



REAZIONI AVVERSE EMATOLOGICHE

Le ADR ematologiche possono essere indotte da un gran numero di farmaci e si manifestano principalmente con alterazioni dell'esame emocromocitometrico. Queste ADR sono riconducibili prevalentemente a concentrazioni ridotte di una o più serie (citopenie), causate da depressione midollare (centrale) o da aumentata distruzione periferica; più raramente sono dovute a situazioni di iperproduzione cellulare (trombocitosi, leucocitosi), nonché a scompensi della coagulazione.

Tra le ADR, le reazioni ematologiche sono seconde in termini di frequenza solo a quelle gastrointestinali e rappresentano la prima causa di ospedalizzazione e di accesso ai dipartimenti di emergenza urgenza. Particolarmente importanti come causa di ADR ematologiche sono i trattamenti antineoplastici (sempre più diffusi anche in ambito extraospedaliero).

Oltre alle ADR da antineoplastici, ben note e attese, esiste una quota non trascurabile di reazioni meno prevedibili, con meccanismo d'azione tossico dose-dipendente o idiosincrasico (immunomediato), la cui diagnosi è raramente tempestiva. Fattori genetici (come il deficit di G6PD) hanno un ruolo significativo.

DISTRIBUZIONE DELLE ADR PER SYSTEM ORGAN CLASSES (SOCs) NEL 2016

MedDRA SOC	2015		2016		Δ % 16-15
	N.	%	N.	%	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	10.358	16%	9.405	15%	-9%
Patologie gastrointestinali	8.289	13%	8.163	13%	-2%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	8.119	13%	8.137	13%	0%
Patologie del sistema nervoso	5.797	9%	5.297	9%	-9%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4.453	7%	4.227	7%	-5%
Patologie del sistema emolinfopoietico	2.976	5%	3.157	5%	6%
Esami diagnostici	2.565	4%	2.821	5%	10%
Disturbi psichiatrici	3.053	5%	2.744	4%	-10%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2.295	4%	2.739	4%	19%
Patologie vascolari	2.676	4%	2.492	4%	-7%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	2.594	4%	1.878	3%	-28%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	1.702	3%	1.536	2%	-10%
Patologie cardiache	1.523	2%	1.432	2%	-6%
Infezioni ed infestazioni	1.231	2%	1.317	2%	7%
Patologie renali e urinarie	1.038	2%	1.121	2%	8%
Disturbi del sistema immunitario	1.044	2%	1.089	2%	4%
Patologie dell'occhio	1.079	2%	1.080	2%	0%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	786	1%	765	1%	-3%
Patologie epatobiliari	693	1%	738	1%	6%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	461	1%	642	1%	39%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	397	1%	554	1%	40%
Problemi di prodotto	303	0%	366	1%	21%
Patologie endocrine	130	0%	187	0%	44%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	63	0%	111	0%	76%
Procedure mediche e chirurgiche	81	0%	100	0%	23%
Circostanze sociali	59	0%	74	0%	25%
Patologie congenite, familiari e genetiche	47	0%	42	0%	-11%
Totale	63.812	100%	62.209	100%	-3%

ESTRAZIONE DALLE RNF ANNO 2017

Segnalazioni per SOC/ART						
SOC: Patologie del sistema emolinfopoietico						
Data Reazione: dal 01/01/2017 al 31/12/2017						
P.A. Sospetti	Decessi	Gravi	Non Gravi	Non Indicato	Totale	Perc
PACLITAXEL	2	126	44	0	172	7%
FLUOROURACILE	0	118	31	0	149	6,1%
WARFARIN SODICO	0	112	17	0	129	5,3%
OXALIPLATINO	0	95	27	0	122	5%
GEMCITABINA	2	92	27	0	121	5%
CARBOPLATINO	3	98	13	0	114	4,7%
ACIDO ACETILSALICILICO	2	86	11	1	100	4,1%
PALBOCICLIB	0	43	36	1	80	3,3%
CICLOFOSFAMIDE	0	54	13	0	67	2,7%
CISPLATINO	0	43	19	0	62	2,5%
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	0	13	48	0	61	2,5%
RIVAROXABAN	0	49	10	0	59	2,4%
APIXABAN	2	48	6	0	56	2,3%
GEMCITABINA CLORIDRATO	0	33	23	0	56	2,3%
DABIGATRAN ETEXILATO	3	44	7	0	54	2,2%
DOCETAXEL	2	31	20	0	53	2,2%
CAPECITABINA	5	39	7	0	51	2,1%

La maggior parte di queste ADR è correlata all'assunzione di farmaci antineoplastici

RILEVANZA CLINICA DELLE ADR EMATOLOGICHE

Le ADR ematologiche si presentano principalmente come **un'alterazione della funzione del sistema emopoietico** del midollo osseo. Le cellule staminali che maturano, si differenziano in una delle serie cellulari, per formare globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. Raramente le ADR interessano gli elementi maturi circolanti, determinandone una aumentata distruzione, attraverso meccanismi immunomediati. Le ADR possono interferire in qualsiasi punto dei processi emopoietici, interessando una o più serie.

Le alterazioni determinate si possono sintetizzare in:

- **Alterazioni in difetto**
 - Leucopenia (linfocitopenia, agranulocitopenia)
 - Anemia
 - Piastrinopenia
- **Alterazioni in eccesso** (più rare, spesso legate a fenomeni di abuso)
 - Leucocitosi
 - Poliglobulina
 - Trombocitosi

ADR EMATOLOGICHE: CLASSIFICAZIONE E FATTORI DI RISCHIO

In base ai **parametri WHO**, la **tossicità a carico del sistema emopoietico** viene **classificata** in **reazioni da grado 0 a grado 5**.

Reazione	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Cellularità midollare	Ipocellularità lieve o riduzione cellulare ≤ 25%*	Ipocellularità moderata o riduzione cellulare > 25 e ≤ 50%*	Ipocellularità grave o riduzione cellulare > 50%*		Decesso
Emoglobina	<LLN**-10 g/dL	<10-8 g/dL	<8-6,5 g/dL	<6,5 g/dL	Decesso
Leucociti totali	<LLN-3000/mcL	<3000-2000/mcL	<2000-1000/mcL	<1000/mcL	Decesso
Linfopenia	<LLN-800/mcL	<800-500/mcL	<500-200/mcL	<200/mcL	Decesso
Neutrofili***	<LLN-1500/mcL	<1500-1000/mcL	<1000-500/mcL	<500/mcL	Decesso
Piastrine	<LLN-75.000/mcL	<75-50.000/mcL	<50-25.000/mcL	<25.000/mcL	Decesso

*In rapporto all'età. ** LLN: lower limit of normal. *** ANC (absolute neutrophil count).

Le **ADR da aumentata distruzione periferica** si manifestano con una **riduzione dei valori dei parametri a carico di un'unica serie (anemia, granulocitosi, linfocitopenia, trombocitopenia)**, con iperplasia midollare da rigenerazione. Le forma più comuni sono **l'anemia emolitica** – congenite (come quelle da deficit di G6PD, che si osserva in seguito all'assunzione di particolari classi di farmaci) o acquisite (per meccanismi diretti o indiretti) e le **trombocitopenie**, come quella da **eparina** (meno frequente, tuttavia, dopo l'introduzione delle eparine frazionate e del pentasaccaride fondaparinux).

I **principali fattori di rischio** sono: età; concomitante assunzioni di altri farmaci; compromissione di organi ed apparati deputati all'eliminazione dei farmaci (fegato, rene); habitus atopico (per le forme immunologiche).

ADR EMOLOGICHE: MECCANISMI PATOGENETICI

Alterazioni ematologiche sono una complicanza frequente di molte terapie. La gravità può variare dalla lieve trombocitopenia all'anemia aplastica, fino alle microangiopatie trombotiche.

○ CITOPENIE

Le più frequenti reazioni ematologiche correlate al trattamento farmacologico comprendono le citopenie (*anemia, neutropenia e trombocitopenia*).

Le citopenie possono essere divise in due gruppi:

- *Causate da una riduzione della produzione a livello del midollo osseo*

Molti farmaci (FU, azatioprina, carbamazepina, cloramfenicolo, linezolid, ticlopidina, zidovudina) possono influire **negativamente sull'ematopoiesi e determinare pancitopenia** (se vengono colpite le cellule staminali pluripotenti) oppure **citopenia specifica** (anemia, neutropenia e trombocitopenia se viene colpita una specifica linea cellulare, in particolare eritrociti, granulociti o piastrine). In seguito al danno midollare si sviluppa velocemente neutropenia, con aumentato rischio di infezioni; lo sviluppo della **trombocitopenia richiede alcuni giorni** e si associa a manifestazioni cutanee e aumentato rischio emorragico. **L'anemia richiede settimane o mesi.**

- *Causate da un aumento della distruzione delle cellule ematiche, come le citopenie mediate dal sistema immunitario*

Comprendono trombocitopenia, neutropenia ed anemia, sono frequentemente determinate da lisi cellulare mediata da reazioni immunitarie. L'evento può svilupparsi attraverso meccanismi che comprendono la produzione di anticorpi anti-farmaco, oppure di anticorpi attivi contro complessi farmaco-proteici o anticorpi diretti contro componenti delle cellule ematiche.

(esempi di farmaci: *clozapina, levofloxacina, metildopa, oxaliplatino, penicillina*)

TABELLA 4**Farmaci associati a citopenia con meccanismo mielotossico o immunomediato**

Farmaco	Reazione	Frequenza stimata*
<i>Mielotossicità (riduzione della produzione di cellule ematiche nel midollo osseo)</i>		
5-Fluorouracile	Leucopenia, trombocitopenia	Comune
Azatioprina	Pancitopenia	Comune
Carbamazepina	Anemia aplastica	Rara
Cloramfenicolo	Anemia aplastica	Molto rara
Indometacina	Anemia aplastica	Rara
Levofloxacina	Pancitopenia	Molto rara
Linezolid	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	Non comune
Ticlopidina	Anemia aplastica	Rara
Zidovudina	Pancitopenia	Rara
<i>Meccanismo immunomediato (distruzione delle cellule del sangue mediata da anticorpi)</i>		
Clozapina	Agranulocitosi e neutropenia	Non comune
Levofloxacina	Trombocitopenia	Rara
Metildopa	Anemia emolitica	Rara
Oxaliplatino	Anemia emolitica, trombocitopenia	Rara
Penicillina	Anemia emolitica	Rara
Ticlopidina	Neutropenia	Non comune

* Le frequenze riportate sono tratte dalle schede tecniche dei farmaci (www.codifa.it) o da Aronson, 2006² (molto rara <0,01%; rara >0,01% e <0,1%; non comune >0,1% e <1%; comune >1% e <10%)

ADR EMOLOGICHE: MECCANISMI PATOGENETICI

○ MIELODISPLASIA

Si può evolvere in leucemia mieloide acuta, può essere indotta da diversi farmaci, come chemioterapici alchilanti (*ciclofosfamide*) soprattutto nell'impiego prolungato a dosaggi elevati, e gli inibitori della topoisomerasi II (*etoposide*).

L'uso di *5-FU* può determinare lo sviluppo di grave pancitopenia. Il rischio di mielosoppressione aumenta nei pazienti portatori di deficit genetico di diidropirimidinadeidrogenasi, enzima necessario al metabolismo delle pirimidine. In alcuni pazienti in trattamento con 5-FU può essere utile aggiustare la dose in base al risultato del test di fenotipizzazione.

○ MICROANGIOPATIE TROMBOTICHE

Comprendono la porpora trombotica trombocitopenica (PTT) e la sindrome emolitico-uremica (SEU) caratterizzate da trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica, con formazione di microtrombi a livello di piccoli vasi. Sono causate da diversi farmaci, quali: *clopidrogrel, fenobarbital, ketorolac, ticlopidina*.

PTT si manifesta con febbre e sintomi neurologici (cefalea, sonnolenza, convulsioni).

SEU si manifesta con disfunzioni renali senza febbre o sintomi al sistema nervoso centrale.

CASO CLINICO

SCHEDE AIFA N° 410662
CENTRO FARMACOVIGILANZA

Segnalazione V-201804-009FF1-8
La scheda è stata inserita in data 28/04/2018.

28 APR. 2018

AZ. USL IAZ. OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
FERRARA

Paziente

Iniziali	Sesso	Età	Peso	Altezza	Origine etnica
IS	Maschio	65 anni (Data di nascita 08/03/1953)	90 Kg	176 cm	Caucasica (bianca)

Reazione avversa

Data di insorgenza	Descrizione		
15/01/2018	Tossicità ematica e tossicità cutanea persistente		
Grave	Criterio di gravità	Esito	Data esito
No	-	miglioramento	-
Azioni intraprese			
Riduzione del dosaggio di panitumumab del 40%			

Farmaci

- VECTIBIX*INFUS 1FL 20ML 20MG/ML (lotto 1080607A del 31/07/2019) - sospetto

Il farmaco è stato utilizzato per Tumore del colon.

Dosaggio	Frequenza	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
432.0 milligrammi	ciclica	Concentrato per soluzione per infusione endovenosa	endovenosa
Data inizio	Data fine	Durata d'uso	
18/10/2017	14/03/2018	-	
Azioni intraprese	La reazione è migliorata dopo la sospensione ?	Il farmaco è stato ripreso ?	Le reazioni sono ricomparse ?
Dose ridotta	-	-	-

- FLUOROURACILE - concomitante

nessuna indicazione terapeutica.

Dosaggio	Frequenza	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
4200.0 milligrammi	ciclica	-	-

- CALCIO LEVOFOLINATO - concomitante

nessuna indicazione terapeutica.

Dosaggio	Frequenza	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
200.0 milligrammi	ciclica	-	-

Segnalatore

Nome	Ruolo	Contatti	
Donatella Donati	Medico	Email: oncomanager@ospfe.it	
Categoria	Struttura sanitaria	Indirizzo	Comune
Ac-sou	Aou Di Ferrara	Oncologia, Nuovo Ospedale S.anna Di Cona , Via Aldo Moro 8 Ferrara	Ferrara, FE

Dettagli aggiuntivi

Tipo segnalazione	Tipo studio	Nome studio	Numero registrazione
Da studio	non interventistico	Prospective Multicenter Observational Study On The Quality Of Life Of Ras Wildtype Patients Receiving Anti-egfr Mabs + Folfox As 1st Line Of Treatment.	-