

ReA

# REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

## Tre lezioni dalla vicenda delle eparine contaminate

**L**a contaminazione delle eparine di origine cinese con il condroitinsolfato ipersolfatato (vedi articolo a pagine 6 e 7) ha rappresentato un importante problema di salute pubblica, sia in Europa sia nel mondo intero: i lotti delle materie prime sono stati valutati per la presenza di contaminante, quelli positivi sono stati scartati e si è creata una situazione di carenza di alcuni prodotti a base di eparina tale da imporre un uso più attento e parsimonioso di questi farmaci. Inoltre, i medici potrebbero essere costretti a dover cambiare nelle loro prescrizioni il tipo di eparina.

Le agenzie nazionali si stanno adoperando per far sì che i disagi per i medici e i pazienti siano ridotti al minimo e l'Agenzia europea dei medicinali (EMA) ha formato una *task force* per coordinare le azioni a livello europeo.

L'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha imposto alle aziende produttrici di materie prime e a quelle che commercializzano i farmaci a base di eparina di controllare i lotti, per evitare che quelli contaminati vengano messi sul mercato. Nello stesso tempo, l'Istituto superiore di sanità sta verificando, con le tecniche messe a punto dall'FDA, l'eventuale contaminazione dei vari lotti di eparina, sia non frazionata sia a basso peso molecolare.

Al di là della situazione contingente, che pure è molto seria, la vicenda delle eparine mette a fuoco alcuni problemi di carattere più generale e indica la necessità di una riflessione complessiva sul mercato del farmaco.

Prima di tutto il mondo è sempre più piccolo: sono necessari più di un miliardo di maiali per il fabbisogno di eparina mondiale, 750 milioni dei quali provengono dalla Cina. La globalizzazione e la pressione sul contenimento dei costi hanno concentrato in questo paese i tre quarti del mercato mondiale.

In secondo luogo, mentre esiste una filiera definita e certificata per gli alimenti, questo non è ancora totalmente attuato per i farmaci: infatti, fino a quando non è scoppiato il caso della contaminazione delle eparine, nessuno era a conoscenza che la produzione di eparina fosse così concentrata in Cina.

Infine, in questa occasione il problema della contraffazione dei farmaci non ha riguardato i generici o i farmaci venduti su internet, ma prodotti *branded*, di marca, dimostrando che questa evenienza può interessare tutti i farmaci.

La vicenda delle eparine ha un significato che va oltre l'ambito farmacologico, dimostrando che in sanità non ci si può affidare solo alle leggi di mercato, ma occorrono regole certe di tutela della salute pubblica: è compito delle agenzie regolatorie essere sempre più vigilanti per garantire la salute dei cittadini.

### GARANTIRE LA SALUTE DEI CITTADINI

Mauro Venegoni AIFA

#### FONDI REGIONALI

### Convenzioni al via

**N**elle scorse settimane sono state inviate alle regioni le prime convenzioni per l'erogazione dei fondi regionali della farmacovigilanza in seguito alla condivisione dei progetti presentati: Piemonte, Molise, Marche e Friuli Venezia-Giulia sono le prime regioni con progetti approvati; a Lombardia, Veneto, Campania, Trentino e Toscana sono state chieste alcune integrazioni, ma nel giro di poche settimane potranno essere firmate le convenzioni, mentre i progetti delle altre regioni sono in via di approvazione. Si è trattato di un lavoro impegnativo, visto che finora 20 regioni hanno presentato 102 progetti. L'elenco dei progetti approvati, con il finanziamento, verrà pubblicato sul sito dell'AIFA.

La legge finanziaria 2007 ha previsto la costituzione presso l'AIFA di un fondo di 25 milioni di euro per attività di farmacovigilanza attiva. Su proposta del Ministro della salute e tramite un accordo fra Stato, regioni e province autonome vengono emanate linee di indirizzo; le regioni propongono progetti concordati con l'AIFA e vengono stipulate apposite convenzioni per l'utilizzo del fondo. Per il 2008 le linee di indirizzo mirano alle iniziative per migliorare le conoscenze sul profilo beneficio-rischio dei farmaci dopo la commercializzazione, intese come farmacovigilanza attiva, valutazione dell'uso dei farmaci e promozione dell'appropriatezza prescrittiva, informazione indipendente e sostegno alle attività di farmacovigilanza dei comitati etici. La principale differenza dell'attuale programma rispetto ai fondi erogati fino al 2006 è che l'erogazione del finanziamento è subordinata a progetti di promozione del profilo beneficio-rischio nell'uso dei farmaci, alla trasparenza nell'uso del fondo e alla possibilità di verifica.

Sono in fase di elaborazione le linee di indirizzo per il 2009, che dovrebbero essere presentate alle regioni prima della pausa estiva.

- 2 Rapporto tra bifosfonati e fibrillazione atriale
- 4 Quando sanguina lo stomaco
- 6 Eparine contaminate sotto controllo
- 8 Reazioni ematologiche da etoricoxib

#### REAZIONI ONLINE

NOTIZIE DI FARMACOVIGILANZA SEMPRE AGGIORNATE NELLA VERSIONE ON LINE DI REAZIONI. BASTA ACCEDERE AL SITO <http://aifa.progettoecce.it> PER CONSULTARE LA NEWSLETTER DI FARMACOVIGILANZA DELL'AIFA

## Bifosfonati e fibrillazione: la disputa continua

**OBIETTIVI** La segnalazione che l'acido zoledronico usato nelle donne in menopausa con osteoporosi possa aumentare il rischio di fibrillazione atriale e flutter (vedi *ReA online* 2007, numero 6) ha spinto ad approfondire la possibile relazione, allargando l'obiettivo a tutti i bifosfonati, tanto che sono appena stati pubblicati due lavori al riguardo che giungono però a conclusioni contrastanti. Da una parte c'è una ricerca condotta in Danimarca, dall'altra una nello stato di Washington.

**METODI** Nella ricerca danese è stato usato il database nazionale da cui sono state estratte 13.586 donne che avevano avuto una fibrillazione atriale o un flutter (casi) e 68.054 controlli, per vedere poi a ritroso l'uso dei bifosfonati nei due gruppi.

Nella ricerca d'oltreoceano invece si è usato il database di un'assicurazione sulla salute confrontando 719 donne con fibrillazione atriale e 966 controlli rispetto all'uso del solo alendronato.

**RISULTATI** Nella ricerca europea etidronato e alendronato erano stati usati con eguale frequenza tra casi e controlli (3,2% dei casi e 2,9% dei controlli), con un rischio relativo di fibrillazione per chi aveva usato i bifosfonati di 0,95.

Nella ricerca americana l'uso dell'alendronato era invece più frequente nei casi con fibrillazione (6,5% rispetto al 4,1% dei controlli,  $p=0,03$ ): chi aveva usato l'alendronato aveva un rischio aumentato (odds ratio 1,86, limiti di confidenza al 95% da 1,09 a 3,15) rispetto ai non utilizzatori.

**COMMENTO** I dati riguardo all'associazione tra bifosfonati e disturbi del ritmo cardiaco sono contrastanti e richiedono ulteriori studi prospettici disegnati *ad hoc* per conferme o smentite. Nell'attesa l'uso dei bifosfonati nei cardiopatici o nei soggetti con alto rischio cardiovascolare andrebbe limitato il più possibile.

 Sorensen H, Christensen S, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *Brit Med J* 2008;336:813-6.  
Heckbert S, Li G, et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008;168:826-31.

## Epoetine sotto esame per l'anemia

**OBIETTIVI** Visti i risultati di recenti studi sull'aumento del rischio di tromboembolia venosa e di morte nei soggetti trattati con epoetine (vedi anche *ReA online* 2007, numero 7 e numero 21), un gruppo di oncologi statunitensi ha voluto analizzare i dati pubblicati in letteratura per confermare o meno tale allerta.

**METODI** E' stata condotta una revisione sistematica partendo dalle banche dati Medline, Embase, Cochrane Library e recuperando anche studi non pubblicati attraverso le aziende farmaceutiche produttrici di darbepoetina ed epoetina alfa. Al termine della ricerca in letteratura, sono stati inclusi 51 studi controllati e randomizzati su pazienti con cancro trattati con epoetine che fornivano informazioni sulla comparsa di tromboembolia per un totale di 13.611 pazienti e 38 studi controllati e randomizzati che fornivano informazioni

## Densità ossea ridotta con i glitazoni


**OBIETTIVI** Sulla scorta dei risultati dello studio ADOPT (vedi *ReA online* 2007, numero 2) alcuni epidemiologi svizzeri e americani hanno cercato di rivalutare il rischio di frattura legato all'uso dei farmaci antidiabetici e in particolare dei tiazolidinedioni (rosiglitazone e pioglitazone), noti anche come glitazoni.

**METODI** Usando come fonte per i dati lo UK General Practice Research Database, i ricercatori hanno disegnato uno studio retrospettivo di tipo caso-controllo. Nel decennio che va dal 1994 al 2005 sono stati individuati 1.020 casi, soggetti cioè fra i 30 e gli 89 anni che avevano avuto una frattura, a ciascuno dei quali sono stati associati controlli analoghi per caratteristiche ma senza frattura. Tutti i soggetti sono stati poi analizzati rispetto all'uso nel periodo di studio di diversi farmaci antidiabetici (glitazoni, antidiabetici per bocca classici e insulina).

**RISULTATI** Dopo l'aggiustamento fatto rispetto a età, indice di massa corporea, uso di altri farmaci e presenza di altre patologie concomitanti, è emerso che l'uso dei glitazoni si associava a un chiaro aumento del rischio di frattura (odds ratio 2,43, limiti di confi-

denza al 95% da 1,49 a 3,95) per i soggetti che ne avevano fatto uso per almeno 12-18 mesi. Tale rischio aumentava proporzionalmente all'aumentare della dose. Sia rosiglitazone (odds ratio 2,38, limiti di confidenza al 95% da 1,39 a 4,09) sia pioglitazone (odds ratio 2,59, limiti di confidenza al 95% da 0,96 a 7,01) incrementavano soprattutto il rischio di fratture di anca e avambraccio. Gli altri antidiabetici orali e l'insulina non avevano alcun effetto sul rischio di frattura.

**COMMENTO** I dati di questo studio confermano quanto osservato in precedenza anche se i risultati dello studio ADOPT erano relativi solo alle donne diabetiche. Ora, invece, l'associazione sembra indipendente dal sesso. I glitazoni agirebbero inducendo una perdita ossea, probabilmente dovuta (secondo studi sull'animale) sia a una ridotta attività degli osteoblasti, sia a un'attività aumentata degli osteoclasti. La conferma dell'effetto negativo sulla massa ossea insieme alle segnalazioni sulla sicurezza cardiovascolare dei glitazoni (specie il rosiglitazone) inducono a una rilettura delle indicazioni per questa classe di farmaci.

 Meier C, Kraenzlin M, et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008;820-5.


## da tumore solido

sulla mortalità in 8.712 pazienti. Il confronto era fatto rispetto a placebo o al trattamento standard. Sono state poi condotte due metanalisi separate.

**RISULTATI** L'uso delle epoetine aumentava il rischio relativo di tromboembolia venosa del 57% nei soggetti trattati rispetto ai controlli (334 casi su 4.610 pazienti, 7,5%, con epoetine, rispetto a 173 casi su 3.562 pazienti, 4,9%, nei controlli; rischio relativo 1,57%, limiti di confidenza al 95% da 1,31 a 1,87). Anche la mortalità aumentava nei soggetti in terapia (hazard ratio 1,10, limiti di confidenza al 95% da 1,01 a 1,20).

**COMMENTO** La revisione statunitense conferma quanto era emerso nel corso del 2007 rispetto alla sicurezza d'uso delle epoetine. Il lavoro non si sofferma sulle concentrazioni di

emoglobina che sono state raggiunte, che sembrano invece essere discriminanti, tanto che la FDA e l'EMA consigliano di interrompere il trattamento con epoetine una volta raggiunta la soglia dei 12 g/dl di emoglobina. I rischi infatti aumentano di molto oltre tale livello. In più l'epoetine non sono inerti rispetto alle cellule tumorali: *in vitro* è stato dimostrato che possono attivare una cascata di segnali che spingono alla proliferazione cellulare. Il consiglio è quindi di usare le epoetine con molta cautela nei malati di cancro anemici ricordando, come fa l'FDA, che l'unico obiettivo della terapia è di ridurre il numero di trasfusioni, non di alleviare il senso di fatica o di dare più energia.

 Bennet C, Silver S, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299:914-24.

## Effetti psichiatrici frequenti con il rimonabant


**OBIETTIVI** Vari gruppi di ricercatori in America, Europa e Australia hanno cercato di valutare l'efficacia del rimonabant (farmaco anti obesità ancora non in commercio in Italia) sulla progressione dell'aterosclerosi, vista la sua azione positiva sui lipidi plasmatici, prestando particolare attenzione agli eventuali effetti avversi.

**METODI** Lo studio controllato e randomizzato in doppio cieco confrontava il trattamento con rimonabant (20 mg al giorno) rispetto a placebo. In tutto sono stati arruolati in 112 centri 839 soggetti obesi e con sindrome metabolica.

**RISULTATI** Nei soggetti trattati con rimonabant la progressione della lesione aterosclerotica non era significativamente diversa da quella del gruppo placebo ( $p=0,22$ ). Il farmaco, come atteso, riduceva il peso corporeo (4,3 kg rispetto a 0,5 kg nel gruppo placebo,  $p<0,001$ ) e migliorava il quadro lipidico con aumento del colesterolo HDL e riduzione dei lipidi ( $p<0,001$ ). Sul fronte degli effetti avversi, il rimonabant si associava frequentemente a disturbi psichiatrici minori (43,4% vs 28,4% nel gruppo placebo,  $p<0,001$ ), con aumento dell'ansietà e depressione. Non c'era invece un incremento dei disturbi psichiatrici gravi. Nel 33,6% dei trattati comparivano inoltre disturbi gastrointestinali, soprattutto nausea, rispetto al 17,8% dei soggetti che avevano ricevuto il placebo ( $p<0,001$ ).

**COMMENTO** Prima di immettere in commercio un farmaco occorre avere un chiaro profilo sulla sicurezza. Nel caso del rimonabant sembrano accumularsi i dati relativi alla sua associazione con la comparsa di disturbi psichiatrici in molti soggetti trattati. Se a ciò si associa la sua mancata azione di rallentamento sulla progressione dell'aterosclerosi, rimane

solo l'effetto sulla perdita di peso e occorre valutare se il rapporto rischi-benefici del farmaco sia ancora favorevole.

 Nissen S, Nicholls S, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease. The STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA* 2008;1547-60.


## Ictus in alto con la terapia sostitutiva

**OBIETTIVI** La terapia ormonale sostitutiva nelle donne in menopausa ha avuto un notevole freno negli ultimi anni per il rischio di cancro della mammella e ictus. Restava da chiarire se il rischio aumentato di ictus dipendesse dall'età della donna o da altre variabili. Su questo aspetto si sono concentrati quattro ricercatori del Massachusetts.

**METODI** Nell'ambito del Nurses' Health Study è stata condotta un'analisi prospettica osservazionale, seguendo nel tempo oltre 100.000 donne. Le partecipanti dovevano compilare ogni due anni un questionario sulla salute.

**RISULTATI** Nelle donne trattate c'era un chiaro aumento dei casi di ictus indipendentemente dal tipo di terapia sostitutiva posta in atto (rischio relativo per le donne trattate con solo estrogeni 1,39; per le donne trattate con terapia estrogeno-progestinica 1,27). Tale rischio si osservava a tutte le età. Il rischio era legato agli estrogeni coniugati e aumentava all'aumentare della dose. La terapia a breve termine (meno di cinque anni) infine non sembrava favorire la comparsa di ictus anche se i dati al riguardo non sono attendibili.

**COMMENTO** I dati di questo studio confermano quelli emersi dallo WHI e indicano che il rischio di ictus è legato alla terapia sostitutiva indipendentemente dall'età in cui si inizia il trattamento. Svolgono un ruolo determinante la dose dei farmaci usati e la durata del trattamento.

 Grodstein F, Manson J, et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke. Role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:861-6.

Vengono presentati in questa rubrica casi clinici derivati dall'esperienza sul campo di colleghi. Per ragioni di *privacy* i casi vengono in parte modificati, per rendere non identificabile il paziente. Si invitano i lettori a commentare i casi già pubblicati e a inviarne di nuovi in redazione per la pubblicazione, in modo che l'esperienza del singolo sia condivisibile da tutti.

di Anita Conforti  
e Marianna Passiu  
Università di Verona

# Un'ulcera peptica

## La storia

Roberto, 78 anni, da cinque anni è iperteso, in terapia con ramipril più idroclorotiazide. Tre anni fa ha avuto un ictus ischemico che non ha lasciato strascichi neurologici. A seguito di questo evento, oltre alla terapia antipertensiva gli è stato prescritto acido acetilsalicilico (1 compressa al giorno da 100 mg) e potassio canrenoato (un quarto di compressa al giorno).

Negli ultimi tempi Roberto ha cominciato a soffrire di dolori articolari non meglio definiti soprattutto alle ginocchia e alle spalle, dei quali ha parlato con un suo amico che soffre da tempo di artrosi. In breve, l'amico gli consiglia un farmaco antinfiammatorio "miracoloso" da lui recentemente utilizzato. Roberto accetta il consiglio e la confezione del farmaco, con le due fiale residue, che l'amico gentilmente gli dà: si tratta di diclofenac.

Dopo due giorni dalla seconda puntura Roberto avverte nel corso della giornata una stanchezza intensa che non si riesce a spiegare, accompagnata da una sudorazione diffusa in tutto il corpo. Riesce a trascorrere le prime ore della notte tranquillamente ma dopo la mezzanotte in seguito a una scarica di diarrea si accorge che il colore delle feci è particolarmente scuro. Dopo mezz'ora, anche se a fatica, riesce a riaddormentarsi, ma verso le sette del mattino si alza con una fortissima nausea.

Roberto si reca, accompagnato dalla moglie, in Pronto soccorso e proprio all'ingresso dell'ospedale ha un episodio di vomito con sangue.

Gli esami eseguiti d'urgenza rilevano una lieve anemia (con valori di emoglobina pari a 11,1 g/dl) presumibilmente provocata da un sanguinamento gastrointestinale. Roberto viene sottoposto a una gastroscopia d'urgenza che individua la presenza di un'ulcera del bulbo duodenale sanguinante. A questo punto viene ricoverato e viene trattato con la trasfusione di due sacche di sangue, mentre gli viene sospesa l'assunzione di tutti i farmaci.

## FARMACI PIÙ O MENO GASTROLESIVI

Dopo sei giorni di ricovero Roberto viene dimesso in discrete condizioni generali, apiretico, senza melena, ma con valori di emoglobina ancora al di sotto della norma. L'esame della biopsia eseguita durante la gastroscopia non rileva la presenza di *Helicobacter pylori*. La terapia domiciliare consigliata è la ripresa dell'antipertensivo, del potassio canrenoato e l'assunzione di un inibitore di pompa protonica, mentre l'acido acetilsalicilico viene temporaneamente sospeso in attesa del successivo controllo endoscopico che è prenotato per la settimana seguente.

## Che cosa dice la letteratura

L'emorragia del tratto digestivo superiore (EDS) è una delle reazioni avverse gravi più frequenti: la sua incidenza è circa di 1,5 casi ogni 1.000 persone/anno (6,6 casi nelle persone con più di 65 anni).<sup>1</sup> In uno studio italo-spagnolo, circa il 40% dei ricoveri per emorragia gastrointestinale è stato causato dall'utilizzo di farmaci antinfiammatori e un 4% di questi ricoveri era dovuto all'utilizzo simultaneo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e di antiaggreganti piastrinici.<sup>2</sup>

L'acido acetilsalicilico come noto viene utilizzato come antinfiammatorio, antidolorifico e antipiretico e, a basse dosi, come antiaggregante piastrinico. I pazienti a elevato rischio cardiovascolare vengono sottoposti a terapia giornaliera con acido acetilsalicilico: qualora sia necessario somministrare loro anche un farmaco antinfiammatorio non steroideo non è facile stabilire quale farmaco prescrivere e come.

Nella scelta tra le varie molecole disponibili, occorre tenere presente che all'interno della classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei classici il rischio di gastrolesività è diverso per i diversi principi attivi. Al riguardo vi sono dati concordanti in letteratura: ibuprofene, aceclofenac e diclofenac sono considerati a minore rischio mentre all'opposto indometacina, piroxicam e ketorolac sono a rischio elevato.<sup>3</sup>

## Nota AIFA n. 1 - Farmaci gastroprotettori

LA PRESCRIZIONE A CARICO DEL SSN E' LIMITATA ALLA PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE GRAVI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE SUPERIORE:

- IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO CRONICO CON FANS
- IN PAZIENTI IN TERAPIA ANTIAGGREGANTE CON ACIDO ACETILSALICILICO A BASSE DOSI

PURCHE' SUSSISTA UNA DELLE SEGUENTI CONDIZIONI DI RISCHIO:

- STORIA DI PREGRESSE EMORRAGIE DIGESTIVE O DI ULCERA PEPTICA NON GUARITA CON TERAPIA ERADICANTE
- CONCOMITANTE TERAPIA CON ANTICOAGULANTI O CORTISONICI
- ETÀ AVANZATA.

# sanguinante

E' discusso se i farmaci inibitori della Cox-2 siano da preferire ai farmaci antinfiammatori non steroidei classici nei pazienti con dolore cronico che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico. Una recente revisione sistematica che riassume i risultati di importanti trial clinici e studi osservazionali suggerisce che gli inibitori della Cox-2 hanno un'aumentata tollerabilità gastrointestinale e minori interazioni farmacodinamiche con l'acido acetilsalicilico.<sup>4</sup>

## Il commento

L'emorragia digestiva superiore si manifesta mediante la comparsa di melena ed ematemesi. I sintomi che precedono questi segni sono astenia, sudorazione, pallore e disturbi gastrici, presenti nel caso in discussione.

Sono molteplici le cause che possono portare all'emorragia digestiva, tra queste l'ulcera peptica è la principale (35-50% dei casi).<sup>5</sup> Storia pregressa di dispepsia, ulcere e sanguinamenti unitamente all'uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei sono i fattori di rischio più spesso presenti nei pazienti con emorragia digestiva superiore; inoltre è noto che la concomitante somministrazione di antiaggreganti piastrinici e farmaci antinfiammatori non steroidei incrementa ulteriormente il rischio.

Il riscontro gastroscopico nella maggior parte dei casi individua solo delle erosioni a carico della mucosa gastrica ma in alcuni soggetti, come è accaduto per esempio nel caso di Roberto, si ha un'ulcera che, se non trattata tempestivamente, può portare a gravi conseguenze in termini di morbilità e mortalità. Le più recenti tecniche endoscopiche permettono di intervenire attivamente sulla lesione, bloccando rapidamente il sanguinamento e migliorando fin da subito le condizioni del malato. Inoltre, qualora sia possibile eseguire la biopsia della lesione individuata in sede endoscopica, può essere condotta la ricerca di *Helicobacter pylori*, patogeno responsabile di ulcere gastrointestinali.

## BISOGNA PROTEGGERE LO STOMACO

Oggi, grazie ai numerosi studi clinici eseguiti, si è in grado di classificare i farmaci antinfiammatori in base alla loro gastrolesività e di poter scegliere la terapia più adatta distinguendo anche tra dolore di tipo cronico e dolore di tipo acuto. Numerosi studi hanno rilevato che l'uso concomitante di farmaci gastroprotettori diminuisce

il rischio di emorragia gastrointestinale. Nella pratica clinica prima di incominciare una terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei il medico spesso prescrive un gastroprotettore, solitamente un inibitore di pompa protonica, per prevenire il rischio di emorragia digestiva (vedi

anche la Nota AIFA n. 1, riportata nella fascia in alto in questa stessa pagina).

Nel caso di Roberto sono mancate tutte le condizioni per poter prevenire l'insorgenza dell'ulcera duodenale. Il sospetto che la lesione individuata durante la gastroscopia sia dovuta all'utilizzo concomitante di acido acetilsalicilico e dell'antinfiammatorio appare probabile vista la stretta correlazione temporale. Inoltre, il riscontro negativo della presenza di *Helicobacter pylori* all'esame istologico conferma l'ipotesi avanzata. Probabilmente se Roberto si fosse rivolto al proprio medico, anziché fidarsi dei consigli dell'amico, avrebbe evitato la prescrizione di un FANS concomitante e la cascata di eventi che l'hanno portato al ricovero ospedaliero.

## BIBLIOGRAFIA

1. Smalley W, Ray W, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am J Epidemiol* 1995;141:539-45.
2. Laporte J, Ibáñez L, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug Safety* 2004;27:411-20.
3. Hernández-Díaz S, García Rodríguez L. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-9.
4. Strand V. Are Cox-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2007;370:2138-51.
5. Palmer K. Management of haemostasis and melena. *Postgrad Med J* 2004;80:399-404.

## Eparine: il punto della situazione

### SEGNALE: UN CONTAMINANTE PRESENTE IN ALCUNI LOTTI DI EPARINA CAUSA IMPORTANTI REAZIONI AVVERSE DI TIPO ANAFILATTICO

#### COME SI È SCOPERTO

Negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration (FDA) ha segnalato nei mesi scorsi numerosi casi di gravi reazioni avverse di tipo anafilattico (shock anafilattico o ipotensione), con alcuni decessi, correlati alla somministrazione endovenosa di eparina sodica. Tali reazioni sono state associate alla presenza di un contaminante contenuto nell'eparina di provenienza cinese, in seguito identificato come il condroitinsolfato ipersolfatato, una sostanza eparinosimile, priva di attività anticoagulante. Anche se il rapporto causa-effetto non è stato completamente chiarito, dopo il ritiro dell'eparina contaminata negli Stati Uniti non si sono più verificate reazioni avverse gravi, questo sembra confermare che la responsabilità delle

reazioni avverse sia attribuibile al contaminante.

La contaminazione, inizialmente riscontrata negli Stati Uniti e circoscritta ai preparati di eparina non frazionata, in breve tempo ha interessato altri paesi,<sup>1</sup> compresa l'Italia, estendendosi anche alle eparine frazionate.

#### CHE COSA ACCADE IN EUROPA

In Europa, solo in Germania sono stati segnalati casi di sospette reazioni avverse (nessuna mortale) associate all'uso di eparina con presenza di contaminante.

In Italia, da un'analisi delle segnalazioni pervenute alla Rete nazionale di farmacovigilanza nel 2007, sono state segnalate 105 reazioni avverse sospette da eparine frazionate e non frazionate di cui 39 gravi, 62 non gravi, con quattro decessi (tabella 1).

Dei decessi due sono stati causati da emorragia cerebrale, uno da trombocitopenia e uno da emorragia gastrica:

tutte reazioni avverse correlate all'effetto farmacologico dell'eparina.

Dal gennaio 2008 a oggi sono pervenute altre 21 segnalazioni di reazioni avverse sospette (tabella 2): 12 gravi, 9 non gravi e nessun caso di decesso. Tutte le reazioni avverse sospette segnalate sono legate a eventi conosciuti e previsti nel Riassunto delle caratteristiche dei prodotti in questione. Nel periodo 2007-2008 la Rete nazionale di farmacovigilanza non ha invece registrato segnalazioni di shock anafilattico o ipotensione connesse all'utilizzo di eparine, mentre 18 sono le segnalazioni di reazioni cutanee, per la maggior parte non gravi, che possono comunque essere riconducibili a episodi di ipersensibilità al farmaco.

#### COME COMPORTRASI

Come per gli Stati Uniti, in Italia sono stati ritirati a scopo cautelativo alcuni lotti di medicinali contenenti eparina.<sup>2-4</sup> L'AIFA, dopo aver accertato che alcuni produttori italiani importano eparina in forma grezza dalla Cina, ha condotto numerose e capillari indagini per verificare con precisione l'entità della contaminazione. Sono state verificate le certificazioni prodotte da tutte le aziende ed è stato chiesto loro di controllare l'eventuale presenza di contaminante in tutti i lotti di provenienza cinese. Sono stati inoltre campionati tutti i lotti di materia prima grezza proveniente dalla Cina e delle materie prime ottenute. I campioni prelevati dai NAS sono stati sottoposti a controlli analitici da parte dell'Istituto superiore di sanità. I controlli hanno permesso di concludere che le eparine non frazionate in commercio in Italia, dopo il ritiro a scopo cautelativo di due lotti, sono ormai prive di contaminante. Tra quelle frazionate, l'unica il cui processo produttivo mantiene inalterata la quantità di contaminante è l'eno-xaparina. A scopo cautelativo, nei mesi scorsi è stato ritirato un lotto di enoxaparina e in diversi lotti sono state rilevate basse concentrazioni di contaminante per cui tali lotti non sono stati immessi in commercio. Il rafforzamento dei controlli sia sulle materie prime sia sul prodotto finito ha però messo in evidenza il rallenta-

**TABELLA 1 - SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE SOSPETTE ALLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA NEL 2007**

Principi attivi	Decessi	Gravi	Non gravi	Totale
Bemiparina sodica	0	1	4	5
Dalteparina sodica	0	2	4	6
Enoxaparina sodica	3	19	15	37
Eparina calcica	0	3	3	6
Eparina sodica	1	4	7	12
Nadroparina calcica	0	10	27	37
Parnaparina	0	0	1	1
Reviparina sodica	0	0	1	1
Totale	4	39	62	105

**TABELLA 2 - SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE SOSPETTE ALLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA DAL 1 GENNAIO 2008 AL 30 APRILE 2008**

Principi attivi	Decessi	Gravi	Non gravi	Totale
Bemiparina sodica	0	0	2	2
Dalteparina sodica	0	2	1	3
Enoxaparina sodica	0	8	3	11
Nadroparina calcica	0	1	3	4
Parnaparina	0	1	0	1
Totale	0	12	9	21

L'eparina è un anticoagulante impiegato per la prevenzione e il trattamento della trombosi venosa profonda e delle sue complicanze. L'eparina standard (o eparina non frazionata) viene estratta dalla mucosa intestinale di suino ed è costituita da catene di glicosaminoglicani composte da una quarantina di unità monosaccaridiche con un peso molecolare medio di 12.000 dalton. Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) o eparine frazionate sono invece costituite in media da 15 unità monosaccaridiche e hanno quindi un peso molecolare inferiore (in media 4.500 dalton). Le eparine frazionate sono isolate dall'eparina standard con metodi chimici ed enzimatici. Nella catena di produzione delle eparine sovente si ritrovano impurezze dette di "processo" per lo più rappresentate da altri glicosaminoglicani, la cui presenza

però non influisce né sull'efficacia né sulla sicurezza del prodotto. L'unica eparina di sintesi è il fondaparinux. Le eparine frazionate e non frazionate e il fondaparinux differiscono tra loro per la farmacocinetica e il meccanismo d'azione.<sup>8</sup> La reazione allergica dovuta al condroitinsolfato ipersolfato trovato nei lotti di eparina è probabilmente legata all'attivazione nel plasma del sistema della chinina-callicreina che indurrebbe la generazione di bradichinina, un potente mediatore ad azione vasodilatatoria. Il contaminante condurrebbe anche alla formazione di C3a e C5a, potenti anafilatossine della cascata del complemento. L'attivazione contemporanea di queste due vie metaboliche sarebbe associata all'attivazione del fattore XII della coagulazione in fase fluida.<sup>9</sup>

mento nella fornitura di eparina.<sup>5</sup> Le analisi di mercato e dei consumi delle eparine in Italia hanno permesso di ipotizzare la carenza dal ciclo distributivo di alcuni prodotti contenenti eparine, anche in considerazione della mancata commercializzazione di alcuni lotti di enoxaparina. Per far fronte alle possibili situazioni di carenza, l'AIFA raccomanda agli operatori sanitari:

- un uso prudente e mirato delle eparine, in particolare quelle a basso peso molecolare, rispettando le condizioni d'uso e la durata della terapia previste;
- di utilizzare la via endovenosa solo se indispensabile (per esempio in dialisi) e in questo caso di ricorrere preferibilmente all'eparina sodica non frazionata;
- in caso di pazienti già in trattamento con enoxaparina, nell'eventualità di carenza, di impiegare le numerose alternative presenti in commercio.

#### LE PROSPETTIVE FUTURE

La contaminazione a livello mondiale dei prodotti a base di eparina

ha messo in luce alcuni problemi (vedi anche l'editoriale a pagina 1), ma anche rafforzato la condivisione degli stessi con i rappresentanti delle autorità sanitarie nazionali di numerosi paesi.

La condivisione delle informazioni e l'analisi approfondita della situazione mondiale hanno evidenziato la volontà comune di rafforzare i controlli sulle materie prime nel rispetto delle regole stabilite dalle farmacopee europea e americana. In un recente

meeting, organizzato dall'FDA, che ha riunito i rappresentanti di Stati uniti, Cina, Giappone, Australia ed Europa, sono stati ripercorsi tutti gli eventi che hanno portato all'insorgere di questa emergenza. Si è auspicato che le farmacopee si armonizzino a breve tramite l'aggiornamento delle monografie con nuovi test in grado di confermare la purezza della sostanza attiva. È stato proposto un Annual International Inspectorate Summit, quale occasione per informare gli ispettori dei siti produttivi sugli eventi avversi al fine di ottenere un maggior controllo a monte del processo produttivo. Si è poi stabilito di fissare regole lungo la catena di distribuzione al fine di sviluppare metodi di screening semplici e affidabili. In tal senso l'Italia già dal 2005 ha sviluppato il progetto tracciabilità che consente il monitoraggio di tutte le confezioni dei medicinali all'interno del sistema distributivo. Non si può ancora affermare con sicurezza se la contaminazione sia stata intenzionale e, in tal senso, alcuni autori<sup>6,7</sup> hanno ipotizzato una speculazione per ridurre i costi di produzione da parte dei produttori cinesi di eparina, o una misura fraudolenta per far fronte a una carenza di materia prima per le epidemie nei maiali nel corso del 2007. Resta il fatto che quello della contraffazione sembra diventare un problema complessivo della globalizzazione per cui la soluzione coinvolge non solo le strutture che si occupano di farmaci ma tutti i protagonisti del mercato.

#### BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/heparin/heparinmaps.html>
2. Agenzia italiana del farmaco – Comunicato stampa n. 74 del 12 marzo 2008 [http://www.agenziafarmaco.it/allegati/com\\_stampa\\_120308.pdf](http://www.agenziafarmaco.it/allegati/com_stampa_120308.pdf)
3. Agenzia italiana del farmaco – Comunicato stampa n. 76 del 1 aprile 2008 [http://www.agenziafarmaco.it/allegati/com\\_stampa\\_010408.pdf](http://www.agenziafarmaco.it/allegati/com_stampa_010408.pdf)
4. Agenzia italiana del farmaco – Comunicato stampa n. 79 del 22 aprile 2008 [http://www.agenziafarmaco.it/allegati/com\\_stampa79.pdf](http://www.agenziafarmaco.it/allegati/com_stampa79.pdf)
5. Agenzia italiana del farmaco – Primo piano: eparine: il punto della situazione in Italia. [http://www.agenziafarmaco.it/PRIMO\\_PIANO/primo\\_piano013.html](http://www.agenziafarmaco.it/PRIMO_PIANO/primo_piano013.html)
6. Committee on Energy and Commerce Subcommittee on Oversight and Investigations. The heparin disaster: Chinese counterfeits and American failures. 29 aprile, 2008. [http://energycommerce.house.gov/cmte\\_mtgs/110-oi-hrg.042908.Heparin.shtml](http://energycommerce.house.gov/cmte_mtgs/110-oi-hrg.042908.Heparin.shtml)
7. Sue Hughes heparin contamination was deliberate act to cut costs? <http://www.theheart.org/article/860617.do>
8. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. Decima edizione italiana, McGraw-Hill, 2003: 1443-7.
9. Kishimoto T, Viswanathan K, et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. N Engl J Med 2008; DOI: 10.1056/NEJMoa0803200

## Etoricoxib e reazioni ematologiche

### SEGNALE: ALCUNI CASI DI REAZIONI EMATOLOGICHE DA ETORICOXIB IN CORSO DI TRATTAMENTO PER FORME ARTICOLARI

#### I CASI IN ITALIA

Nella Rete nazionale di farmacovigilanza negli anni che vanno dal 2000 al 2007 sono presenti cinque segnalazioni di reazioni ematologiche comparse in corso di terapia con etoricoxib: tre pancitopenie, una piastrinopenia e una leucopenia con neutropenia relativa.

Un caso di pancitopenia riguarda un uomo di 77 anni in trattamento unicamente con etoricoxib alla dose di 90 mg die per artralgie generalizzate. La reazione è comparsa dopo dieci giorni di terapia ed è stata confermata da prelievo biotico midollare, con diagnosi di aplasia. Il trattamento della reazione ha comportato la sospensione del farmaco, la somministrazione di corticosteroidi e il trasferimento del paziente in un centro ematologico; al momento non è tuttavia disponibile l'esito della reazione avversa.

Il secondo caso di pancitopenia associata a manifestazioni emorragiche è comparso in una donna di 77 anni a seguito dell'assunzione per sei giorni di etoricoxib alla dose di 90 mg die. La reazione ha richiesto la sospensione del farmaco e il trattamento con metilprednisolone 80 mg die; la risoluzione completa è avvenuta dopo circa due mesi.

Il terzo caso riguardava una pancitopenia transitoria segnalata in una donna di 75 anni che ha assunto due compresse di etoricoxib (90 mg) per il controllo del dolore da artrite psoriasica. La reazione, confermata dalla biopsia midollare, si è risolta spontaneamente

dopo circa dieci giorni dalla sospensione del farmaco. La paziente era affetta anche da diabete e ipertensione arteriosa ed era in trattamento da circa sei anni con numerosi altri farmaci, alcuni dei quali notoriamente associati alla comparsa di reazioni ematologiche. Tuttavia, in base al criterio temporale per la recente esposizione, l'unico farmaco sospetto è risultato l'etoricoxib.

Il caso di piastrinopenia (piastrine 64.000/mm<sup>3</sup>) si è verificato in un uomo di 87 anni affetto da artrite reumatoide e in trattamento con etoricoxib 90 mg die da 15 giorni. La conta delle piastrine era nella norma prima dell'inizio della terapia. L'esito della reazione non è a oggi noto.

L'ultimo caso riguarda la comparsa di una lieve leucopenia (globuli bianchi 3.320/mm<sup>3</sup>) con neutropenia relativa in una donna di 60 anni in terapia da circa due mesi con etoricoxib 60 mg die per una importante cervicgia. Dopo dieci giorni dalla sospensione del farmaco la reazione si è risolta completamente.

#### CHE COSA DICE LA LETTERATURA

Nella scheda tecnica di etoricoxib sono riportate come reazioni non comuni la diminuzione di ematocrito, emoglobina, leucociti e piastrine. Anche la scheda tecnica degli altri inibitori della Cox-2 (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, parecoxib) segnala la rara comparsa di reazioni ematologiche (soprattutto anemia, leucopenia e trombocitopenia). Tali reazioni, riguardanti l'intera classe farmacologica dei Cox-2 inibitori, non sono state tuttavia specificamente approfondite in letteratura.

Si segnala un *case report*<sup>1</sup> relativo

alla comparsa di trombocitopenia in un uomo di 66 anni, in terapia da due mesi con rofecoxib alla dose giornaliera di 12,5 mg per il trattamento di dolori articolari. La relazione tra farmaco ed evento è stata giudicata probabile dagli autori in base al criterio temporale, all'assenza di cause alternative (il paziente non assumeva altri farmaci e non aveva condizioni predisponenti) e al fatto che dopo la sospensione del farmaco si è avuta la normalizzazione completa e persistente della conta piastrinica.

Nel caso dell'etoricoxib<sup>2</sup>, reazioni ematologiche (riduzione dell'emoglobina e dei leucociti) sono state riportate tra le alterazioni di laboratorio comparse nell'1,3% dei pazienti inclusi in uno studio clinico finalizzato a valutare l'efficacia e la tollerabilità del farmaco nell'osteoartrosi del ginocchio.

#### CONCLUSIONI

Le segnalazioni di reazioni ematologiche con etoricoxib presenti nella Rete nazionale di farmacovigilanza, alcune delle quali clinicamente rilevanti, trovano scarso approfondimento in letteratura. Risulta pertanto necessario attuare un puntuale monitoraggio della tollerabilità ematologica di questo farmaco e dell'intera classe dei Cox-2 inibitori, per aggiornarne il profilo rischio-beneficio nelle reali condizioni d'impiego.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Kentos A, et al. Probable rofecoxib-induced thrombocytopenia. *Rheumatology* 2003;42:699-700.
2. Gottesdiener K, et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology* 2002;41:1052-61.

REAZIONI bollettino bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 2 - numero 7 - giugno 2008

**Direttore responsabile:** Mauro Venegoni

#### Comitato di redazione

Antonio Addis, Pietro Dri, Pietro Folino, Immacolata Pagano, Linda Pierattini, Carmela Santuccio, Roberto Satolli, Valeria Severi, Laura Sottosanti, Carlo Tomino, Giuseppe Traversa

**Segreteria di redazione:** Chiara Acquani

#### Hanno contribuito a questo numero:

Centri regionali di farmacovigilanza di Campania, Emilia-Romagna, Lombardia, Sicilia, Toscana e Veneto  
Alfredo Cocci, Anita Conforti, Olivia Leoni, Elena Matarangolo, Marianna Passiu

**Grafica:** Chiara Gatelli, Simona De Marco

**Editore:** Zadig, Via Calzecchi 10, 20133 Milano

**Stampa:** GECA - Cesano Boscone (Milano)

La rivista viene inviata gratuitamente agli operatori sanitari che hanno segnalato una reazione avversa. Chi volesse ricevere a casa copia cartacea della rivista può farlo registrandosi nel sito <http://aifa.progettoecce.it>, seguendo le istruzioni, oppure può inviare i propri dati completi di nome, cognome, indirizzo (con via, CAP, città e provincia) ed ente di riferimento all'AIFA, via della Sierra Nevada 60, 00144 Roma. La versione stampabile della rivista (file PDF) è disponibile nel sito [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it).

La riproduzione e la divulgazione dei contenuti di *Reazioni* sono consentite fatti salvi la citazione della fonte e il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati.

Registrazione al Tribunale di Roma n. 132 del 27/03/2008

POSTE ITALIANE SPA - Sped. in abb. Post. DI 353/2003 (convertito in legge 27/02/2004 n. 46 art. 1, comma 1, DCB Milano. Iscrizione al registro degli Operatori di comunicazione n. 4841 del 21/11/2001. I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Zadig srl per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi del DLGS 196/03 è possibile in qualunque momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a Zadig srl, responsabile dati, via Calzecchi 10, 20133 Milano.