

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 17, núm. 4 • juliol- setembre 2019



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Pemfigoide ampul·lar associat a inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (gliptines)
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Pemfigoide ampul·lar associat a inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (gliptines) ■

El pemfigoide ampul·lar (PA) és una malaltia autoimmunitària de la pell, caracteritzada per butllofes **subepidèrmiques** que deixen taques pigmentàries i que es manifesta sobretot a l'**edat avançada**. El pemfig, en canvi, és un trastorn ampul·lar intraepidèrmic induït per acantòlisi i que es pot manifestar a qualsevol edat. El PA es produeix per autoanticossos circulants (sobretot de tipus IgG) contra proteïnes dels hemidesmosomes (BP180 i BP230), responsables de l'adhesió entre l'epidermis i la dermis. S'hi han relacionat diversos factors, com ara la radioteràpia, les cremades, l'exposició a radiació ultraviolada, els traumatismes i els procediments quirúrgics, així com alguns fàrmacs.¹

El **pemfigoide induït per fàrmacs** es presenta en persones més joves i té més bon pronòstic, amb una bona resposta al tractament després d'haver-ne retirat el fàrmac sospitós i amb menys recurrències o sense.² S'ha descrit associat al tractament amb diürètics (espironolactona, furosemida), antipsicòtics, antibiòtics, anti-TNF alfa i inhibidors de PD-1/

PD-L1 (pembrolizumab i nivolumab),³ entre d'altres, i recentment també s'han notificat casos en pacients tractats amb inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).⁴ La majoria dels casos millora amb la retirada del fàrmac i el tractament amb corticoides.

■ Les gliptines

Després de la comercialització dels inhibidors de la DPP-4 o gliptines, s'han descrit diversos casos de PA en pacients amb diabetis mellitus tractats amb aquests fàrmacs, sobretot amb vildagliptina⁵ i linagliptina,^{6,7} però també amb sitagliptina, alogliptina,⁸ teneligliptina⁹ i anagliptina¹⁰ (aquestes dues darreres no estan comercialitzades a Espanya). En resposta a aquests senyals de seguretat, les agències reguladores van incloure aquest risc a les fitxes tècniques d'aquest grup de fàrmacs.

Per a la **linagliptina**, aquest risc s'inclou no tan sols entre les reaccions adverses, sinó també a l'apartat d'avertències i precaucions de la fitxa tècnica.¹¹ A l'estudi CARMELINA, 6.979 pacients amb diabetis mellitus de tipus 2 i malaltia cardiovascular ateroscleròtica o malaltia renal van ser aleatoritzats a rebre linagliptina (5 mg al dia) o bé placebo, a fi d'avaluar la seguretat cardiovascular i renal de la linagliptina. Després d'un seguiment mitjà de 2,2 anys, entre les reaccions adverses es van produir set casos de pemfigoide (0,2 %) en el grup tractat amb linagliptina i cap en el grup placebo, i cinc casos de

lesions cutànies (0,2 %) en el grup linagliptina i un en el grup placebo (< 0,1 %).¹² A l'apartat de reaccions adverses de les fitxes de **vildagliptina** i **sitagliptina** figuren casos notificats de lesions cutànies exfoliatives i ampul·lars, com el PA, durant la fase de postcomercialització. Cal interrompre el tractament si se sospita PA.

En un estudi retrospectiu de 82 casos (pacients amb PA) i 328 controls (amb diabetis però sense PA) identificats en un centre de referència de malalties ampul·loses autoimmunitàries a Israel, la ingesta d'un inhibidor de la DPP-4 es va associar en general a un increment de tres vegades el risc de PA (*odds ratio* —OR— ajustada de 3,2).¹³ Les OR ajustades per a vildagliptina i linagliptina van ser de 10,7 i 6,7, respectivament. L'associació amb l'ús de l'inhibidor de la DPP-4 amb PA va ser independent de l'ús de metformina i va ser més forta entre els homes (OR = 4,46) que entre les dones (OR = 1,88) i en els pacients de menys de 70 anys (OR = 5,59). Els pacients amb PA associat a un inhibidor de la DPP-4 presentaven més implicació de la mucosa (22,2 %) que els no exposats a inhibidors de la DPP-4 (6,5 %). La clínica va millorar en interrompre el tractament. En un altre estudi de casos i controls de base poblacional dut a terme a Corea, amb 670 casos (pacients amb diabetis i PA) i 670 controls (només amb diabetis), l'ús d'un inhibidor de la DPP-4 es va associar a un increment significatiu del risc de desenvolupar PA (OR = 1,58). Entre tots els inhibidors de la DPP-4 prescrits, el risc més elevat es va associar amb l'ús de vildagliptina (OR ajustada = 2,70).¹⁴

En una revisió sistemàtica de quatre estudis de casos i controls, l'ús d'inhibidors de la DPP-4 es va associar a tres vegades més risc de PA, amb un OR agrupada de 10,16 amb vildagliptina i de 6,13 amb linagliptina.¹⁵ Més recentment, en una revisió sistemàtica i una metanàlisi ajustada de cinc estudis de casos i controls, es va observar una associació significativa entre l'ús d'inhibidors de la DPP-4 i el PA (OR = 2,13), i aquesta associació era més forta amb vildagliptina (OR = 5,08) que amb linagliptina (OR = 2,87).¹⁶ En cap de les dues revisions, la sitagliptina no es va associar a un risc significatiu de PA.

D'altra banda, en un estudi de casos i controls a partir d'un registre finlandès de pacients, no es va trobar associació entre altres fàrmacs per a la diabetis, com la metformina, i el risc de PA.¹⁷ Segons els autors, aquests resultats suggereixen que els fàrmacs per a la diabetis diferents dels inhibidors de la DPP-4 es poden considerar segurs en pacients amb PA.

Recentment, en un ampli estudi de cohorts de base poblacional, l'ús d'inhibidors de la DPP-4 s'ha associat amb almenys el doble de risc de PA en pacients amb diabetis de tipus 2 (47,3 comparat amb 20 per 100.000 anys-persona amb altres fàrmacs

per a la diabetis; HR = 2,21), tot i que el risc absolut era baix.¹⁸ El risc augmentava de manera gradual amb durades d'ús més llargues i assolía un màxim després de 20 mesos de tractament (HR = 3,60).

Malgrat les limitacions i els biaixos inherents als estudis observacionals, l'anàlisi ajustada mostra una associació significativa entre l'ús d'inhibidors de la DPP-4 i l'aparició de PA, i la vildagliptina s'ha associat a un risc més elevat. Aquestes troballes tenen implicacions clíniques per als dermatòlegs i per als pacients amb diabetis tractats amb aquests fàrmacs.

■ Mecanisme

Els mecanismes subjacents a l'aparició del PA associat a les gliptines no són clars. La DPP-4 (també coneguda com a CD26) és una proteïna de membrana que també s'expressa en diferents tipus de cèl·lules, com els queratinòcits o els limfòcits T, i que pot contribuir a la producció de citocines, la diferenciació de teixits i el metabolisme del col·lagen. Un dels mecanismes proposats és que els inhibidors de la DPP-4 podrien modificar la resposta immunitària, en augmentar l'activació dels eosinòfils a la pell per un mecanisme en el qual intervenen citocines inflamatòries, que contribuiria a la formació de butllofes. A més, podrien alterar les propietats antigèniques de la zona de la membrana basal, en modificar l'activitat de les proteases i ocasionar el processament o la destrucció de l'antigen BP180. S'ha proposat també que la resposta IgG contra altres regions BP180 diferents del domini NC16A podria ser patogènicament rellevant per a l'aparició del PA induït per un inhibidor de DPP-4. Finalment, s'ha de tenir en compte que hi pot haver una predisposició genètica.¹⁵

Els pacients amb PA induït per un inhibidor de la DPP-4 poden presentar un fenotip inflamatori o no inflamatori. En tres centres espanyols es van identificar vuit pacients amb PA i tractats amb gliptines (cinc amb vildagliptina, dos amb linagliptina i un amb sitagliptina).¹⁹ D'aquests pacients, quatre van presentar el fenotip inflamatori clàssic de PA, i quatre, el fenotip no inflamatori. L'ELISA per al BP180 (domini NC16A) va ser positiu en sis pacients en el moment del diagnòstic. La majoria dels pacients van reaccionar a més d'un lloc antigènic BP180 (domini LAD-1 o C-terminal). Dos pacients no van mostrar cap reacció contra el domini NC16A de BP180 ni a l'ELISA ni a l'immunoblot, però van reconèixer LAD-1 o tant LAD-1 com C-terminal. Només un dels pacients amb NC16A negatiu tenia un subtipus no inflamatori de PA.

En un estudi amb 275 casos de diabetis (221 tractats amb un inhibidor de la DPP-4 i 54 no tractats), s'ha observat que l'exposició a un inhibidor de la DPP-4 pot induir el desenvolupament d'autoanticossos anti-BP180 en pacients amb diabetis, fins i tot encara que no presentin símptomes clínics de PA. L'edat en seria un factor de risc.²⁰

S'ha observat que els pacients japonesos amb PA induït per aquests fàrmacs tendeixen a presentar un fenotip no inflamatori, amb menys eritema que en el PA normal, i que els autoanticossos es dirigeixen a diferents epítops de la BP180. A més, s'ha identificat l'HLA DQB1*03:01 com a principal haplotip en aquests pacients. En poblacions europees no sembla que hi hagi grans diferències entre les característiques clíniques i immunològiques del PA associat a gliptines i les del PA «regular».²¹

■ Notificacions rebudes

En una anàlisi de la base de dades de notificacions de reaccions adverses de Japó d'abril de 2004 a novembre de 2017, es van detectar 769 casos de PA. Els homes representaven el 58 % dels casos (446 casos) i els pacients de més de 60 anys en representaven el 82 % (630 casos). El fàrmac implicat més sovint va ser la vildagliptina (288 casos), seguida de la sitagliptina (102 casos), la teneligliptina (86 casos), la linagliptina (64 casos) i la furosemida (46 casos). El temps mitjà per aparèixer la reacció tendia a ser llarg: de 508 dies (per a la vildagliptina). La recuperació o millora es va produir en el 66,3 % dels casos. L'anàlisi dels anys en què es van notificar els casos va revelar que el nombre de casos de PA havia augmentat ràpidament en els darrers anys.²²

En un centre de farmacovigilància de França es van rebre, en el període de març de 2008 a novembre de 2012, 41 notificacions de PA per gliptines (28 amb vildagliptina, 12 amb sitagliptina i una amb saxagliptina). L'inici de l'aparició dels símptomes va ser d'una mitjana de nou mesos (de 10 dies a 24 mesos) i la majoria es van resoldre un mes després d'haver-se aturat el tractament.²³

Al Sistema Espanyol de Farmacovigilància s'han rebut, fins al 30 de juny de 2019, 215 notificacions de sospites de reaccions adverses per linagliptina, 407 per vildagliptina, 626 per sitagliptina, 43 per saxagliptina i nou per alogliptina, de les quals 28 (13 %), 38 (9,3 %), 17 (2,7 %), 1 (2,3 %) i 1 (11%), respectivament, han estat notificades com a malalties ampul·lars.²⁴

■ Conclusió

El PA és una reacció adversa descrita en pacients tractats amb gliptines o inhibidors de la DPP-4, especialment de vildagliptina, linagliptina i teneligliptina. El temps d'aparició dels símptomes acostuma a ser llarg, habitualment de mesos, i la majoria dels pacients milloren amb la retirada del fàrmac i el tractament amb corticoides. Els resultats d'estudis observacionals recents mostren que aquest risc pot ser del doble respecte al d'altres fàrmacs per a la diabetis, tot i que el risc absolut és baix. Aquestes

troballes tenen rellevància clínica per als pacients amb diabetis que reben tractament amb aquests fàrmacs.

Tot i que és un efecte advers descrit amb les gliptines, la **notificació** de qualsevol sospita de PA en pacients tractats amb aquests fàrmacs ens ajudarà a conèixer millor aquesta associació.

Bibliografia

1. García Castro R, Godoy Gijón E, González Pérez AM, Román Curto C. Bullous pemphigoid and DPP4 inhibitors. *Med Clin (Barc)*. 2019; 18 juliol.
2. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1133-40.
3. Lopez AT, Khanna T, Antonov N, Audrey-Bayan C, Geskin L. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *Int J Dermatol*. 2018;57:664-69.
4. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol*. 2019;94:133-46.
5. Nishie W. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: a recently recognized autoimmune blistering disease with unique clinical, immunological and genetic characteristics. *Immunol Med*. 2019;42:22-28.
6. Esposito I, Moretta G, Peris K, De Simone C. Linagliptin-induced bullous pemphigoid. *Int J Dermatol*. 2017;56:1467-9.
7. Sánchez López-Muelas B, Muray Cases S, Illán Gómez F, García Guzmán G, Arjonilla Sampedro ME. Bullous pemphigoid associated with linagliptin treatment in diabetic patients with chronic kidney disease. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019;66:338-9.
8. Takata Y, Higashiyama M, Tanaka A, Suzuki S, Miura H, Fujiwara S. Alogliptin-induced bullous pemphigoid associated with HLA-DQB1*03:01: a case report. *Int J Dermatol*. 2019;58:e132-e133.
9. Guliani A, Bishnoi A, Aggarwal D, Parsad D. Teneligliptin-associated bullous pemphigoid in an elderly man with diabetes. *Postgrad Med J*. 2018;94:662-63.
10. Yoshiji S, Murakami T, Harashima SI, Ko R, Kashima R, Yabe D, et al. *J Diabetes Investig*. 2018;9:445-47.
11. Fitxa tècnica de linagliptina (Trajenta®). Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11707004/FT_11707004.html
12. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:69-79.
13. Kridin K, Bergman R. Association of bullous pemphigoid with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors in patients with diabetes: estimating the risk of the new agents and characterizing the patients. *JAMA Dermatol*. 2018;154:1152-8.
14. Lee SG, Lee HJ, Yoon MS, Kim DH. Association of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Use With Risk of Bullous Pemphigoid in Patients With Diabetes. *JAMA Dermatol*. 2019;155:172-77.
15. Kridin K, Cohen Kridin K, Cohen AD. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 5 d'octubre.
16. Phan K, Charlton O, Smith SD. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bullous pemphigoid: A systematic review and adjusted meta-analysis. *Australas J Dermatol*. 2019; 19 juny.
17. Varpuluoma O, Försti AK, Jokelainen J, Turpeinen M, Timonen M, Tasanen K, et al. Oral diabetes medications other than dipeptidyl peptidase 4 inhibitors are not associated with bullous pemphigoid: A Finnish nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:1034-38.
18. Douros A, Rouette J, Yin H, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and the Risk of Bullous Pemphigoid Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 10 juny.
19. García-Díez I, Ivars-Lleó M, López-Aventín D, Ishii N, Hashimoto T, Iranzo P, et al. Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Eight cases with clinical and immunological characterization. *Int J Dermatol*. 2018;57:810-6.
20. Izumi K, Nishie W, Beniko M, Shimizu H. A Cross-Sectional Study Comparing the Prevalence of Bullous Pemphigoid Autoantibodies in 275 Cases of Type II Diabetes Mellitus Treated With or Without Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors. *Front Immunol*. 2019;10:1439.
21. Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Front Immunol*. 2019;10:1238.
22. Tanaka H, Ishii T. Analysis of patients with drug-induced pemphigoid using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Dermatol*. 2019;46:240-4.
23. Anònim. Gliptines: pemphigoides bulleuses. *Rev Prescrire*. 2014;34:829.
24. AEMPS. Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-de-uso-humano/>

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Textos complets d'aquestes comunicacions.

Nota informativa (data i vincle)	Riscos	Recomanacions
<p>Daratumumab (▼Darzalex): risc de reactivació del virus de l'hepatitis B 27 de juny de 2019 Alerta de seguretat amb referència 2019069</p>	<p>S'han identificat casos —alguns amb desenllaç mortal— de reactivació del virus de l'hepatitis B (VHB), tant en assaigs clínics com mitjançant la notificació espontània de sospites de reaccions adverses, en pacients tractats amb daratumumab.</p> <p>Generalment, la reactivació s'ha produït durant els sis primers mesos de tractament i, en gairebé tots els casos, en pacients amb factors de risc previs.</p>	<p>Cal fer un cribatge del VHB abans d'iniciar tractament amb daratumumab, i en els pacients en tractament per als quals no es disposi d'aquesta informació.</p> <p>En cas de serologia positiva, cal monitoratge clínic i analític durant el tractament i fins a sis mesos després d'haver finalitzat el tractament, per identificar infecció activa pel VHB.</p> <p>Cal suspendre el tractament amb daratumumab en cas de reactivació del VHB.</p>
<p>Metotrexat: noves mesures per evitar reaccions adverses per errors de medicació 18 de juliol de 2019 Alerta de seguretat amb referència 2019075</p>	<p>Arran de nous casos greus d'errors d'administració diària en lloc de setmanal de metotrexat, es reforçaran les advertències d'ús en els materials informatius i en els envasos d'aquests medicaments. També s'elaboraran materials informatius de prevenció de riscos per a professionals sanitaris i pacients.</p>	<p>Cal informar detalladament del tractament i assegurar-se que els pacients entenen i poden seguir correctament les instruccions de la pauta setmanal de metotrexat.</p> <p>S'ha de recordar la importància de seguir la pauta setmanal i els riscos d'una administració més freqüent a l'inici i durant el tractament.</p> <p>Cal reforçar la informació en la dispensació a l'oficina de farmàcia.</p>
<p>Fingolimod (▼Gilenya®): contraindicat en dones embarassades i en aquelles que no utilitzin mesures d'anticoncepció eficaces 26 de juliol de 2019 Alerta de seguretat amb referència 2019080</p>	<p>L'exposició intrauterina a fingolimod duplica el risc d'aparició de malformacions congènites majors (cardiovasculars, renals i musculoesquelètiques) respecte a la població general.</p>	<p>Es contraindica l'administració de fingolimod en embarassades i en dones en edat fèrtil que no prenen mesures eficaces d'anticoncepció.</p> <p>Cal advertir les dones en edat fèrtil que han de prendre mesures d'anticoncepció des de l'inici del tractament i fins a dos mesos després d'haver finalitzat el tractament. En cas d'embaràs durant el tractament, aquest tractament s'ha de suspendre.</p>
<p>Ondansetró: risc de defectes de tancament orofacials (llavi leporí, fissura palatina) després del seu ús durant el primer trimestre de l'embaràs 12 de setembre de 2019 Alerta de seguretat amb referència 2019093</p>	<p>En fills de mares exposades a ondansetró durant el primer trimestre de l'embaràs hi ha un lleuger increment del risc de defectes de tancament orofacials.</p>	<p>No es pot administrar ondansetró durant la gestació, sobretot durant el primer trimestre.</p> <p>Cal informar totes les pacients en edat fèrtil que requereixin ondansetró o estiguin en tractament amb aquest medicament del risc d'aquest tipus de defectes, i cal recomanar l'ús de mesures anticonceptives eficaces.</p>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

Comitè editorial Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Anna Jambriana, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>