

Dasatinib risco de reativação de citomegalovirus



Leitura Rápida

Os doentes com formas de leucemia sob tratamento com o agente quimioterapêutico dasatinib (Sprycel®) encontram-se em risco aumentado de complicações decorrentes da reativação de infeção latente por citomegalovirus.

O dasatinib é um inibidor da tirosinacinaze indicado para o tratamento de doentes adultos com:

- leucemia mielogénica crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia (Ph+) em fase crónica recentemente diagnosticada;
- LMC em fase crónica, acelerada ou blástica, com resistência ou intolerância à terapêutica prévia, incluindo o mesilato de imatinib;
- leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ e LMC em crise blástica linfóide com resistência ou intolerância à terapêutica prévia.

O citomegalovirus (CMV) é um membro da família dos herpesviridae que frequentemente afeta doentes imunodeprimidos, não tanto por infeção ativa, mas por reativação de infeção latente. A gravidade da infeção que, comumente em contexto de imunossupressão, afeta a retina e o sistema nervoso central, relaciona-se com a carga viral. Constitui uma causa importante de morbilidade e morte em doentes imunocomprometidos, incluindo transplantados, hemodialisados, doentes oncológicos, doentes sob terapêutica imunossupressora e com infeção pelo VIH.

Em outubro de 2017, durante as atividades de rotina de farmacovigilância, a Agência Europeia do Medicamento (EMA), detetou diversos artigos de literatura¹⁻⁹ que apoiavam uma plausibilidade biológica de reativação do citomegalovirus associada à utilização de dasatinib.

Na sequência da avaliação efetuada pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) dos casos do EudraVigilance (base de dados europeia de notificações de reações adversas a medicamentos) e da literatura científica, bem como da informação complementar fornecida pelo titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), os textos informativos de **Sprycel®** (dasatinib) irão ser alterados, nomeadamente no item Infeções e infestações do quadro-resumo de reações adversas da **secção 4.8. (Efeitos indesejáveis)** do Resumo das Características do Medicamento (RCM):

Frequentes: pneumonia (incluindo bacteriana, viral e fúngica), infeção/inflamação do trato respiratório superior, infeção pelo vírus do herpes (incluindo citomegalovírus-CMV), enterocolite, sépsis (incluindo casos pouco frequentes fatais).

Márcia Silva

Referências

- ¹ *Dasatinib followed by second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapse of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after the first transplantation.* Ishida Y et al. *J Hematol.* 2010 Oct;92(3):542-6.
- ² *Expansion of highly differentiated CD8+ T-cells or NK-cells in patients treated with dasatinib is associated with cytomegalovirus reactivation.* Kreutzman A et al. *Leukemia.* 2011 Oct;25(10):1587-97.
- ³ *Rapid and sustained increase of large granular lymphocytes and rare cytomegalovirus reactivation during dasatinib treatment in chronic myelogenous leukemia patients.* Tanaka H et al. *Int J Hematol.* 2012 Sep;96(3):308-19.
- ⁴ *Dasatinib medication causing profound immunosuppression in a patient after haploidentical SCT: functional assays from whole blood as diagnostic clues.* Wölfel M et al. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Jun;48(6):875-7.
- ⁵ *Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients receiving dasatinib treatment.* Chang H et al. *J Infect Dis.* 2014 Aug;25:165-7.
- ⁶ *Dasatinib-induced CMV hepatitis in an immunocompetent patient: a rare complication of a common drug.* Davalos F et al. *Transl Oncol.* 2016 Jun;9(3):248-50.
- ⁷ *Lymphocytosis after treatment with dasatinib in chronic myeloid leukemia: Effects on response and toxicity.* Schiffer CA. *Cancer.* 2016 May 1;122(9):1398-407.
- ⁸ *Principal component analysis uncovers cytomegalovirus-associated NK cell activation in Ph+ leukemia patients treated with dasatinib.* Ishiyama K et al. *Leukemia.* 2017 Jan;31(1):203-212.
- ⁹ *Dasatinib use and risk of cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic-cell transplantation.* Prestes DP et al. *Clin Infect Dis.* 2017 Aug 1;65(3):510-513.

FICHA TÉCNICA

Diretora: Fátima Canedo

Editor (Coordenador): Rui Pombal

Corpo Redatorial: Ana Severiano, Ana Sofia Martins, António Leandro Ponte, Cristina Mousinho, Elsa de Fátima Costa, Fátima Bragança, Fátima Hergy, Leonor Nogueira Guerra, Magda Pedro, Márcia Silva, Miguel Antunes, Sílvia Duarte, Vanda Araújo

Colaboração na Edição: Inocência Pinto

Conselho Consultivo: Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Parque de Saúde de Lisboa, Av. do Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa

Telefone: +351 217 987 100

Correio eletrónico: infarmed@infarmed.pt

Paginação: Letras & Sinais, Comunicação e Imagem, Lda.
ISSN: 0873-7118

Alertas e Novidades nas páginas do Infarmed

LinkedIn

Twitter

Facebook

Para novidades e publicações,
bastam trinta segundos do seu tempo:
registre-se aqui!

Utilização de um *webservice* para ligação de registos clínicos eletrónicos às bases de dados de farmacovigilância



Leitura Rápida

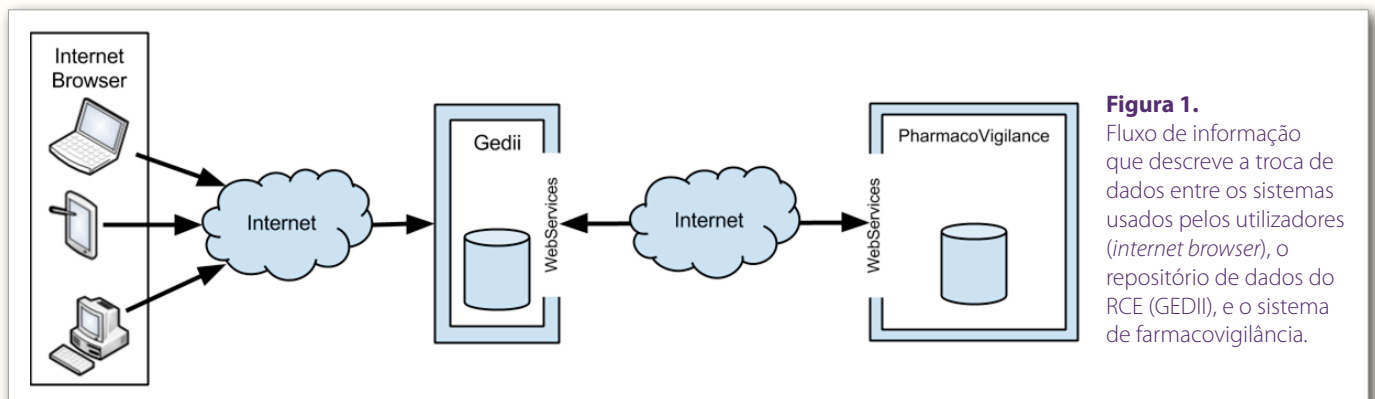
A utilização de Sistemas de Informação para extração de reações adversas a medicamentos para bases de dados de farmacovigilância pode contribuir significativamente para a simplificação e promoção da notificação de RAM.

A notificação espontânea de reações adversas a medicamentos (RAM) é um método eficiente de avaliação da segurança daqueles. No entanto, o conhecido problema da subnotificação prejudica grandemente a sua efetividade.^{1,2}

É também sabido que uma das principais razões apontadas pelos profissionais de saúde para não notificarem as suas suspeitas de RAM está relacionada com o aumento do seu volume de trabalho.^{3,4} Assim, de forma a reduzir o esforço associado à notificação de RAM, alguns sistemas de informação têm sido utilizados e testados, tais como *software* para deteção automática de RAM, ferramentas de análise de bases de dados clínicas ou *websites* que ativamente informam os profissionais de saúde acerca de reações adversas a medicamentos.⁵ Os sistemas de informação também podem ser utilizados para facilitar e promover a notificação de RAM, como acontece com a criação de formulários de notificação *online* ou com **ferramentas para extração de informação de reações adversas dos registos clínicos eletrónicos (RCE)**^{6,7}.

Existe em Portugal um projeto multicêntrico de investigação na área da gastroenterologia (**Grupo de estudo da doença inflamatória intestinal – GEDII**)⁸, cujos membros (médicos gastroenterologistas) utilizam o mesmo registo clínico eletrónico para recolha de informação sobre o doente. Sendo este tipo de doentes normalmente tratados com medicamentos inovadores e “agressivos” (ex.: agentes imunomoduladores), o RCE deste grupo possui uma secção para registo da medicação em curso e de eventuais RAM. Tendo em consideração que os membros deste grupo já preenchem habitualmente esta secção, foi considerado vantajoso criar uma funcionalidade que permitisse enviar essa informação para o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF). Com essa finalidade, foi desenvolvido e implementado um canal de comunicação informático (chamado *webservice*) pela **Unidade de Farmacovigilância do Porto** em colaboração com o **Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde (MEDCIDS)**.

Antes de efetuar o envio da informação, este serviço pseudo-anonimiza os dados do doente (transformando o seu nome em iniciais), de acordo com as normas de proteção de dados a que o SNF está obrigado. A figura 1 representa o fluxo de informação desde o RCE até ao SNF:



Para utilizar este serviço, existe um botão que pergunta ao médico se permite o envio da informação para a base de dados de farmacovigilância. Se o médico não permitir este envio, a informação fica apenas armazenada no seu registo clínico do GEDII.

Este *webservice* foi implementado em abril de 2013, em 15 hospitais, num total de 39 utilizadores.⁸ De abril de 2013 a fevereiro de 2015, os médicos pertencentes ao GEDII notificaram 167 suspeitas de RAM através do mesmo, o que correspondeu a **10% do total de notificações de RAM** recebidas no mesmo período. Das 167 RAM notificadas, 118 (71%) eram graves (de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde)⁹.

Considerando os médicos da região Norte de Portugal, foram notificadas 9 RAM durante os 23 meses anteriores à implementação do *webservice* e 121 RAM durante os 23 meses posteriores, o que significa um aumento de 1244%.

Estes resultados sugerem que os médicos notificariam mais suspeitas de RAM se tal não acarretasse um esforço adicional às suas tarefas habituais. Os Sistemas de Informação facilitariam muito esta atividade e mereceriam ser amplamente explorados nesse sentido.

Considerando a mais-valia deste sistema, está a ser implementada pelo **Infarmed, I.P** uma estratégia análoga, de forma a possibilitar a **ligação de outros Sistemas de Informação** utilizados por profissionais de saúde **ao novo Portal RAM**.

O Sistema Nacional de Farmacovigilância está disponível para agilizar a utilização deste *webservice* por outros sistemas de informação clínicos usados em Portugal.

Inês Ribeiro Vaz (UFP), Ricardo Cruz Correia (MEDCIDS)

Referências

- ¹ Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385-96.
- ² McGettigan P et al. Reporting of adverse drug reactions by hospital doctors and the response to intervention. *Br J Clin Pharmacol.* 1997 Jul;44(1):98-100.
- ³ Lee SB et al. Electronic adverse-drug-reaction-reporting program. *Am J Health Syst Pharm.* 2004 Jun 15;61(12):1230, 1232-3.
- ⁴ Hinrichsen VL et al. Using electronic medical records to enhance detection and reporting of vaccine adverse events. *J Am Med Inform Assoc.* 2007 Nov-Dec; 14(6): 731-735.
- ⁵ Molokhia M et al. Improving reporting of adverse drug reactions: Systematic review. *Clin Epidemiol.* 2009;1:75-92.
- ⁶ Ribeiro-Vaz I et al. Promoting spontaneous adverse drug reaction reporting in hospitals using a hyperlink to the online reporting form: an ecological study in Portugal. *Drug Saf.* 2012;35(5):387-94.
- ⁷ Ortega A et al. Efficacy of an adverse drug reaction electronic reporting system integrated into a hospital information system. *Ann Pharmacother.* 2008;42(10):1491-6.
- ⁸ Study Group of Inflammatory Bowel Disease. Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal (GEDII) 2014 [cited 2014]. Available from: www.gedii.pt.
- ⁹ World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre Uppsala WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring [17 July 2015]. Available from: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/global-pharmacovigilance/glossary/>

RAM na Literatura

Estudo inovador identifica e categoriza associações de fatores de risco para acontecimentos adversos a medicamentos



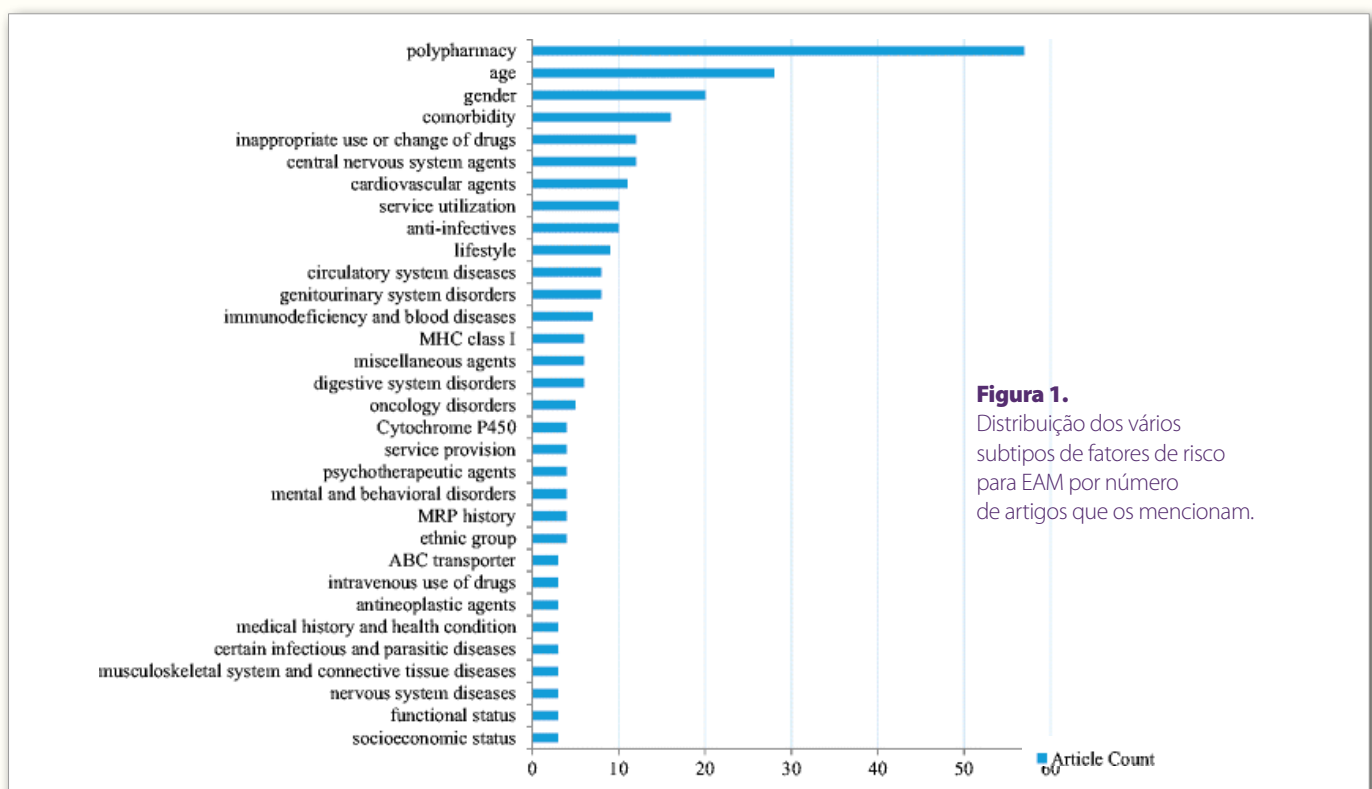
Zhou *et al* propuseram-se rever a literatura científica sobre os fatores de risco mais frequentemente estudados em associação com a ocorrência de **acontecimentos adversos a medicamentos (AAM)**. O conceito de AAM é bastante amplo e compreende todos os acontecimentos nefastos relacionados com a utilização de um medicamento, nos quais se incluem as reações adversas a medicamentos (RAM).

A revisão bibliográfica extensiva culminou na análise detalhada de mais de cem artigos nos quais tinha sido estudado pelo menos um fator de risco para AAM. As autoras passaram depois a fazer a agregação dos fatores de risco identificados. Embora já houvesse estudos prévios em que também se tinha procedido a uma agregação e análise de fatores de risco, estas análises tinham sido restritas ao universo das reações adversas a medicamentos e tinham excluído fatores de risco importantes como os relacionados com a prestação de cuidados de saúde. Assim, nesta sua análise, Zhou *et al* agruparam os AAM em 5 categorias, as quais foram posteriormente divididas em subtipos (Quadro 1). No total, foram identificados 211 fatores de risco para EAM, merecendo destaque os de natureza genética que nos últimos anos têm sido objeto de interesse crescente.

Fatores de risco relacionados com o doente	Idade; Género; Peso; Etnia; História prévia de AAM; Estatuto socioeconómico; Estilo de Vida; Estado funcional; Adesão ao tratamento.
Fatores de risco relacionados com a doença	Comorbilidade; Perturbações do sistema genito-urinário; Doenças do sistema nervoso central; Doenças do sistema circulatório; Perturbações mentais e do comportamento; Complexidade da doença; História médica e condição de saúde.
Fatores de risco relacionados com a medicação	Polimedição; Medicamentos para o sistema cardiovascular; Medicamentos para o sistema nervoso central; Medicamentos anti-infecciosos; Medicamentos antineoplásicos;
Fatores de risco relacionados com a prestação dos cuidados de saúde	Utilização de serviços (ex.: duração de internamento hospitalar ou número de visitas ao médico de família); prestação de serviços (ex.: má coordenação de serviços ou admissão a serviço errado)
Fatores de risco genéricos	Complexo Major de Histocompatibilidade (CMH) de classe I; Transportadores ABC; Citocromo P450; VKOR; Peptidase M13.

Quadro 1: Categorias e Subtipos de fatores de risco associados a Eventos Adversos a Medicamentos (EAM).

Ao ordenar os subtipos de fatores de risco em função do número de artigos que os mencionava (Figura 1), verificou-se que os **mais estudados** foram a **polimedição, a idade, o género, a comorbilidade, o uso inapropriado ou troca de medicamentos, a toma de medicamentos para o sistema nervoso central ou para o sistema cardiovascular**, todos eles citados em mais de 10 artigos.



RAM na Literatura

Estudo inovador identifica e categoriza associações de fatores de risco para eventos adversos a medicamentos (cont.)



As autoras fizeram também uma análise de associação dos subtipos de fatores de risco, a qual identificou um total de 40 regras de associação. As cinco regras com maior poder de associação constam do Quadro 2.

Association rules	Lift	Confidence
Polypharmacy, central nervous system agents → cardiovascular agents	8	0.5
Polypharmacy, cardiovascular agents → central nervous system agents	7.2	0.75
Age, comorbidity → gender, polypharmacy	6.98	0.8
Age, comorbidity, polypharmacy → gender	4.8	1
Age, lifestyle → gender	4.8	1

Quadro 2: Top 5 das regras de associação de fatores de risco para EAM.

Exemplificando com a primeira regra do Quadro 2: em metade (*confidence* = 0,5, ou seja 50%) dos artigos que investigaram os subtipos “polimedicação” e “medicamentos para o sistema nervoso central” como fatores de risco, também foi investigado o fator “medicamentos para o sistema cardiovascular”. Por outro lado, numa seleção aleatória de artigos científicos, se os subtipos “polimedicação” e “medicamentos para o sistema nervoso central” foram estudados como fatores de risco para AAM, existe uma probabilidade aumentada em 8 vezes (*lift* = 8) de o fator de risco “medicamentos para o sistema cardiovascular” também ter sido investigado nesse artigo. Talvez não surpreendentemente, idade, género, polimedicação e comorbilidade emergem frequentemente em associação.

Finalmente, as medianas de outros elementos caracterizadores do universo dos AAM foram também determinadas, como sejam a **taxa de prevalência de ocorrência**, a **taxa de evitabilidade de ocorrência** e a **taxa de gravidade** e que foram, respetivamente, **19,5%** [0,29%-86,2%], **36,2%** [2,63%-91%] e **16%** [0,01%-47.4%].

Entretanto, um aspeto metodologicamente questionável a salientar é o facto de terem sido considerados como equivalentes (uma vez que cada um foi contabilizado como uma unidade) estudos possivelmente muito diferentes. Embora as autoras refiram que 94% dos estudos revistos utilizam dados provenientes de ensaios clínicos, sabemos que, ainda assim, a qualidade metodológica, bem como o número de indivíduos incluídos, podem variar consideravelmente, aspeto que não foi sopesado.

Tratando-se de um campo de estudo bastante inovador e onde muita investigação ainda é necessária, este artigo aponta diversas pistas sobre novos caminhos a explorar nesta área.

Zhou L, Rupa AP. Categorization and association analysis of risk factors for adverse drug events.. Eur J Clin Pharmacol. 2018; 74(4):389-404.

Miguel Antunes

O que significam?

AIM Autorização de Introdução no Mercado – em inglês **MA** *Marketing Authorisation*

EMA Agência Europeia do Medicamento – do inglês *European Medicines Agency*

FI Folheto Informativo – em inglês *PIL Patient Information Leaflet*

PRAC Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (da EMA) – do inglês *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

RAM Reação Adversa a Medicamentos – em inglês **ADR** *Adverse Drug Reaction*

RCM Resumo das Características do Medicamento – em inglês **SmPC** *Summary of Product Characteristics*



Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde publicadas na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que comunicação? Data de publicação <i>online</i>
Denosumab Xgeva	Médicos: oncologistas, hemato-oncologistas e hematologistas.	Risco de nova neoplasia maligna primária 16-05-2018
Dolutegravir Tivicay Juluca (dolutagravir em combinação com rilpivirina) Triumeq (dolutagravir em combinação com abacavir e lamivudina)	Médicos: infeciologistas, internistas, pneumologistas, virologistas, obstetras, ginecologistas e pediatras. Enfermeiros Farmacêuticos: hospitalares. Associações profissionais/doentes: na área da infeção por VIH.	Defeitos do tubo neural notificados em recém-nascidos cujas mães foram expostas a dolutegravir na altura da conceção 29-05-2018
Medicamentos contendo Filgrastim Accofil, Neupogen, Nivestim, Zarzio Pegfilgrastim Neulasta Lenograstim Granocyte	Médicos: : oncologistas e hematologistas que tratam doentes com cancro com quimioterapia mielossupressora.	Aortite relacionada com a utilização de fatores de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF) 28-05-2018

Compilado por Ana Rita Lopes

Materiais Educacionais publicados na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que comunicação? Data de publicação <i>online</i>
Emicizumab Hemlibra	Médicos	Guia
	Profissionais de saúde de laboratórios	Guia
	Doentes	Cartão de Alerta
	Doentes/Cuidadores	Guia 07-05-2018
Efavirenz + Emtricitabina + Tenofovir Efavirenz + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil Zentiva Padviram	Médicos: infeciologistas e internistas.	Recomendações sobre compromisso renal e ajustes de dose em doentes adultos infetados pelo VIH-1 em tratamento com tenofovir 28-05-2018
Pembrolizumab Keytruda	Médicos: oncologistas, dermatologistas, pneumologistas e hematologistas. Enfermeiros: enfermeiros chefes de hospital de dia envolvidos no tratamento de melanoma avançado, cancro de pulmão e linfoma de Hodgkin. Farmacêuticos: diretores dos serviços farmacêuticos hospitalares.	Brochura de Perguntas Frequentes
	Doentes	Brochura de Informação Cartão de alerta 04-05-2018

Compilado por Ana Rita Lopes