



Perché e quando sospettare un'ADR e come fare diagnosi: casi clinici in Oncologia

Serena Cataldo

Cento, 14-21 Ottobre 2013

A.D.R.

“Effetto nocivo e non voluto conseguente all’uso di un medicinale”.

Di fatto, con tale definizione, che è indipendente dal tipo di uso del medicinale, sono oggetto di segnalazione le reazioni avverse,

incluse anche quelle derivanti da :

- errore terapeutico,
- abuso, misuso,
- uso off label,
- sovradosaggio
- esposizione professionale.

Definizione precedente:

“...Eventi correlati ad un medicinale impiegato alle dosi normali previste ”

Regolamento UE 1235/2010
Direttiva 2010/84/UE

“DIFETTI” DELL'ONCOLOGO

Soglia di valorizzazione delle reazioni avverse alle terapie differente da quella degli specialisti nelle altre discipline.

Alcune tossicità in oncologia sono assolutamente prevedibili e compaiono in una percentuale così elevata di pazienti (es. mielotossicità) da essere considerate “routine”.

PERCHE' E' IMPORTANTE LA FARMACOVIGILANZA IN ONCOLOGIA

Sempre più farmaci nuovi a disposizione.

Molti studi registrativi sono di non inferiorità quindi la valutazione della tossicità diventa fondamentale.

Importanza della qualità di vita del paziente.

I nuovi farmaci (farmaci target, bersaglio..) hanno un profilo di tossicità molto diverso dai farmaci chemioterapici utilizzati fin'ora.

Alcuni farmaci ottengono l'approvazione con procedure "accelerate " quindi il monitoraggio degli effetti collaterali a lungo termine non è spesso adeguato.

Le tossicità tardive (es. oxaliplatino) non vengono segnalate e spesso sottostimate così come le tossicità reversibili (es. trastuzumab).

Nella pratica clinica spesso i pazienti hanno caratteristiche diverse rispetto a quelle dei pazienti arruolati negli studi registrativi.

Numero ed età dei pazienti aumenta.

Pazienti sono spesso affetti da patologie collaterali (con rischio, ad esempio, di sovra-dosaggi “relativi” dovuti ad insufficienza delle vie di eliminazione).

Pazienti assumono spesso altri farmaci, rimedi, anche di erboristeria e sostanze di uso voluttuario (con possibilità di interazioni indesiderate).

Possibilità di usi “off-label”.

Gli oncologi hanno, tra l'altro, dei doveri unici rispetto alla segnalazione, in quanto in generale sono i soli ad usare tali farmaci specialistici e pertanto a garantire della loro sicurezza di fronte alla comunità.



Registro farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio

- Afinitor
- Alimta
- Atriance
- Avastin
- Arzerra
- Erbitux
- Halaven
- Herceptin (gastro)
- Iressa
- Javlor
- Jevtana
- MabThera + 648
- Mepact
- Mozobil
- Nexavar
- Revlimid
- Revlimid 648
- Removab
- Sutent
- Sprycel
- Tarceva
- Tasigna
- Thalidomide Celgene
- Thalidomide Celgene 648
- Torisel
- Tyverb
- Vectibix
- Velcade
- Velcade 648
- Vidaza
- Votrient
- Yondelis
- Zevalin

Con specifiche Determinazioni dell'AIFA pubblicate in varie Gazzette Ufficiali, l'utilizzo di alcuni farmaci oncologici richiede la compilazione di schede di raccolta dati al fine di garantire l'appropriatezza d'uso degli stessi.

AIOM e SIFO supportano tale iniziativa e invitano i rispettivi soci ad adoperarsi affinché la raccolta delle schede sia fatta al meglio e per il tempo necessario, allo scopo di consentire da una parte la verifica dell'appropriato uso di questi farmaci e dall'altra di produrre dati sul loro uso nella pratica clinica, che potranno in alcuni casi essere utili ad integrare le conoscenze emerse dalle sperimentazioni condotte a fini registrativi. Inoltre, la realizzazione da parte di AIFA di un sistema informatico semplice ed efficace, oltre che ridurre al minimo l'impegno richiesto per la compilazione delle schede costituisce elemento per una fattiva collaborazione tra Istituzioni e Società Scientifiche. Tale collaborazione va vista con grande interesse, in un periodo in cui è necessario individuare le soluzioni che aiutino a trattare gli ammalati di cancro sempre al meglio.

[GU 23 maggio 2011](#) **[Estensioni 648](#)**

Comunicazione importante riguardante la registrazione dei trattamenti per pazienti provenienti dalle zone colpite dal sisma

[Formato PDF](#) **[Formato JPG](#)**

Arruolamento chiuso (solo aggiornamento dati):

- Eloxatin (adiuv.)
- Emend
- Faslodex
- Foscan
- Gliadel
- Herceptin (adiuv.)
- Kepivance

ESEMPI DI REAZIONI AVVERSE E RELATIVI TRATTAMENTI

- ✓ Chemioterapici tradizionali
- ✓ Farmaci target
- ✓ Farmaci “adiuvanti, di supporto”

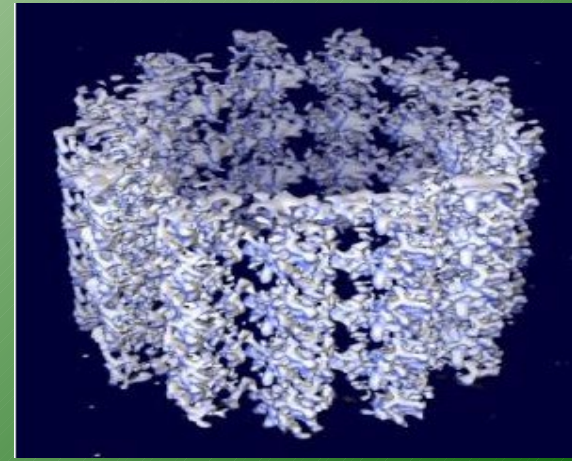
CHEMIOTERAPICI TRADIZIONALI



Docetaxel (taxotere)

Farmaco della famiglia di taxani, originariamente estratti dalla corteccia del *Taxus Brevifolia*, una pianta del nord ovest del pacifico. Attualmente è ottenuto per via semisintetica da un precursore facilmente disponibile , 10-deacetil-baccatina III, derivato dagli aghi di *Taxus Baccata*, una pianta europea.

Agisce favorendo la polimerizzazione della tubulina legandosi alla subunità beta ed inibisce il disassemblaggio dei microtubuli . L'effetto sulla cellula è il blocco della mitosi.



Indicazioni

- ✓ Mammella
- ✓ Polmone non a piccole cellule
- ✓ Stomaco
- ✓ Prostata
- ✓ Ovaio
- ✓ Testa collo

Somministrazione ev con schedule trisettimanali o settimanali

Necessita sempre di **premedicazione con corticosteroidi** per ridurre l'incidenza e la gravità di reazioni di ipersensibilità e per ridurre l'incidenza della ritenzione idrica

Effetti collaterali

- ✓ Reazioni di ipersensibilità
- ✓ Reazioni cutanee
- ✓ Tossicità ematologica
- ✓ Tossicità neurologica
- ✓ Ritenzione di fluidi (dose dipendente > 400 mg/mq)
- ✓ Alopecia
- ✓ Altre..

Reazioni di ipersensibilità

- ✓ Possono essere indotte dal farmaco o, più spesso, dal Polisorbato 80 usato per la formulazione
- ✓ Si possono manifestare con : dispnea, broncospasmo, orticaria, ipotensione, bradicardia, dolore addominale ed alle estremità, angioedema, sudorazione, flushing e rash cutanei
- ✓ Insorgono in genere 2-3 minuti dopo l'inizio dell'infusione e quasi sempre entro 10 minuti; nella maggior parte si verificano durante la prima o seconda infusione

Trattamento

Sospendere l'infusione del farmaco e somministrare corticosteroidi, antistamici, fluidi, ossigeno..

Reazioni cutanee

- ✓ Rash maculopapulare pruriginoso a carico di avambracci e mani
- ✓ Onicodistrofia
- ✓ Eritrodisestesia palmo plantare
- ✓ Alopecia
- ✓ Flebite chimica
- ✓ Fotodermatite



Eritrodisestesia palmo-plantare (sindrome mano-piede)

- ✓ Si manifesta generalmente con arrossamento , edema , desquamazione e disturbi della sensibilità a livello dei palmi delle mani e delle piante dei piedi; a volte la cute si può fissurare o ulcerare
- ✓ E' frequente con l'uso sia di chemioterapici (taxotere, fluorouracile, capecitabina, doxorubicine liposomiali) sia di farmaci biologici (inibitori delle tirosin chinasi, anticorpi monoclonali..)



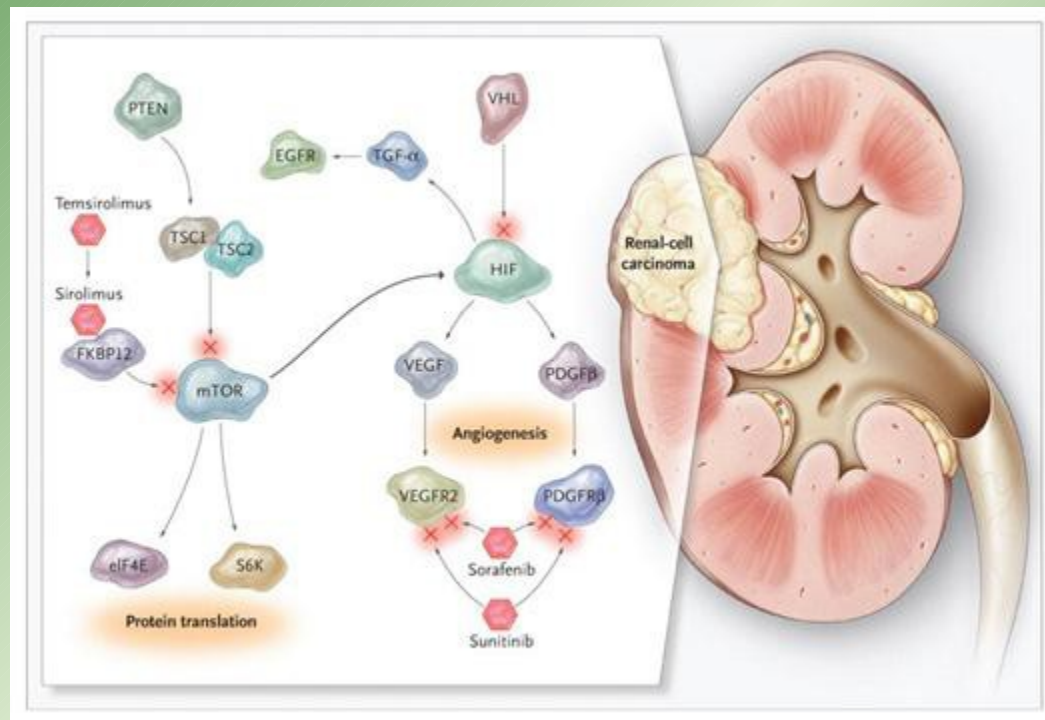
Consigli utili per il paziente

- ✓ Evitare esposizione al sole ed alle fonti di calore
- ✓ Applicare spesso creme idratanti
- ✓ Usare scarpe con solespesse e morbide per ridurre la pressione sulla pianta dei piedi, scarpe comode e larghe, togliere le scarpe appena possibile
- ✓ Sollevare i piedi il più possibile
- ✓ Assumere il farmaco la sera (la concentrazione plasmatica massima del farmaco viene così raggiunta di notte quando il paziente è meno attivo)

Trattamento

- ✓ Creme a base di urea o di cortisone
- ✓ Vitamine per os
- ✓ Sospendere la terapia nei casi gravi

FARMACI TARGET

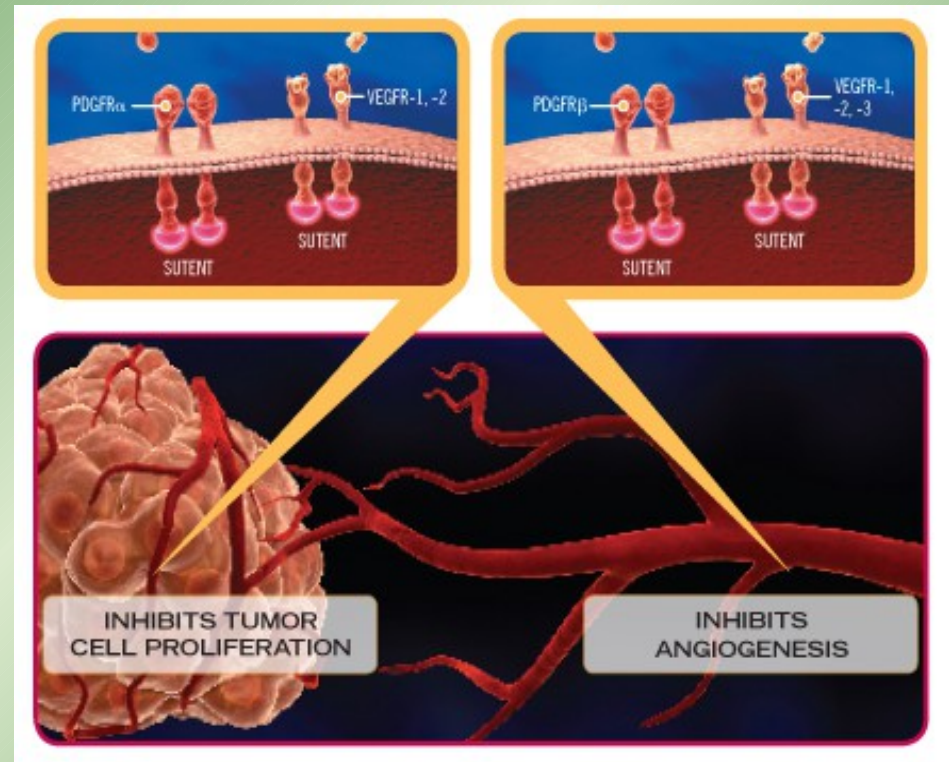


SUNITINIB (SUTENT)

E' una piccola molecola
inibitore delle tirosin chinasi (TKI):
inibisce molteplici recettori delle TK
coinvolte nella crescita dei tumori,
nell'angiogenesi tumorale e nella
progressione metastatica del cancro

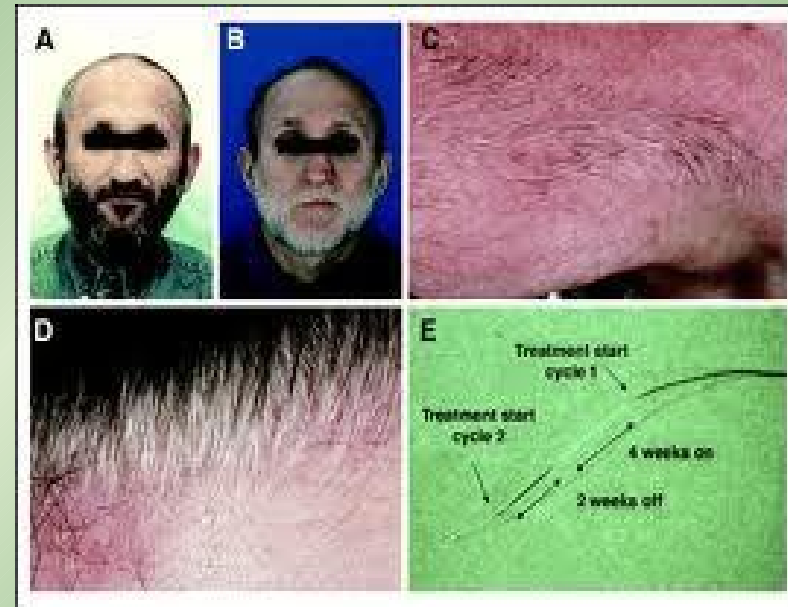
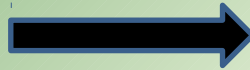
Indicazioni

Tumore stromale gastrointestinale (GIST) dopo fallimento di terapia con Imatinib
Carcinoma renale metastatico
Tumori neuroendocrini pancreatici (pNET)



Effetti collaterali

- ✓ Astenia
- ✓ Diarrea
- ✓ Ipertensione
- ✓ Decolorazione dei capelli
- ✓ Anemia
- ✓ Trombocitopenia
- ✓ Inappetenza
- ✓ Disgeusia
- ✓ Insufficienza renale
- ✓ Ipotiroidismo
- ✓ Colorazione gialla della cute
- ✓ Eritrodisestesia palmo plantare
- ✓ Interazione con numerosi farmaci e sostanze



Interazione con numerosi farmaci e sostanze

Sunitinib è metabolizzato dall'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (principale meccanismo di detossificazione dell'organismo per i farmaci)

INIBITORI POTENTI del CYP3A4 (p.es. ritonavir, itraconazolo, eritromicina, claritromicina, succo di pompelmo) possono aumentare le concentrazioni di sunitinib

INDUTTORI POTENTI del CYP3A4 (p.es. desametasone, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o preparati a base di piante medicinali contenenti l'Erba di S. Giovanni/*Hypericum perforatum*) possono ridurre le concentrazioni di sunitinib

Caso clinico

BF Uomo 56 aa

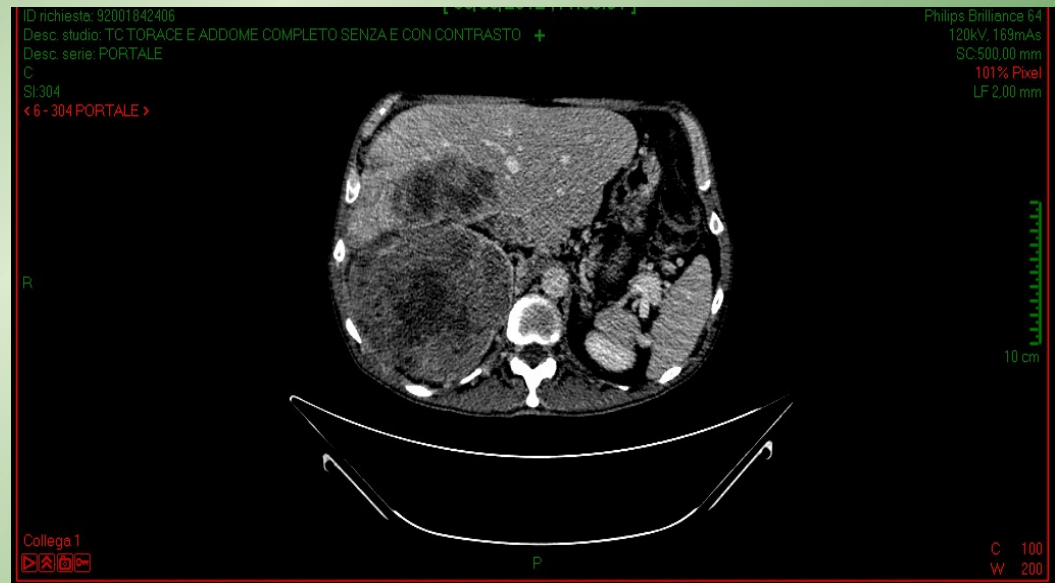
Maggio-giugno 2012: voluminosa neoplasia renale dx con repliche epatiche

In anamnesi:

- ✓ pregressa ernioplastica inguinale destra.

Terapie concomitanti:

- ✓ Tachidol 1 busta al bisogno



Giugno: inizia terapia con Sunitinib 50 mg/die per 4 settimane ogni 6.
09/07/12 (dopo 15 gg di terapia) ricovero in Medicina Interna a Cento
per ittero colestatico, nausea, inappetenza e anemizzazione

Sospeso Sunitinib e intrapresa terapia antibiotica

Bilirubina 4,02 mg/dl-->1,17 mg/dl; AST 100 mEq/l--->43 mEq/l;
ALT 58 mEq/l--->41 mEq/l; PCR 36,29-->11,7)

In data 28/08/12 veniva ripreso Sunitinib a dosaggio ridotto (37.5 mg/die per 4 settimane ogni 6)

Il 30/08/12 ricovero in Urologia per comparsa di ematuria.

Durante la degenza veniva nuovamente interrotto il trattamento con Sunitinib per singhiozzo incoercibile, vomito e riscontro di aumento della bilirubina (2.21 mg/dl)

COSA DICE LA SCHEDA TECNICA?

PATOLOGIE EPATOBILIARI

FREQUENZA: NON COMUNE

REAZIONE AVVERSA: ANORMALE FUNZIONALITA' EPATICA

TUTTI I GRADI n (%): 3 (0.3%)

GRADO 3 n (%): 0 (0.0%)

GRADO 4 n (%): 0 (0.0%)

Published Ahead of Print on February 6, 2012 as 10.1200/JCO.2011.37.1195
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2011.37.1195>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials for the Incidence and Risk of Treatment-Related Mortality in Patients With Cancer Treated With Vascular Endothelial Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitors

Fabio A.B. Schutz, Youjin Je, Christopher J. Richards, and Toni K. Choueiri

Fabio A.B. Schutz, Christopher J. Richards, and Toni K. Choueiri, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, and

A B S T R A C T

Results

In all, 4,679 patients from 10 randomized controlled trials (RCTs) were included, with 2,856 from sorafenib, 1,388 from sunitinib, and 435 from pazopanib trials. The incidence of FAEs related to VEGFR TKIs was 1.5% (95% CI, 0.8% to 2.4%) with an RR of 2.23 (95% CI, 1.12 to 4.44; $P = .023$) compared with control patients. On subgroup analysis, no difference in the rate of FAEs was found between different VEGFR TKIs or tumor types. No evidence of publication bias was observed.

FARMACI ADIUVANTI: BIFOSFONATI

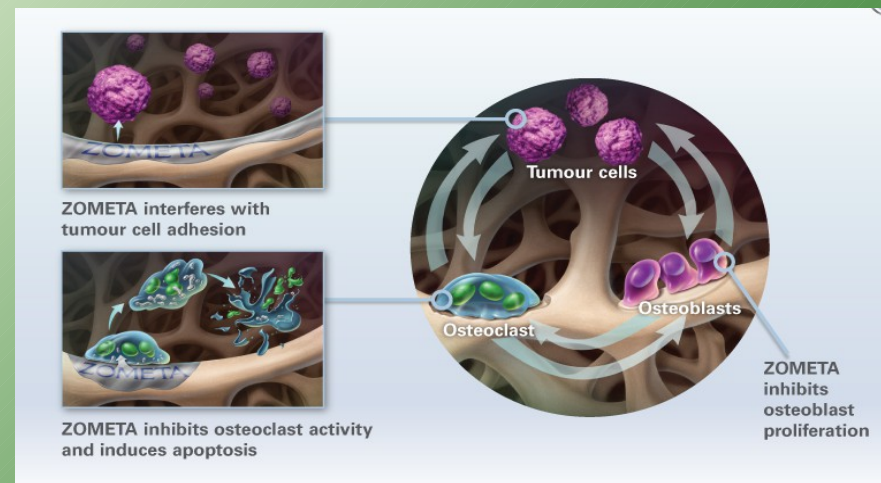


Bifosfonati

- ✓ L'osso è un tessuto in continuo rimodellamento: l'equilibrio è determinato dagli osteoclasti che lo distruggono e dagli osteoblasti che lo formano.
- ✓ I bifosfonati sono farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo, hanno un'alta affinità per l'osso e si depositano elettivamente nei siti scheletrici ad elevato rimaneggiamento.
- ✓ I bifosfonati agiscono prevalentemente inibendo il lavoro degli osteoclasti
- ✓ Possono essere somministrati sia per via orale sia endovenosa.

Acido Zoledronico

4 mg in SF 100 cc ogni 28 gg



Usi in oncologia

Nei pazienti con metastasi ossee:

- ✓ Per prevenire gli eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia, interventi chirurgici all'osso)
- ✓ Per ridurre il dolore osseo
- ✓ Per l'ipercalcemia neoplastica

Nell'osteoporosi indotta da farmaci (es: inibitori dell'aromatasi)

Effetti collaterali

- ✓ Sindrome simil influenzale (dolore muscolo scheletrico, febbre, brividi, malessere generale ...)
- ✓ Compromissione della funzionalità renale
- ✓ **Osteonecrosi della mandibola**

Fattori di rischio

- ✓ Diagnosi di cancro
- ✓ Terapie concomitanti (chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, farmaci antiangiogenetici..)
- ✓ Malattie concomitanti (anemia, coagulopatie, infezione, patologie del cavo orale)
- ✓ Interventi di chirurgia dentale

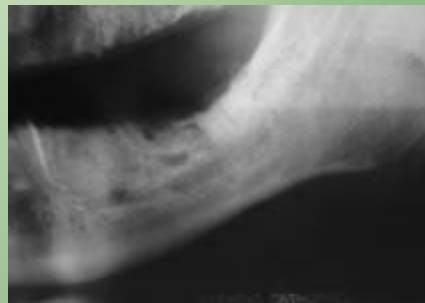


Marcata riduzione del flusso ematico all'interno dell'osso.

Diminuzione del turnover osseo

Relativa ischemia all'interno dell'osso

Infezioni ossee e necrosi



Prevenzione

- ✓ anamnesi accurata del paziente
- ✓ esame clinico del cavo orale + RX OPT
- ✓ interventi nelle situazioni a rischio (residui radicolari, granulomi apicali, parodontosi gravi..)
- ✓ profilassi della carie
- ✓ igiene orale professionale ed educazione all'igiene domiciliare
- ✓ correzione delle protesi incongrue e controlli periodici

In corso di terapia senza segni di osteonecrosi

- ✓ mantenere una corretta igiene orale
- ✓ effettuare sedute periodiche di igiene orale
- ✓ controllare le protesi mobili
- ✓ preferire la terapia endodontica alle estrazioni quando è possibile
- ✓ in caso di estrazioni dentali: evitare l'uso di anestetici con vasocostrittore, effettuare la profilassi antibiotica adeguata, valutazione con oncologi ed ematologi per la sospensione della terapia con bifosfonati

Terapia per osteonecrosi

- ✓ Sospendere il trattamento con bifosfonati e valutare anche la sospensione del trattamento oncologico in atto
- ✓ Affidare il paziente ad un centro specializzato di odontostomatologia

TAKE HOME MESSAGES

- ✓ Importanza della conoscenza del profilo di tossicità dei farmaci
- ✓ Prevenzione delle reazioni avverse (es. osteonecrosi mandibolare)
- ✓ Attenzione alla qualità della vita del paziente
- ✓ Possibile insorgenza di effetti avversi e problematiche inaspettate con i nuovi farmaci
- ✓ Farmacovigilanza importante per individuare reazioni rare e gravi e per definire completamente il profilo di sicurezza del farmaco

JOHN
O'FARRELL

PIÙ CHE UNO SPERDI EGGH' INDIAGHI ②

Può avere effetti
indesiderati



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!