Eventi avversi dell'eparina contaminata

Data 24 febbraio 2009
Categoria nefrologia

L'esposizione di pazienti dializzati ad eparina contaminata aumenta il rischio di ipotensione e di eventi avversi.

Le numerose segnalazioni di reazioni avverse da eparina in USA e in Germania hanno sollevato il problema, già affrontato su SIF-Farmaci in evidenza (vedi n. 14 del 15.05.2008 pagg. 5-7), della contaminazione dell'eparina con condroitin solfato ipersolfatato (OSCS). L'entità del problema è stata tale da indurre la Baxter Healthcare a ritirare dal mercato, tra il Gennaio ed il Febbraio 2008, tutti i lotti di eparina sodica nelle differenti confezioni farmaceutiche. Si è allora reso necessario verificare, in tempi rapidi, se l'OSCS sia o meno l'agente causale delle reazioni anafilattoidi che si sono manifestate con sintomi quali ipotensione, gonfiore facciale, tachicardia, orticaria e nausea. Stabilire una definita correlazione tra contaminante e reazioni avverse implica lo sviluppo di tecniche analitiche sufficientemente sensibili e specifiche per identificare e quantificare accuratamente le impurezze e/o i contaminanti, e lo sviluppo di test biologici indicativi della relazione funzionale tra OSCS ed eventi avversi di tipo allergico.

È stato condotto uno screening in cieco di 29 lotti di eparina forniti dalla FDA, di cui 13 associati ad eventi clinici avversi. Come controllo è stato utilizzato un lotto di laboratorio. Per tutti i saggi analitici e biologici, i campioni sono stati dosati sulla base del peso; l'attività specifica dell'eparina è stata approssimata a 180 UI/mg. La risposta biologica è stata misurata come risposta "tutto o nulla". L'identità di OSCS, purificato dai lotti di eparina notoriamente contaminati, è stata confermata con tecniche ortogonali multiple, quali NMR, digestione enzimatica seguita da HPLC, LC-MS. Lo standard sintetico di OSCS è stato prodotto per solfatazione del condroitin solfato A ed è stato utilizzato per stabilire i limiti di rilevamento (fissati allo 0,3%, sulla base del peso, sia per l'OSCS che per il dermatan solfato) e l'accuratezza della quantificazione.
L'attivazione del sistema di contatto, valutata come attività amidolitica della callicreina e la cascata del complemento, misurata come attività di C3a e C5a, sono stati studiati in vitro con tecniche di spettrofotometria ed ELISA, rispettivamente. Inoltre, sono stati condotti esperimenti in vivo su maiali domestici di razza Yorkshire di entrambi i sessi. La scelta della specie si è basata su uno screening dell'attività amidolitica di campioni di plasma provenienti da diverse specie (conigli, cavalli, topi, suini) dopo somministrazione di eparina contaminata. Solo il plasma dei maiali ha manifestato un'attività amidolitica della callicreina di notevole entità in risposta al caolino e all'OSCS, ma non all'eparina di controllo; gli altri animali testati hanno mostrato un certo grado di attività solo in risposta al caolino e non all'OSCS.
Agli animali, previa anestesia, è stata somministrata eparina contaminata (n=6), eparina di controllo (n=4), standard sintetico (n=3) o condroitin solfato A (n=3) in un unico bolo e.v. di 5 mg/kg. Alla fine del periodo di osservazione di 60 minuti, gli animali sono stati sacrificati. I campioni di sangue per la valutazione dell'attività amidolitica della callicreina sono stati raccolti al basale a 5, 10, 20, 40 e 60 minuti.

Test in vitro: l'OSCS, presente come contaminante a livelli misurabili in 13 lotti di eparina non-frazionata e lo standard sintetico attivano in modo diretto il sistema chinina-callicreina nel plasma umano, con una curva dose-risposta a campana ed una "robusta" attivazione tra 0,25 e 2,5 µg/mL. Questo risultato, tipico di una risposta mediata dal glucosaminoglicano, è comparabile a quello ottenuto con un campione di eparina contaminata al 19,3% p/p da OSCS, in cui l'attivazione è stata "robusta", tra 2,5 e 25 µg/mL.
La differenza di concentrazione tra i due set sperimentali rispecchia il fatto che l'OSCS rappresenta il 20% del campione contaminato. Inoltre, questi risultati sono compatibili con una concentrazione clinicamente efficace di eparina di circa 1-5 µg/mL.
L'OSCS induce la produzione di C3a e C5a. In particolare, l'eparina contaminata al 19,3% p/p da OSCS, ha indotto l'attivazione di C5a con una curva dose-risposta a campana, ed un massimo a 5-50 µg/mL, risultato sovrapponibile a quello ottenuto con l'OSCS purificato e lo standard sintetico. Entrambi questi effetti sono risultati dipendenti dal Fattore XII, come dimostrato da esperimenti condotti con plasma privo di questo fattore.
Il dermatan solfato e il condroitin solfato A, due impurezze normalmente presenti in preparazioni di eparina, non hanno mostrato tali effetti.

Test in vivo: l'infusione endovenosa di OSCS ha riprodotto nei maiali tutte le caratteristiche cardiovascolari della reazione all'eparina contaminata. In particolare, il calo della pressione sanguigna entro 30 minuti dall'infusione è stato del 30% in 2 degli animali trattati con eparina contaminata; i trattati con lo standard sintetico hanno manifestato una marcata riduzione della pressione (45-59%) ed un concomitante aumento della frequenza cardiaca entro pochi minuti dall'infusione; nessuno dei trattati con l'eparina di controllo o condroitin solfato A ha mostrato variazioni significative dei due parametri entro 30 minuti dall'infusione. Le variazioni dei parametri fisiologici erano accompagnate da una rapida induzione dell'attività amidolitica della callicreina che si è verificata in tutti gli animali trattati con eparina contaminata, anche in assenza di variazioni sostanziali della pressione sanguigna. Da questi risultati si evince che il maiale può rappresentare una specie appropriata nella quale valutare le potenziali conseguenze della contaminazione da OSCS in modelli cardiovascolari e dialitici, così come in dispositivi medici heparin-coated.

In conclusione, gli autori affermano che l'esposizione di pazienti dializzati ad eparina contaminata da OSCS può aumentare ulteriormente il rischio di ipotensione e di eventi avversi dovuti all'uso di membrana dialitica, che può attivare il sistema di contatto e all'uso di ACE inibitori, che inibiscono la degradazione della bradichinina.
I risultati ottenuti suggeriscono che un semplice test biologico in vitro, quale la valutazione dell'attività amidolitica della callicreina, può affiancare i test analitici già presenti per garantire il ciclo produttivo dell'eparina, permettendo l'identificazione di contaminanti quali l'OSCS, ma anche altri polisaccaridi polisolfatati in grado di attivare il sistema di contatto.

Riferimentobibliografico

Kishimoto TK et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. N Engl J Med 2008; 358: 2457-67.

L'editoriale di accompagnamento, a cura di LB Schwartz, sottolinea come il problema delle reazioni di ipersensibilità all'eparina non-frazionata sia da affrontare in maniera multidisciplinare. Secondo l'autore, la comunicazione tra FDA, medici e rappresentanti dell'industria, che consenta il controllo dei medicinali approvati, è cruciale per permettere il riconoscimento di questo tipo di reazioni limitandone le conseguenze per l'uomo. A tal scopo, è anche importante la cooperazione tra le aziende coinvolte nella produzione e nella distribuzione. Quanto è accaduto con il caso dell'eparina ha, in poco tempo, portato ad identificare il contaminante, il meccanismo che sottende la reazione ipotensiva ed un test semplice per lo screening dei lotti di eparina.
Anche J Avorn, autore del Perspective presente sullo stesso numero del NEJM, afferma che il caso eparina non deve essere letto come un fallimento dell'FDA, a causa del limitato budget che ha a disposizione per l'ispezione delle industrie farmaceutiche straniere. Inoltre, evidenzia come il problema di un mancato controllo di qualità nasca da un sistema in cui "meno caro è meglio" e in cui le industrie farmaceutiche sono disseminate a livello mondiale, con una decentralizzazione della produzione.

Riferimentobibliografico

Schwartz LB, Heparin comes clean. N Engl J Med 2008; 358: 2505-09.
Avorn J, Coagulation and adulteration-building on science and policy lessons from 1905. N Engl J Med 2008; 358: 2429-31.

Il 5 giugno 2008, l'EMEA ha emanato un comunicato stampa in cui raccomanda le misure per gestire la contaminazione dei medicinali contenenti eparina. Il comunicato afferma che i medici possono continuare ad utilizzare enoxaparina (per la quale è possibile che vi siano basse concentrazioni di OSCS) per trattare temporaneamente i pazienti fino a che la situazione non si sia risolta. Tuttavia, devono essere adottate una serie di misure per minimizzare il rischio di effetti collaterali,quali:
- evitare la somministrazione di enoxaparina per via endovenosa o arteriosa;
- monitorare attentamente i pazienti per eventuali segni di reazione allergica. I pazienti devono ricevere una terapia antiallergica se tali reazioni si verificano;
- come misura precauzionale, evitare la somministrazione in donne in gravidanza se sono disponibili prodotti alternativi o enoxaparina non contaminata.
Si raccomanda che ogni ispezione sul ciclo di produzione preveda un approccio coordinato tra Europa e partner internazionali e che siano investigate con la Commissione Europea le modifiche degli aspetti legali e regolatori per il rafforzamento del controllo della catena di produzione. Infine, nelle monografie dell'eparina della Farmacopea Europea dovranno essere inclusi dei test specifici per l'OSCS e altri possibili contaminanti. L'intero comunicato è disponibile al seguente link:
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/heparin/27196708en.pdf.

A cura delle Dott.sse Lorenza Rattazzi e Arianna Carolina Rosa

Contributo gentilmente concesso dal [b]Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia[/b] - [url]http://www.pharmtox.org/sif/[/url]