 mg/día. El 30 de noviembre de 2017 acude a Urgencias de hospital por aumento progresivo de disnea y edemas en extremidades inferiores. Presenta leve ortopnea sin cuadro infeccioso concomitante. El día anterior durante la noche sufre un presíncope al incorporarse, sin pérdida de conocimiento. El paciente es ingresado en Medicina Interna. En el ecocardiograma y el Holter realizados se aprecian cardiopatía hipertrófica septal con fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el límite bajo de la normalidad, y leve bloqueo auriculoventricular de 2º grado Mobitz I. También se observan hipopotasemia leve en paciente tratado con IECA, e hiponatremia leve crónica de tipo Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética, agudizada en contexto de insuficiencia cardiaca. El diagnóstico final es insuficiencia cardiaca congestiva. Durante el ingreso evoluciona favorablemente, respondiendo a diuréticos y restricción hídrica (previo al ingreso el paciente tomaba unos 2 litros de agua al día). Se resuelve la insuficiencia cardiaca, y el paciente es dado de alta el 5 de diciembre de 2017. Se suspenden linagliptina, ramipril y ebastina, y se añade furosemida. El médico considera la linagliptina, que fue añadida en marzo de 2016, relacionada con la insuficiencia cardiaca.

Comentario

La diabetes mellitus incrementa el riesgo cardiovascular, el riesgo de insuficiencia cardiaca y la mortalidad. Hasta el momento, la insuficiencia cardiaca a pesar de su morbilidad, no había sido incluida entre las variables principales en estudios de seguridad cardiovascular de las terapias hipoglucemiantes. Sin embargo, debido al incremento en la incidencia de ingresos por insuficiencia cardiaca y la mortalidad asociada, ha comenzado a aparecer como variable secundaria en este tipo de estudios (1).

La linagliptina es un antidiabético oral perteneciente al grupo de los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4), y está indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. Otros miembros de este grupo son: alogliptina, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina. Los inhibidores de la DPP-4 bloquean la degradación de las incretinas, como el péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1), y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP); lo que resulta en un aumento de los efectos insulíntrópicos de éstas en el periodo postprandial. La linagliptina se une de forma reversible a la DPP-4, aumentando la secreción de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón, lo que produce una mejora general en la homeostasis de la glucosa (2). Algunos estudios han mostrado que la DPP-4 está implicada en la degradación de múltiples proteínas, incluidas algunas importantes en la regulación de la función cardiovascular, como por ejemplo el péptido natriurético cerebral (BNP) (3).

En los últimos años se han llevado a cabo ensayos clínicos con saxagliptina (SAVOR-TIMI) (4), alogliptina (EXAMINE) (5), y sitagliptina (TECOS) (6). En todos ellos se comparó el fármaco frente a placebo, y se analizaron los efectos cardiovasculares. Como variables principales se evaluaron la muerte por acontecimiento cardiovascular, infarto de miocardio o aparición

de angina, mientras que como variable secundaria se evaluó la hospitalización debida a insuficiencia cardiaca. Los resultados en este último objetivo, mostraron un mayor número de ingresos por insuficiencia cardiaca entre los tratados con saxagliptina, que en el grupo placebo [3,5 frente a 2,8%; Hazard Ratio 1,27, Intervalo de Confianza 95% 1,07–1,51; $P=0,007$]. Sin embargo para la alogliptina, solo se observó una mayor tasa de nuevos ingresos por insuficiencia cardiaca en pacientes sin historia previa [2,2 frente a 1,3% en el grupo placebo; HR 1,76, IC 95% 1,07–2,9; $P=0,026$]. Por otro lado, la sitagliptina no parece afectar a las tasas de hospitalización por insuficiencia cardiaca, obteniéndose resultados similares en la rama de tratados y en la de placebo [HR 1,00; IC 95% 0,83–1,20; $P=0,98$]. En conclusión, antes de iniciar tratamiento con saxagliptina y alogliptina se han de considerar los riesgos y beneficios en pacientes en riesgo de padecer insuficiencia cardiaca (7). La FDA en 2014 advirtió que tanto saxagliptina como alogliptina pueden aumentar el riesgo de insuficiencia cardiaca, por lo que recomienda suspender estos fármacos en pacientes que la hayan desarrollado (8).

Se han llevado a cabo 2 ensayos clínicos con linagliptina (CAROLINA: fase III frente a glimepirida, y CARMELINA: fase IV frente a placebo), en los cuales se pretende analizar la seguridad cardiovascular y renal. Aún no se han publicado los resultados, por lo que se desconoce si hay asociación entre linagliptina e insuficiencia cardiaca (1).

Un metaanálisis de 2016 mostró que el incremento del riesgo de insuficiencia cardiaca no parece ser un efecto de grupo, sino que podría tratarse de un efecto específico de cada fármaco. Aunque todos ellos han sido sintetizados para inhibir la DPP-4, sus efectos sobre otros sustratos de este enzima podrían ser los causantes de los efectos adversos. Entre los resultados que comunican estos autores, se ha encontrado que la saxagliptina incrementa significativamente el riesgo de insuficiencia cardiaca, especialmente en aquellos pacientes con alto riesgo cardiovascular. Por ello, proponen que saxagliptina debería evitarse en mayores de 65 años, con un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m², y con historia de más de 10 años de diabetes mellitus (9).

Un metaanálisis en red publicado en diciembre de 2017, evaluó el riesgo de insuficiencia cardiaca entre todos los inhibidores de DPP-4 (alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina). Además de comparar las gliptinas entre sí, también se compararon con placebo y un comparador activo, entre los que se incluyen diversos hipoglucemiantes. Estos autores mostraron que la única que incrementa significativamente el riesgo de insuficiencia cardiaca comparada con placebo, fue alogliptina. Para la linagliptina encontraron que parece incrementar el riesgo, pero la diferencia frente a placebo no fue significativa. En cuanto a saxagliptina y sitagliptina, obtuvieron que el incremento del riesgo era comparable al del grupo placebo. El orden que proponen de mayor a menor seguridad en relación al riesgo de insuficiencia cardiaca es: vildagliptina, saxagliptina, sitagliptina, linagliptina y alogliptina. Concluyen que se ha de tener en cuenta este riesgo antes de prescribir gliptinas, especialmente en aquellos pacientes con antecedentes (10).

En la base de datos de farmacovigilancia de la OMS (Uppsala Monitoring Centre, *VigiBase*), ya se generó en septiembre de 2014 una señal de posible relación causal para la asociación linagliptina – insuficiencia cardiaca. Hasta enero de 2018 en *VigiBase* había registrados 86 casos de insuficiencia cardiaca con linagliptina y sus asociaciones como fármacos sospechosos, de un total de 6.923 notificaciones para linagliptina (11).

Asimismo, se ha consultado la base de datos de farmacovigilancia de la EMA (*EudraVigilance*), con el objetivo de ver si se han generado señales a nivel europeo. Para ello, se ha realizado una búsqueda individual por principio activo para cada inhibidor de DPP-4, incluyendo las asociaciones y la reacción adversa (insuficiencia cardíaca). En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos (24 de enero de 2018). Todas las gliptinas excepto sitagliptina, generan señal de desproporción para insuficiencia cardíaca, lo que concuerda con la bibliografía anteriormente comentada (12).

Tabla 1. Número de casos notificados de insuficiencia cardíaca para las gliptinas y sus correspondientes ROR.

Principio Activo	Nº Casos Insuficiencia Cardíaca	ROR (IC 95%)
Alogliptina	28	3,49 (2,40 – 5,09)
Linagliptina	64	1,99 (1,56 – 2,55)
Saxagliptina	62	3,14 (2,44 – 4,04)
Sitagliptina	204	0,60 (0,52 – 0,69)
Vildagliptina	83	1,26 (1,01 – 1,56)

*ROR Reporting Odds Ratio.

1. Asleh R, Sheikh-Ahmad M, Briassoulis A et al. The influence of anti-hyperglycemic drug therapy on cardiovascular and heart failure outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Fail Rev* (2017).
2. Ficha técnica Jentaducto® 850/2.5 mg metformina/linagliptina. Accesible en: https://cima.aemps.es/cima/dfs/es/ft/12780006/FT_12780006.html.pdf
3. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev* 2014, 35(6):992–1019.
4. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014 Oct 28; 130 (18):1579-88.
5. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015 May 23; 385 (9982):2067-76.
6. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16; 373 (3):232-42.

7. Gourgari E, Wilhelm E, Hassanzadeh H, et al. A comprehensive review of the FDA-approved labels of diabetes drugs: indications, safety, and emerging cardiovascular safety data. *J Diabetes Complications*. 2017 Dec; 31(12):1719-1727.
8. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. 2014 Feb. Accesible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM493965.pdf> [accessed Jan 22, 2018].
9. Kongwatcharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2016 May 15; 211:88-95.
10. Guo WQ, Li L, Su Q, et al. Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Heart Failure: A Network Meta-Analysis. *Value Health*. 2017 Dec; 20 (10): 1427-1430.
11. Herrera R. Linagliptin and Cardiac Failure. Uppsala Monitoring Centre, World Health Organization. WHO SIGNAL Sep 2014: 27-33.
12. EudraVigilance database. European Medicines Agency (EMA) [accessed Jan 24, 2018]

CICLOSPORINA Y COREA

La ciclosporina es ampliamente utilizada como fármaco inmunosupresor en la prevención del rechazo en trasplantes de órgano sólido o de médula ósea y células madre, enfermedades autoinmunes y síndrome nefrótico. La ciclosporina se une a un receptor intracelular (ciclofilina) y forma un complejo activo inhibidor de la calcineurina. Al inhibir la calcineurina, bloquea la señalización celular por esta vía, lo que provoca una inhibición de la liberación de linfocinas por las células T activadas. En pacientes trasplantados, la neurotoxicidad asociada con ciclosporina varía entre 10%-60% (1,2). Los efectos adversos más frecuentes incluyen temblor, neuralgia y neuropatía periférica. Los síntomas graves, que afectan hasta el 5% de los pacientes, incluyen alucinaciones, psicosis, convulsiones, ataxia cerebelar, ceguera cortical, debilidad motora, y leucoencefalopatía (1). Los movimientos coreiformes asociados con ciclosporina no han sido descritos. Describimos un caso de corea en un paciente con trasplante cardíaco en tratamiento con ciclosporina.

Caso

Hombre de 68 años con trasplante cardíaco en 1997 por enfermedad coronaria difusa. Antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia. ACFA/flutter paroxístico, insuficiencia renal crónica grado IIIA estable. En febrero/2016 comienza con deterioro cognitivo y movimientos anormales involuntarios de tipo coreicos. Nuevo ingreso en agosto /2016 con aumento de sus movimientos coreicos axiales y oculares, intranquilidad y agitación motora. En mayo/2017, en el contexto de una infección respiratoria, sufre exacerbación de los movimientos coreiformes y dificultad progresiva para deambular; se interpretó la corea asociada a la enfermedad neurodegenerativa del paciente. Tres nuevos ingresos (dos en julio/2017 y otro en agosto/2017) por descompensación de la corea, con movimientos más acentuados e imposibilidad para manejo domiciliario, con atragantamientos frecuentes, no controlaba esfínteres y pérdida de algunas capacidades básicas (comer con cubiertos, beber agua). Tratamiento habitual: Omeprazol 20mg 1-0-0, insulina glulisina 100 UI/ml 21-18-9, insulina glargina 300 U/ml 0-0-44, enalapril 20mg 0.5-0-0, atorvastatina 40mg 0-0-1, dutasterida/tamsulosina 0,5/0,4mg 0-0-1, ciclosporina 75mg 1-0-0, calcifediol 0,266mg mensual, azatioprina 50mg 0.5/48h, acenocumarol 4mg spl. En septiembre/2017, el nivel de ciclosporina era de 110,4 ng/ml (100-500). Estudio genético para Corea de Huntington negativo. Anticuerpos antineuronales negativos, ceruloplasmina, cobre, Vit E y proteína Bence-Jones negativo. Marcadores tumorales negativos. Microbiología de LCR normal. PESS (potenciales evocados somatosensoriales) retrasados en las cuatro extremidades. Electroencefalograma y polisomnografía con lentificación. RMN cerebral: Lesiones puntiformes de aspecto gliótico-isquémico residual. Focos

sideróticos-microhemorrágicos residuales. Mínima leucopatia periventricular de probable origen isquémico. TAC cerebral: atrofia corticosubcortical. En agosto/2017 se suspendió la ciclosporina y se sustituyó por tacrolimus 2mg/24h con buena respuesta. En seguimientos posteriores (02/11/2017 y 10/01/2018), se confirmó desaparición completa de los movimientos coreiformes. No presentaba temblor, ni movimientos involuntarios. El paciente presentaba recuperación funcional (podía caminar sin andador, controlaba esfínteres, y podía hacer actividades básicas como comer sólo, encender la televisión). Sin embargo, el deterioro cognitivo no mejoró.

Comentario

Una revisión de la literatura de movimientos coreiformes y ciclosporina, solamente encontró un caso de corea tras trasplante de hígado por Enfermedad de Wilson y se asoció con niveles elevados de ciclosporina. El día +31 post-trasplante, el paciente comenzó con movimientos continuos de boca y lengua, masticación, parpadeos, muecas, y lenguaje incoherente. También sufría movimientos de rotación de cuello y de tipo coreiforme en las manos. El nivel de ciclosporina era 506 ng/ml. Se redujo la dosis de ciclosporina y los movimientos desaparecieron en un plazo de 10 días (3). En nuestro caso, la toxicidad ocurre después de 19 años de terapia con ciclosporina, a pesar de tener concentraciones bajas. La correlación predecible entre los niveles del fármaco y la neurotoxicidad no está establecida. En algunos pacientes, una dosis acumulada de ciclosporina puede llevar a la neurotoxicidad, lo que sugiere una acumulación del fármaco en el sistema nervioso central. Los pacientes pueden haber estado recibiendo ciclosporina durante meses, e incluso años, antes de desarrollar las complicaciones neurotóxicas (4). La patogenia de la neurotoxicidad de la ciclosporina no está completamente identificada. Es posible que esté mediada por la inhibición de la calcineurina. En los pacientes tratados con ciclosporina, diversos factores como hipocolesterolemia, hipoalbuminemia, hipertensión, hipomagnesemia y la administración de otros fármacos que inhiben el metabolismo de la ciclosporina (como dosis altas de metilprednisolona) predisponen a desarrollar efectos neurotóxicos (1). Los síntomas no siempre son reversibles con la retirada o la reducción de la dosis. En nuestro caso, la corea se resolvió sustituyendo la ciclosporina por tacrolimus, el cual fue bien tolerado. Sin embargo, el tacrolimus también se ha asociado con neurotoxicidad de forma similar a la ciclosporina, aunque en un estudio, pacientes con trasplante cardíaco y de pulmón, comparados con los de trasplante hepático, parecían ser menos susceptibles a los efectos neurotóxicos del tacrolimus (5).

Los estudios, mediante tomografía computerizada y resonancia magnética, han mostrado una correlación entre los síntomas clínicos de neurotoxicidad por ciclosporina y cambios morfológicos en el ce-

rebro, tales como hipodensidad de la sustancia blanca, edema cerebral, encefalopatía metabólica, y daños hipóxicos (2). En nuestro paciente, no se confirmaron lesiones estructurales por neurotoxicidad.

Entre los fármacos asociados con corea, algunos requieren una disfunción pre-existente de los ganglios basales, como los contraceptivos orales, mientras que otros parecen ser más universalmente coreogénicos y no requieren una alteración previa en dichos ganglios (6). Sin embargo, en muchos casos, el mecanismo fisiopatológico de la corea producida por fármacos es desconocido, como ocurre con la ciclosporina.

1. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int.* 2000;13(5):313-26.
2. Serkova NJ, Christians U, Benet LZ. Biochemical mechanisms of cyclosporine neurotoxicity. *Mol Interv.* 2004 Apr;4(2):97-107.
3. Combarros O, Fábrega E, Polo M, et al. Cyclosporine-induced chorea after Liver Transplantation for Wilson's disease. *Ann Neurol.* 1993 Jan; 33 (1): 108-9

En las bases de datos de farmacovigilancia de la OMS (*VigiBase*) y de la Unión Europea (*EudraVigilance*), no aparece ningún caso con asociación clara de corea como efecto adverso a ciclosporina.

En conclusión, en nuestro paciente, la duración prolongada de los síntomas (18 meses, con 6 ingresos) y la correlación temporal entre la retirada de la ciclosporina y la resolución de los síntomas fortalece nuestra creencia que la corea fue debida a la toxicidad del fármaco. Además, destacamos el beneficio del tacrolimus como reemplazo de la ciclosporina.

4. Welge-Lüssen UC, Gerhartz HH. Late onset of neurotoxicity with cyclosporin. *Lancet.* 1994 Jan 29;343(8892):293.
5. Eidelman BH, Abu-Elmagd K, Wilson J, Fung JJ, Alessiani M, Jain A, Takaya S, Todo SN, Tzakis A, Van Thiel D, et al. Neurologic complications of FK 506. *Transplant Proc.* 1991 Dec;23(6):3175-8
6. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol.* 2006;5(7):589-602.

ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

Señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos.

La lista completa se puede consultar en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Ritonavir – levotiroxina – Disminución de eficacia de levotiroxina	Se han notificado casos post-comercialización de una posible interacción entre los productos que contienen ritonavir y levotiroxina. Se debe vigilar la hormona estimulante del tiroides (TSH), en los pacientes tratados con levotiroxina al menos durante el primer mes tras el inicio y/o el final del tratamiento con ritonavir.
Dulaglutida – Estenosis y obstrucción intestinal	Se han notificado casos graves de obstrucción intestinal no mecánica con una frecuencia no conocida.
Metotrexato en indicaciones no oncológicas – Hemorragia alveolar pulmonar	Se ha notificado hemorragia alveolar pulmonar con metotrexato utilizado en indicaciones reumatológicas. Este acontecimiento, también se puede asociar a vasculitis y otras comorbilidades. Cuando se sospeche de hemorragia alveolar pulmonar se deben considerar pruebas complementarias para confirmar el diagnóstico.
Tofacitinib – Angioedema	Se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a tofacitinib. Las reacciones alérgicas incluyeron angioedema y urticaria, y algunas fueron graves. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata.
Azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina – Pustulosis exantemática generalizada	Se han notificado reacciones alérgicas graves raras, como pustulosis exantemática generalizada aguda. Si se produce, se debe suspender el medicamento e instaurar un tratamiento sintomático. Además, los síntomas alérgicos pueden reaparecer cuando se suspende el tratamiento sintomático.
Desloratadina, loratadina – Aumento de peso en niños	Frecuencia no conocida: aumento de peso en niños

REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Los enlaces a los vídeos explicativos (euskera, castellano) del procedimiento de registro y notificación de RAM en Osabide Global son:

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**
Teléfono : 94 400 7070 • Fax : 94 400 7103 • Email: farmacovigilancia@osakidetza.eus



Osakidetza

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 46

BULETINA

Berrogeita seigarren zenbakia. Abendua, 2018. EAEko Farmakozainketako Unitatea

AURKIBIDEA

1. TXERTOEN KONTRAKO ERREAKZIOEN SUSMOEN JAKINARAZPENA

2. SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

- FLUOROKINOLONAK: KONTRAKO EFEKTU LARRIAK, EZGAITZAILEAK ETA IRAUNKORRAK
- SENDATUTAKO BIHOTZ-GELDIALDIA, BORTEZOMIB BIDEZ TRATATU DEN ETA KATE ARINEKO AMILOIDOSI KARDIAKOA DUEN PAZIENTE BATENGAN

3. FITXA TEKNIKOAK EGUNERATZEA SEGURTASUN-ARRAZOIAK DIRELA ETA. PRAC-EN GOMENDIOAK

TXERTOEN KONTRAKO ERREAKZIOEN SUSMOEN JAKINARAZPENA

Erregulazioaren ondorioetarako, txertoak sendagai bat dira, baina badituzte berezitasun batzuk, besteak beste, horien izaera biologikoagatik, eta prozedura zentralizatu bidez onartzen dira beti Sendagaien Europako Agentzian (SEA). Horrenbestez, txertoa eman ondoren modu akutuan, azpiakutuan edo geroratuan agertzen diren kontrako erreakzioen edo kontrako jazoeren susmoak –txertoak eragin ala ez– gertakaria izan den lekuko Farmakojagiletza Zentroari jakinarazi behar zaizkio beti; Euskal Autonomia Erkidegoan (EAE), Farmakozainketako Unitatea da zentro hori.

Dena den, haurren txertoak Osasun Zuzendaritzak Autonomia Erkidegoan ezarritako egutegi baten arabera ematen direnez, oso garrantzitsua da Farmakozainketako Unitateak eta Osasun Zuzendaritzak eta Lurralde Azpizuzendaritzek elkarrekin lan egitea.

Txertoen kontrako erreakzioen susmoak errazago jakinarazteko, Euskal Autonomia Erkidegoko osasun-langileek honako bide hauek erabil ditzakete:

- Medikamentuen Aurkako Erreakzioen (MAE) gertaerak sortuz Osabide-LMAn
- Osabide Globaleko «Alertak» atalaren bitartez
- MAEa *on line* jakinarazteko inprimakiaren bidez, Osakidetzaen intraneten barruan
<https://www.osakidetza.eus/sites/Intranet/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/farmakozaintza.pdf>
- Telefonoz (94.400.7070 – 857070)
- Posta elektronikoz (farmacovigilancia@osakidetza.eus)
- <https://www.notificaRAM.es/> webgunearen bitartez (baita herritarrek ere)
- Txartel hori tradizionalaren bitartez

Bestalde, langile batek kontrako erreakzio baten susmoa laborategi farmazeutiko bati jakinarazten badio, horrek honako ondorio hauek izango ditu:

- Farmakozainketako Unitateko teknikariek ezin dute kasuari buruzko informaziorik hedatu eta, askotan, horrek informazioaren kalitatea eta kasuaren ebaluazioa okertzen ditu.
- Jakinarazpena egiten duenak ezin izango du kasuaren itzulerako informaziorik lortu Farmakozainketako Unitatearen aldetik. Farmakozainketako Unitateak SEArekin (*Eudravigilance*) eta OMEren (*Vigibase*) datu-baseetarako sarbidea eta itzulerako informazioa eskaini dezake.
- Jakinarazpena ez da gehituko Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako-jardueraren adierazleetara, eta ez da kontabilizatu EAEko osasun-langileen jakinarazpen-tasetan.

Bestalde, osasun profesionalak kasu bera Farmakozainketako Unitateari eta laborategi farmazeutikoari jakinaraztea erabakitzen badu, kasuaren kopia bat sortuko da, iristeko bidea edozein ere dela (Farmakozainketako Unitatea edo laborategia), susmoen jakinarazpen guztiak datu-base berean kargatzen baitira, *Eudravigilance* datu-basean, hain zuzen ere. Kopia horrek distortsio bat sortzen du txertoaren eta kontrako erreakzioaren arteko lotura berrien seinaleak ebaluatzeko orduan, jakinarazitako kasuen desproporzionealtasun-adierazleak zenbakitan kalkulatzeko direlako eta, askotan, bikoiztasuna hautematea zaila izaten delako. Gainera, hura *Eudravigilance* datu-basean detektatu eta zuzendu ahal izateko, kudeaketa-prozesu konplexu bat gauzatu behar da, eta horrek sistemaren eraginkortasunik eza eragiten du.

FLUOROKINOLONAK: KONTRAKO EFEKTU LARRIAK, EZGAITZAILEAK ETA IRAUNKORRAK

55 urteko emakumea. Aurrekariak: bakar bat ere ez, ez bai-
tu medikaziorik hartzen. 2018ko urtarrilaren 30ean, lebofloxazino bidezko tratamenduarekin hasten da (500 mg/eguneko, 6 egunez), pneumonia izan dezakeelakoan. Tratamenduaren lehen 2-3 egunetan, honako hauek nabaritzen ditu: astenia, bularraldeko mina, disnea eta min muskularra garondo-hezurrean. Tratamendua amaitu eta lehenengo asteetan, ikusmen-nahasmendua nabaritzen hasten da eta, aurreko sintomez gain, parestesiak ditu izterretan. Lebofloxazinoa utzi eta hila-bete batera, bularraldeko mina eta disnea izaten jarraitzen du eta, batzuetan, baita min muskularra garondo-hezurrean ere. 4 hilabete igarotzean, Larrialdietara doa min kondrokostala eta bularrezurreko mina dituelako. Uztailaren 30ean, disnea-krisiak, neke larria eta bat-bateko nekea jakinarazten ditu, eta esertzeko edo zerbait jateko beharra sentitzen du. Gero, 2018ko abuztuan, hortzetan puntu beltzak agertu zaizkiola ikusten dio dentistak. 2018ko urrian, sintoma horiek iraunkor bihurtu direla eta egunerokoak galarazten dizkiotela adierazten du pazienteak.

Iruzkina

Fluorokinolonak bereziki erabiltzen diren antibiotiko mota bat dira eta eraginkorrak izaten dira hainbat patogenok eragindako infekzioak tratatzeko. Ospe handia izan arren, gero eta kezka handiagoa dago farmako horiekin lotutako ustezko konplikazioak direla-eta, azken hamarkadan, fluorokinolonekin lotutako kontrako efektuen gero eta jakinarazpen gehiago egon baitira. Fluorokinolona hartzen duten pazienteek honako hauek garatzeko arrisku handiagoa dute: tendinopatia, muskuluetako ahultasuna, neuropatia periferikoa, disfunzio autonomoa, loaren nahasmenduak, disfunzio kognitiboa eta nahasmendu psikiatrikoak (1). Horiez gain, duela gutxi aneurismarekin edo aortaren disezioarekin lotu dute.

Gainerako biztanleekin alderatzean, fluorokinolonak hartzen dituzten pazienteek Akilesen tendoia hausteko 4 aldiz intzidentzia handiagoa dute. Arrisku hori are handiagoa da honako hauen artean: gizonezkoak, 60 urtetik gorakoak, giltzurruneko gaixotasun kronikoa duten pazienteak, kortikoidak hartzen dituzten pazienteak eta transplanterean bat izan duten pazienteak. Neuropatia periferikoari dagokionez, eta hasiera batean iragankorra zela bazudien ere, gero egindako ikerketetan ikusi zuten paziente guztien % 58k sintomak izaten zituztela fluorokinolonarekin lotutako neuropatia periferikoarekin hasi eta urtebetera (2).

2016an, FDAk fluorokinolonekin lotuta ager daitezkeen kontrako efektu larrien, ezgaitzaileen eta iraunkorren azterketa bat amaitu zuen. Efektu horien artean, nerbio-sistema zentra-

la eta periferikoa, tendoiak, muskuluak eta artikulazioak gaineratzen ziren. Azterketa horretan oinarrituz, FDAk ondo-
riotzatu zuen fluorokinolonekin lotutako kontrako efektu larri horiek onurak gaintzen dituztela sinusitisa, bronkitisa eta arazorik gabeko gernu-traktuko infekzioak jasaten dituzten pazienteen artean; izan ere, horientzat badira beste tratamendu-aukera batzuk (3) eta, beraz, fluorokinolonak beste tratamendu-aukerarik ez duten pazienteentzat gordetzea gomendatzen du.

2017ko otsailean, eta Sendagaien Alemaniako Agentziak (BfArM) eskatuta, Sendagaien Europako Agentziaren PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Batzordeak desgaitasuna eragiten duten iraupen luzeko kontrako efektu horien azterketa bat abiarazi zuen. Gainera, eragindako pertsonen entzunaldi publiko bat egin zuten lehenengoz. PRAC-ek fluorokinolonaren erabilera mugatzea gomendatu du (ez dira erabili behar honako hauetarako: lepoko infekzioetarako, bi-daiariaren beheerakoak edo beheko gernu-traktuaren infekzio errepikakorrak saihesteko, infekzio arinak edo ez oso larriak tratatzeko, infekzio horietarako gomendatu ohi diren beste antibakteriano batzuk erabili ezin badira salbu) (4). Gomendio horiek kontuan hartuta, AEMPS Agentziak ohar-tarazpen bat igorri du (5).

Bestalde, duela gutxi egindako azterketa batean, Suediako osasun-erregistroetako bi multzo konparatu ziren; fluorokinolonekin aho bidez tratatutako 360.088 jazoera (% 78 ziprofloxazinoa) eta amoxizilina-kontsumoaren 360.088 jazoera. Tratamendua hasi ondorengo 60 egunetan zehar, aortako aneurismaren edo disezioaren intzidentzia 1,2koa izan zen fluorokinolonaren eraginpean jarritako 1.000 pertsonako eta urteko; amoxizilina kontsumitu zuten pazienteen artean, ber-
riz, intzidentzia 0,7koa izan zen 1.000 pertsonako [HR=1,66 (KT% 95, 1,12-2,46); arriskuaren diferentzia absolutua = 82 (KT% 95, 15-181) izango litzateke tratamenduaren milioi bat jazoera bakoitzeko (6). Lotura hori aztertzeak azterketa gehiago behar badira ere, arrazoizkoa dirudi aneurismaren edo aortaren disezioaren historia duten pazienteen artean farmako horiek ez erabiltzea.

Pazienteek jakinarazi behar zaie antibiotiko mota horien tratamendua eten eta medikuarengana joan behar dutela muskuluei, tendoiei edo hezurrei (tendoi inflamatuak edo urratuak, muskuluetako mina edo ahuleria, artikulazioetako mina edo hantura) edo nerbio-sistemari (inurritze-sentsazioa, nekea, depresioa, nahasmendua, pentsamendu autolitikoak, loaren alterazioak, ikusmeneko edo entzumeneko arazoak, edo das-tamenaren eta usaimenaren arazoak) eragiten dieten kontrako efektuak badituzte.

1. Golomb BA, Koslik HJ, Redd AJ. Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multisystem adverse effects. *BMJ Case Rep.* 2015 Oct 5;2015. pii: bcr2015209821. doi: 10.1136/bcr-2015-209821.

2. DeLaney MC. Risks associated with the use of fluoroquinolones. *Br J Hosp Med (Lond).* 2018;79(10):552-555. doi: 10.12968/hmed.2018.79.10.552.

3. FDA May 12, 2016 FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM500591.pdf>

4. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use_en.pdf

5. Informazio-oharra: Modu sistematikoki ematen diren kinolonak eta fluorokinolonak: Erabilera-murritzapen berriak. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.pdf

6. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ.* 2018 Mar 8;360:k678

SENDATUTAKO BIHOTZ-GELDIALDIA, BORTEZOMIB BIDEZ TRATATU DEN ETA KATE ARINEKO AMILOIDOSI KARDIAKOA DUEN PAZIENTE BATENGAN

Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateak bortezomib bidez sendatutako bihotz-geldialdi baten susmoaren jakinarazpen bat jaso du. 55 urteko gizon bat da eta kate arineko amiloidosia du, nagusiki, bihotz-erasanekoa, *Mayo Klinikaren* III. estadiokoa eta zain barnetiko *IPS*rekin (markagailu kardiakoan alterazioa eta kate arin askeen diferentziala >180). Ohiko tratamendua: omeprazol 20 mg/24ordu, metoklopramida 10 mg/8ordu, furosemida 80 mg/24ordu, espironolaktona 25 mg/24ordu, aziklobir 800 mg/24ordu. 2018ko abuztuaren 9an, kimioterapia-tratamenduari (KT) hasi zen: asteko ziklofosfamida zain barnetik, bi astez behin bortezomib 2,68 mg larruazalpetik eta dexametasona aho bidez. 2018ko abuztuaren 24an, ortostatismoarekin lotutako sinkope-gertakari bat izan zuen. 2018ko irailean berriz ospitaleratu zuten jatorri ezezaguneko sinkope baten eraginez. 2018ko urriaren 19an, geldialdi kardiopulmonario baten eraginez ospitaleratu zuten, ondo sendatu arren. Egun horretan bertan, kimioterapia dosi bat jaso zuen (3. zikloko azken-aurrekoa). Bortezomib kentzea erabakitzen da, oso kasu arraroetan, bihotz-geldialdia sor baitezake.

Iruzkina

Amiloidosia pilaketazko gaixotasun arraroa da, egitura eze-gonkorreko proteina plasmatikoen datozen zuntzen zelulaz kanpoko pilaketak eragiten baitu, eta horiek tolestu, erantsi eta jalki egiten dira azkenean. Pilaketa horrez gain, egiturazko alterazio bat gertatzen da, eta horrek hainbat organoren eta sistemaren disfuntzioa eragiten du (1). Kate arinen amiloidosia da amiloidosi sistematikoen artean ohikoena; gutxi gorabehera, milioi bat pertsonatik 10i eragiten die urtean (2). Domeinu aldakorren edo haren zati baten pilaketak eragiten du, eta hark immunoglobulina arinen kate baten forma monoklonalean du jatorria (1). Kate arinen amiloidosia duten pazienteen % 80k bihotza erasanda izaten dute; erasan hori bihotz-gutxiegitasun moduan agertzen da eta, beraz, pronostikoa okerragoa izaten da (2).

Hori tratatzeko, pazienteari kimioterapia ematen zaio amiloide gehiago ez sortzeko eta pilaketen erregresioa gidatzeko. Zelula amen transplante autologoarekin lotutako melfalan-dosi altuen terapia izaten da, oro har, pazienteek aukeratzen duten tratamendua; izan ere, hori da bihotzeko eta giltzurruneko erasan larririk gabeko pazienteen % 20k aukeratzen dutena. Transplanterako hautagaien hautaketa zuhurra egitea nahitaezkoa da, batik bat bihotzeko erasanei dagokionez, transplanteekin lotutako heriotza-tasa altua dela eta (2).

Bortezomib –proteosoma-inhibitzaile bat– sekulako aurrerapausoa izan da kate arinen amiloidosia tratatzeko orduan. Oso azkar murrizten ditu amiloideko kate arinen pilaketak, monoterapiaren nahiz dexametasonarekin eta eragile alkilatzaile antineoplastikoekin lotuta. Gaur egun, bortezomin bidezko erregimenak erabiltzen dira transplanterako hauta ezin daitezkeen pazienteen tratamendu estandarretarako.

Bortezomibekin lotutako kardiotoxikotasunari dagokionez, bihotz-gutxiegitasun kongestiboa, hipertentsioa eta arritmia dira kontrako erreaktziorik ohikoena. Dena den, meta-analisi batek eta beste azterketa batzuek kontraesaneko emaitzak erakutsi dituzte. Minbizi desberdinetako 5.718 pazienteren 25 saiakuntza

kliniko osaturiko azterketa batek ez zuen gehikuntza esanguratsurik erakutsi kardiotoxikotasun-maila guztien intzidentzian (OR 1,15; KT% 95 0,82-1,62) eta bortezomib bidezko maila altuko kardiotoxikotasunean (OR 1,13; KT% 95 0,58-2,24), kontrako erreakzioarekin alderatuta (3). 1.790 paziente osaturiko atzera begirako azterketa batean –horietatik 895 bortezomib bidez tratatu ziren eta beste 895ak, berriz, mieloma anizkoi-terako lenalidomida bidez– ez zen desberdintasun esanguratsurik agertu bihotz-gutxiegitasunak eragindako ospitaleratzeen intzidentziari dagokionez (HR 1,54; KT% 95 0,84-2,82), ezta miokardio-infartuaren intzidentziari dagokionez ere (4). Bestalde, bortezomib bidez tratatutako 69 pazienterekin (alde aurretiko historia kardiakorik gabe) egindako behaketa-estudio batean, 8k (% 11,6) konplikazio kardiako larriak garatu zituzten (5). Era berean, kardiotoxikotasun-kasu larriak argitaratu dira bortezomib bidez tratatutako pazienteen artean. Kasu batean, bortezomib bidez tratatutako (0,7 mg/m²) mieloma anizkoi eta kate arinen amiloidosia zituen 48 urteko gizon bat deskribatzen da; hark sinkope-gertakari errepikatuak eta BBB arrakastarik gabe aplikatutako bihotz-geldialdi bat jasan zituen (6).

Mekanismoari dagokionez, bortezomibek plaka aterosklerotikoaren progresioa eta haren haustura eragin ditzake aldi berean, muskulu leuneko zelulen apoptosiak gora egin dezakeelako, angiogenesis desregulazatu egin daitezkeelako eta transkripzio-faktoreak gerta daitezkeelako, bihotzeko konplikazio iskemikoak erraztuz (5). Bestalde, proteosomaren jardura murriztuak mitokondria-alterazioak sor ditzake, eta horrek bihotzeko arritmia jasateko arriskua eragiten duen uzkurkortasuna eragin dezake, fibrilazio bentrakularra barne (6).

Antzeko toxikotasun kardiobaskularra deskribatu da beste bi proteosoma-inhibitzaileen kasuan, karfilzomib eta ixazomib. Karfilzomib kardiotoxikotasun-tasa altuenekin lotu izan da. Izan ere, Chari eta Hajje ikertzaileek (7) hainbat gomendio argitaratu zituzten 2014an, karfilzomiben eraginpean zeuden pazienteen artean kontrako erreakzio kardiakoak saihesteko eta tratatzeko.

Farmakojagoletza datu-baseetan, honako datu hauek jasotzen dira: SEArekin *EudraVigilance* farmakojagoletza datu-basean, bortezomibekin lotutako MAEren 22.646 susmo jakinarazi dira momentuz eta horietatik 165 (% 0,7) bihotz-geldialdia edo bihotz-biriketako geldialdia dira (165 kasu horietatik 14 amiloidosi kardiakoaren indikazioan), 746 bihotz-biriketako geldialdia (30 kasu amiloidosi kardiakoan) eta 766 kasu arritmia (21 kasu amiloidosi kardiakoan). *Vigibase* izenekoan (OMEren Farmakojagoletza datu-basea), bortezomibekin lotutako 27.475 MAEren susmo daude; horietatik, 169 bihotz-geldialdiak edo bihotz-biriketako geldialdiak.

Ondorioz, gure kasuan, bihotzeko amiloidosia arritmia kardiako larriekin –hilgarriak ere izan daitezkeenekin– lotzen bada ere, kontuan izan behar da bortezomibekin lotutako gertaera kardiakoak, bakanak izan arren, komorbiditate kardiobaskularra dituzten «bizitza errealeko» pazienteen artean eman direla sarriago. Horrela bada, arreta berezia eskaini behar zaie paziente hauei: arrisku-faktore edo aurrekari kardiakoak izan, eta, aurretiaz antraziklinak hartu, eta amiloidosia izan dutenei (kasu hone-tan, adibidez).

1. González-López E, López-Sainz Á, García-Pavia P. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Progress and hope. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(11):991-1004.
2. Aimo A, Buda G, Fontana M, Barison A, Vergaro G, Emdin M, Merlini G. Therapies for cardiac light chain amyloidosis: An update. *Int J Cardiol*. 2018;271:152-160.
3. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e87671.
4. Reneau JC, Asante D, van Houten H, Sangaralingham LR, Buadi FK, Lerman A, Herrmann J.

Cardiotoxicity risk with bortezomib versus lenalidomide for treatment of multiple myeloma: A propensity matched study of 1,790 patients. *Am J Hematol*. 2017;92(2):E15-E17.
5. Enrico O, Gabriele B, Nadia C, Sara G, Daniele V, Giulia C, Antonio S, Mario P. Unexpected cardiotoxicity in haematological bortezomib treated patients. *Br J Haematol*. 2007;138:396-7.
6. Jaipaul N, Pi A, Zhang Z. Recurrent syncope and cardiac arrest in a patient with systemic light chain amyloidosis treated with bortezomib. *Hematol Rep*. 2016;8(2):6417.
7. Chari A, Hajje D. Case series discussion of cardiac and vascular events following carfilzomib treatment: possible mechanism, screening, and monitoring. *BMC Cancer*. 2014;14:915.

FITXA TEKNIKOAK EGUNERATZEA SEGURTASUN-ARRAZOIAK DIRELA ETA. PRAC-EN GOMENDIOAK

Hainbat sendagaien fitxa teknikoak eguneratzea eragin duten segurtasun-seinaleak, Sendagaien Europako Agentziaren PRA-Cen (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) gomen-
diaz.

Zerrenda osoa ikusteko, sartu hemen:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/
regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp)

C¹ hepatitisaren tratamendurako egokietsita dauden ekintza zuzeneko antibiralak – Disgluzemia: ¹ Daklatasbir; dasabubir; elbasbir, grazoprebir; glekaprebir, pibrentasbir; ledipasbir, sofosbubir; ombitasbir, paritaprebir, ritonabir; belpatasbir; boxilaprebir	CHB kontrako tratamenduarekin hasi ondoren, paziente diabetikoek hobeto kontrola dezakete glukosa, eta horrek hipogluzemia sintomatiko bat eragin dezake. Ekintza zuzeneko antibiral bidezko tratamendua abiarazten duten paziente diabetikoen glukosa-kontzentrazioak modu zorrotzean kontrolatu behar dira, batez ere lehen 3 hilabeteetan, eta beharrezkoa denean, diabetesaren kontrako medikazioa aldatu beharko da. Ekintza zuzeneko antibiralen tratamendua hasten denean, pazientearen diabetesaren kontrako tratamenduaren sendagile arduradunari jakinarazi behar zaio.
Alemtuzumab – Zitomegalobirus bidezko infekzioa	Zitomegalobirus (ZMB) bidezko infekzioak jakinarazi dira, ZMBren berraktibazio-kasuak barne, Lemtrada® bidez tratatutako pazienteen artean. Kasu gehienak alemtuzumab eman eta hurrengo 2 hilabeteetan gertatu ziren. Tratamendua hasi aurretik, egoera serologiko immunitarioaren ebaluazioa kontuan har daiteke, tokiko jarraibideei jarraituz.
Duloxetina – Biriketako gaixotasun interstiziala	Maiztasun arraroa: Biriketako gaixotasun interstiziala. Plazebo bidez kontrolatutako entsegu klinikoetan oinarrituz balioetsitako maiztasuna. Maiztasun arraroa: Pneumonia eosinofilikoa. Merkaturatze-prozesuaren jarraipenean zehar jakinarazitako kontrako erreakzioen maiztasun balioetsia; ez dira hauteman plazebo bidez kontrolatutako entsegu klinikoetan.
Erabilera sistemikorako eta inhalaturako fluorokinolonak – Aortaren aneurisma eta disezioa	Azterketa epidemiologikoei aortaren aneurismaren eta disezioaren arrisku-igoera jakinarazi dute fluorokinolonak eman ondoren, batez ere adineko pertsonen artean. Horrenbestez, fluorokinolonak onuren eta arriskuen arteko zuhurtziazko ebaluazio bat egin ondoren bakarrik erabili behar dira, beste aukera terapeutiko batzuk aztertu ondoren, aneurismaren familia- aurrekariak dituzten pazienteen artean, lehendik aortaren aneurisma edo disezioa diagnostikatu zaien pazienteen artean, edo aortaren aneurisma eta disezioa eragin dezaketen beste arrisku- edo nahasmendu-faktore batzuk dituzten pazienteen artean (esaterako, Marfan-en sindromea, Ehlers- Danlos-en sindrome baskularra, Takayasuren arteritisa, zelula erraldoien arteritisa, Behçet-en gaixotasuna, hipertentsioa eta aterosklerosi ezaguna).
Hidroklorotiazida - Larruazaleko minbizia	Bi azterketa epidemiologikotan, melanomaz bestelako larruazaleko minbiziaren arrisku-igoera hauteman da (kartzinoma basozelularra eta zelula ezkatatsuen kartzinoma) pazienteak hidroklorotiazida-dosi gorakorren dosi metatuaren eraginpean egon direnean, betiere Danimarkako Minbizia Erregistro Nazionalaren arabera. Hidroklorotiazidaren efektu fotosentsibilizatzaileek melanomaz bestelako larruazaleko minbiziaren ustezko mekanismo gisa jardun lezakete.

MAE ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

Bideo hauetan azaltzen da Osabide Globalen sendagaien erreakzio kaltegarriak erregistratzeko eta jakinarazteko prozedura (euskaraz eta gaztelaniaz):

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

Kontsultak egiteko, txartelak eskatzeko edo horiek betetzeko denborarik ez baduzu, telefonoz
edo emailaz jar zaitezke harremanetan **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEAREKIN**
Telefonoa: 94 400 7070 • Faxa: 94 400 7103 • Emaila: farmacovigilancia@osakidetza.eus



Osakidetza

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia

BOLETÍN

Número cuarenta y seis. Diciembre 2018. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. NOTIFICACION DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A LAS VACUNAS

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- FLUOROQUINOLONAS: EFECTOS ADVERSOS GRAVES, INCAPACITANTES Y PERSISTENTES
- PARADA CARDIACA RECUPERADA EN UN PACIENTE CON AMILOIDOSIS CARDIACA DE CADENAS LIGERAS TRATADO CON BORTEZOMIB

3. ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

NOTIFICACION DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A LAS VACUNAS

Las vacunas son a efectos regulatorios un medicamento, aunque con algunas peculiaridades, entre ellas que, por su carácter biológico, son siempre aprobadas por procedimiento centralizado en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Por tanto, las sospechas de reacciones o acontecimientos adversos, que aparecen de forma aguda, subaguda o retardada, tras su administración, se consideren o no causados por la vacuna, se deben notificar siempre al Centro de Farmacovigilancia correspondiente al lugar del acontecimiento, que en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) es la Unidad de Farmacovigilancia.

Sin embargo, como quiera que las vacunas en edad infantil se administran de acuerdo con un calendario, establecido en la Comunidad Autónoma por la Dirección de Salud, es importante que la Unidad de Farmacovigilancia trabaje en estrecha colaboración, tanto con la Dirección de Salud, como con las Subdirecciones Territoriales.

Para hacer más fácil la comunicación de sospechas de RA a las vacunas los profesionales sanitarios vascos pueden utilizar las siguientes vías:

- A través de la generación de episodios de RAM en Osabide-AP
- A través del apartado "Alertas" de Osabide Global
- A través del formulario de notificación de RAM *on line* en la intranet de Osakidetza
<https://www.osakidetza.eus/sites/Intranet/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/farmacovigilancia.pdf>
- Por teléfono (94.400.7070 – 857070)
- Por e-mail (farmacovigilancia@osakidetza.eus)
- A través de la web <https://www.notificaRAM.es/> (también para ciudadanos)
- A través de la tarjeta amarilla tradicional

Por otra parte, si un profesional notifica la sospecha de RA a un laboratorio farmacéutico, ello tiene como consecuencia que:

- No es posible ampliar información sobre el caso por parte de los técnicos de la Unidad de Farmacovigilancia, lo que en muchas ocasiones irá en detrimento de la calidad de la información y de la evaluación del caso.
- El notificador no podrá obtener información individual de retorno desde la Unidad de Farmacovigilancia sobre el caso. La Unidad de Farmacovigilancia dispone de acceso tanto a la base de datos de la EMA (*Eudravigilance*), como de la OMS (*Vigilyze*) y puede proporcionar información de retorno.
- La notificación no será incluida en los indicadores de actividad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma, y no será contabilizada en las tasas de notificación de los profesionales sanitarios de la CAPV.

Por otra parte, si el profesional decide notificar el mismo caso a la Unidad de Farmacovigilancia y al laboratorio farmacéutico, ello genera un duplicado del caso, ya que la base de datos en la que se cargan todas las notificaciones de sospecha, cualquiera que sea la vía de llegada (Unidad de Farmacovigilancia o laboratorio), es la misma, *Eudravigilance*. Esta inevitable duplicación provocará una distorsión en la evaluación de potenciales señales de nuevas asociaciones vacuna-reacción adversa, ya que los indicadores de desproporcionalidad de casos notificados se calculan en términos numéricos y en muchas ocasiones es difícil detectar la duplicidad, además de que para su detección y corrección en *Eudravigilance* es preciso un complejo procedimiento de gestión, que contribuye a la ineficiencia del sistema.

FLUOROQUINOLONAS: EFECTOS ADVERSOS GRAVES, INCAPACITANTES Y PERSISTENTES

Mujer de 55 años. Antecedentes: ninguno, no toma ninguna medicación. El 30/01/2018 comienza tratamiento con levofloxacino 500 mg/día durante 6 días, por sospecha de neumonía. En los 2-3 primeros días de tratamiento nota: astenia, dolores torácicos, disnea y dolor muscular occipital. Tras terminar tratamiento, durante las primeras semanas nota alteración de la visión y además de los síntomas anteriores, parestesias en los muslos. Un mes después de dejar el levofloxacino persiste el dolor torácico y la disnea, y esporádicamente dolor muscular occipital. A los 4 meses acude a Urgencias manifestando dolor condrocostal y en esternón. A fecha 30 de julio presenta esporádicamente crisis de disnea, cansancio severo y fatiga repentina, que le obligan a sentarse o comer algo. Posteriormente, en agosto 2018, en una visita al dentista se detecta la aparición de puntos negros en los dientes. En octubre 2018, la paciente refiere que estos síntomas se han hecho persistentes e incapacitantes en su vida diaria.

Comentario

Las fluoroquinolonas son una clase de antibióticos ampliamente utilizados que son efectivas en el tratamiento de infecciones por una amplia variedad de patógenos. A pesar de su popularidad, existe una creciente preocupación acerca de las posibles complicaciones asociadas con estos fármacos, ya que durante la última década ha habido un número creciente de comunicaciones de efectos adversos asociados con las fluoroquinolonas. Los pacientes que toman una fluoroquinolona tienen mayor riesgo de desarrollar tendinopatía, debilidad muscular, neuropatía periférica, disfunción autónoma, trastornos del sueño, disfunción cognitiva y trastornos psiquiátricos (1). Recientemente también se han asociado con aneurisma o disección aórtica.

Cuando se comparan con la población general, los pacientes tomando fluoroquinolonas tienen una incidencia 4 veces mayor de ruptura del tendón de Aquiles. Este riesgo se incrementa en: hombres, mayores de 60 años, pacientes con enfermedad renal crónica, pacientes tomando corticoides y pacientes trasplantados. En relación con la neuropatía periférica, aunque al principio parecía que era transitoria, estudios posteriores encontraron que hasta el 58% de los pacientes presentaban síntomas un año después de empezar con la neuropatía periférica asociada a la fluoroquinolona (2).

En 2016, la FDA finalizó una revisión de los efectos adversos graves, incapacitantes y potencialmente persistentes que pueden presentarse asociados a las fluoroquinolonas. Estos

efectos involucraban al sistema nervioso central y periférico, tendones, músculos, y articulaciones. Basada en esta revisión, la FDA concluyó que estos efectos adversos graves, asociados con las fluoroquinolonas, por lo general, superan los beneficios para los pacientes con sinusitis, bronquitis e infecciones del tracto urinario sin complicaciones, para los que existen otras opciones de tratamiento (3), por lo que recomienda reservarlas a los pacientes que no tienen otras alternativas de tratamiento.

Del mismo modo, en febrero 2017, a petición de la Agencia Alemana de Medicamentos (BfArM), el PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos inició también una revisión de estos efectos adversos incapacitantes y de larga duración. Además, por primera vez se realizó una audiencia pública con intervención de personas afectadas. El PRAC ha recomendado restringir el uso de las fluoroquinolonas (no deben utilizarse para: infecciones de garganta, prevenir la diarrea del viajero o infecciones recurrentes del tracto urinario inferior, tratar infecciones leves o moderadamente graves, a menos que no se puedan usar otros antibacterianos comúnmente recomendados para estas infecciones) (4). Recogiendo estas recomendaciones, la AEMPS ha emitido una nota informativa (5).

Por otra parte, en un estudio reciente, en una cohorte de registros suecos de salud, se compararon 360.088 episodios de tratamiento con fluoroquinolonas orales (78% ciprofloxacino) con 360.088 episodios de consumo de amoxicilina. Durante los 60 días posteriores al inicio del tratamiento, la incidencia de aneurisma aórtico o disección fue de 1,2 por cada 1000 personas y año en los expuestos a fluoroquinolonas, frente a 0,7 por 1000 en los expuestos a amoxicilina [HR=1,66 (IC95%, 1,12-2,46); diferencia absoluta de riesgo = 82 (IC95%, 15-181) por millón de episodios de tratamiento (6). Aunque son necesarios más estudios que analicen esta asociación, parece razonable evitar estos fármacos en pacientes con historia de aneurisma o disección aórtica.

Es necesario advertir a los pacientes que deben interrumpir el tratamiento con este tipo de antibióticos y acudir al médico, si presentan un efecto adverso que involucra a músculos, tendones o huesos (tales como tendón inflamado o desgarrado, dolor o debilidad muscular, dolor o hinchazón de las articulaciones) o al sistema nervioso (sensación de hormigueo, cansancio, depresión, confusión, pensamientos autolíticos, alteraciones del sueño, problemas de visión y audición, o de los sentidos del gusto y el olfato).

1. Golomb BA, Koslik HJ, Redd AJ. Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multisymptom adverse effects. *BMJ Case Rep.* 2015 Oct 5;2015. pii: bcr2015209821. doi: 10.1136/bcr-2015-209821.

2. DeLaney MC. Risks associated with the use of fluoroquinolones. *Br J Hosp Med (Lond).* 2018;79(10):552-555. doi: 10.12968/hmed.2018.79.10.552.

3. FDA May 12, 2016 FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM500591.pdf>

4. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use_en.pdf

5. Nota informativa: Quinolonas y Fluoroquinolonas de administración sistémica: Nuevas restricciones de uso. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.pdf

6. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ.* 2018 Mar 8;360:k678

PARADA CARDIACA RECUPERADA EN UN PACIENTE CON AMILOIDOSIS CARDIACA DE CADENAS LIGERAS TRATADO CON BORTEZOMIB

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha recibido una notificación de sospecha de parada cardiaca recuperada asociada a bortezomib. Se trata de un hombre de 55 años con amiloidosis por cadenas ligeras con afectación predominantemente cardíaca con estadio III de *Clínica Mayo*, con *IPS IV* (alteración de marcadores cardíacos y diferencial de cadenas ligeras libres >180). Tratamiento habitual: omeprazol 20mg/24h, metoclopramida 10 mg/8h, furosemina 80mg/24h, espironolactona 25mg/24h, aciclovir 800mg/24h. El 09/08/2018 inicia tratamiento quimioterápico (QT) con ciclofosfamida semanal IV, bortezomib bisemanal 2,68 mg SC y dexametasona oral. El 24/08/2018 presentó un episodio de síncope, atribuido a ortostatismo. Nuevo ingreso en septiembre/2018 por síncope, de origen incierto. El 19/10/2018 es trasladado al hospital por parada cardiorrespiratoria con recuperación. Ese mismo día había recibido una dosis de QT (penúltima del 3º ciclo). Se decide retirar el bortezomib porque podría ser causante en casos muy raros de parada cardiaca.

Comentario

La amiloidosis es una enfermedad rara de depósito, consecuencia del acúmulo extracelular de fibras que proceden de proteínas plasmáticas con una estructura inestable que se pliegan, agregan y terminan depositándose. Secundariamente a ese depósito, se produce una alteración estructural que conlleva disfunción de distintos órganos y sistemas (1). La amiloidosis de cadenas ligeras (AL) es la más común de las amiloidosis sistémicas, afectando alrededor de 10 personas/millón/año (2). Se produce por depósito del dominio variable, o parte de él, procedente de una forma monoclonal de una cadena de inmunoglobulinas ligeras (1). Casi el 80% de los pacientes con amiloidosis AL tiene algún grado de afectación cardiaca, que se manifiesta con insuficiencia cardiaca, lo que implica un peor pronóstico (2).

El tratamiento supone la administración de quimioterapia destinada a detener la formación de amiloide y conducir a la regresión de los depósitos. La terapia con dosis altas de melfalan, asociada al trasplante autólogo de células madre, se considera el tratamiento de elección en el 20% de los pacientes sin afectación cardiaca y renal graves. La cuidadosa selección de los candidatos al trasplante, especialmente con respecto a la afectación cardiaca, es obligatoria debido a la alta mortalidad asociada al trasplante (2).

El bortezomib, un inhibidor de proteosoma, ha supuesto un avance en el tratamiento de la amiloidosis AL. Ha mostrado reducir rápidamente las concentraciones de las cadenas ligeras de amiloide, tanto en monoterapia como asociado a dexametasona y agentes alquilantes. Los regímenes basados en bortezomib son ahora el tratamiento estándar para pacientes no elegibles para trasplante.

En relación con la cardiotoxicidad asociada a bortezomib, las reacciones adversas más frecuentes incluyen insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión y arritmias. Sin embargo, un meta-análisis y otros estudios han mostrado resultados contradictorios. Una revisión de 25 ensayos clínicos de 5718 pacien-

tes con diferentes cánceres, no mostró un incremento significativo en la incidencia de todos los grados de cardiotoxicidad (OR 1,15; IC95% 0,82-1,62) y de la cardiotoxicidad de grado alto (OR 1,13; IC95% 0,58-2,24) con bortezomib comparado con la medicación control (3). En un estudio retrospectivo de 1790 pacientes, de los que 895 fueron tratados con bortezomib frente a 895 con lenalidomida para el mieloma múltiple, no hubo diferencia significativa en la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca (HR 1,54; IC95% 0,84-2,82); tampoco en la incidencia de infarto de miocardio (4). Por otro lado, en un estudio observacional de 69 pacientes (sin historia cardiaca previa) tratados con bortezomib, 8 (11,6%) desarrollaron complicaciones cardíacas graves (5). Del mismo modo, se han publicado casos de cardiotoxicidad grave en pacientes tratados con bortezomib. Un caso describe un hombre de 48 años con mieloma múltiple y amiloidosis de cadenas ligeras tratado con bortezomib 0,7 mg/m² que presentó episodios de síncope recurrentes y parada cardiaca con RCP sin éxito (6).

En cuanto al mecanismo, el bortezomib puede producir simultáneamente progresión de la placa aterosclerótica y tendencia a su ruptura, debido a un aumento de la apoptosis en células del músculo liso, desregulación de la angiogénesis y factores de transcripción, facilitando las complicaciones cardíacas isquémicas (5). Por otro lado, una actividad disminuida del proteosoma puede llevar a alteraciones mitocondriales, resultando en una contractilidad alterada con riesgo de arritmias cardíacas, incluyendo fibrilación ventricular (6).

Similar toxicidad cardiovascular se ha descrito para los otros dos inhibidores de proteosoma, carfilzomib e ixazomib. Carfilzomib se ha asociado con las tasas de cardiotoxicidad más altas, de hecho, Chari and Hajje (7) publicaron, en 2014, una serie de recomendaciones para prevenir y tratar las reacciones adversas cardíacas en pacientes expuestos a carfilzomib.

En las bases de datos de farmacovigilancia se recogen los siguientes datos: en *EudraVigilance* (base de datos de farmacovigilancia de la EMA), hay notificados a fecha actual 22.646 casos de sospechas de RAM para bortezomib y de éstos 165 casos (0,7%) son parada cardiaca/parada cardiorrespiratoria (14 casos de los 165 casos son en la indicación amiloidosis cardiaca), insuficiencia cardiaca 746 casos (30 casos en amiloidosis cardiaca) y arritmias 766 casos (21 casos en amiloidosis cardiaca). En *Vigilyze* (base de datos de farmacovigilancia de la OMS), hay 27.475 casos de sospechas de RAM para bortezomib, de éstos 169 casos son parada cardiaca/parada cardiorrespiratoria.

En conclusión, en nuestro caso, si bien la amiloidosis cardiaca se asocia con arritmias cardíacas graves, algunas mortales, hay que tener en cuenta que los eventos cardíacos asociados a bortezomib, aunque raros, se han visto con mayor frecuencia en pacientes de la “vida real” con comorbilidades cardiovasculares que no siempre se incluyen en ensayos clínicos, por lo que se debe prestar especial atención a pacientes con antecedentes o factores de riesgo cardíacos, exposición previa a antraciclinas, y amiloidosis (como este caso).

1. González-López E, López-Sainz Á, García-Pavía P. Diagnosis and treatment of transthyretin-cardiac amyloidosis. Progress and hope. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(11):991-1004.
2. Aimo A, Buda G, Fontana M, Barison A, Vergaro G, Emdin M, Merlini G. Therapies for cardiac light chain amyloidosis: An update. *Int J Cardiol*. 2018;271:152-160.
3. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e87671.
4. Reneau JC, Asante D, van Houten H, Sangaralingham LR, Buadi FK, Lerman A, Herrmann

- J. Cardiotoxicity risk with bortezomib versus lenalidomide for treatment of multiple myeloma: A propensity matched study of 1,790 patients. *Am J Hematol*. 2017;92(2):E15-E17.
5. Enrico O, Gabriele B, Nadia C, Sara G, Daniele V, Giulia C, Antonio S, Mario P. Unexpected cardiotoxicity in haematological bortezomib treated patients. *Br J Haematol*. 2007;138:396-7.
6. Jaipaul N, Pi A, Zhang Z. Recurrent syncope and cardiac arrest in a patient with systemic light chain amyloidosis treated with bortezomib. *Hematol Rep*. 2016;8(2):6417.
7. Chari A, Hajje D. Case series discussion of cardiac and vascular events following carfilzomib treatment: possible mechanism, screening, and monitoring. *BMC Cancer*. 2014;14:915

ACTUALIZACION DE FICHAS TECNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

Señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos.

La lista completa se puede consultar en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Antivirales de acción directa indicados para el tratamiento de la hepatitis C¹-Disglucemia ¹ Daclatasvir; dasabuvir; elbasvir; grazoprevir; glecaprevir; pibrentasvir; ledipasvir; sofosbuvir; ombitasvir; paritéprevir; ritonavir; velpatasvir; voxilaprevir	Tras iniciar el tratamiento contra el VHC los pacientes diabéticos pueden mejorar el control de la glucosa, lo que es posible que dé lugar a una hipoglucemia sintomática. Las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inicien el tratamiento con antivirales de acción directa se deben controlar de manera rigurosa, en especial durante los 3 primeros meses, y cuando sea necesario se modificará la medicación antidiabética. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético del paciente cuando se inicie el tratamiento con antivirales de acción directa.
Alemtuzumab – Infección por citomegalovirus	Se han notificado infecciones por citomegalovirus (CMV), incluidos casos de reactivación del CMV, en pacientes tratados con Lemtrada®. La mayoría de los casos se produjeron en los 2 meses siguientes a la administración de alemtuzumab. Antes del inicio del tratamiento, se podría considerar la evaluación del estado serológico inmunitario de acuerdo a las directrices locales.
Duloxetina – Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia Rara: Enfermedad pulmonar intersticial. Frecuencia estimada basada en ensayos clínicos controlados con placebo. Frecuencia Rara: Neumonía eosinofílica. Frecuencia estimada de reacciones adversas notificadas durante el seguimiento de la comercialización; no se han observado en ensayos clínicos controlados con placebo.
Fluoroquinolonas para uso sistémico e inhalado – Aneurisma y disección aórticos	Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de aneurisma y disección aórticos tras la administración de fluoroquinolonas, en particular en población de edad avanzada. Por consiguiente, las fluoroquinolonas solo se deben utilizar tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de aneurisma, en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos que predispongan para aneurisma y disección aórticos (por ejemplo, síndrome de Marfan, síndrome vascular de Ehlers-Danlos, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión, aterosclerosis conocida).
Hidroclorotiazida - Cáncer de piel	Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del cáncer de piel no-melanoma.

REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Los enlaces a los vídeos explicativos (euskera, castellano) del procedimiento de registro y notificación de RAM en Osabide Global son:

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**
Teléfono : 94 400 7070 • Fax : 94 400 7103 • Email: farmacovigilancia@osakidetza.eus



FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia

ANEXO III

Artículos en revistas

García M, Larrinaga-Torrentegui U, Martinez E, Lertxundi U, Palacios-Zabalza I, **Aguirre C**. Fractures Related to Tenofovir: A Case/Noncase Study in the European Pharmacovigilance Database. Am J Ther. 2018 Jan 8. doi: 10.1097/MJT.0000000000000718. (11):2743-2744. Factor de impacto JCR (2018): 1,000

Fractures Related to Tenofovir: A Case/Noncase Study in the European Pharmacovigilance Database

Montserrat G. García, PharmD,^{1*} Unai Larrinaga-Torrontegui, MD,²
Eduardo Eduardo Martinez, MD,³ Unax Lertxundi, PharmD,⁴
Itziar Palacios-Zabalza, PharmD,⁵ and Carmelo Aguirre, PhD, MD^{1,6}

Background: There is no clear consensus on the relationship between tenofovir (TDF) and fracture risk because the studies published so far present contradictory findings.

Study Question: Our objective was to detect, from the European pharmacovigilance database (EudraVigilance), a signal of fracture risk during TDF exposure in patients infected with HIV.

Methods: Herein, we analyze all the cases of fractures suspected to be related to TDF recorded in EudraVigilance between 2001 and November 10, 2016. A case/noncase method was used to assess the association between fractures and TDF, calculating proportional reporting ratios (PRRs) and their 95% confidence intervals (CIs) as a measure of disproportionality. According to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terminology, osteoporotic fractures are included in High Level Group Term (HLGT) “Fractures” and traumatic fractures in HLGT “Bone and joint injuries,” so, we selected cases included in both HLGTs. The noncases used as controls were all the remaining adverse drug reaction reports recorded in EudraVigilance during the same period.

Results: There were 68,113 cases of fractures in the 4,776,472 reports recorded in EudraVigilance during the study period. TDF was involved in 181 cases. The median latency period until the appearance of fracture was 995 days. TDF was present as the only suspect drug in 140 cases. The PRR of TDF and fractures was 1.11 (95% CI, 0.96–1.28). Nevertheless, disproportionality was observed for some types of fractures: osteoporotic fractures (PRR 17.24; 95% CI, 9.90–30.01), bone fissure (PRR 16.60; 95% CI, 6.11–45.10), and pathological fracture (PRR 4.40; 95% CI, 2.77–7.00).

Conclusions: Our findings do not show a disproportionality for fractures in patients treated with TDF, although disproportionality was found for some types of fractures, mainly osteoporotic fractures.

Keywords: tenofovir, fracture, adverse effects, HIV, antiretroviral therapy

¹Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, Spain; ²Preventive Medicine Service, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain; ³Infectious Diseases Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, Spain; ⁴Pharmacy Service, Araba's Mental Health Network, Vitoria-Gasteiz, Spain; ⁵Pharmacy Service, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, Spain; and ⁶Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country, Leioa, Spain.

The authors have no conflicts of interest to declare.

*Address for correspondence: Montserrat G. García, PharmD, Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Barrio Labeaga 46A, 48960 Galdakao, Bizkaia, Spain. E-mail: farmacovigilancia@osakidetza.eus

INTRODUCTION

Patients infected with HIV have seen their life expectancy increase as a result of highly active antiretroviral therapy. However, as they reach more advanced ages, chronic conditions that affect the loss of bone mineral density (BMD) have become more prevalent in these patients. A meta-analysis found a prevalence of 67% for osteopenia and 15% for osteoporosis in patients with HIV.¹ The loss of BMD in patients infected with HIV is considered to be multifactorial,² and risk factors (female, advanced age, low body mass index, steroid use, etc.) may interact with HIV-related factors such as hypogonadism or malnutrition. Moreover, the virus itself seems to chronically activate T lymphocytes, which produce osteoclast-activating cytokines.

Tenofovir (TDF) is a nucleotide analog reverse transcriptase inhibitor indicated for the treatment of HIV infection. Regarding the relationship between TDF and fracture risk, the studies published present contradictory findings. Thus, a retrospective cohort study reported a 12% increase in osteoporotic fracture risk per year of exposure to TDF,³ whereas a case-control study found a lower risk.² Finally, further cohort studies⁴ and a case-control study found no association.⁵

Herein, we analyze all the fracture cases suspected to be related to TDF recorded in the European pharmacovigilance database (EudraVigilance) to detect a signal of risk of fractures during TDF exposure.

METHODS

EudraVigilance is the centralized European database of suspected adverse reactions to medicinal products that are authorized in the European Economic Area. EudraVigilance receives data from case reports filed by national drug regulatory agencies and pharmaceutical companies. Suspected adverse reactions are recorded in EudraVigilance according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

This study collected the spontaneous reports recorded in EudraVigilance between 2001 and November 10, 2016. A case/noncase analysis was performed to evaluate the association between exposure to TDF and fractures. To that end, cases were selected using 2 High Level Group Terms (HLGTs), MedDRA, version 19.1, namely "Fractures" and "Bone and joint injuries." According to the MedDRA terminology, osteoporotic and pathological fractures are included in HLGT "Fractures" and traumatic fractures in HLGT "Bone and joint injuries." The noncases used as controls were all the remaining adverse drug reaction reports recorded in EudraVigilance during the same period.

Exposure was defined as the exposure to TDF at the onset of the adverse reaction, whether or not it was suspected of causing the reaction.

The case/noncase analysis calculated proportional reporting ratios (PRRs) and their 95% confidence intervals (CIs) as a measure of disproportionality. This method is used to detect safety signals in pharmacovigilance databases. To generate a safety signal, the lower bound of the 95% CI of the PRR is required to be ≥ 1 and the number of individual cases to be ≥ 3 .⁶

RESULTS

There were 68,113 cases of fractures in the 4,776,472 reports recorded in EudraVigilance during the study period. TDF was involved in 181 cases (72 before and 109 after the first publication of the association in 2012). There were no cases for TDF alafenamide (TAF). The mean age of patients in the TDF fractures group was 50.3 ± 12.8 years compared with 64.0 ± 16.4 years for all fracture cases in the database. This difference was statistically significant ($P < 0.001$) and is due to the fact that, in the TDF group, fractures mainly occurred in the age range of 18–64 years (69.1%), whereas in the total fractures group, they occurred in the ranges 18–64 (34.8%) and >65 (40.6%). The reasons for TDF treatment reported in the cases included HIV infection (126), chronic hepatitis B (19), prophylaxis against HIV infection (1), and diagnosis not specified (35). The medical histories included 21 patients coinfecting with hepatitis C, osteoporosis (13), previous fractures (7), osteopenia (3), and osteonecrosis (1); no medical history was available for 45 patients. As regard outcome, 51 cases were recovered, 7 recovered with sequelae, 27 not recovered, 1 death, and 95 unknown. The median latency period until the appearance of fracture was 995 days (range 35–4832 days). TDF was present as the only suspect drug in 140 cases, whereas other suspect drugs in addition to TDF, including protease inhibitors, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, and integrase inhibitors, were present in 41 cases.

The PRR of TDF and fractures was 1.11 (95% CI, 0.96–1.28), thus meaning that this adverse event is not reported relatively more frequently in association with TDF than with other medicinal products (Table 1). Nevertheless, disproportionality was observed for some types of fractures, mainly osteoporotic (PRR 17.24; 95% CI, 9.90–30.01) and bone fissure (PRR 16.60; 95% CI, 6.11–45.10). Others types of fractures with moderate disproportionality were pathological fracture, sacral fracture, spinal compression fracture,

Table 1. Association between TDF exposure and fractures (HLGT Fractures and HLGT Bone and joint injuries) measured by disproportionality analysis in EudraVigilance.

	Cases (n)	Noncases (n)	PRR (95% CI)
TDF	181	11,299	1.11 (0.96–1.28)
Other medicinal products	67,932	4,697,060	—

femoral neck fracture, multiple fracture, stress fracture, late effect fracture not elsewhere classified, and rib fracture (Table 2).

We also calculated the disproportionality of protease inhibitors and fractures in EudraVigilance, which gave a PRR of 0.54 (95% CI, 0.45–0.64).

DISCUSSION

The disproportionality analyses in this case/noncase study based on the EudraVigilance database did not confirm a signal between TDF exposure and fractures. This finding agrees with that of other published studies that also failed to find an association. Thus, the retrospective cohort of Gelmintas compared 1981 patients with HIV exposed to TDF with 682 nonexposed and found no association between fractures and TDF (adjusted relative risk 0.8; 95% CI, 0.6–1.1).⁴ In a case-control study, the primary end point of which was the association between low CD4 cell count and risk of fractures, patients exposed to TDF (n = 19) did not present a higher risk of fractures than their nonexposed counterparts (n = 40).⁵ In a systematic literature review of renal and bone safety of the antiretroviral regimen efavirenz + emtricitabine + TDF in patients with HIV infection, this antiretroviral regimen was associated with reduced BMD, although no treatment-related bone fractures were identified.⁷ By contrast, the authors of a large cohort study (11,820 patients) found that past and current exposure to TDF, but not cumulative exposure, was associated with a significantly increased risk of fractures.⁸ According to these authors, losses in BMD and increases in markers of bone turnover have been observed during the first or second year of treatment. After this period, abnormalities in bone metabolism seem to stabilize. Consistent with this, we did not find any disproportionality for all types of fractures and TDF because the median latency in our study was 2.8 years (995 days).

However, the analysis by different individual fracture types in our study showed a statistically significant association for some of them, mainly osteoporotic fractures. Similarly, Bedimo et al³ found that TDF exposure (39,009 person-years) was associated with a yearly hazard ratio for osteoporotic fracture of 1.12 (1.03–1.21) when adjusted for risk variables (race, smoking, diabetes, body

mass index, and hepatitis C) and concomitant exposure to antiretrovirals. In our opinion, an explanation for this significant relationship could be that patients with HIV infection have a higher prevalence of risk factors for developing osteoporosis, the infection itself could be an independent risk factor for osteoporosis, and, in addition, exposure to TDF could contribute to the increase in osteoporotic fracture risk.

An individual analysis of the EudraVigilance cases in our study proved difficult, given the lack of a medical history for some of them. However, there were 13 patients with a history of osteoporosis and 7 with previous fractures, both of which are considered to be risk factors for a fracture. Moreover, there were other suspect drugs in addition to TDF in 41 cases, including 33 cases involving various protease inhibitors, which have been associated with a reduction in BMD.⁹ However, we did not find any disproportionality while analyzing the possible disproportionality of protease inhibitors and fractures in EudraVigilance.

The mechanism through which TDF affects the bone remains unclear, although it may be either a direct (on osteoclasts and/or osteoblasts) or indirect effect (in the proximal renal tubule and/or on vitamin D metabolism). In vitro studies have shown an altered expression of the genes implicated in cell signaling and in amino acid metabolism in osteoclasts and osteoblasts

Table 2. The PRRs of TDF and types of fractures (PTs) in EudraVigilance.

	PRR (95% CI)	N*
Osteoporotic fracture	17.24 (9.90–30.01)	13
Bone fissure	16.60 (6.11–45.10)	4
Pathological fracture	4.40 (2.77–7.00)	18
Fractured sacrum	3.73 (1.20–11.62)	3
Spinal compression fracture	2.72 (1.64–4.52)	15
Femoral neck fracture	2.66 (1.33–5.34)	8
Multiple fractures	2.64 (1.46–4.77)	11
Stress fracture	2.25 (1.33–3.80)	14
Fracture NEC	2.21 (1.42–3.43)	20
Rib fracture	1.72 (1.10–2.70)	19

*Each case may contain more than 1 type of fracture.
NEC, not elsewhere classified; PT, preferred term in MedDRA.

exposed to physiological doses of TDF. Similarly, the indirect effect of TDF on bone through the renal system may be due to a proximal tubulopathy, such as Fanconi syndrome, which is associated with osteomalacia.¹⁰ In a multicenter study of HIV-infected youths in stable treatment with regimens containing TDF (n = 118) or without TDF (n = 85), higher plasma TDF concentrations were associated with higher vitamin D-binding protein, which leads to lower free 1,25-hydroxyvitamin D, thus suggesting a functional vitamin D deficiency that would explain the increase in parathyroid hormone associated with TDF.¹¹

A more recent formulation of TDF, namely TAF, exhibits a noninferior efficacy and lower effect on BMD than TDF, and there are no data linking it to fractures. Although both formulations are prodrugs, lower plasma concentrations of active metabolite are reached after the administration of TAF than with TDF, which is probably related to lower renal and bone toxicity.¹²

Although the case/noncase method is very useful for detecting safety signals, it also has limitations. The main limitation is underreporting. In addition, the quality of the information available for each case in EudraVigilance varies widely, with some cases being well documented but others providing only limited information that does not allow them to be adequately evaluated. Moreover, the number of cases reported before and after the first publication of this association does not seem to indicate a reporting bias.

CONCLUSIONS

Our findings did not show a disproportionality for fractures in patients treated with TDF, although a disproportionality was found for some types of fractures, mainly osteoporotic fractures.

REFERENCES

1. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;20:2165–2174.

2. Mundy LM, Youk AO, McComsey GA, et al. Overall benefit of antiretroviral treatment on the risk of fracture in HIV: nested case-control analysis in a health-insured population. *AIDS*. 2012;26:1073–1082.
3. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS*. 2012;26:825–831.
4. Gedmintas L, Wright EA, Dong Y, et al. Factors associated with fractures in HIV-infected persons: which factors matter? *Osteoporos Int*. 2017;28:239–244.
5. Yong MK, Elliot JH, Woolley JJ, et al. Low CD4 count is associated with an increased risk of fragility fracture in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57:205–210.
6. Guideline on the use of statistical signal detection methods in the EudraVigilance data analysis system. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011434.pdf. Accessed December 22, 2017.
7. Bedimo R, Rosenblatt L, Myers J. Systematic review of renal and bone safety of the antiretroviral regimen efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV infection. *HIV Clin Trials*. 2016;17:246–266.
8. Borges ÁH, Hoy J, Florence E, et al. Antiretrovirals, fractures, and osteonecrosis in a large international HIV cohort. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1413–1421.
9. Moran CA, Weitzmann MN, Ofotokun I. The protease inhibitors and HIV-associated bone loss. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11:333–342.
10. Grant PM, Cotter AG. Tenofovir and bone health. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11:326–332.
11. Havens PL, Kiser JJ, Stephensen CB, et al; Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Interventions (ATN) 063 Study Team. Association of higher plasma vitamin D binding protein and lower free calcitriol levels with tenofovir disoproxil fumarate use and plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics: cause of a functional vitamin D deficiency? *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:5619–5628.
12. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015;385:2606–2615.

Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, **Garcia M, Aguirre C**. Aripiprazole and impulse control disorders: higher risk with the intramuscular depot formulation? *Int Clin Psychopharmacol*. 2018;33:56-58
Factor de impacto JCR (2017): 2,968.

Aripiprazole and impulse control disorders: higher risk with the intramuscular depot formulation?

Unax Lertxundi^a, Rafael Hernandez^b, Juan Medrano^c,
Saioa Domingo-Echaburu^d, Montserrat Garcia^e and Carmelo Aguirre^{e,f}

Dopamine agonists have been associated with an increased risk of developing impulse control disorders (ICDs). The US Food and Drug Administration (FDA) issued a safety warning in 2016 of a possible association between ICDs and aripiprazole. Recently, one large epidemiological study has confirmed this risk. In the present study, we aim to determine whether the safety signal of ICDs associated with aripiprazole detected by the FDA is replicated in the European pharmacovigilance database (EudraVigilance). We searched for all suspected spontaneous cases of ICDs associated with aripiprazole in EudraVigilance up to 23 February 2017. To assess the association between ICD cases and each dopamine agonist drug, we calculated the proportional reporting ratios (PRRs). Among 4 905 110 events of all types recorded in EudraVigilance, we found 160 cases of ICDs associated with aripiprazole. Aripiprazole fulfilled the criteria to generate a safety signal; PRR (95% confidence interval): 16.39 (13.97–19.24). Notably, the association seemed the strongest for the depot formulation of aripiprazole; PRR (95% confidence interval): 27.13

(17.22–42.75). Our analysis of the data contained in EudraVigilance confirms the safety signal detected last year by the FDA. Interestingly, for the first time, we show that the association seems the strongest for the intramuscular depot formulation of aripiprazole. *Int Clin Psychopharmacol* 33:56–58 Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

International Clinical Psychopharmacology 2018, 33:56–58

Keywords: adverse drug reactions, aripiprazole, impulse control disorders

^aPharmacy Service, Araba Mental Health Network, ^bInternal Medicine Service, Araba Mental Health Network, Vitoria-Gasteiz, Alava Province, ^cPsychiatry Service, Bizkaia Mental Health Network, Portugalete, ^dPharmacy Service, Alto Deba Integrated Health Care, Arrasate, Gipuzkoa Province, ^eBasque Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, Bizkaia Province and ^fDepartment of Pharmacology, School of Medicine and Nursing, University of the Basque Country, Leioa, Spain

Correspondence to Unax Lertxundi, PhD, Pharmacy Service, Araba Mental Health Network, C/alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz, Alava Province, Spain
Tel: + 34 945 00 65 33; fax: + 34 945 00 65 87;
e-mail: unax.lertxundietxebarria@osakidetza.net

Received 22 May 2017 Accepted 6 July 2017

Introduction

Dopamine agonists have been associated with an increased risk of developing impulse control disorders (ICDs), including pathological gambling, compulsive shopping, hypersexuality and others (Seeman, 2015). These symptoms occur in about 17% of patients with Parkinson's disease on dopamine agonists (Voon *et al.*, 2017). It has been postulated that drugs with a higher relative affinity for D₃ than D₂ receptors, such as pramipexole, result in significantly higher rates of ICDs. The D₃ receptor is predominantly found in the striatal, prefrontal cortex and insula limbic circuits involved in reward pathways, which have been implicated in the development of pathological gambling (Seeman, 2015). However, aripiprazole is an atypical antipsychotic drug generally considered to be a partial D₂ agonist, but has also been shown to have a high affinity for the D₃ receptor (Shapiro *et al.*, 2003).

The first data relating aripiprazole to ICDs were published in 2014 (Moore *et al.*, 2014). In May 2016, the US Food and Drug Administration (FDA) issued a safety warning. Through their Adverse Event Reporting System, they had identified 184 cases of a possible association between ICDs and aripiprazole (US Food and Drug Administration, 2016). Pathological gambling was

the most common, accounting for 164 (89%) of these reported cases. The Australian authorities have also since issued a warning about this possible adverse event (Medicines Safety, 2017).

In contrast, a review of the literature yielded a total of just 22 reported cases on ICDs in patients on aripiprazole (Mahapatra *et al.*, 2016). This underlines the fact that analysis of pharmacovigilance databases can provide valuable information for clinicians and researchers as many notifications are only recorded there.

Even more recently, one large epidemiological study has confirmed the risk of development of ICDs in patients on aripiprazole. Using a large health claims database from the USA and after adjusting for confounders, the researchers found that users of aripiprazole had an increased risk of ICDs (Etminan *et al.*, 2017).

In the present study, we aim to determine whether the safety signal of ICDs associated with aripiprazole detected by the FDA is replicated in the European pharmacovigilance database (EudraVigilance).

Methods

We searched for all suspected spontaneous cases of ICDs associated with aripiprazole in EudraVigilance up to

23 February 2017. Reports that contained one or more of the following preferred terms selected from the Medical Dictionary for Regulatory Activities were considered to correspond to cases of ICDs: gambling disorder, hypersexuality, compulsive shopping, gambling, compulsive sexual behaviour, binge eating, excessive sexual fantasies, excessive masturbation, kleptomania and poriomania.

To assess the association between ICD cases and each dopamine agonist drug, we calculated the proportional reporting ratios (PRRs), a measure of disproportionality that is similar in concept to relative risk ratios. The PRR is described by the European Medicines Agency (2017) as one of the methods for signal detection in the 'Guideline on the use of statistical signal detection methods in the EudraVigilance data analysis system'. This statistical method relies on the principle that an adverse event is reported relatively more frequently in association with a medicinal product than with other medicinal products. To generate a safety signal, the lower bound of the 95% confidence interval of the PRR is required to be at least 1 and the number of individual cases to be at least three (European Medicines Agency, 2017). Cases related to the depot formulation of aripiprazole were analysed separately.

Results

Among 4 905 110 events of all types recorded in EudraVigilance up to 23 February 2017, we found 160 cases of ICDs associated with aripiprazole. The median age of the patients was 36.5 years (range: 14–68 years; 38, age not specified). The majority of patients (55%) were men (8.8%, sex not specified). The vast majority of the reactions were considered to be severe according to the European Union criteria (92.5%). Reported reasons for aripiprazole treatment in the cases identified were schizophrenia (37), bipolar disorder (21), major depressive disorder (14), psychotic disorder (13), schizoaffective disorder (10), abnormal behaviour (3), obsessive compulsive disorder (3), anxiety (1), delirium (1), compulsion (1) and autism (1) (52, diagnostic not specified). In 19 of the 160 cases, the suspicious drug was the depot formulation of aripiprazole. In this subset of patients, the median age was 30 years (range: 22–68 years) and 16 of the patients were men (84.2%, 2, not specified). The dose was 400 mg/month in seven cases, 300 mg/month in three cases and not specified in nine cases. In 13 of the cases, the drug was being prescribed for schizophrenia (6, not specified). Considering the 141 cases in which the depot intramuscular formulation was not involved, the mean dose was 12.4 ± 8.5 mg (range: 1–60 mg; 44, dose not specified) (Table 1).

The total number of reactions was 183 (noting that each case could contain more than one reaction), gambling disorders and hypersexuality being most frequent (Table 2).

Aripiprazole fulfilled the criteria to generate a safety signal, suggesting that the number of cases in EudraVigilance is disproportionate, that is, that this adverse event (ICD) is reported relatively more frequently in association with aripiprazole than with other medicinal products. Notably, the association was the strongest for the depot formulation of aripiprazole (Table 3).

Discussion

Our analysis of the data contained in EudraVigilance confirms the safety signal detected last year by the FDA. Interestingly, for the first time, we show that the association seems strongest for the intramuscular depot formulation of aripiprazole.

Although ICDs are little known and they are usually difficult for patients to mention because of feelings of guilt, the

Table 1 Patients' characteristics

	Oral aripiprazole (n = 141)	Depot formulation of aripiprazole (n = 19)
Age [median (range)] (years)	39 (14–68)	30 (22–68)
Sex (male)	51.6% (8.5% sex not specified)	84.2% (11% sex not specified)
Reported reason for aripiprazole treatment		
Schizophrenia	24	1
Bipolar disorder	21	–
Major depressive disorder	14	–
Psychotic disorder	13	–
Schizoaffective disorder	13	–
Abnormal behaviour	3	–
Obsessive compulsive disorder	3	–
Anxiety	1	–
Delirium	1	–
Compulsion	1	–
Autism	1	–
Not specified	49	6
Aripiprazole dose (n)	12.4 ± 8.5 mg/day (range: 1–60 mg) (dose not specified in 44 cases)	400 mg/month (7) 300 mg/month (3) Not specified (9)

Table 2 Cases of impulse control disorders associated with aripiprazole in EudraVigilance

Reaction preferred terms	Number of cases	PRR (95% CI)
Gambling disorder	82	15.29 (12.25–19.09)
Hypersexuality	40	15.40 (11.20–21.17)
Gambling	24	29.11 (19.12–44.33)
Compulsive shopping	11	6.93 (3.81–12.61)
Compulsive sexual behaviour	9	29.03 (14.61–57.69)
Binge eating	8	12.75 (6.28–25.90)
Excessive masturbation	5	33.43 (13.21–84.60)
Poriomania	3	6.33 (2.01–19.87)
Kleptomania	1	9.14 (1.25–67.01)
All reactions	183 ^a	–

CI, confidence interval; PRR, proportional reporting ratio.

^aEach case can contain more than one reaction.

Table 3 The proportional reporting ratios for aripiprazole and impulse control disorders in EudraVigilance

	Number of cases	PRR (95% CI)
All cases	160	16.39 (13.97–19.24)
Intramuscular depot formulation	19	27.13 (17.22–42.75)
Other	141	15.4 (13.0–18.25)

CI, confidence interval; PRR, proportional reporting ratio.

consequences for their social life, family and health may be serious. In many cases, the patients themselves are unaware of and may actually deny these behavioural changes.

An important finding published by Mahapatra *et al.* (2016) was that the impulse control-related behaviour emerged or was exacerbated only when patients were on relatively high aripiprazole doses, that is, 15–30 mg. This, in addition to our finding of a disproportionately higher rate of cases reported with the depot formulation (more sustained levels over time vs. oral dose), it is suggested that the risk of suffering ICDs with aripiprazole may be dose related. Such a pattern has already been suggested for other antipsychotic-related adverse events such as hyperprolactinaemia associated with the depot formulation of paliperidone (Hernandez *et al.*, 2014).

Limitations

It is important to recall that this disproportionality should only be considered exploratory in the context of signal detection as it does not allow quantification of the true risk. Further, the main limitation of this kind of analysis is under-reporting. Moreover, the quality of the information available for each case in EudraVigilance varies widely, some cases being well documented whereas in others only limited information is provided. In this sense, the reported reason for aripiprazole treatment was lacking in 52 cases; thus, it was impossible to determine whether there is a difference in the risk in those treated for schizophrenia and other disorders. Besides, our study design does not allow to determine whether the stronger signal with the long-acting intramuscular formulation is indeed a product of confounding by disease severity: that is, more severe cases that are more prone to gambling may receive this formulation more frequently.

Nevertheless, clinicians should be aware of the possible emergence of these behaviour disorders while on aripiprazole. It seems sensible to advise using aripiprazole with extreme caution in individuals with a history or comorbid ICD. In addition, as the risk seems to be higher with higher doses, judicious slow dose titration may help in identifying its emergence. Until more compelling evidence is available, avoiding the intramuscular depot formulation in this context seems to be a reasonable option.

Acknowledgements

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Eminan M, Sodhi M, Samii A, Procyshyn RM, Guo M, Carleton BC (2017). Risk of gambling disorder and impulse control disorder with aripiprazole, pramipexole, and ropinirole: a pharmacoepidemiologic study. *J Clin Psychopharmacol* **37**:102–104.
- European Medicines Agency (2017). Guideline on the use of statistical signal detection methods in the eudravigilance data analysis system. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011437.pdf. [Accessed 22 May 2017].
- Hernandez AI, Montejo AL, Prieto N, Sánchez S, Gallego MT, Bote BEPA (2014). EPA-1694 – antipsychotics and prolactin. Study of prevalence and associated sexual dysfunction. *Eur Psychiatry* **29** (Suppl 1):1.
- Mahapatra A, Sharma P, Sagar R (2016). Aripiprazole induced impulse control disorders: where do we stand? *Asian J Psychiatry* **23**:128–130.
- Medicines Safety (2017). Update, volume 8, number 1. Available at: <https://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-8-number-1-february-2017#a2>. [Accessed 3 June 2017].
- Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR (2014). Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med* **174**:1930–1933.
- Seeman P (2015). Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse* **69**:183–189.
- Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, *et al.* (2003). Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* **28**:1400–1411.
- US Food and Drug Administration (2016). FDA Drug Safety Communication: FDA warns about new impulse-control problems associated with mental health drug aripiprazole (Abilify, Abilify Maintena, Aristada). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm498662.htm>. [Accessed 30 June 2017].
- Voon V, Napier TC, Frank MJ, Sgambato-Faure V, Grace AA, Rodriguez-Oroz M, *et al.* (2017). Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol* **16**:238–250.

García M, Haro-Gonzalez JL, **Aguirre C**. Ciclosporin and chorea: a new association?. J Neurol 2018;265(11):2743-2744. Factor de impacto JCR (2018): 3,783



Ciclosporin and chorea: a new association?

Montserrat García¹ · Juan Luis Haro-Gonzalez² · Carmelo Aguirre^{1,3}

Received: 23 July 2018 / Revised: 7 September 2018 / Accepted: 7 September 2018 / Published online: 14 September 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Dear Sirs,

Ciclosporin neurotoxicity is observed in 10–60% of transplanted patients [1, 2]. We describe a case of chorea in a heart transplant patient treated with ciclosporin.

In 1997, a 68-year-old man received a heart transplant due to diffuse coronary disease. In February 2016, he sought medical attention for cognitive impairment (Mini-Mental State Examination, MMSE = 27) and chorea-like abnormal involuntary movements together with hyperglycaemia (418 mg/dL). By May 2017, he showed worsening chorea-like movements and progressive difficulty walking. Subsequently, he had three hospital admissions (two in July 2017 and one in August 2017) for chorea, with more marked movements, and difficulty caring for him at home, with frequent choking, loss of sphincter control, and inability to perform basic activities (eat using cutlery, drink water). During these admissions, his blood glucose levels were 243 mg/dL (May 2017), 143 mg/dL (July 2017), and 244 mg/dL (August 2017). He was being treated with: omeprazole 20 mg/day, insulin glulisine 48 IU/day, insulin glargine 44 IU/day, enalapril 10 mg/day, atorvastatin 40 mg/day, dutasteride/tamsulosin 1 capsule/day, ciclosporin 75 mg/day (since 1997), azathioprine 25 mg/48 h, calcifediol 0.266 mg/month, and acenocoumarol at a dose based on the INR. In September 2017, his blood ciclosporin levels were 110.4 ng/ml (100–500). Genetic testing was negative for Huntington's disease. He also tested negative for antineuronal antibodies, Bence–Jones protein and tumour markers; and ceruloplasmin, copper, and vitamin E levels were normal. Brain

magnetic resonance imaging showed: punctiform lesions compatible with residual gliosis and ischemia; siderotic and microscopic haemorrhagic foci; and minimal periventricular hyperintensity, probably produced by ischaemia. Brain computed tomography revealed cortical and subcortical atrophy.

In September 2017, ciclosporin was withdrawn and replaced by tacrolimus 2 mg/day. We observed complete disappearance of chorea-like movements by subsequent follow-ups (November 2017 and January 2018) and functional recovery (sphincter control, walking without a frame and performance of basic activities including eating by himself and controlling the TV), though he did not regain lost cognitive performance (MMSE = 17). At these follow-ups, his blood glucose levels were 184 mg/dL (November 2017) and 196 mg/dL (July 2018).

This is the first report of ciclosporin-induced chorea in a heart transplant patient. In the European Union Pharmacovigilance Database up to 22 June 2018, 31,503 cases of suspected adverse reactions to ciclosporin had been recorded, and among these, there was only one case of chorea, in a patient who also presented with leukoencephalopathy, after 8 years on the medication following a kidney transplant. In PubMed, we only found one case of chorea associated with high ciclosporin levels after liver transplant for Wilson's disease [3]. In our case, toxicity was observed 19 years after treatment initiation, despite low drug levels, but the relationship between levels of this drug and neurotoxicity has yet to be established. In some patients, a cumulative dose of ciclosporin leads to neurotoxicity, suggesting an accumulation of the drug in the central nervous system. Such patients may have been taking ciclosporin for months, or even years, before developing neurotoxic complications [4]. The symptoms are not always reversible after drug withdrawal or dose reduction. In our case, chorea resolved after replacing ciclosporin by tacrolimus, despite this drug also having been associated with neurotoxicity [1]; in one study, however, heart and lung transplant patients seemed less susceptible to neurotoxic effects of tacrolimus than liver transplant patients [5]. On the other hand, chorea has been associated with various stages of diabetes, namely, diabetic

✉ Montserrat García
farmacovigilancia@osakidetza.eus

¹ Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Barrio Labeaga 46A, 48960 Galdakao, Bizkaia, Spain

² Department of Internal Medicine, San Eloy Hospital, Barakaldo, Spain

³ Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country, Leioa, Spain

ketoacidosis, poorly controlled diabetes, and, especially, nonketotic hyperglycaemia (NKH). NKH-induced chorea is typically associated with lesions in the putamen or caudate nucleus [6]. In our patient, the chorea improved despite poor control of blood glucose levels.

Though the pathogenesis of the ciclosporin neurotoxicity has not been fully elucidated, it may be mediated by calcineurin inhibition [1]. On the other hand, ciclosporin modulates dopaminergic transmission by stimulating phosphorylation of dopamine and adenosine 3',5'-monophosphate-regulated phosphoprotein (DARPP-32), which plays an important role in dopaminergic neurotransmission; specifically, ciclosporin has been reported to produce a 17-fold increase in DARPP-32 levels and its modulating effect seems to induce hyperactivity in rodents [7]. Regarding drug-induced chorea, pre-existing basal ganglia dysfunction seems to be required for some drugs, such as oral contraceptives, to cause chorea, while others seem to be able provoke chorea despite no such underlying dysfunction. Nevertheless, the pathophysiological mechanisms remain unknown and might include postsynaptic dopamine receptor hypersensitivity or striatal neuroplastic changes [8].

To conclude, in our patient, the long symptom duration (18 months) and temporal relationship between drug withdrawal and symptom resolution support the view that the chorea was caused by ciclosporin.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical standards The study was approved by the ethics committee of hospital.

References

1. Bechstein WO (2000) Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int* 13:313–326
2. Serkova NJ, Christians U, Benet LZ (2004) Biochemical mechanisms of cyclosporine neurotoxicity. *Mol Interv* 4:97–107
3. Combarros O, Fábrega E, Polo M, Berciano J (1993) Cyclosporine-induced chorea after liver transplantation for Wilson's disease. *Ann Neurol* 33:108–109
4. Welge-Lüssen UC, Gerhartz HH (1994) Late onset of neurotoxicity with cyclosporine. *Lancet* 343:293
5. Eidelman BH, Abu-Elmagd K, Wilson J, Fung JJ, Alessiani M, Jain A, Takaya S, Todo SN, Tzakis A, Van Thiel D et al (1991) Neurologic complications of FK 506. *Transplant Proc* 23:3175–3178
6. Yassin AM, Shroff S, Patel SD, Paker AM, Berman MA, Jackson GR (2014) Hemichorea in a patient with diabetic ketoacidosis. *J Neurol Sci* 342(1–2):189–191
7. Munhoz RP, Teive HA, Germiniani FM, Gerytch JC Jr, Sá DS, Bittencourt MA, Pasquini R, Camargo CH, Werneck LC (2005) Movement disorders secondary to long-term treatment with cyclosporine A. *Arq Neuropsiquiatr* 63(3A):592–596
8. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W (2006) Seminar on choreas. *Lancet Neurol* 5(7):589–602

Lertxundi U, Erezuma I, Hernández R, Medrano J, **García M, Aguirre C.**
Antipsychotics and pituitary tumors: an analysis of the European
pharmacovigilance database (EudraVigilance). Int Clin Psychopharmacol 2018.
doi: 10.1097/YIC.0000000000000247. Factor de impacto JCR (2017): 2,679

Antipsychotics and pituitary tumors: an analysis of the European pharmacovigilance database (EudraVigilance)

Unax Lertxundi^a, Itsasne Erezuma^c, Rafael Hernandez^b, Juan Medrano^d, Montserrat Garcia^e and Carmelo Aguirre^{e,f}

One of the possible long-term consequences of antipsychotic-induced hyperprolactinemia is the development of pituitary tumors – prolactinomas. So far, two pharmacovigilance studies of spontaneous adverse event report databases have suggested an increased risk, whereas a longitudinal study carried out with risperidone showed no evidence of increased risk of tumors with mass effect. Besides, information on amisulpride and paliperidone is lacking. Thus, in this study, we aimed to analyze the European pharmacovigilance database (EudraVigilance) to shed light on this issue. We searched for all suspected spontaneous cases of pituitary tumors associated with antipsychotics in EudraVigilance up to 23 March 2017. To assess the association between pituitary tumor cases and each antipsychotic, we calculated the proportional reporting ratios. Among 4 964 866 events of all types recorded in EudraVigilance, we found 292 cases of pituitary tumors associated with antipsychotics. All atypical antipsychotics except clozapine fulfilled the criteria to generate a safety signal. The highest proportional reporting ratio values were found for amisulpride 51.57 (36.3–73.2), risperidone 21.83 (18.4–25.8), and paliperidone 19.95 (14.7–27.1). Sulpiride and haloperidol showed a higher risk among typical antipsychotics 12.4 (5.89–26.1) and 7.0

(4.35–11.3). Notably, we found that a mass effect was present in 16% of the cases. Besides, 18 cases occurred in patients aged below 18 years. Our analysis of the data in EudraVigilance confirms the safety signal detected by previous studies. Interestingly, for the first time, we show that the association seems to be the strongest for amisulpride and that a mass effect was present in around 16% of the cases. *Int Clin Psychopharmacol* 00:000–000 Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

International Clinical Psychopharmacology 2018, 00:000–000

Keywords: antipsychotic, pharmacovigilance, pituitary tumor, prolactinoma

Departments of ^aPharmacy, ^bInternal Medicine, Araba Psychiatric Hospital, Araba Mental Health Network, ^cFaculty of Pharmacy, University of the Basque Country UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, ^dDepartment of Psychiatry, Bizkaia Mental Health Network, Portugalete, ^eBasque Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao and ^fDepartment of Pharmacology, School of Medicine and Nursing, University of the Basque Country, Leioa, Spain

Correspondence to Unax Lertxundi, PhD, Department of Pharmacy, Araba Psychiatric Hospital, Araba Mental Health Network, C/Alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz, Spain
Tel: +34 945 006 533; fax: +34 945 006 587;
e-mail: unax.lertxundi@barria@osakidetza.net

Received 30 August 2018 Accepted 8 November 2018

Introduction

There is a growing interest in the importance of physical health in patients with severe mental illness, with a special focus on the metabolic syndrome and associated premature mortality (Saha *et al.*, 2007). The famous aphorism ‘No health without mental health’ has been complemented with a newer one: ‘No mental health without physical health’ (Tiihonen *et al.*, 2011). However, despite being one of the most common side effects associated with antipsychotics, one often undervalued problem is antipsychotic-induced hyperprolactinemia (HPRL).

The short-term effects of HPRL can lead to patient suffering (sexual dysfunction) and can be stigmatizing (gynecomastia in men). In addition, HPRL can be associated with silent effects in the medium and long term such as osteoporosis, hypogonadism, increased cardiovascular risk,

and possible increased risk of breast and endometrial cancer, among others (Ajmal *et al.*, 2014). One of the possible long-term consequences of antipsychotic-induced HPRL that has scarcely been studied is its association with the development of pituitary tumors including prolactinomas. In this sense, Szarfman *et al.* (2006) published a study carried out with data from the US pharmacovigilance database (AERS). The most intense association with pituitary tumors was found for risperidone. Similar results were reported a year later in the analysis of the World Health Administration Pharmacovigilance Database (Doraiswamy *et al.*, 2007).

Nonetheless, McCarren *et al.* (2012) suggested that pituitary tumors associated with risperidone are reported more frequently precisely because there is a greater diagnostic effort (i.e. MRI) in these patients because of the HPRL that they induce. To reinforce their hypothesis about a diagnostic bias, they carried out a retrospective study in two databases in the USA, analyzing the data of 409 823 patients. They did not find an association

Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website, www.intclinpsychopharm.com.

0268-1315 Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/YIC.0000000000000247

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

between taking risperidone and the appearance of pituitary tumors with mass effect. However, the authors of the study (affiliated with Janssen, the holder of the marketing authorization for risperidone) concluded that an increase in the risk of prolactinomas that do not cause a mass effect could not be ruled out. It has to be taken into account that the majority of data were obtained for male patients (part of the study was carried out in the Department of Veterans Affairs medical care database) and that the median follow-up in this database analysis was limited to 47 months.

However, it is well known that not all atypical antipsychotics present the same risk of producing HPRL. In this sense, some hypotheses have attempted to explain how these drugs cause hyperprolactinemia. One of them relates to variability in the relative occupancy of D₂ receptors within the brain and the pituitary. Hyperprolactinemia results from blockade of dopamine D₂ receptors in the pituitary, located outside of the blood–brain barrier. Thus, drugs with higher affinity for the D₂ receptor like risperidone, paliperidone, or amisulpride would carry a higher risk to suffer from this adverse effect, and are known as ‘prolactin raising drugs’ (Ajmal *et al.*, 2014).

To the best of our knowledge, there are very little published data on the risk of developing pituitary tumors for two of the drugs that most increase prolactin levels among antipsychotics: paliperidone and amisulpride (Doraiswamy *et al.*, 2007; Akkaya *et al.*, 2009). Paliperidone was not available at the time that both pharmacovigilance studies were carried out, and amisulpride is not used in many countries, including the USA. Therefore, in this study, we aim to determine, with more up-to-date data, whether there is any relationship between new atypical antipsychotics and pituitary tumors in the European pharmacovigilance database (EudraVigilance), focusing on paliperidone and amisulpride. We also aim to describe how many spontaneously reported cases describe symptoms of mass effect.

Participants and methods

We searched for all suspected spontaneous cases of pituitary tumors associated with atypical antipsychotics in EudraVigilance up to 23 March 2017. Reports that contained one or more of the following preferred terms selected from the Medical Dictionary for Regulatory Activities were considered to correspond to cases of pituitary tumors: ‘Pituitary tumor,’ ‘pituitary tumor benign,’ and ‘prolactin-producing pituitary tumor.’

We included cases where any of the following atypical antipsychotics was considered suspicious of having caused the adverse event: amisulpride, risperidone, paliperidone, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quetiapine, and ziprasidone. With regard to typical antipsychotics, we included cases of chlorpromazine, fluphenazine, haloperidol, loxapine, perphenazine, pimozide, thioridazine, thiothixene, trifluoperazine, perazine, zuclopenthixol, pipotiazine, periciazine, levomepromazine, and sulpiride.

To assess the association between pituitary tumor cases and each antipsychotic drug, we calculated the proportional reporting ratios (PRRs), a measure of disproportionality that is similar in concept to relative risk ratios. The PRR is described by the European Medicines Agency as one of the methods for signal detection in the ‘Guideline on the use of statistical signal detection methods in the EudraVigilance data analysis system’ (European Medicines Agency, 2017). This statistical method relies on the principle that an adverse event is reported relatively more frequently in association with a medicinal product than with other medicinal products. To generate a safety signal, the lower bound of the 95% confidence interval of the PRR is required to be at least 1 and the number of individual cases to be greater than or equal to three.

In addition, a detailed analysis of each case was carried out to detect duplicate cases and analyze the different variables, such as sex, age, route of administration, individual antipsychotic, and severity. We considered that a mass effect was present if visual disturbances, the need for surgery, or macroprolactinoma of more than 1 cm were described.

Finally, as drugs with a higher affinity for the D₂ receptor seem to have a higher risk of development of hyperprolactinemia, we studied whether there is a relationship between the affinity for the D₂ receptors (understood as the inverse of the inhibition constant) and the PRR value. D₂ receptor affinity was obtained from (Richelson and Souder, 2000; Szarfman *et al.*, 2006; Natesan *et al.*, 2008; Corena-McLeod, 2015). We decided not to include aripiprazole in this analysis because of its particular partial agonist activity in the D₂ receptors (Ajmal *et al.*, 2014).

Results

We found 330 notifications in total. After discarding duplicates (two cases were reported three different times each), we found 292 different cases. More than one suspected antipsychotic was found in 24 cases. As shown in Table 1, the majority of cases occurred in women. Almost all of the cases were considered as ‘serious’ according to the EU severity criteria. In six (2%) of the cases, the patient died, although death was unrelated to the adverse event. The most used preferred term to report the adverse effect has been ‘Pituitary tumor benign.’ The median age was 36 years, but 18 cases occurred in patients aged below 18 years. Of these 18

Table 1 Patients' characteristics (N = 292)

Sex (female)	72% (2% sex not specified)
Age [median (range)] (years)	36 (5–73) (21% age not specified)
MedDRA preferred term	Pituitary tumor benign 51%
	Pituitary tumor 24%
	Prolactin-producing pituitary tumor 19%

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.

cases (all of which were considered severe), risperidone was the suspicious drug in 11. The reason for antipsychotic prescription was attention deficit hyperactivity disorder in four cases and autism in one. More details about the year and country of origin can be found in Supplementary Table S1 and Supplementary Figs S1 and S2 (Supplemental digital content1, <http://links.lww.com/ICP/A61>).

Amisulpride was the drug that achieved the highest PRR value: 51.57 (36.3–73.2), followed by risperidone 21.83 (18.4–25.8) and its metabolite paliperidone 19.95 (14.7–27.1). All atypical antipsychotics analyzed except clozapine fulfilled the criteria to generate a safety signal. Risperidone was the most frequently implicated drug, with 156 reported cases, 24 of which occurred with the depot formulation. With paliperidone, the depot formulation was involved in half of the 42 cases.

In the case of typical antipsychotics, a safety signal was only found for haloperidol PRR: 7.0 (4.35–11.3) and sulpiride 12.4 (5.89–26.1).

A mass effect was found in 48 (16% of total) cases. In 29 of these cases, the patient was female (Table 2).

An association between the affinity to the D₂ receptor and the PRR is shown in the following figure (Fig. 1). Antipsychotics with higher affinity showed higher PRR values.

Discussion

To our knowledge, for the first time, we have shown that pituitary tumor cases are disproportionately reported for both amisulpride and paliperidone, fulfilling the criteria to generate a safety signal. The analysis of the information acquired from EudraVigilance confirms previous results, showing that all atypical antipsychotics analyzed (with the exception of clozapine) in addition to

haloperidol and sulpiride are associated with pituitary tumors. Prolactin-raising antipsychotics such as amisulpride, risperidone, and paliperidone showed higher PRR values than prolactin-sparing antipsychotics (quetiapine and olanzapine). Aripiprazole, despite its current recommendation as a treatment for antipsychotic-induced HPRL because of its partial agonist activity in the D₂ receptor (Ajmal *et al.*, 2014), was also associated with nine cases of pituitary tumors. Nevertheless, we found that in one of the cases, aripiprazole was being used as a treatment of the tumor, rather being the cause of it. However, clozapine did not fulfill the safety signal criteria.

A retrospective study carried out in two large American healthcare databases (McCarren *et al.*, 2012) suggested that there was no evidence of increased risk of pituitary tumor with mass effect with risperidone. The authors of the study suggested that detection bias could explain the results of previous pharmacovigilance studies (Szarfman *et al.*, 2006; Doraiswamy *et al.*, 2007). However, the investigators acknowledged that it remained possible that risk could emerge with increasing follow-up and/or exposure time as pituitary tumors are slow growing. In our study, for the first time, we have measured that at least 16% of the reported cases in EudraVigilance showed mass effect symptoms (i.e. visual disturbances, the need for surgery or macroprolactinoma > 1 cm was described). Besides, the study of McCarren *et al.* (2012) did not address the possibility of an increase in the risk of microadenomas and/or prolactinomas with no mass effect symptoms and did not include either amisulpride or paliperidone. The finding that amisulpride has the highest signal of concern in our work is in contrast to published studies so far. This is possibly because amisulpride is not licensed in many countries such as the USA.

Table 2 Proportional reporting ratio results and D₂ receptor affinity for each antipsychotic drug

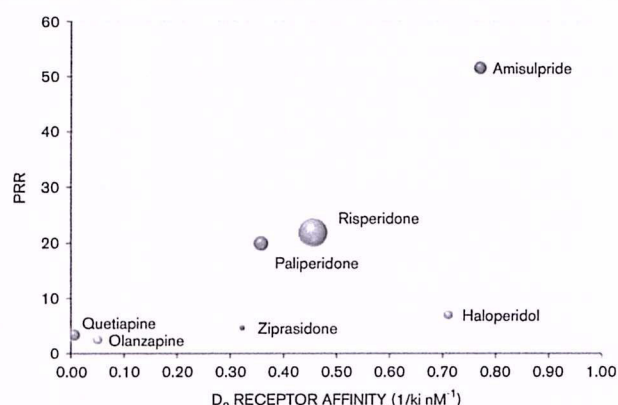
Drugs	Number of cases	PRR (95% CI)	Inhibition constant [<i>K_i</i> (nmol/l)]	D ₂ receptor affinity [<i>1/K_i</i> (nmol/l)]
Amisulpride	32	51.57 (36.3–73.2)	1.3	0.77
Risperidone	156	21.83 (18.4–25.8)	2.2	0.45
Paliperidone	42	19.95 (14.7–27.1)	2.8	0.36
Sulpiride	7	12.40 (5.89–26.1)	–	–
Haloperidol	17	7.0 (4.35–11.3)	1.4	0.71
Ziprasidone	6	4.68 (2.1–10.4)	3.1	0.32
Quetiapine	27	3.44 (2.3–5.0)	180	0.01
Olanzapine	17	2.53 (1.57–4.1)	20	0.05
Aripiprazole	9 ^a	2.26 (1.2–4.3)	0.34	^b
Do not fulfill criteria of safety signal				
Thiothixene	1	49.2 (12.2–198.6)	–	–
Trifluoperazine	1	12.3 (1.7–87.6)	–	–
Perazine	1	6.1 (0.8–43.6)	–	–
Zuchlopentixol	1	2.2 (0.3–15.7)	–	–
Levomepromazine	1	1.7 (0.2–12.2)	–	–
Clozapine	11	0.98 (0.5–1.8)	–	–

CI, confidence interval; PRR, proportional reporting ratio.

^aUsed to treat a prolactinoma in one case.

^bPartial agonist.

Fig. 1



Association of D₂ receptor affinity with proportional reporting ratio (PRR) for pituitary tumors. Circle size represents the number of cases involved.

The fact that 72% of the cases reported in our analysis occurred in females is in line with the finding reported by Szarfman *et al.* (2006) in their analysis of the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System database. In contrast, the study of McCarren *et al.* (2012) was carried out mainly in males.

Long-acting intramuscular injections (depots) attain more sustained levels over time versus oral formulations and may carry a higher risk of dose-related adverse effects such as HPRL (Hernandez *et al.*, 2014). Such a pattern has already been suggested for other antipsychotic-related adverse events such as impulse control disorders with aripiprazole (Lertxundi *et al.*, 2018). Interestingly, almost half of paliperidone cases and around one quarter of risperidone cases occurred with this kind of formulations. Nevertheless, our study design does not allow us to show whether depot formulations increase the risk of developing tumors in the pituitary gland. Moreover, we could not assess the dose of the antipsychotic used in each case.

Another alarming result is that around 7% of the cases occurred in patients aged below 18 years. We could only assess the reason for the use of antipsychotics in four of these 18 cases.

Limitations

It is important to recall that this disproportionality analysis should be considered exploratory in the context of signal detection as it does not enable quantification of the true risk. Further, the main limitation of this kind of study is under-reporting. Moreover, the quality of the information available for each case in EudraVigilance varies widely, some cases being well documented, whereas in others, only limited information is provided. Thus, the number of cases that present with mass effect symptoms is probably higher.

Besides, our study design does not allow discarding whether the stronger signal with amisulpride, risperidone, or paliperidone is indeed a product of a diagnostic bias. Patients taking prolactin-raising antipsychotics will suffer from hyperprolactinemia more frequently. As clinical guidelines recommend that MRI is performed in patients with hyperprolactinemia, imaging could be performed more frequently in patients prescribed these drugs. Then, more clinically 'silent' pituitary tumors might be detected in these patients, producing an apparent increase in risk.

Conclusion

Pituitary tumor cases are disproportionately reported for both amisulpride and paliperidone, fulfilling the criteria to generate a safety signal. The analysis of the information acquired from EudraVigilance confirms previous results, showing that all atypical antipsychotics analyzed (with the exception of clozapine) are associated with pituitary tumors. Prolactin-raising antipsychotics such as amisulpride, risperidone, and paliperidone showed higher PRR values than prolactin-sparing antipsychotics (quetiapine and olanzapine). Among typical antipsychotics, haloperidol and sulpiride seem to present a higher risk.

Acknowledgements

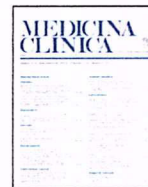
Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Ajmal A, Joffe H, Nachtigall LB (2014). Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. *Psychosomatics* 55:29–36.
- Akkaya C, Kaya B, Kotan Z, Sarandol A, Ersoy C, Kirli S (2009). Hyperprolactinemia and possibly related development of prolactinoma during amisulpride treatment; three cases. *J Psychopharmacol* 23:723–726.
- Corena-McLeod M (2015). Comparative pharmacology of risperidone and paliperidone. *Drugs R D* 15:163–174.
- Doraiswamy PM, Schott G, Star K, Edwards R, Mueller-Oerlinghausen B (2007). Atypical antipsychotics and pituitary neoplasms in the WHO database. *Psychopharmacol Bull* 40:74–76.
- European Medicines Agency (2017). Guideline on the use of statistical signal detection methods in the eudravigilance data analysis system. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011437.pdf. [Accessed 15 June 2018].
- Hernandez AI, Montejó AL, Prieto N, Sánchez S, Gallego MT, Bote BEPA (2014). EPA-1694 – antipsychotics and prolactin. Study of prevalence and associated sexual dysfunction. *Eur Psychiatry* 29 (Suppl 1):1.
- Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, Garcia M, Aguirre C (2018). Aripiprazole and impulse control disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 33:56–58.
- McCarren M, Qiu H, Ziyadeh N, Jiang R, Wang Y, McAfee AT (2012). Follow-up study of a pharmacovigilance signal: no evidence of increased risk with risperidone of pituitary tumor with mass effect. *J Clin Psychopharmacol* 32:743–749.
- Natesan S, Reckless G, Barlow K, Nobrega J, Kapur S (2008). Amisulpride the 'atypical' atypical antipsychotic: comparison to haloperidol, risperidone and clozapine. *Schizophr Res* 105:224–235.
- Richelson E, Souder T (2000). Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors. *Life Sci* 68:29–39.
- Saha S, Chant D, McGrath J (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 64:1123–1131.
- Szarfman A, Tonning J, Levine J, Doraiswamy P (2006). Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 26:748–758.
- Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J (2011). No mental health without physical health. *Lancet* 377:611.

Palacios-Zabalza Itziar, Camino-Rodríguez E, **Aguirre C**. Síndrome de Kounis inducido por ranitidina. Med Clin (Barc) 2018;151(9):e51–e53. Factor de impacto JCR (2017): 1,125.



Carta al Editor

Síndrome de Kounis inducido por ranitidina

*Kounis syndrome induced by ranitidine*

Sr. Editor:

El síndrome de Kounis (SK) es una asociación entre reacciones alérgicas y síndromes coronarios agudos secundarios a vasoespasmos¹. Es una enfermedad poco común, sin embargo, gracias a los casos clínicos, series de casos y revisiones publicadas —hasta 300 casos contabilizó Biteker²— hoy en día se conoce mejor su etiología, tratamiento, la fisiopatología y el diagnóstico, aunque en ocasiones continúa infradiagnosticado. Nuestro objetivo es describir un SK desencadenado tras una reacción alérgica a ranitidina y, además, revisar las notificaciones recogidas en la base de datos de farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (EudraVigilance).

Hombre de 66 años, sin alergias conocidas. Presentaba como antecedentes, diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemia, fibrilación auricular, era exbebedor importante y exfumador de un paquete al día. Estaba en tratamiento con simvastatina, metformina, bromazepam y omeprazol. En 2015 fue diagnosticado de carcinoma de esófago. Recibió 23 ciclos semanales de carboplatino y paclitaxel con buena respuesta. Siete meses después presentó progresión, por lo que se volvió a tratar con el mismo esquema quimioterápico. En el cuarto ciclo, tras la hidrocortisona, dexametasona y ondansetron, al comenzar la administración de ranitidina y dexclorfeniramina, el paciente refirió malestar general importante, con sensación de quemazón esofágica, dificultad respiratoria y pérdida de conciencia. A la exploración, presentaba mala perfusión, desaturación de O₂ de 80%, presión arterial de 58/36 mmHg y frecuencia cardíaca de 155 lpm. Ante la sospecha de reacción anafiláctica, se administró hidrocortisona por vía intravenosa (iv) (200 mg). En el electrocardiograma se objetivó elevación del ST, por lo cual se administró acetilsalicilato de lisina por vía iv. Desapareció la elevación de ST, y fue ingresado en la UCI. En los resultados analíticos se observó: troponina T de 82 ng/mL (0–14 ng/mL) y dímero D > 40.000 ng/mL (1–500 ng/mL). Se instauró tratamiento con ácido acetil salicílico, digoxina, enoxaparina y reposición de volumen. El ecocardiograma resultó normal y una TAC torácica para descartar tromboembolia pulmonar fue negativa. El paciente fue diagnosticado de SK. Al alta hospitalaria, teniendo en cuenta

la edad y los antecedentes, se añadió ácido acetilsalicílico y diltiazem a su tratamiento habitual. Días después, el paciente fue estudiado en la consulta de alergología. Se realizaron pruebas cutáneas que resultaron positivas en *prick* con ranitidina (10 mg/mL) y negativas en *prick* e intradermorreacción con omeprazol y dexclorfeniramina.

El caso fue notificado a EudraVigilance (número de registro ES-AGMED-126813447). En la evaluación de la causalidad, tanto el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia³ (puntuación 7) como el algoritmo de Naranjo (puntuación 5) lo clasificaron como probable. En EudraVigilance, se buscaron todos los casos registrados hasta enero de 2017 de 'síndrome de Kounis', término preferente (PT) del Diccionario MEDDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 17.1. Se identificaron 485 casos notificados con 659 fármacos sospechosos. Sus características se resumen en la *tabla 1*.

En nuestro conocimiento, este es el primer caso publicado que implica a la ranitidina con el SK y que presenta pruebas cutáneas positivas a ranitidina. En EudraVigilance, se encuentra recogido otro caso que tiene como fármacos sospechosos la ranitidina y el tramadol, pero se desconoce cuál provocó la reacción⁴. Respecto a las notificaciones en EudraVigilance, el grupo ATC más implicado en el SK es el de antiinfecciosos sistémicos (39,6%), seguido del sistema musculoesquelético (16,8%) y del sistema nervioso (12,6%). Dentro de los grupos terapéuticos, los β-láctamicos son los medicamentos más implicados, seguidos de AINE, agentes antitrombóticos, analgésicos y antipiréticos, quinolonas, medios de contraste yodado y relajantes musculares. De las 485 notificaciones, la mayoría fueron de Turquía (26,8%), Italia (22,7%), España (6,2%) y Japón (6,2%). El SK ha sido principalmente encontrado en el sur de Europa y se atribuye a que en estos países los médicos tienen mayor conciencia de la enfermedad, al clima, a las condiciones medioambientales, al consumo excesivo de fármacos y al uso inapropiado de medidas preventivas¹.

El SK es una enfermedad infradiagnosticada que en los últimos años ha adquirido más relevancia. Algunos autores proponen realizar una medición sistemática de troponina T en pacientes que presentan reacciones alérgicas agudas, con la finalidad de detectar el posible daño cardíaco⁵. La revisión de EudraVigilance permite conocer más fármacos asociados al SK y concluir que los más implicados en las reacciones alérgicas (β-láctamicos y AINE) son los que de manera más frecuente desencadenan este síndrome.

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.02.006>

0025-7753/© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1

Fármacos sospechosos de inducir el síndrome de Kounis y número de notificaciones por cada grupo terapéutico en EudraVigilance

CÓDIGO ATC (n.)	GRUPO TERAPÉUTICO (n.)
A) Sistema digestivo y metabolismo (13)	Agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico (11) Antieméticos y antinauseosos (1) Vitamina B ₁ (1)
B) Sangre y órganos hematopoyéticos (65)	Agentes antitrombóticos (58) Preparados con hierro (4) Sustitutos de la sangre y fracciones proteicas del plasma (3)
C) Sistema cardiovascular (36)	Agentes β -bloqueantes (5) Antiarrítmicos (4) Agentes modificadores de lípidos (1) Antagonista de la angiotensina II (3) Inhibidores de la ECA (3) Agentes antiadrenérgicos de acción periférica (4) Estimulantes cardíacos (13) Vasodilatadores cardíacos (3)
G) Aparato genitourinario y hormonas sexuales (10)	Preparados urológicos incluidos antiespasmódicos del aparato genitourinario (2) Otros productos ginecológicos (8)
H) Preparados hormonales sistémicos, excluidas las hormonas sexuales (16)	Estrógenos y preogestágeno (5) Glucocorticoides (8) Preparados antitiroideos (3)
J) Antiinfecciosos en general para uso sistémico (261)	β -lactámicos (196) Quinolonas (34) Sulfamidas (1) Macrólidos (15) Tetraciclinas (1) Antifúngicos (3) Inmunoglobulinas (1) Antivirales de acción directa (1) Derivados de nitroimidazol (9)
L) Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (25)	Antimetabolitos (8) Compuestos de platino (12) Taxanos (3) Anticuerpos monoclonales (1) Agentes alquilantes (1)
M) Sistema musculoesquelético (111)	Antinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos (95) Preparados antigotosos (1) Relajantes musculares (15)
N) Sistema nervioso (83)	Anestésicos locales (14) Anestésicos generales (8) Analgésicos y antipiréticos (41) Ansiolíticos (3) Fármacos usados en desórdenes adictivos (1) Hipnóticos y sedantes (2) Opioides (13) Antipsicóticos (1)
R) Sistema respiratorio (5)	Expectorantes (1) Antihistamínicos para uso sistémico (2) Descongestivos nasales para uso sistémico (2)
V) Varios (34)	Vitamina B ₁₂ , ácido fólico (3) Medios de contraste yodados (19) Antídotos (5) Inmunosupresores (2) Otros (5)

(n): número de notificaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kounis NG. Kounis syndrome: An update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:1545–59.
2. Biteker M. Current understanding of Kounis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6:777–88.

3. Aguirre C, García M. Causality assessment in reports on adverse drug reactions. Algorithm of Spanish pharmacovigilance system. *Med Clin (Barc)*. 2016;147:461–4.
4. Kim HI, Cha KC, Cha YS, Kim OH, Kim H, Lee KH, et al. A subset of type I variant Kounis syndrome: Allergic angina syndrome and persistent presence of coronary spasm. *Int J Cardiol*. 2016;223:959–61.
5. Lippi G, Buonocore R, Schirosa F, Cervellin G. Cardiac troponin I is increased in patients admitted to the emergency department with severe allergic reactions. A case-control study. *Int J Cardiol*. 2015;194:68–9.

Itziar Palacios-Zabalza^{a,*}, Eulalia Camino-Rodríguez^b
y Carmelo Aguirre^c

^a Servicio de Farmacia, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao (Bizkaia), España
^b Servicio de Alergología, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao (Bizkaia), España
^c Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao (Bizkaia), España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: Itziar.palacioszabalza@osakidetza.eus
(I. Palacios-Zabalza).

Ruiz B, Aguirre U, Estany-Gestal A, Rodella L, Ruiz P, Figueiras A, Carvajal A, Ibáñez L, Conforti A, de Pancorbo MM, Vidal X, Martin LH, **Aguirre C**. Only full adherence to proton pump inhibitors protects against drug-induced upper gastrointestinal bleeding. Eur J Clin Pharmacol 2018;74:1503-1511. Factor de impacto JCR (2017): 2,679.



Only full adherence to proton pump inhibitors protects against drug-induced upper gastrointestinal bleeding

Borja Ruiz¹ · Urko Aguirre² · Ana Estany-Gestal³ · Luca Rodella⁴ · Pablo Ruiz⁵ · Adolfo Figueiras³ · Alfonso Carvajal⁶ · Luisa Ibáñez⁷ · Anita Conforti⁸ · Marian M. de Pancorbo⁹ · Xavier Vidal⁷ · Luis H. Martín⁶ · Carmelo Aguirre^{1,10} 

Received: 23 February 2018 / Accepted: 10 July 2018 / Published online: 24 July 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose The use of gastroprotective agents has allowed significant progress in the prevention of upper gastrointestinal bleeding (UGIB) associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antiplatelet agents. Nevertheless, some concerns remain regarding the gastroprotective dosage and treatment duration. Our aim was to study the effect of gastroprotective agents in UGIB induced by NSAIDs and single- or dual-antiplatelet therapy.

Methods A multicenter case-control study was conducted including 577 cases diagnosed with UGIB and 1343 sex-, age-, and hospital-matched controls. To estimate exposure to NSAIDs and gastroprotective agents, consumption was calculated for the 4 weeks prior to hospital admission in terms of defined daily doses (DDDs). Risk groups for UGIB induced by NSAIDs and single- or dual-antiplatelet therapy were defined as a function of each drug dose, use of gastrointestinal-damaging drugs, and risk factors for UGIB. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were adjusted for single- (model 1) and dual- (model 2) antiplatelet therapy.

Results Full adherence (> 0.80DDD) to proton pump inhibitors (PPIs) was the only gastroprotective therapy that significantly reduced the risk of UGIB, considering NSAID risk (OR: 0.53; 95% CI: 0.30–0.95) and dose (OR: 0.48; 95% CI: 0.27–0.87) with ORs adjusted for single-antiplatelet therapy (model 1) and NSAID risk (OR: 0.55; 95% CI: 0.31–0.98) and dose (OR: 0.49; 95% CI: 0.28–0.89) with ORs adjusted for dual-antiplatelet therapy (model 2).

Conclusions These results reinforce the recommendation of adding a PPI at effective doses (full adherence) to prevent UGIB induced by NSAIDs, or single- or dual-antiplatelet therapy.

Keywords Upper gastrointestinal · Hemorrhage · Acid-suppression therapy · Prospective case-control

✉ Carmelo Aguirre
carmelo.aguirregomez@osakidetza.eus

¹ Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, Galdakao-Usansolo Hospital, Barrio Labeaga 46A, 48960 Galdakao, Spain

² Research Unit, Research Network of Health Services in Chronic Diseases (REDISSEC), Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, Spain

³ Department of Preventive Medicine and Public Health, Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBER Epidemiología y Salud Pública–CIBERESP), University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

⁴ 1st Department of Surgery, Surgical Endoscopy Unit, University of Verona, Verona, Italy

⁵ Department of Digestive Diseases, Basurto University Hospital, Bilbao, Spain

⁶ Pharmacoepidemiology Institute, Department of Pharmacology, School of Medicine, University of Valladolid, Valladolid, Spain

⁷ Catalan Institute of Pharmacology, Clinical Pharmacology Service, University Hospital Vall d'Hebron, Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Autonomous University, Barcelona, Spain

⁸ Clinical Pharmacology Unit, Department of Medicine and Public Health, University of Verona, Verona, Italy

⁹ General Service of Genomic Research: DNA Bank, School of Pharmacy, University of the Basque Country, Vitoria-Gasteiz, Spain

¹⁰ Pharmacology Department, School of Medicine and Nursing, University of the Basque Country, Leioa, Spain

Introduction

Upper gastrointestinal bleeding (UGIB) is a common and severe condition with high health costs worldwide. The incidence of UGIB has been reported to range from 50 to 150 per 100,000 adults/year, according to different studies in the USA [1] and Europe [2, 3]. Despite the reduction in UGIB caused by peptic ulcers in recent years [4, 5], the mortality rate is still reported to range between 2 and 10% [1, 2, 5]. Two of the main types of drugs known to induce UGIB are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antiplatelet agents.

The widespread use of gastroprotective drugs, such as proton pump inhibitors (PPIs) and histamine H₂ receptor antagonists (H₂RAs), and the treatment of *Helicobacter pylori* infection represent important progress in preventing the onset of the disease [6–8]. In this regard, many studies have analyzed the efficacy of gastroprotective pharmacotherapy in relation to type of drug and dose, and nowadays, there are guidelines to promote the effective prevention of UGIB [9–12]. According to these guidelines, patients should be stratified by gastrointestinal risk (high, moderate, or low) [10], and PPIs should be prescribed to patients who require an NSAID and are at high or moderate risk for UGIB [11] or require an antiplatelet agent [12, 13].

Indeed, there is increasing concern about the overuse of PPIs and potential associated adverse effects [14–16]. Consequently, to guide the prescribing of these drugs, it has become necessary to assess the effectiveness and current usage of PPIs more accurately in relation to the prevention of gastrointestinal damage. In addition, several other uncertainties remain regarding PPI, particularly concerning dose, treatment duration [17], and use of PPIs in patients receiving dual-antiplatelet therapy and/or oral anticoagulants.

Therefore, our aim was to study the effect of the main gastroprotective pharmacological therapies (PPIs, histamine H₂ antagonists, and antacids) at different doses and in different risk groups in relation to UGIB induced by NSAIDs, or single- or dual-antiplatelet therapy [acetylsalicylic acid (ASA) ≤ 150 mg + clopidogrel], taking into account well-known epidemiological and pharmacological risk factors for UGIB [18].

Methods

Design and study settings

This study is based on the data provided by a wider study, whose primary aim was to analyze the influence of CYP2C9 polymorphisms on UGIB associated with NSAIDs, oral anticoagulants, or antiplatelet agents. The study, designed as an incident case-control, was conducted between January 2004

and November 2007 in four hospitals in Spain (Santiago de Compostela, Valladolid, Galdakao, and Barcelona) and one in Italy (Verona). Cases were patients with a primary diagnosis of acute UGIB, diagnosed by endoscopy.

For each case, three controls were selected matched by sex, age (± 5 years), and date of hospital admission (within 3 months); they were recruited from lists of patients admitted for scheduled surgery of non-painful disorders in the same hospitals (cataract extraction, inguinal hernias, prostate adenoma, among others). A more detailed description of the inclusion and exclusion criteria for cases and controls is given in our previously published paper [18].

To evaluate exposure to drugs, the following index dates were set: for cases, date of onset of the first signs or symptoms of the disease; and for controls, date of interview. Then, drug exposure was analyzed considering the 4 weeks prior to the index date.

The study protocol was approved by the institutional review boards of all participating hospitals. All patients were provided with information about the study and gave written informed consent.

Clinical data collection

All participants were interviewed using a structured questionnaire, by specifically trained interviewers [19]. This exhaustive interview collected information about patient personal medical history, exposure to drugs (particularly NSAIDs, oral anticoagulants, PPIs, histamine H₂ receptor antagonists, antacids, steroids, selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants, and antiplatelet agents), herbal medicines, dietary supplements, and toxins (tobacco, caffeine, and alcohol).

Helicobacter pylori determination [20]

Serum was obtained from the other blood sample for detection of *Helicobacter pylori* using a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (Trinity Biotech Captia, Co. Wicklow, Ireland), in accordance with the manufacturer's protocol. This method was chosen because it is not affected by the presence of UGIB or PPIs [21].

Definition of variables

To describe exposure to NSAIDs and PPIs, the dose consumed was calculated considering the 4 weeks preceding the index date and expressed relative to the defined daily dose (DDD) [22]. The DDD is the average adult maintenance dose per day for a drug used for its main indication, and in view of the fact that the main indication for the use of NSAIDs is the same, we used the proportion of any given patient's DDDs of NSAIDs as an indicator of his/her level of exposure. Thus, for NSAIDs, three categories of exposure were defined: (i)

NSAIDs no exposure, (ii) exposure to 0.04 DDD or less (low exposure), and (iii) exposure to over 0.04 DDD (medium or high exposure). For PPIs, in accordance with several previously published studies [23, 24], three categories of adherence to treatment were defined: (i) no adherence, PPI < 0.20 DDD; (ii) intermediate adherence, $0.20 \leq \text{PPI DDD} \leq 0.80$; and (iii) full adherence, PPI > 0.80 DDD. For histamine H2 receptor antagonists and antacids, the exposure was dichotomized into two categories: yes (some exposure) or no (no exposure).

UGIB risk level as a function of type of NSAID

NSAIDs were classified into two categories according to the risk of inducing UGIB, based on the results of a meta-analysis [25], and when data were not available for a certain NSAID, results of previous research in the same population were considered [26]. Accordingly, the following NSAIDs were considered low risk: aceclofenac, celecoxib, clonixin lysine, dexibuprofen, dexketoprofen, diclofenac, etoricoxib, ibuprofen, ketoprofen, meloxicam, nimesulide, and rofecoxib; and the following high risk: acetylsalicylic acid, flurbiprofen, indomethacin, ketorolac, lornoxicam, mefenamic acid, morniflumate, naproxen, niflumic acid, piroxicam, and any unspecified NSAIDs.

Information on patient's history of dyspepsia, ulcers, or bleeding was used to create a variable describing their personal history of gastrointestinal conditions, classifying them into one of the three categories, namely, (1) none or dyspepsia, (2) ulcer(s), or (3) bleeding, while family history of gastrointestinal conditions (ulcer or gastrointestinal bleeding in a first-degree relative) was considered as a dichotomous variable.

A variable called “data source” was created based on the identity of the person who answered the questionnaire, i.e., patient or family member/caregiver. Interview reliability, as perceived by the interviewer, was also assessed on a scale of 0 to 10 [18].

Risk factors associated with drug-related UGIB

Based on previous research [10, 18, 26, 27], the following risk factors were considered when analyzing NSAID-induced UGIB or antiplatelet agent-induced UGIB: personal or family history of gastrointestinal conditions, *Helicobacter pylori* infection, high-risk or high-dose NSAID use, concomitant use of antiplatelet agents, exposure to dual-antiplatelet therapy, concomitant use of oral anticoagulants, use of steroids, and use of SSRI antidepressants.

Statistical analysis

Initially, a descriptive analysis was performed of patient characteristics stratified by case/control status, calculating means and standard deviations for continuous data, and frequencies and

percentages for qualitative variables. To assess the relationship between these characteristics and the case/control status, unadjusted analysis was performed: Chi-square test (or Fisher's exact test when needed) for categorical data and *t* tests for continuous exposure factors. Additionally, generalized linear mixed models (GLMMs) were used to assess the relationship of UGIB with known pharmacological risk factors and the protective effect of a wide range of preventive therapies [18]. Further, the Chi-square test (or Fisher's exact test) was applied to assess associations between the risk and gastroprotective therapies.

Finally, backward multivariate models were built using the GLMM methodology [18] where the outcome was UGIB status, stratified by NSAID risk categorization/dose and/or single-/dual-antiplatelet therapy. The construction of the models put the patients at level 1, the strata (each case and its matched controls) at level 2, and the hospital at level 3.

Variables with a *p* value lower than 0.20 in the univariate analysis were entered in the final model as independent variables. In the multivariate analysis, ORs were adjusted for single- (model 1) and dual- (model 2) antiplatelet therapy.

All the *p* values were two-tailed and *p* values < 0.05 were considered statistically significant. All the statistical procedures were developed with the SAS System v9.4 statistical package.

Results

During the study period, 4325 patients were interviewed, and 1920 finally recruited (577 cases and 1343 controls). The demographic and clinical characteristics of the patient study population are described in Table 1.

In this study, all the risk drugs commonly known as risk factors for UGIB (NSAIDs, antiplatelet agents, oral anticoagulants, etc.) were significantly associated with bleeding, except steroids and SSRIs antidepressants (Table 2) [28]. Moreover, the risk was higher in patients receiving dual-antiplatelet therapy ($\text{ASA} \leq 150 \text{ mg} + \text{clopidogrel}$).

On the other hand, the only gastroprotective therapy that appeared to significantly reduce the risk was full adherence to PPIs compared to the risk in patients who did not adhere to PPIs. Conversely, the risk was not significantly lower in patients taking histamine H2 receptor antagonists ($p = 0.08$), and exposure to antacids was associated with a significantly higher risk of UGIB (Table 2).

In the multivariate analysis (Table 3), these results were confirmed when NSAID risk was adjusted for single-antiplatelet therapy (model 1). In this model, exposure to NSAIDs was associated with a significant risk of UGIB even for low-risk NSAID (adjusted OR = 3.58; 95% CI: 2.29–5.58), and the risk was greater for high-risk NSAID (adjusted OR = 6.85; 95% CI: 4.67–10.04). Similarly, in relation to NSAID dose, the risk was greater with a higher dose, the

Table 1 Description of the study population

	Cases <i>n</i> = 577 <i>n</i> (%)	Controls <i>n</i> = 1343 <i>n</i> (%)	<i>P</i> value
Characteristics			
Men, <i>n</i> (%)	426 (73.8)	940 (70.0)	0.077
Age (years), mean (SD)	62.8 (16.8)	63.4 (15.6)	0.376
Body mass index (kg/m ²), mean (SD)	26.6 (4.3)	26.6 (4.0)	0.959
Comorbid conditions			
Diabetes mellitus	95 (16.5)	185 (13.8)	0.144
Depression	91 (15.9)	217 (16.3)	0.857
Heart disease	153 (27.0)	280 (21.0)	0.005*
Vascular disorders	30 (5.2)	50 (3.8)	0.205
Renal disease	71 (12.3)	168 (12.5)	0.818
Respiratory disease	107 (18.6)	257 (19.2)	0.563
Hepatic disease	56 (9.8)	129 (9.6)	0.948
Arterial hypertension	227 (39.4)	506 (38.0)	0.654
Hypercholesterolemia	174 (30.5)	379 (28.5)	0.356
Migraine	72 (12.6)	166 (12.5)	0.915
Osteoarthritis	169 (30.8)	444 (35.3)	0.048*
Arthritis	63 (5.1)	34 (6.2)	0.270
Osteoporosis	32 (6.0)	86 (7.0)	0.321
Toxic exposure			
Tobacco consumption ^a			
Non-smoker	426 (73.8)	1043 (77.7)	0.106
Moderate	68 (11.7)	150 (11.1)	
High	83 (14.3)	150 (11.1)	
Caffeine consumption ^b			0.766
None	91 (15.7)	210 (15.5)	
Low	117 (20.1)	291 (21.4)	
Moderate	372 (64.0)	854 (62.9)	
High	1 (0.2)	3 (0.2)	
Alcohol consumption ^c			
None	197 (33.9)	475 (35.0)	0.056
Low	277 (47.8)	684 (50.4)	
Moderate	86 (14.8)	175 (12.9)	
High	21 (3.6)	24 (1.7)	
Known risk factors for upper gastrointestinal bleeding			
Previous history of gastropathy	203 (35.3)	190(14.2)	< 0.001*
Family history of gastropathy	149 (26.6)	226(17.5)	
<i>Helicobacter pylori</i> infection ^d	339 (91.6)	911(80.6)	< 0.001*
Exposure to oral anticoagulants	131 (22.6)	216 (15.9)	
Number of drugs, mean (SD)	4.24 (2.7)	3.7 (2.5)	< 0.001*

% = column percentage excluding missing data; Number of drugs = number of drugs taken by the patient

^a Tobacco consumption: moderate, ≤ 1 cigarette/day and ≤ 15 cigarettes/day or 1 cigar/day. High, > 15 cigarettes/day or ≥ 2 cigars/day

^b Caffeine consumption: low, ≤ 21 mg/day. Moderate, < 21 and ≤ 2800 mg/day. High, > 2800 mg/day

^c Alcohol consumption: in women: low, ≤ 20 mg/day. Moderate, < 20 and ≤ 60 mg/day. High, > 60 mg/day. In men: low, ≤ 30 mg/day. Moderate, between > 30 and ≤ 80 mg/day. High, > 80 mg/day

^d The number of missing data for this condition was 91 cases (34.0%) and 102 controls (11.2%)

*Adjusted *P* value < 0.05

Table 2 Upper gastrointestinal bleeding (UGIB) associated with known pharmacological risk factors and protective effect of many preventive therapies

	Total <i>n</i> (%)	Cases <i>n</i> (%)	Controls <i>n</i> (%)	OR (95% CI)*	<i>P</i>
Drugs associated with UGIB					
Exposure to NSAIDs					
No exposure	1401 (72.97)	333 (57.71)	1068 (79.52)	Reference	
Low risk NSAID	209 (10.89)	78 (13.52)	131 (9.75)	1.93 (1.42–2.62)	< 0.001
Medium-high risk NSAID	310 (16.15)	166 (28.77)	144 (10.72)	3.75 (2.91–4.84)	< 0.001
Exposure to NSAIDs (DDD)					
No exposure	1401 (72.97)	333 (57.71)	1068 (79.52)	Reference	
0 < NSAID ≤ 0.04	212 (11.04)	74 (12.82)	138 (10.28)	1.74 (1.28–2.36)	< 0.001
NSAID > 0.04	307 (15.99)	170 (29.46)	137 (10.20)	3.97 (3.07–5.14)	< 0.001
Exposure to antiplatelet agents					
No	1573 (81.93)	446 (77.30)	1127 (83.92)	Reference	
Yes	347 (18.07)	131 (22.70)	216 (16.08)	1.55 (1.21–1.97)	0.001
Exposure to ASA					
No	1665 (86.72)	482 (83.54)	1183 (88.09)	Reference	
Exposure to ASA ≤ 150 mg	205 (10.68)	70 (12.13)	135 (10.05)	1.29 (0.95–1.75)	0.105
Exposure to ASA > 150 mg	50 (2.60)	25 (4.33)	25 (1.86)	2.47 (1.41–4.35)	0.002
Exposure to Clopidogrel					
No	1876 (97.71)	555 (96.19)	1321 (98.36)	Reference	
Yes	44 (2.29)	22 (3.81)	22 (1.64)	2.37 (1.30–4.31)	0.005
Exposure to ASA ≤ 150 mg + clopidogrel					
No	1675 (87.24)	486 (84.23)	1189 (88.53)	Reference	
Yes	245 (12.76)	91 (15.77)	154 (11.47)	1.46 (1.10–1.93)	0.009
Exposure to oral anticoagulants					
No	1819 (94.74)	535 (92.72)	1284 (95.61)	Reference	
Yes	101 (5.26)	42 (7.28)	59 (4.39)	1.71 (1.13–2.57)	0.01
Exposure to steroids					
No	1863 (97.03)	556 (96.36)	1307 (97.32)	Reference	
Yes	57 (2.97)	21 (3.64)	36 (2.68)	1.37 (0.80–2.38)	0.255
Exposure to SSRIs					
No	1841 (95.89)	552 (95.67)	1289 (95.98)	Reference	
Yes	79 (4.11)	25 (4.33)	54 (4.02)	1.08 (0.67–1.76)	0.753
Gastroprotective drugs					
Preventive therapy with PPI					
PPI < 0.20 DDD	1707 (88.91)	529 (91.68)	1178 (87.71)	Reference	
0.20 ≤ PPI DDD ≤ 0.80	68 (3.54)	20 (3.47)	48 (3.57)	0.93 (0.55–1.58)	0.784
PPI > 0.80 DDD	145 (7.55)	28 (4.85)	117 (8.71)	0.53 (0.35–0.81)	0.003
Preventive therapy with H2RA					
No	1883 (98.07)	561 (97.23)	1322 (98.44)	Reference	
Yes	37 (1.93)	16 (2.77)	21 (1.56)	1.79 (0.93–3.46)	0.080
Exposure to antacids					
No	1797 (93.59)	513 (88.91)	1284 (95.61)	Reference	
Yes	123 (6.41)	64 (11.09)	59 (4.39)	2.71 (1.88–3.92)	< 0.001

*Unadjusted odds ratios with their 95% confidence interval

NSAID non-steroidal anti-inflammatory drugs, DDD defined daily dose, ASA acetylsalicylic acid, H2RA histamine H2 receptor antagonists

Table 3 Multivariate odds ratios with their 95% confidence intervals for gastroprotective and drugs associated with upper gastrointestinal bleeding

Model effects	According NSAID risk		According NSAID dose (DDD)	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Model 1 (adjusted for single-antiplatelet therapy)				
Exposure to NSAIDs according risk				
Low risk NSAID vs no exposure	3.58 (2.29–5.58)	< 0.0001	–	
High risk NSAID vs no exposure	6.85 (4.67–10.04)	< 0.0001	–	
Exposure to NSAIDs according dose (DDD)				
Low dose vs no exposure	–		3.24 (2.03–5.18)	< 0.0001
Medium or high dose vs no exposure	–		6.98 (4.78–10.18)	< 0.0001
Exposure to antiplatelet agents				
Yes vs no exposure	2.16 (1.51–3.09)	< 0.0001	2.07 (1.45–2.97)	< 0.0001
Preventive therapy with PPI (DDD)				
Intermediate adherence vs no adherence	0.54 (0.25–1.20)	0.131	0.50 (0.22–1.09)	0.082
Full adherence vs no adherence	0.53 (0.30–0.95)	0.034	0.48 (0.27–0.87)	0.015
Model 2 (adjusted for dual-antiplatelet therapy)				
Exposure to NSAIDs according risk				
Low risk NSAID vs no exposure	3.52 (2.26–5.50)	< 0.0001	–	
High risk NSAID vs no exposure	6.49 (4.44–9.48)	< 0.0001	–	
Exposure to NSAIDs according dose (DDD)				
Low dose vs no exposure	–		3.11 (1.95–4.96)	< 0.0001
Medium or high dose vs no exposure	–		6.79 (4.67–9.89)	< 0.0001
Exposure to dual-antiplatelet therapy				
Yes vs no exposure	2.11 (1.42–3.16)	< 0.0001	2.07 (1.39–3.10)	< 0.0001
Preventive therapy with PPI (DDD)				
Intermediate adherence vs no adherence	0.58 (0.26–1.24)	0.179	0.53 (0.24–1.16)	0.113
Full adherence vs no adherence	0.55 (0.31–0.98)	0.044	0.49 (0.28–0.89)	0.020

Preventive therapy with PPIs (DDD): no adherence (PPI < 0.20 DDD); intermediate adherence (0.20–0.80 DDD); full adherence (> 0.80 DDD)

NSAID risk: low risk (aceclofenac, celecoxib, clonixin lysine, dexibuprofen, dexketoprofen, diclofenac, etoricoxib, ibuprofen, ketoprofen, meloxicam, nimesulide, and rofecoxib);

High risk (aspirin, flurbiprofen, indomethacin, ketorolac, lornoxicam, mefenamic acid, morniflumate, naproxen, niflumic acid, piroxicam, and any unspecified NSAID)

Exposure to NSAID dose: 0; low dose (0–0.04 DDD), medium or high dose (> 0.04 DDD)

All models have been adjusted by osteoarthritis, previous history of gastropathy, presence of *Helicobacter pylori* infection, source of information, number of interviews, and reliability

adjusted OR increasing from 3.24 (95% CI: 2.03–5.18) for low NSAID doses (DDD ≤ 0.04) to 6.98 (95% CI: 4.78–10.18) for medium or high NSAID doses (DDD > 0.04). Moreover, exposure to antiplatelet agents was associated with a significant risk of UGIB considering both NSAID risk (adjusted OR = 2.16; 95% CI: 1.51–3.09) and NSAID dose (adjusted OR = 2.07; 95% CI: 1.45–2.97).

Results obtained in the model 2 (NSAID risk adjusted for dual-antiplatelet therapy) showed that NSAID use was associated with a significant risk of UGIB for low-risk

NSAIDs (adjusted OR = 3.52; 95% CI: 2.26–5.50), and again, the risk was greater for high-risk NSAIDs (adjusted OR = 6.49; 95% CI: 4.44–9.48). Similarly, in relation to NSAID dose, the risk was greater with a higher dose, the adjusted OR increasing from 3.11 (95% CI: 1.95–4.96) for low NSAID doses to 6.79 (95% CI: 4.67–9.89) for medium or high NSAID doses. In the same model, exposure to dual-antiplatelet therapy (ASA ≤ 150 mg + clopidogrel) was related to a higher risk of UGIB, considering both NSAID risk (adjusted OR = 2.11 95% CI: 1.42–

3.16) and NSAID dose (adjusted OR = 2.07; 95% CI: 1.39–3.10).

In both multivariate analyses (model 1 and model 2), patients who fully adhered to PPIs were protected against UGIB, regardless of the NSAID risk, the NSAID dose, exposure to single-antiplatelet therapy, and exposure to dual-antiplatelet therapy (Table 3).

Discussion

As has been indicated in previous research into the effectiveness of gastroprotective drugs [29], our study shows that PPIs are effective in the prevention of drug-induced UGIB. Nonetheless, according to our results, the most important factor in determining the effectiveness of gastroprotective therapy is PPI dose, and, for effective gastroprotection, this dose needs to be relatively high, we considered a cutoff of > 0.80 DDD (full adherence) over the previous month. On the other hand, patients with PPI adherence $\leq 80\%$ (non-full adherence), and those exposed to histamine H2 receptor antagonists or antacids, were not fully protected against UGIB. This finding supports the warning of other authors that PPIs at insufficient doses and histamine H2 receptor antagonists can mask earlier symptoms of gastric damage and consequently lead to a paradoxical increase in severe gastrointestinal injuries [30].

In our study, PPIs, at the aforementioned effective doses (full adherence), reduced the risk of UGIB in all risk situations, including patients exposed to dual-antiplatelet therapy, a preventive therapy that is widely used in patients undergoing percutaneous coronary stenting to prevent thrombosis. Similar results have been found in other research, an observational study [31], and a randomized study [32], although ours emphasizes not only the importance of prescribing PPIs in such risk situations, but also the need for full adherence to treatment for this to be effective.

On the other hand, many studies have raised concerns about the overuse of PPIs, both in the USA [15, 33] and Europe [34], and strategies have even been developed for deprescribing PPIs when there is not an appropriate indication [35]. In our study, although the correctness of PPI prescriptions was not analyzed, the percentage of patients that were receiving effective doses of PPIs (full adherence) was higher in controls than in cases (8.62 vs 4.82%), which is contradictory to the data Table 1 showing a higher exposure to risk factors in cases than in controls in all situations; these data imply that it is precisely the patients at the highest risk of UGIB who had inappropriate gastroprotection.

The main limitation of this study was the sample size: the number of cases and controls was not high enough to achieve

significant results for all of the active principles within the drug groups. In addition, we were not able to assess the risk associated with drug-related UGIB regarding the number of risk factors with a more exhaustive stratification. Another limitation of the study was the large amount of missing data regarding *Helicobacter pylori* infection. Due to organizational difficulties in the hospitals, the percentage of missing data was significantly higher for cases than controls, and therefore, the risk calculated for this variable could be misleading.

Conclusion

In summary, PPIs at effective doses (full adherence), equivalent to > 0.80 DDD, were the only therapy that was effective for the prevention of UGIB induced by NSAIDs, or single- or dual-antiplatelet agent therapy. This gastroprotective therapy reduces the risk of UGIB in all risk situations and it is essential that physicians consider strategies to reduce the risk of non-adherence.

Guarantor of the article C Aguirre and B Ruiz.

Author's contributions A Figueiras, A Carvajal, L Ibañez, A Conforti, and C Aguirre: design of the research study, obtained funding; critical revision of the manuscript for important intellectual content. B Ruiz, A Estany-Gestal, L Rodella, P Ruiz: acquisition of data. B Ruiz, U Aguirre, C Aguirre: statistical analysis. B Ruiz and C Aguirre: drafting of the manuscript. MM de Pancorbo, X Vidal, and LH Martin: critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors approved the final version of the manuscript.

Funding In Spain, this study was funded by the national Health Research Fund (*Fondo de Investigación Sanitaria*) (Ministry of Economy and Competitiveness), grant numbers PI 02/1512, 02/0661/, 02/1364, and 02/1572 and by the Department of Health of the Basque Country, grant numbers 03/11092 and 11/111103; as well as supported in part in Catalonia by the Novartis, Pfizer and Dr. Esteve pharmaceutical companies. In Italy, the study was funded by unrestricted grants from Pfizer Italy and Department of Medicine and Public Health, University of Verona. The funders had no role in the study design, data-collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Compliance with ethical standards

The study protocol was approved by the institutional review boards of all participating hospitals. All patients were provided with information about the study and gave written informed consent.

Conflict of interests The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Klein A, Gralnek IM (2015) Acute, nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Crit Care* 21:154–162

2. Czernichow P, Hochain P, Noursbaum JB, Raymond JM, Rudelli A, Dupas JL, Amouretti M, Gouérou H, Capron MH, Herman H, Colin R (2000) Epidemiology and course of acute upper gastrointestinal haemorrhage in four French geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12:175–181
3. Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES (2013) Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol* 48:439–447
4. Malmi H, Kautiainen H, Virta LJ, Färkkilä N, Koskenpato J, Färkkilä MA (2014) Incidence and complications of peptic ulcer disease requiring hospitalisation have markedly decreased in Finland. *Aliment Pharmacol Ther* 39:496–506
5. Quan S, Frolkis A, Milne K, Molodecky N, Yang H, Dixon E, Ball CG, Myers RP, Ghosh S, Hilsden R, van Zanten S, Kaplan GG (2014) Upper-gastrointestinal bleeding secondary to peptic ulcer disease: incidence and outcomes. *World J Gastroenterol* 20:17568–17577
6. Hermansson M, Ekedahl RJ, Zilling T (2009) Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974–2002. *BMC Gastroenterol* 9:25. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-9-25>
7. Sung JJY (2010) Marshall and Warren lecture 2009: peptic ulcer bleeding: an expedition of 20 years from 1989–2009. *J Gastroenterol Hepatol* 25:229–233
8. Zeitoun JD, Rosa-Hézode I, Chrysostalis A, Nalet B, Bour B, Arpurt JP, Denis J, Nahon S, Pariente A, Hagège H, Groupe des Hémorragies Digestives Hautes de l'ANGH (2012) Epidemiology and adherence to guidelines on the management of bleeding peptic ulcer: a prospective multicenter observational study in 1140 patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 36:227–234
9. Dworzynski K, Pollit V, Kelsey A, Higgins B, Palmer K; Guideline Development Group (2012) Management of acute upper gastrointestinal bleeding: summary of NICE guidance. *BMJ* 344. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3412>
10. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2009) Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 104:728–738
11. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aisa Á, Spanish Society of Rheumatology; Spanish Association of Gastroenterology; Spanish Society of Cardiology et al (2014) Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin* 10:68–84. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.10.004>
12. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furburg CD, American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents et al (2008) ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol* 52:1502–1517
13. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furburg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF, ACCF/ACG/AHA (2010) ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on expert consensus documents. *Circulation* 122:2619–2633
14. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, Bazzoli FE (2017) Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol* 32:1295–1302
15. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC (2012) Overutilization of proton pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Ther Adv Gastroenterol* 5:219–232
16. Vakil N (2012) Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink? *Drugs* 72:437–445
17. Chan FK (2008) Proton-pump inhibitors in peptic ulcer disease. *Lancet* 372:1198–1200
18. Figueiras A, Estany-Gestal A, Aguirre C, Ruiz B, Vidal X, Carvajal A, on behalf of the Empoghen group et al (2016) CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet Genomics* 26:66–73
19. Vidal X, Ibáñez L, Vendrell L, Conforti A, Laporte JR, Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding (2008) Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants: a case-control study. *Drug Saf* 31:159–168
20. TrinityBiotech. *Helicobacter pylori* test. Available at: <https://www.trinitybiotech.com/news-events/news/trinity-biotech-announces-ce-marking-of-uni-gold-h-pylori-antigen-point-of-care-test/>. Accessed 9 July 2018
21. Gisbert JP, Abaira V (2006) Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 101:848–863
22. Definition and general considerations of DDD [on line], last updated 2018–02–07, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. Available at: http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/. Accessed 9 July 2018
23. Goldstein JL, Howard KB, Walton SM, McLaughlin TP, Kruzikas DT (2006) Impact of adherence to concomitant gastroprotective therapy on nonsteroidal-related gastroduodenal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:1337–1345
24. Valkhoff VE, van Soest EM, Mazzaglia G, Molokhia M, Schade R, Trifiro G, Goldstein JL, Hernandez-Diaz S, Kuipers EJ, Sturkenboom MCJM (2012) Adherence to gastroprotection during cyclooxygenase 2 inhibitor treatment and the risk of upper gastrointestinal tract events: a population-based study. *Arthritis Rheum* 64:2792–2802
25. Castellague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F et al (2012) Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 35:1127–1146
26. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R (2004) Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 27:411–420
27. Valkhoff VE, Sturkenboom MC, Kuipers EJ (2012) Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 26:125–140
28. Carvajal A, Ortega S, Del Olmo L, Vidal X, Aguirre C, Ruiz B et al (2011) Selective serotonin reuptake inhibitors and gastrointestinal bleeding: a case-control study. *PLoS One* 6(5):e19819. <https://doi.org/10.1371/journal.pone>
29. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, Barton P, Delaney B, Howden CW et al (2007) Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess* 11:iii-iv,1–164
30. Anonymous (2011) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: add an anti-ulcer drug for patients at high risk only. Always limit the dose and duration of treatment with NSAIDs. *Prescrire Int* 20:216–219
31. Casado Arroyo R, Polo-Tomas M, Roncalés MP, Scheiman J, Lanas A (2012) Lower GI bleeding is more common than upper among

- patients on dual antiplatelet therapy: long-term follow-up of a cohort of patients commonly using PPI co-therapy. *Heart* 98:718–723
32. Vaduganathan M, Bhatt DL, Cryer BL, Liu Y, Hsieh WH, Doros G, COGENT Investigators et al (2016) Proton-pump inhibitors reduce gastrointestinal events regardless of aspirin dose in patients requiring dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 67:1661–1671
 33. Rotman SR, Bishop TF (2013) Proton pump inhibitor use in the U.S. ambulatory setting, 2002–2009. *PLoS One* 8(2):e56060. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056060>
 34. Lanas A (2016) We are using too many PPIs, and we need to stop: a European perspective. *Am J Gastroenterol* 111:1085–1086
 35. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, Rojas-Fernandez C, Walsh K, Welch V, Moayyedi P (2017) Deprescribing proton pump inhibitors: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 63:354–364

ANEXO IV
Comunicaciones a Congresos

Garcia Garcia M, Lertxundi Etxebarria U, Arteché Martínez U, **Aguirre Gomez C**. SGLT2 inhibitors and bladder cancer: analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database (EUDRAVIGILANCE). Abstracts of the XXX Annual Meeting of the Spanish Society of Clinical Pharmacology, 3rd–5th October 2018, Santander, Spain. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2018; 123(supplement 4):40

Volume 123 · Supplement 4 · September 2018



**Abstracts of the XXX Annual Meeting of the
Spanish Society of Clinical Pharmacology,
3rd–5th October 2018, Santander, Spain**

WILEY
Blackwell

BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY

www.bcpt.org

Editor:

Kim Brøsen, Odense, Denmark

Associate Editors:

Jens Lykkesfeldt, Copenhagen, Denmark; Ulf Simonsen, Aarhus, Denmark

Assistant Editors:

Troels Bergmann, Odense, Denmark
Anders A. Jensen, Copenhagen, Denmark
Niels Jessen, Aarhus, Denmark
Anton Pottegård, Odense, Denmark
Pernille Tveden-Nyborg, Copenhagen, Denmark
Petrine Wellendorph, Copenhagen, Denmark

MiniReview Editors:

Jesper Hallas, Odense, Denmark; Lisbeth Ehlert Knudsen, Copenhagen, Denmark; Eeva Moilanen, Tampere, Finland

Editorial Manager:

Henrik Horneberg, Odense, Denmark

Editorial Office:

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, University of Southern Denmark, Clinical Pharmacology and Pharmacy, Winslowparken 19, 2nd floor, DK-5000 Odense C, Denmark. Tel. +45 6550-4237, email: hhorneberg@health.sdu.dk

Board of Directors:

Hans Bräuner-Osborne, Copenhagen, Denmark
Ulrik Gether, Copenhagen, Denmark
Rickard Malmström, Stockholm, Sweden
Jesper Bo Nielsen, Odense, Denmark
Karin Kramer Nielsen, Copenhagen, Denmark
Helle Northeved, Copenhagen, Denmark
Kristin Ólafsdóttir, Reykjavík, Iceland
Mimi Stokke Opdal, Oslo, Norway
Pesonen, Ullamari, Turku, Finland
Thomas Kongstad Petersen, Copenhagen, Denmark

Editorial Advisers:

Brünnner, Nils, Frederiksberg, Denmark
Cascorbi, Ingolf, Kiel, Germany
Chlopicki, Stefan, Krakow, Poland
Christen, Stephan, Berne, Switzerland
de Mey, Jo, Odense, Denmark
de Oliveira, Marcelo G, Campinas, Brazil
Dahl, Marja-Liisa, Stockholm, Sweden
Drago, Filippo, Catania, Italy
Du, Guan Hua, Beijing, P.R. China
Dusinska, Maria, Kjeller, Norway
Eriksson, Tommy, Lund, Sweden
Forsberg, Markus, Kuopio, Finland
Frøkjær, Sven, Copenhagen, Denmark
Garland, Chris, Bath, UK
Holme, Jørn, Oslo, Norway
Huupponen, Risto, Turku, Finland
Jacqz-Aigrain, Evelyne, Paris, France
Javitch, Jonathan A., New York, NY, USA
Karlsson, Mats, Uppsala, Sweden
Korpi, Esa, Helsinki, Finland

Liapi, Charis, Athens, Greece
Levy, Finn Olav, Oslo, Norway
Loft, Steffen, Copenhagen, Denmark
MacDonald, Ewen, Cuopio, Finland
Nicoletti, Ferdinando, Catania, Italy
Niemi, Mikko, Helsinki, Finland
Parnham, Michael J., Zagreb, Croatia
Patrignani, Paula, Chieti, Italy
Rosenkilde, Mette Marie, Copenhagen, Denmark
Schwartz, Thue, Copenhagen, Denmark
Spina, Eduardo, Messina, Italy
Stürmer, Til, Chapel Hill, NC, USA
Tamargo, Juan, Madrid, Spain
Tanus-Santos, Jose Eduardo, Ribeirão Preto, Brazil
Teixeira, Mauro M., Belo Horizonte, Brazil
Thürmann, Petra, Wuppertal, Germany
Tostes, Rita, São Paulo, Brazil
Vähäkangas, Kirsi, Kuopio, Finland
Vanhoutte, Paul M., Hong Kong
Villalón, Carlos M., Mexico D.F., Mexico
Zhang, Yongxiang, Beijing, China

Aims and Scope

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology is an independent journal, publishing original scientific research in all fields of toxicology, basic and clinical pharmacology. This includes experimental animal pharmacology and toxicology and molecular (-genetic), biochemical and cellular pharmacology and toxicology. It also includes all aspects of clinical pharmacology: pharmacokinetics, pharmacodynamics, therapeutic drug monitoring, drug/drug interactions, pharmacogenetics/-genomics, pharmacoepidemiology, pharmacovigilance, pharmacoconomics, randomized controlled clinical trials and rational pharmacotherapy. For all compounds used in the studies, the chemical constitution and composition should be known, also for natural compounds.

Copyright and Copying

Copyright © 2018 Nordic Association for the Publication of BCPT (former Nordic Pharmacological Society). Published by John Wiley & Sons Ltd. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored or transmitted in any form or by any means without the prior permission in writing from the copyright holder. Authorization to copy items for internal and personal use is granted by the copyright holder for libraries and other users registered with their local Reproduction Rights Organisation (RRO), e.g. Copyright Clearance Center (CCC), 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA (www.copyright.com), provided the appropriate fee is paid directly to the RRO. This consent does not extend to other kinds of copying such as copying for general distribution, for advertising and promotional purposes, for creating new collective works or for resale. Special requests should be addressed to: permissions@wiley.com

Disclaimer: The Publisher, Nordic Association for the Publication of BCPT (former Nordic Pharmacological Society) and Editors cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal; the views and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher, Nordic Association for the Publication of BCPT (former Nordic Pharmacological Society) and Editors, neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the Publisher, Nordic Association for the Publication of BCPT (former Nordic Pharmacological Society) and Editors of the products advertised. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* ISSN 1742-7843 (Online) is published by John Wiley & Sons Ltd, 9600 Garsington Road, Oxford OX4 2DQ, UK. Tel: +44 1865 776868; Fax: 44 1865 714591.

cases studied, some pharmacological interaction was potentially increasing the muscular toxicity of statins. Of the total of the interactions found, 8 (72.7%) were cases of rhabdomyolysis and 3 (27.3%) myositis. Drugs involved in these interactions with statins were: macrolides [erythromycin (n = 1), clarithromycin (n = 1)], fusidic acid (n = 1), ciprofloxacin (n = 1), fluconazole (n = 1), cyclosporine (n = 1), colchicine (n = 1), ezetimibe (n = 2) and ticagrelor (n = 2). The mechanisms involved in the interactions were mainly pharmacokinetics and information about them was included in the Summary Product Characteristics of the medicines.

Conclusions: Pharmacologic interactions seem to play an important role in the development and severity of muscular toxicity associated with statins. All of the interactions found were well-known and should be remembered during the prescription of statins, in order to prevent new cases of myopathy.

CP34 | SGLT2 inhibitors and bladder cancer: analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database (EUDRAVIGILANCE)

Montserrat Garcia Garcia¹; Unax Lertxundi Etxebarria²; Unai Arteche Martinez³; Carmelo Aguirre Gomez¹

¹Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco – Hospital Galdakao-Usansolo, Bizkaia, País Vasco, Spain; ²Servicio de Farmacia, Hospital Psiquiátrico Araba, Álava, País Vasco, Spain; ³Centro de Salud Lakua Arriaga, Álava, Spain

Objectives: The association between sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and bladder cancer remains uncertain. This study aimed to evaluate the existence of a possible safety signal of bladder cancer associated with SGLT2 inhibitors.

Methods: We searched for all suspected cases of bladder cancer (“bladder neoplasms malignant” now being the High Level Term, included in MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 21.0) up to 5 June 2018, associated with SGLT2 inhibitors (dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin) in EudraVigilance. To assess the association between bladder cancer cases and each SGLT2 inhibitor we calculated the Reporting Odds Ratios (RORs), a measure of disproportionality similar in concept to the relative risk ratio.

Results: Among 5 653 097 events of all types recorded in EudraVigilance, we found 9711 (0.17%) cases of bladder cancer. 90 of those cases were related to SGLT2 inhibitors. The mean age of patients was 65.7 ± 9.6 years (range 49-85 years; 33, age not specified); 82.2% male (4.4%, sex not specified). 52 cases were identified for dapagliflozin, 24

for canagliflozin and 15 for empagliflozin (a patient took canagliflozin and empagliflozin). The latency period was mentioned only in 30 cases, with a median until bladder cancer appearance of 320 days.

The ROR for pooled SGLT2 inhibitors was 3.65 (95% CI 2.96-4.49). The 3 SGLT2 inhibitors drugs fulfilled the safety signal criteria. The association was strongest with dapagliflozin (ROR 5.84, 95% CI 4.44-7.68) than with the rest of SGLT2 inhibitors: canagliflozin (ROR 2.48, 95% CI 1.66-3.71) and empagliflozin (ROR 2.39, 95% CI 1.44-3.97). Nevertheless, it is important to recall that this disproportionality should only be considered exploratory in the context of signal detection, as it does not allow quantification of the true risk.

Conclusions: Data from EudraVigilance confirm this safety signal. Thus, physicians who prescribe SGLT2 drugs should monitor their patients, and inform about the risk of this serious adverse reaction.

CP35 | Safety of treatment with biologic agents in a general hospital: preliminary data

Cecilia Magdalena Egoavil Rojas; Susana Almenara de Riquer; Carlos Salazar Garcia; Ana Carolina Londoño Ramirez; Pedro Zapater Hernandez

Hospital General Universitario Alicante, Spain

Objectives: The aim this study was to detect any unanticipated adverse drug reactions (ADR), especially severe reactions; characterize the frequency and occurrence of ADR in clinical settings; and identify factors that may affect the safety and effectiveness of biologics agents in a tertiary Hospital.

Methods: This was an observational study to assess the safety of therapies with biologic agents used in Alicante General Hospital. Patients who start or change biologic treatment from 01 January-28 February 2017 were included and followed up for 41 week. All treatments were approved by the biologic committee. Investigator completed a case report form for each patient from medical record describing clinical findings observed. ADR defined as all adverse events (AE) for which the causal relationships determined by Naranjo & Karch-Lasagna (KL) score were possible/probable. ADR were described according to system organ classification.

Results: A total of 91 patients were enrolled with a mean age of 46(SD 16.13) range [2-79]; 49% were female and the most frequent diagnoses were Psoriasis (18.6%) and Crohn's disease (13%). 61% of patients had illness > 5 years, 47% had received prior treatment with biologics drugs and 43% used concomitant drugs. Adalimumab