



FarmaNews n.3

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

MAGGIO-GIUGNO 2022

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

Selezione per lo specialista

- **OICALIVA®▼** (acido obeticolico): nuova controindicazione nel trattamento della colangite biliare primitiva (PBC) in pazienti con cirrosi epatica scompensata o con storia clinica di scompenso epatico.

(Pagina 1)

- **DEFITELIO** (defibrotide): Non utilizzare per la profilassi della malattia veno-occlusiva (VOD) dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE).

(Pagina 2)

- **DEXMEDETOMIDINA**: Aumento del rischio di mortalità nei pazienti in Unità di Terapia Intensiva (UTI) con età ≤65 anni.

(Pagina 3)

- **PLASMAGRADE®** (plasma umano congelato): potenziale rischio di alloimmunizzazione dovuto alla presenza di anticorpi irregolari antieritrocitari Anti-D nel lotto n. CL02721A

(Pagina 4)



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

► Associazione tra vaccini Sars-Cov2 e tinnito: revisione

Zoahib Yousaf e coll., Annals of Medicine and Surgery 75 (2022) 103293

<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103293>

A cura di Ilenia De Carlo

(pag 8)

09.06.2022_OCALIVA®▼ (acido obeticolico): nuova controindicazione nel trattamento della colangite biliare primitiva (PBC) in pazienti con cirrosi epatica scompensata o con storia clinica di scompenso epatico.

L'acido obeticolico è un agonista per il recettore X farnesoide (FXR) e un acido biliare modificato, autorizzato con il nome commerciale di Ocaliva. Nel dicembre 2016 ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per il trattamento della colangite biliare primitiva (PBC) (nota anche come cirrosi biliare primitiva), in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti con risposta inadeguata all'UDCA o come monoterapia negli adulti che non tollerano l'UDCA.

Il comitato indipendente per il monitoraggio dei dati delle sperimentazioni ha valutato i risultati dell'analisi degli studi (747-401 e 747-302) mirati a confermare efficacia e sicurezza nei pazienti con PBC con cirrosi scompensata (compromissione epatica da moderata a grave); inoltre sono stati considerati i dati di sicurezza disponibili, emersi dai casi post-marketing, per le quali esiste una possibilità di una associazione causale tra i pazienti con PBC con cirrosi, cioè casi di malattie epatobiliari, inclusa insufficienza epatica e cirrosi epatica ed il trattamento con acido obeticolico. Ne è emerso che l'uso dell'Ocaliva in questi pazienti è controindicato, con conseguente aggiornamento dell'RCP e del Foglio illustrativo.

I pazienti, quindi, devono essere sottoposti al monitoraggio abituale per la progressione della PBC e il trattamento con acido obeticolico deve essere interrotto in via definitiva nei pazienti con evidenza, di laboratorio o clinica, di scompenso epatico, inclusa la progressione alla Classe B o C di Child-Pugh.

Se il paziente ha avuto un episodio di scompenso precedente all'inizio del trattamento, il trattamento con acido obeticolico non deve essere iniziato.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.06.09_NII_Ocaliva_IT.pdf

13.06.2022_DEFITELIO (defibrotide): Non utilizzare per la profilassi della malattia veno-occlusiva (VOD) dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE).

Defibrotide è una miscela di oligonucleotidi con dimostrata azione antitrombotica, fibrinolitica, antiadesiva e antinfiammatoria. Con il nome commerciale di Defitelio, è stata approvata in circostanze eccezionali nel 2013 per il trattamento della malattia veno-occlusiva (VOD) epatica severa nota anche come sindrome da ostruzione dei sinusoidi (SOS) nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). Defitelio è indicato negli adulti, negli adolescenti, nei bambini e nei lattanti oltre 1 mese di età.

Lo studio di profilassi 15-007, che confrontava defibrotide più la migliore cura di supporto (BSC - Best supportive care) con la sola BSC, come profilassi della malattia veno-occlusiva dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche, è stato interrotto per inutilità. L'endpoint primario di sopravvivenza in assenza di VOD entro il giorno +30 dopo TCSE non è stato soddisfatto e non sono state riscontrate differenze quando defibrotide più BSC è stato confrontato con solo BSC.

Defitelio, quindi, non deve essere utilizzato come profilassi per la malattia veno-occlusiva, in quanto aumenta il rischio di emorragie e deve essere sospeso o interrotto se si verificano emorragie significative.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.06.13_NII_Defitelio_IT.pdf

16.06.2022_DEXMEDETOMIDINA: Aumento del rischio di mortalità nei pazienti in Unità di Terapia Intensiva (UTI) con età ≤65 anni.

La Dexmedetomidina è usata per la sedazione di pazienti adulti, nell'Unità di Terapia Intensiva (Intensive Care Unit, ICU), che necessitano di un livello di sedazione non più profondo del risveglio in risposta alla stimolazione verbale (corrispondente al valore da 0 a - 3 della Scala Richmond Sedazione-Agitazione (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS); e per la sedazione di pazienti adulti non intubati prima e/o durante procedure diagnostiche o chirurgiche che richiedono sedazione, cioè sedazione procedurale/cosciente.

Mediante lo studio SPICE III, uno studio clinico randomizzato, si è confrontato l'effetto della sedazione con dexmedetomidina rispetto alla sedazione standard sulla mortalità per tutte le cause in 3904 pazienti adulti in condizioni critiche, ricoverati in unità di terapia intensiva (UTI) e che necessitavano di ventilazione meccanica. Complessivamente, lo studio, non ha mostrato differenze nella mortalità a 90 giorni, ma nelle analisi successive è stata identificata un'eterogeneità dell'effetto del trattamento della dexmedetomidina, osservando un aumento del rischio di mortalità a 90 giorni nei pazienti con età ≤ 65 anni. Sebbene il meccanismo non sia ancora chiaro, l'eterogeneità, più evidente, si è riscontrata nei pazienti ricoverati per ragioni diverse dall'assistenza post-operatoria e aumentata con l'aumento dei punteggi APACHE II e con la diminuzione dell'età.

Questi risultati devono essere valutati nel considerare il beneficio clinico atteso della dexmedetomidina rispetto ai sedativi alternativi nei pazienti più giovani.

Inoltre le informazioni sui prodotti contenenti dexmedetomidina saranno aggiornate con un'avvertenza che descriverà l'evidenza e i fattori di rischio dovuti all'aumento del rischio di mortalità nei pazienti in UTI con età ≤65 anni.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.06.16_NII_Dexmedetomidina_IT.pdf

27.06.2022_PLASMAGRADE® (plasma umano congelato): potenziale rischio di alloimmunizzazione dovuto alla presenza di anticorpi irregolari antieritrocitari Anti-D nel lotto n. CL02721A.

Plasmagrade, come il plasma fresco congelato (PFC), viene utilizzato in caso di: deficit combinati di fattori della coagulazione come coagulopatie da consumo, ad esempio coagulazione intravascolare disseminata (CID), o coagulopatia dovuta a grave insufficienza epatica o trasfusioni massive; terapia sostitutiva nel deficit di fattori della coagulazione, in situazioni di emergenza quando non sia disponibile il concentrato di uno specifico fattore della coagulazione, come ad esempio il fattore V o il fattore XI, o quando non è possibile una diagnosi di laboratorio specifica; risoluzione dell'attività fibrinolitica e rapida risoluzione dell'effetto degli anticoagulanti orali (tipo cumarina o indanedione) quando l'azione della vitamina K è insufficiente per riduzione della funzionalità epatica o in situazioni di emergenza; porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT), in genere in associazione a plasmaferesi ed infine in procedure di plasmaferesi intensive, Plasmagrade deve essere utilizzato esclusivamente per correggere anomalie coagulative durante le emorragie gravi.

A seguito della ricezione, in data 27/04/2022, di una notifica PDI (Post Donation Information) concernente la positività di alcune donazioni al test degli Anticorpi Eritrocitari Irregolari Anti-D, pervenuta dal Centro Trasfusionale dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma, Kedrion ha deciso di procedere al richiamo volontario del lotto di Plasmagrade CL02721A. Dalle verifiche condotte, è emerso che una delle donazioni è confluita nel lotto CL02721A, per questo Kedrion ha informato l'Agenzia del Farmaco (AIFA) della decisione di procedere al richiamo volontario del lotto. Visto che tutte le unità ricevute sono risultate essere state già somministrate ai pazienti, non è stato possibile effettuare il ritiro.

L'incompatibilità tra gli anticorpi presenti nel Plasmagrade e gli antigeni eritrocitari del ricevente può provocare Reazioni Emolitiche Trasfusionali Immediate (AHTR), che si verificano durante la somministrazione o entro le 24 ore, oppure reazioni ritardate (DHTR). Segni e sintomi di AHTR possono essere lievi con brividi, febbre, dolore addominale o al fianco, oppure gravi, con ipotensione, dispnea, emoglobinuria, coagulopatia intravascolare disseminata, insufficienza renale acuta e shock. Le reazioni ritardate (DHTR) si osservano da giorni a settimane dopo la trasfusione, ma nella maggior parte dei casi si osservano sintomi lievi come debolezza, ittero (con o senza febbre) o esacerbazione delle condizioni cliniche sottostanti.

Ad oggi non essendo state segnalate reazioni avverse associabili al lotto di Plasmagrade, si presume che non si siano verificate reazioni acute (AHTR). L'immunoglobulina umana anti-D ha un'emivita di circa 3-4 settimane che può variare da soggetto a soggetto e che dovrebbe scomparire dal sistema circolatorio entro 3-6 mesi. Dato che il titolo dell'attività degli anticorpi Anti-D nel lotto di Plasmagrade è risultato molto basso (0.0181 IU/ml), si ritiene poco probabile la manifestazione di effetti a lungo termine (DHTR).

Invece non è possibile escludere a priori un potenziale rischio di alloimmunizzazione per le donne RhD-negative esposte ai globuli rossi RhD-positivi in quanto potenzialmente soggette a sviluppare anticorpi anti-D durante la gravidanza con ipotetico sviluppo della malattia emolitica del feto e del neonato (HDFN).

A titolo precauzionale, devono essere monitorati i titoli anticorpali di Anti-D delle donne di gruppo sanguigno Rh negativo alle quali è stato somministrato il lotto n. CL02721A e che potrebbero iniziare una gravidanza. Inoltre si evidenzia che un efficace elemento di prevenzione nei confronti della malattia emolitica del feto e del neonato (HDFN) si ottiene somministrando Ig Anti-D alle donne Rh negative in gravidanza, come profilassi pre-parto e durante la fase post-partum.

[Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.](#)

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.06.27_NII_Plasmagrade_IT.pdf




SELEZIONE DALLA LETTERATURA

SARS-CoV-2 vaccine-associated-tinnitus: A review

Annals of Medicine and Surgery

Volume 75, March 2022, 103293


A cura di Ilenia De Carlo



Nella revisione qui proposta^{a)} è stata indagata qualsiasi manifestazione otologica successiva alla somministrazione dei vaccini anti-Covid allo scopo di valutare il potenziale meccanismo fisiopatologico, l'approccio clinico e trattamento.

Il tinnito è descritto come intermittente e continuo, unilaterale o bilaterale, pulsatile o non-pulsatile, acuto o cronico, soggettivo o oggettivo. Ci sono diverse classificazioni che categorizzano il tinnito in numerosi tipi ognuno dei quali può essere associato con multiple potenziali eziologie tra cui otiti esterne, occlusione da cerume, otosclerosi, otite media, colesteatoma, schwannoma vestibolare, malattia di Meniere, colite, neurite, farmaci ototossici. Le caratteristiche dell'acufene possono variare in base all'eziologia. Anche condizioni non otologiche possono contribuire all'insorgenza dell'acufene come, ad esempio, le anomalie vascolari, il mioclono e il carcinoma nasofaringeo. Nonostante siano stati riportati diversi casi di tinnito dopo vaccinazione anti-Covid-19, la causa patofisiologica non è ancora stata individuata chiaramente.

Sulla base dei meccanismi molecolari di altri disturbi indotti dai vaccini anti-Covid e il fenomeno del mimetismo molecolare, è possibile una cross-reattività tra anticorpi anti-Spike e antigeni otologici. La somiglianza tra l'eptapeptide della glicoproteina Spike del coronavirus e numerose proteine umane supporta ulteriormente il mimetismo molecolare come potenziale meccanismo di alcuni disordini indotti dai vaccini anti-Covid. Diverse condizioni autoimmuni, inclusa la trombocitopenia trombotica indotta da vaccino (VITT) e la sindrome di Guillain-Barrè (GBS), sono state riportate dopo vaccinazione contro il coronavirus. Gli anticorpi anti-spike possono potenzialmente reagire con antigeni ovunque lungo la via uditiva e avviare una reazione infiammatoria che coinvolge la membrana timpanica, la catena ossiculare, la coclea, i vasi cocleari, l'organo di Corti, ecc.




Pertanto, la comprensione del fenomeno della reattività crociata e del mimetismo molecolare può essere utile nel postulare un potenziale trattamento non solo per l'acufene, ma anche per i rari eventi della vaccinazione associati alla perdita dell'udito e altre manifestazioni otologiche.

Inoltre, le indagini sierologiche possono svolgere un ruolo nella comprensione del meccanismo sottostante. Reperti specifici, come l'aumento del fattore 4 antipiastrinico, sono stati riportati nei casi di VITT post vaccinazione.

Gli anticorpi possono formare complessi con uno o più antigeni portando ad una reazione di ipersensibilità di tipo III. Il deposito di immunocomplessi circolanti e anticorpi vestibolo-cocleari può svolgere un ruolo nell'autoimmunità dell'orecchio interno. I case report riportati in letteratura sono tutti relativi a soggetti con malattie autoimmuni con adeguato controllo, pertanto la ricerca futura dovrebbe studiare l'incidenza dell'acufene post-vaccinazione in queste popolazioni.

Inoltre, diversi potenziali geni, tra cui il fattore trofico di derivazione delle cellule gliali (GDNF), il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), i geni della via di riciclo del potassio, il recettore 5-idrossitriptamina 7 (HTR7), la subunità regolatoria 3 del canale del K voltaggio-dip. della sottofamiglia E (KCNE3) e pochi altri sono stati studiati per comprendere il meccanismo sottostante. Tuttavia, le prove sono ancora insufficienti per trarre conclusioni. Pertanto, la predisposizione genetica e le vie immunologiche possono svolgere un ruolo nell'acufene post-vaccinazione.




I dati di letteratura suggeriscono una relazione tra glaucoma e tinnito, con un incremento del rischio di tinnito nei soggetti con glaucoma del 19% rispetto a quelli senza glaucoma. Il meccanismo che lega questi disordini è ambiguo, ma per entrambi potrebbe giocare un ruolo significativo la disregolazione vascolare.

Un potenziale meccanismo è l'inibizione della produzione di ossido nitrico (NO) il quale è un regolatore della pressione intraoculare, collegando così i difetti nella via dell'ossido nitrico guanilato ciclasi (NO-GC) con il glaucoma. Inoltre, nei pazienti con acufene sono stati riportati livelli ridotti di NO nella vena giugulare, con conseguente riduzione dell'afflusso di sangue alle orecchie e due dei casi segnalati avevano un glaucoma preesistente. Pertanto, dovrebbe essere studiata qualsiasi potenziale associazione tra vaccini e disregolazione dell'NO.

Alcuni vaccini contro il COVID-19 sono stati associati a trombocitopenia trombotica. Lo sviluppo di trombi può ridurre l'afflusso di sangue all'orecchio e aumentare la probabilità di sviluppare l'acufene. La letteratura esistente manca di articoli che indaghino sulle associazioni tra vaccini e livelli di NO. Pertanto, dovrebbe essere studiata l'associazione dei vaccini con il deficit di NO in pazienti geneticamente suscettibili. Infine, deve essere valutata anche l'associazione tra vaccini e altre disregolazioni vascolari, in quanto tali anomalie possono interrompere il flusso sanguigno laminare e causare acufeni pulsatili.


Diversi farmaci e sostanze chimiche sono stati riconosciuti come ototossici. Il meccanismo alla base dell'ototossicità non è stato ancora completamente compreso, ma potrebbe coinvolgere alterazioni chimiche ed elettrofisiologiche nelle strutture dell'orecchio interno e nell'ottavo nervo cranico.



Alcuni agenti, inclusi i diuretici dell'ansa, provocano tali sintomi inibendo la produzione di endolinfa dalla stria vascolare, mentre farmaci come gli aminoglicosidi e il cisplatino sono direttamente tossici per le cellule ciliate dell'organo del Corti. Invece i Fans inducono ototossicità attraverso la riduzione del flusso ematico cocleare e alterazioni funzionali delle cellule sensoriali. Pertanto, la possibilità che uno o più componenti del vaccino esercitino effetti ototossici non può essere esclusa e richiede attenzione.

Inoltre, la letteratura attuale propone anche alcuni fattori di rischio associati all'ototossicità indotta da farmaci. Ad esempio, l'età, l'ipoalbuminemia e l'uremia aumentano significativamente il rischio di sviluppare ototossicità indotta da FANS. Allo stesso modo, l'ototossicità correlata all'eritromicina è più comunemente associata all'insufficienza epatica e renale, all'aumento dell'età e al sesso femminile. Pertanto, anche le predisposizioni genetiche e le condizioni associate possono svolgere un ruolo significativo nel determinare lo sviluppo dell'acufene indotto dal vaccino. La maggior parte dei casi segnalati fino ad ora erano transitori, il che potrebbe essere riconducibile alla somministrazione passata di agenti incriminati come si è visto nei casi di ototossicità associata a eritromicina, aminoglicosidi, vancomicina e FANS, che si è risolta con l'interruzione anticipata dell'agente d'innescio.

Per quanto concerne i possibili trattamenti, nella revisione si fa riferimento a due paper sulla base dei cui risultati sembra essere raccomandabile l'uso immediato di cortisonici nel tinnito di rapida insorgenza. Il razionale risiederebbe proprio nel meccanismo d'azione: a seguito dell'ingresso nella cellula, i cortisonici formano un complesso con i recettori citoplasmatici; il complesso una volta incorporato nel DNA modifica la trascrizione inducendo o inibendo la sintesi di proteine.

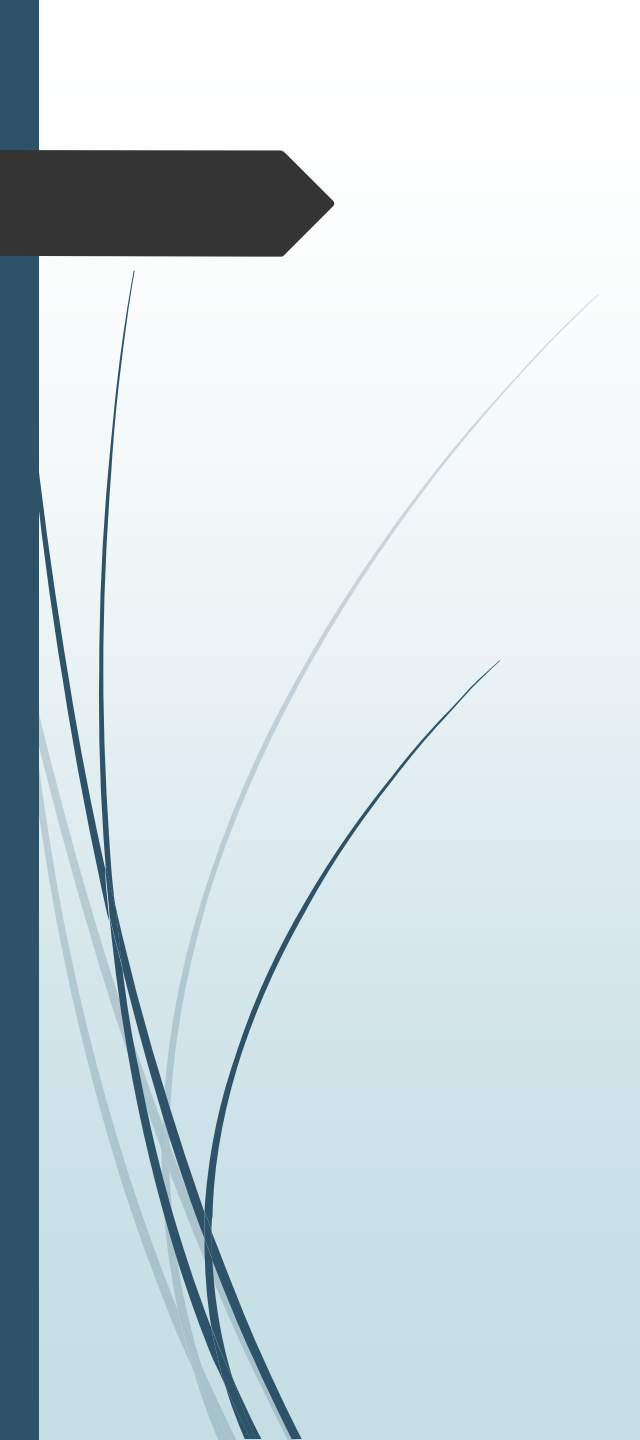


In ogni caso occorre notare che la terapia steroidea, sebbene abbia portato vantaggi in due casi su 4, necessita di essere testata su popolazioni più numerose, così come vi è la necessità di studiare altri tipi di trattamento, farmacologici e non. D'altro canto bisogna prestare anche attenzione alla natura transitoria dell'evento, infatti, in un caso si è ottenuta guarigione senza ricorso ad alcuna terapia.

Un recente case report^{b)} relativo ad una giovane donna con precedente storia di acufene trattato efficacemente con ceftriaxone, Chen e coll. riportano che successivamente alla II dose di vaccino anti-covid Pfizer si verifica un peggioramento della sintomatologia con l'indice THI (tinnitus handicap index) che passa da 12 a 96. La signora viene sottoposta a trattamento steroideo (1 dose da 10 mg di desametasone ev seguito da prednisolone 5 mg tid per 3 gg) con solo lieve miglioramento (THI scende a 88).

Si procede, quindi, all'applicazione di un protocollo basato su 3 sessioni di stimolazione magnetica transcraniale (10Hz rTMS 3000 pulsazioni, 1 sessione al giorno dal 16 febbraio). Il THI risulta notevolmente migliorato già il 22 febbraio con un valore pari a 66 e il 9 marzo risulta ridotto a 6 con evidenza all'esame audiometrico tonale di un miglioramento bilaterale della soglia uditiva di 11,2K a 16K, soprattutto nell'orecchio destro.

Questo è il primo case report che affronta i potenziali benefici della rTMS sulla cocleopatia associata a vaccino COVID-19. In questo caso, le modifiche di PTA e THI hanno rivelato una chiara associazione temporale con la somministrazione del vaccino COVID-19. In una precedente meta-analisi di rete, l'rTMS è risultata essere utile per trattare l'acufene di origine non specifica.



In un precedente studio su modello animale è stato osservato che l'applicazione di rTMS potrebbe contribuire all'effetto antinfiammatorio nelle regioni cerebrali bersaglio e remote. Sebbene il meccanismo con cui il vaccino anti- COVID-19 si associ all'acufene non è stato ben stabilito, l'infiammazione immuno-mediata potrebbe svolgere un ruolo importante in questa situazione supportando i risultati di una risposta significativa dell'acufene a rTMS.




Bibliografia

- a) Annals of Medicine and Surgery 75 (2022) 103293; <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103293>
- b) QJM: An International Journal of Medicine, 2022, Vol. 00, No. 0; <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcac124>

Gli articoli in full possono essere richiesti scrivendo a crfv@asleramo.it



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Farmacista	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	ilaria.dicesare@aslteramo.it
Farmacista	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	sabrina.capodifoglio@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
	CRFV		crfv@aslteramo.it