

**SARTANI E PORPORA E TROMBOCITOPENIA**

Attualmente nel database GIF/AIFA sono presenti 10 segnalazioni di eventi avversi correlabili a episodi trombocitopenia, nelle quali sono stati indicati come sospetti farmaci a base di antagonisti del recettore dell'angiotensina II (sartani) da soli o in associazione con idroclorotiazide. I casi sono descritti nella tabella sottostante. In 7 casi (B, C, D, F, G, I, J) la reazione avversa è stata indicata dal segnalatore come grave.

<b>paziente età, sesso</b>	<b>farmaci sospetti</b>	<b>farmaci concomitanti</b>	<b>sospetta ADR</b>	<b>insorgenza</b>	<b>azioni intraprese, esito</b>
A: 72, F	candesartan candesartan/idroclorotiazide		prurito, trombocitopenia	8 mesi	sospensione, risoluzione con postumi
B: 91, F	valsartan/idroclorotiazide		porpora trombotica trombocitopenica	14 giorni	sospensione, risoluzione completa
C: 72, M	candesartan vaccino antinfluenzale vaccino antipneumococcico		epistassi, trombocitopenia	6 mesi e 14 giorni	sospensione e terapia farmacologica, risoluzione completa
D: 55, M	candesartan/idroclorotiazide ticlopidina	atenololo	porpora trombocitopenica	6 mesi e 13 giorni	sospensione e terapia farmacologica, decesso
E: 51, M	losartan/idroclorotiazide		trombocitopenia	10 mesi e 21 giorni	sospensione, risoluzione completa
F: 78, F	irbesartan doxazosina		ecchimosi, trombocitopenia	3 anni e 7 mesi	sospensione, risoluzione completa
G: 80, F	valsartan valsartan/idroclorotiazide ranitidina		trombocitopenia	3 anni e 4 mesi	non riportate, non disponibile
H: 52, F	telmisartan/idroclorotiazide	felodipina nebivololo	porpora trombocitopenica	1 mese	sospensione, non ancora guarito al momento della segnalazione
I: 76, M	losartan ferro trivalente	nifedipina digossina furosemide metformina pioglitazone insulina acido acetilsalicilico lansoprazolo	petecchie	12 giorni	sospensione e terapia farmacologica, miglioramento
J: 44, M	losartan/idroclorotiazide		ecchimosi diffuse	2 mesi e 18 giorni	non riportate, risoluzione completa

La valutazione di queste segnalazioni è complicata da vari fattori confondenti. In 7 casi (A, B, D, E, G, H, J) gli episodi di trombocitopenia si sono verificati dopo l'uso di farmaci contenenti associazioni tra sartani e idroclorotiazide, descritta in letteratura come potenziale causa di trombocitopenia [1,2], mentre in 2 casi sono stati indicati tra i sospetti altri farmaci, quali la ticlopidina (caso D), ritenuta responsabile di un caso di porpora trombotica trombocitopenica su 2500 pazienti trattati [1], e la ranitidina (caso G), anch'essa associata a trombocitopenia [1]. Tuttavia, nei casi A, B ed E la sola sospensione dei farmaci a base di sartani ha avuto come esito il miglioramento o la risoluzione della sintomatologia.

In letteratura è stato descritto un caso di trombocitopenia attribuito all'uso di losartan insorto in una donna di 82 anni affetta da insufficienza cardiaca congestizia e depressione [3]. La paziente riferì la comparsa di epistassi e frequenti ecchimosi circa due settimane dopo l'inizio di un trattamento con losartan in sostituzione della precedente terapia antipertensiva a base di quinapril. All'esame obiettivo la paziente presentava petecchie sul corpo e sul palato, mentre la conta piastrinica risultò di  $5.0 \times 10^9/L$ . Il losartan fu sospeso e fu somministrata una dose di immunoglobulina Rh o(D) e prednisone 40mg/die. Dopo una settimana i livelli delle piastrine erano tornati normali ( $298.0 \times 10^9/L$ ).

Casi di trombocitopenia associati all'uso di inibitori del recettore dell'angiotensina II sono stati segnalati anche ad altre Agenzie Regolatorie.

Al 27 maggio 2010 nel database del Medicines and Healthcare products Regulatory Agency del Regno Unito erano presenti 10 casi di trombocitopenia associati al trattamento con sartani non in associazione (5 in seguito all'uso di valsartan, 4 di losartan, 3 di irbesartan ed 1 di candesartan).

Al 25 luglio 2010 nel database olandese Lareb risultano un caso di porpora trombocitopenica associato a losartan ed un caso di trombocitopenia associato a valsartan.

L'insorgenza di trombocitopenia è riportata nella scheda tecnica delle specialità medicinali contenenti losartan, ma non è menzionata nei foglietti illustrativi degli altri principi attivi appartenenti a questa classe.

Numerosi farmaci sono stati proposti come possibile causa di trombocitopenia immunomediata, in particolare eparine, farmaci antireumatici (sali d'oro, penicillamina, sulfasalazina, FANS), inibitori dei recettori IIb/IIIa della glicoproteina P, anticonvulsivanti ed antibiotici (cotrimossazolo e penicilline) [1].

Sebbene siano stati proposti differenti meccanismi per lo sviluppo di trombocitopenia da farmaci, la formazione di anticorpi farmaco-dipendenti risulta il quadro più comunemente descritto. Il farmaco responsabile può legarsi al complesso glicoproteico della membrana cellulare del trombocita, dando luogo ad epitopi combinatoriali che vengono successivamente riconosciuti dagli anticorpi, oppure a un sito della membrana cellulare diverso dal complesso glicoproteico, inducendo un cambiamento conformazionale della glicoproteina a sua volta

riconosciuto dagli anticorpi. Le principali glicoproteine bersaglio sono state identificate nei complessi glicoproteici Ib/IX/V e IIb/IIIa. Altre glicoproteine bersaglio risultano il Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 ed il complesso glicoproteico IX. In rari casi, tuttavia, è stata dimostrata la presenza di auto-anticorpi diretti contro le piastrine, come in seguito all'uso di sali d'oro e procainamide [4].

La trombocitopenia immunomediata da farmaci è una reazione avversa molto rara nella popolazione generale, stimata in circa 10 casi per milione di abitanti per anno [3], che insorge in media dopo 1-2 settimane di esposizione al farmaco [4], sebbene in singoli casi siano state riportate latenze anche di alcuni anni. Dovrebbe essere sospettata in tutti gli episodi di trombocitopenia acuta, nei quali siano state escluse altre eziologie. Molti pazienti presentano soltanto emorragie petecchiali ed occasionali ecchimosi e non richiedono trattamenti specifici oltre la sospensione dei farmaci potenzialmente responsabili. La guarigione avviene in media entro 1 settimana, tuttavia l'ipersensibilità al farmaco può durare indefinitamente. La terapia a base di corticosteroidi non si è dimostrata efficace per il trattamento della trombocitopenia farmaco-indotta, mentre l'infusione di piastrine dovrebbe essere presa in considerazione solo nei casi di grave trombocitopenia associata a sanguinamento [5]. In base alle segnalazioni della banca dati GIF/AIFA e agli altri dati presi in considerazione, sembra plausibile l'ipotesi di una associazione tra trombocitopenia e uso di inibitori del recettore dell'angiotensina II.

### *Bibliografia*

1. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2007; 357(6): 580-7.
2. Okafor KC, Griffin C, Ngole PM. Hydrochlorothiazide-induced thrombocytopenic purpura. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986; 20(1): 60-1.
3. Ada S, Yalamanchili M, Friedenber W. Immune thrombocytopenia after losartan therapy. *Ann Intern Med* 2002; 137(8): 7
4. Kenney B, Stack G. Drug-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(2) : 309-14.
5. Wazny LD, Ariano RE. Evaluation and management of drug-induced thrombocytopenia in the acutely ill patient. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 292-307.