



Nr. 28 (V1)

05.12.2012

Quick-Alert®

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION

Intossicazione da metotrexato

→ Evitare sovradosaggi per via orale!

Casi reali segnalati in CIRNET e segnalazioni di farmacovigilanza inoltrati a Swissmedic

Caso 1: „Terapia prescritta dal medico di famiglia: compresse di 2.5 mg di metotrexato da assumere 1 volta a settimana secondo lo schema 2-0-0. Terapia prescritta successivamente in ospedale: compresse di 2.5 mg di metotrexato 2-0-0. Il paziente ha quindi ricevuto 5 mg di metotrexato al giorno per due giorni. I medici coinvolti sono stati informati ed è stato loro richiesto di consultare le informazioni relative al metotrexato nel Compendium e di verificare sempre la posologia del medicamento nei casi in cui la stessa non fosse conosciuta.“

Caso 2: „Paziente 76enne (86 kg) è stato ospedalizzato a causa di una frattura vertebrale di livello L1. Il paziente aveva precedenti di arteriopatia obliterante periferica degli arti inferiori, cardiopatia coronarica e valvolare, era portatore di una protesi alla valvola aortica e presentava un'artrite reumatoide, un diabete mellito di tipo 2 insulinodipendente e un'insufficienza renale cronica. La terapia farmacologica all'ammissione in ospedale consisteva in metotrexato (7.5 mg/ 1 volta a settimana), acido folico (5 mg/al giorno), ...(...).“

Erroneamente gli è stato somministrato il metotrexato al dosaggio di 7.5 mg giornalmente per tre giorni. La terapia è stata stoppata non appena ci si è accorti dell'errore. Il tasso sierico di metotrexato era di 0.04 µmol/l.“

Caso 3: „Paziente 81enne prende quotidianamente 12.5 mg di metotrexato per il trattamento della psoriasi al posto del nuovo dosaggio recentemente prescritto di 2.5 mg al giorno per 5 giorni alla settimana. DOpo 7 giorni: apparizione di erosione dalla mucosa della bocca e ulcere in entrambi gli avambracci e sul dorso. Ricovero in medicina intensiva. Al momento dell'ammissione, 4 giorni dopo l'apparizione dei primi sintomi, le constatazioni erano le seguenti: lesioni cutanee essudative su tutto il corpo, erosione delle mucosi (nella bocca e nella zona genitale, disidratazione, insufficienza renale, trombo-leucopenia. Malgrado la sospensione di tutti i medicinali, le cure intensive e la somministrazione di leucovorin, lo stato generale della paziente è rapidamente peggiorato ... (...).“

La relazione temporale tra terapia con metotrexato iniziata recentemente e la combinazione conosciuta dei sintomi osservati ha posto il metotrexato al centro delle considerazioni relative alle cause dei gravi effetti negativi indesiderati presenti. La disidratazione, imputabile a una riduzione dell'assorbimento per via orale (a causa delle ulcerazioni dolorose nella bocca) e alla perdita di liquidi (legata alle lesioni cutanee essudative) ha probabilmente contribuito alla tossicità del metotrexato.“

Commento degli esperti

Nell'ambito di un trattamento con metotrexato è necessario distinguere tra la terapia ad alto dosaggio per il trattamento antineoplastico e la terapia a basso dosaggio (5-25 mg settimanali p.o., s.c. o i.m.). Negli ultimi anni si è potuto generalmente osservare un cambiamento di paradigma nella somministrazione di metotrexato a basso dosaggio. La biodisponibilità del metotrexato somministrato per via orale è molto variabile da individuo a individuo. Per questo motivo il metotrexato a basso dosaggio è somministrato vieppiù tramite un'iniezione settimanale con siringa preconfezionata. Tuttavia ad oggi una parte di pazienti preferisce la somministrazione orale.

Il metotrexato è un antagonista dell'acido folico, agisce in modo immunosoppressivo e citostatico e ha degli effetti antiinfiammatori. Proprio per questi suoi effetti e per la sua buona tolleranza, il metotrexato non è utilizzato soltanto in oncologia, ma anche e sempre più spesso a basso dosaggio quale medicamento orale di base per l'immunomodulazione nella terapia delle malattie reumatiche, così come nel trattamento dell'asma, della psoriasi, delle malattie infiammatorie intestinali, della miastenia grave e della miosite infiammatoria. La somministrazione orale è generalmente settimanale con un dosaggio da 7.5 fino a ca. 20 mg. La dose settimanale di 25 mg nella terapia a basso dosaggio non dovrebbe essere superata. Nel caso in cui queste prescrizioni posologiche non sono state rispettate, è sempre stata registrata un'intossicazione, la quale nei casi più gravi, può condurre anche alla morte del paziente. L'errore più frequente nell'ambito dei sovradosaggi per via orale (>25 mg/settimana) è l'assunzione giornaliera di metotrexato al posto dell'assunzione corretta settimanale^[1, 2].

Malgrado questa problematica sia conosciuta dagli anni '80 nell'ambito dei trattamenti oncologici, continuano ad arrivare nella banca dati CIRNET e nel sistema svizzero di farmacovigilanza (Swissmedic), segnalazioni di intossicazione orale.

CIRNET

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION



GSASA

swissmedic

sgdv
Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venereologie
Società Svizzera
di dermatologia e venereologia

Società Svizzera
di dermatologia e venereologia
Swiss Society
of Dermatology and Venereology



Nr. 28 (V1)
05.12.2012

Quick-Alert®

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION

(Commento degli esperti, continuazione)

Le cause dell'intossicazione orale con metotrexato sono dovute sia alla prescrizione medica errata, sia all'errata somministrazione da parte degli infermieri, sia alla preparazione errata da parte del farmacista, sia anche da parte di errori dei pazienti.

In letteratura, per gli errori di dosaggio, sono menzionati i seguenti motivi^[2, 3]:

- errore di prescrizione legato a una carenza di conoscenze specialistiche (p.es. sottostima del potenziale tossico, non considerazione di interazioni)
- mancato adattamento della dose orale nei pazienti con insufficienza renale acuta o cronica
- sorveglianza insufficiente (follow up clinico, controlli di laboratorio)
- problemi di comunicazione / malintesi nei punti di interfaccia tra medico curante – ospedale, medico curante - spitex, ospedale – ospedale, ospedale – spitex, tra medico – infermiere, medico – paziente, medico – paziente – infermiere – farmacista oppure medico – farmacia (tradizionale o per corrispondenza); p.es. cattiva interpretazione da parte di un non-specialista di una prescrizione corretta eseguita da un medico specialista, prescrizione scritta in modo non chiaro / illeggibile oppure nella quale sono utilizzate delle abbreviazioni)
- errore di assunzione da parte del paziente a causa di un ritmo di assunzione non abituale
- potenziale di confusione con l'utilizzo preventivo di acido folico
- modifica di trattamento con passaggio da somministrazione settimanale s.c. o i.m. a somministrazione tramite pastiglie

In Svizzera, Germania e Austria diverse società specialistiche di settore e istituti nazionali hanno pubblicato delle linee guida per la corretta applicazione orale di metotrexato a basso dosaggio^[4, 5, 6]. Ad esempio, la Società svizzera di reumatologia nel 2009 ha pubblicato delle raccomandazioni per la terapia di base con metotrexato^[6] contenenti informazioni relative alle contro-indicazioni, agli effetti secondari indesiderati, alle interazioni e alle dosi raccomandate.

Poiché dalle segnalazioni si evince che spesso la problematica di intossicazione orale da metotrexato sorge nei punti di interfaccia dal trattamento ambulatoriale a quello di degenza, le presenti raccomandazioni valgono sia per l'ambito ambulatoriale che per quello di degenza. L'obiettivo delle raccomandazioni è di aumentare la consapevolezza e l'attenzione dei medici e degli infermieri di tutti gli ambiti clinici nei confronti del metotrexato a basso dosaggio e di fornire consigli pratici volti ad evitare le intossicazioni orali.

Raccomandazioni per l'ambito di degenza:

Prescrizione

- Nella prescrizione di metotrexato devono essere utilizzate delle checklist, le quali garantiscono che i fattori di rischio siano stati considerati [insufficienza renale (es. anche in caso di infiammazione pre-renale) insufficienza epatica, problemi della funzione polmonare, malattie infettive, consumo di alcool e/o assunzione di altri medicinali con potenziale di interazione (anche medicinali venduti senza ricetta)].
- Nei sistemi di prescrizione informatica devono essere presenti apposite maschere di immissione (analogamente a quanto avviene con gli anticoagulanti) oppure delle allerte o delle barriere, in modo da impedire l'inserimento di una prescrizione giornaliera non corretta.
- Per le prescrizioni scritte a mano devono essere utilizzati dei moduli standardizzati (es. analoghi a quelli per gli anticoagulanti).
- La terapia di malattie reumatiche o dermatologiche con metotrexato a basso dosaggio deve essere iniziata soltanto da medici che dispongono delle conoscenze necessarie relativamente alla terapia. Idealmente in caso di indicazioni reumatiche o dermatologiche dovrebbero essere consultati dei medici specialisti.
- Non deve essere utilizzata alcuna abbreviazione per indicare il giorno della settimana previsto per l'assunzione. "MA" potrebbe essere ad esempio interpretato erroneamente come "martedì" invece di "martedì".

Terapia

- Il metotrexato in terapia orale per malattie reumatiche o dermatologiche deve essere assunto soltanto una volta a settimana!
- Al momento dell'ospedalizzazione del paziente trattato fino a quel momento in modo ambulatoriale deve essere eseguita un'anamnesi medicamentosa, con conseguente verifica delle interazioni con i nuovi medicinali. Nell'ambito di una modifica necessaria della terapia ambulatoriale, la totalità della terapia farmacologica deve essere plausibilizzata (medication reconciliation) e se necessario (es. in caso di infezione acuta, trombocitopenia, leucopenia all'ammissione, insufficienza renale acuta) la terapia con metotrexato deve essere interrotta.

CIRNET

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION



SWISSmedic



Nr. 28 (V1)

05.12.2012

Quick-Alert®

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION

Terapia (seguito)

- Se il paziente porta il metotrexato da casa e desidera continuare l'assunzione autonomamente, è fortemente consigliato di concordare con lui il momento di assunzione in modo che la stessa possa essere documentata nella cartella clinica e che possa quindi essere informato il personale curante (medici e infermieri).
- I pazienti devono essere informati / istruiti sulle particolarità dell'assunzione settimanale (incluso il significato della definizione di giorni specifici per l'assunzione). Nel contempo i pazienti devono ricevere un'informazione scritta relativa al dosaggio e ai rischi, inclusi i primi segni di intossicazione (es. sintomi pseudo-influenzali, nausea, vomito, tosse, dolori al petto, disturbi respiratori, lesioni della pelle e delle mucose, sensazione stordimento, mal di testa, modifiche nell'emogramma) e i passi da intraprendere a fronte delle stesse. Nel caso in cui il paziente non fosse in grado di assumere autonomamente le pastiglie di metotrexato (es. a causa di restrizioni cognitive) i famigliari o anche lo spitex devono essere adeguatamente istruiti.
- Medici e infermieri devono essere formati per riconoscere precocemente i segni di un'intossicazione, in modo da intervenire tempestivamente con le necessarie azioni e misure.
- All'inizio di una terapia di base a basso dosaggio e durante la stessa sono necessari uno stretto monitoraggio clinico e controlli regolari di laboratorio (all'inizio della terapia: definizione dell'emogramma, valori del fegato e dei reni, sierologia per HIV e epatite; nel primo mese: emogramma, valori del fegato e dei polmoni 2 x settimana; successivamente: almeno 1 x anno).
- Nei casi di intossicazione orale da metotrexato è necessario somministrare Leucovorin® quale antidoto!

Dimissione

- Al momento della dimissione, i farmaci presenti al momento dell'ammissione devono essere attentamente confrontati con quelli presenti alla dimissione e il tutto deve essere plausibilizzato.
- La continuità della cura deve essere garantita nel passaggio degente / ambulatoriale tramite una gestione completa della dimissione (è assolutamente indispensabile trasmettere le informazioni relative all'indicazione attuale per la terapia di base a basso dosaggio con metotrexato in pastiglie, il dosaggio attuale, l'intervallo di somministrazione e il giorno della settimana per l'assunzione). Al momento della dimissione il paziente deve ricevere un rapporto breve / un rapporto d'uscita e lo stesso deve essere inviato tramite fax o mail al medico curante.
- Al momento della dimissione è necessario consegnare al paziente un piano attuale e chiaro dei suoi medicinali, contenente le informazioni sulla dose da assumere, l'intervallo tra un'assunzione e l'altra e il giorno della settimana previsto per l'assunzione (questa indicazione particolare del trattamento deve essere ben evidente!). Il paziente deve inoltre ricevere un'adeguata informazione scritta relativa a effetti collaterali, primi segnali di intossicazione e passi da intraprendere a seguito degli stessi. Nel caso in cui il paziente non fosse in grado di assumere correttamente le pastiglie di metotrexato, es. a causa di restrizioni cognitive, i famigliari e i professionisti che seguiranno successivamente il paziente (es. spitex, lungodegenza, ecc.) devono essere adeguatamente istruiti. In questi casi, in alternativa, deve essere verificata la possibilità di una somministrazione sottocute di metotrexato, eseguita settimanalmente da parte di personale specializzato.
- I pazienti, rispettivamente i familiari, devono essere informati sui segni precoci di un'intossicazione e devono sapere come reagire agli stessi. Nell'ambito delle informazioni da fornire al paziente non bisogna dimenticare di descrivere cosa fare nel caso in cui la dose settimanale non è stata assunta (anche in caso di vomito).

Comanda / fornitura

- Le pastiglie di metotrexato devono essere comandate e fornite soltanto su richiesta specifica e individualmente per un singolo paziente. La fornitura da parte della farmacia del medicamento al reparto deve avvenire con un imballaggio individuale (unit dose) chiaramente etichettato.
- La quantità fornita al reparto deve essere adattata alla durata prevista della degenza del paziente (quantità massima per un mese). Non è necessario disporre di riserve di pastiglie di metotrexato in reparto (non si tratta di un medicamento d'urgenza). Tali riserve pertanto non dovrebbero essere autorizzate.
- È necessario assicurarsi che le pastiglie di metotrexato non utilizzate siano ritornate alla farmacia in modo coordinato e controllato.

MEMORY POINTS!

- ➔ **La terapia di base a basso dosaggio con pastiglie di metotrexato per malattie reumatiche o dermatologiche o per malattie autoimmuni di regola è: 1x/settimana!**
- ➔ **CAVE: errori di dosaggio che consistono nell'assunzione quotidiana di metotrexato sono possibili nel passaggio da un trattamento ambulatoriale a uno in degenza.**
- ➔ **CAVE: tossicità cumulativa (ematopoiesi; pelle) in caso di insufficienza renale, anche in caso di insufficienza renale acuta su nell'ambito di una disidratazione transitoria**
- ➔ **Nel caso di intossicazione da metotrexato: Leucovorin® = antidoto!**

CIRNET

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION



swissmedic

sgdv Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venereologie
Società svizzera di dermatologia e venereologia
Société suisse de dermatologie et vénéréologie
Swiss Society of Dermatology and Venereology



Nr. 28 (V1)
05.12.2012

Quick-Alert®

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION

Raccomandazioni specifiche per l'ambito ambulatoriale:

(le raccomandazioni per la degenza sono applicabili anche al regime ambulatoriale)

- L'indicazione per una terapia di base con pastiglie di metotrexato e qualsiasi modifica a questa indicazione necessitano di un consulto specialistico.
- I medici che sottopongono i pazienti a terapia con metotrexato devono avere esperienza nell'ambito e seguire le linee guida della Società di reumatologia^[6], rispettivamente coinvolgere degli specialisti del campo.
- Al momento di ogni nuova prescrizione oppure di verifica della terapia deve essere considerata l'alternativa di somministrazione sottocutanea settimanale di metotrexato tramite una siringa preconfezionata. Queste iniezioni possono essere eseguite da professionisti sanitari oppure dal paziente stesso.
- In caso di applicazione orale, soprattutto se come nuova cura, è necessario discutere con il paziente l'assunzione settimanale e stabile con lo stesso il giorno fisso di assunzione (consegna al paziente di un piano che indichi il giorno prestabilito per l'assunzione e nel quale sia sottolineato chiaramente la particolarità di questa posologia / di questo ritmo di somministrazione). Questo punto deve essere rispettato anche nei casi di passaggio da somministrazione con siringhe a pastiglie di metotrexato.
- Il giorno di assunzione deve essere segnalato sulla ricetta e sull'imballaggio del medicamento (scatola). Inoltre il paziente deve ricevere un piano sul quale le diverse assunzioni di pastiglie di metotrexato sono annotate separatamente e le quali possono essere crociate dal paziente a farmaco assunto. Sulla scatola del medicamento devono pure figurare nome, cognome e data di nascita del paziente.
- Durante la consultazione medica o infermieristica, la scatola di compresse utilizzata dal paziente potrà essere verificata insieme (paziente e curante) e l'assunzione settimanale corretta retrospettivamente plausibilizzata.
- Il paziente (e in caso di necessità anche i suoi familiari / le persone che si occupano di lui) deve essere istruito dettagliatamente sui segni e sintomi precoci di un sovradosaggio, così come sulle conseguenze degli stessi, e sui passi da intraprendere: dove e a chi rivolgersi in caso di urgenza. (informazioni fornite per iscritto).

Letteratura di approfondimento

1. Sinicina I, Mayr B, Mall G et al. Deaths following methotrexate overdoses by medical staff. J Rheumatol 2005;32:2009-2011.
2. Stäubli M. Iatrogene Methotrexat-Intoxikation. Schweiz Med Forum 2009;9:706.
3. Oral methotrexate: preventing avoidable overdose. Prescrire Int 2007;16:150-2.
4. Deutsche Dermatologische Gesellschaft DDG. 013-078-Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. Leitlinie 04/2011. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-078.html>. (Zugriff: 24.07.2012).
5. Aktionsbündnis Patientensicherheit Deutschland APS. Handlungsempfehlungen bei Einsatz von Hochrisikoarzneimitteln – Oral appliziertes Methotrexat. 1. Auflage 2012.
6. Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie SGR. Empfehlung Basistherapie Methotrexat. <http://www.rheuma-net.ch/Richtlinien> (Zugriff: 20.07.2012).
7. Victorian Therapeutics Advisory Group – VicTAG: Guideline for the use of oral methotrexate in hospitals. July 2004. <http://health.vic.gov.au/qum/downloads/mtxgdln.pdf> (Zugriff: 03.08.2012).
8. Irish Medication Safety Network – IMSN: Safety alert – oral methotrexate. May 2010. <http://www.imsn.ie/IMSN%20Methotrexate%20Safety%20Alert%20.pdf> (Zugriff: 03.08.2012).
9. Department of Health. Policy directive. Methotrexate – Safe use of oral methotrexate. September 2011. http://www.health.nsw.gov.au/policies/pd/2005/pdf/PD2005_624.pdf (Zugriff: 03.08.2012).
10. Arzneimittelkompendium der Schweiz. <http://compendium.ch/home/prof/de> (Zugriff: 12.09.2012)

Indicazione

Questa problematica ha una rilevanza interregionale. Verificate la sua incidenza nel vostro istituto e coinvolgendo le funzioni aziendali preposte, fate in modo che la problematica sia comunicata in modo mirato e se necessario esteso.

Queste raccomandazioni sono state sviluppate dalla Fondazione per la sicurezza dei pazienti Dr. Olga Frank, Dr. Carla Meyer-Massetti, Dr. Marc-Anton Hochreutener in collaborazione con esperti esterni espressamente coinvolti per questo caso Dr. Julia Abegglen, PD Dr. Johnny Beney, Dr. Jerome Berger, Dr. Marco Bissig, Dr. Marcel Bruggisser, Prof. Dr. Jürg Hafner, Dr. Markus Lampert, Anita Margulies BSN/RN, Dr. Patrik Muff, Rudolf Stoller, Irene Vogel Kahmann, Christine Widmer MNS e Dr. Markus Wieser. I membri del gruppo di lavoro qualità della GSASA le hanno commentate e il Comitato della Società svizzera di dermatologia e venereologia con il gruppo di pilotaggio CIRNET (Prof. Dieter Conen, Dr. Sven Staender, Dr. Peter Wiederkehr, Dr. Philippe Schumacher, Dr. Marc-Anton Hochreutener, Dr. Olga Frank) le hanno approvate.

Le presenti raccomandazioni si prefiggono di sensibilizzare e sostenere le organizzazioni sanitarie e i professionisti che lavorano in ambito sanitario nell'attività di definizione di linee guida interne. È compito dei fornitori di prestazioni verificare le raccomandazioni in rapporto al contesto locale e decidere se le stesse debbano essere adottate in modo obbligatorio, modificate o cestinate. Un loro allestimento ed utilizzo specifico in relazione agli obblighi di accuratezza vigenti (basati sulle circostanze professionali, aziendali, giuridiche o individuali locali) è esclusivamente sotto la responsabilità del fornitore di prestazioni competente.

CIRNET

