

Farmaci antineoplastici: esempi di reazioni avverse e relativo trattamento

*Dr.ssa Giusi Giacomini
Oncologia Jesi*

FARMACOVIGILANZA

Complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione

Obiettivi della farmacovigilanza

Il principale obiettivo della farmacovigilanza è quello di tenere sotto costante controllo il profilo rischio/beneficio dei farmaci facendo in modo che quest'ultimo sia sempre a favore della salute del paziente

Un altro importante obiettivo della farmacovigilanza è quello di monitorare eventuali interazioni tra farmaci altrimenti difficili da valutare basandosi sui soli dati dei trials clinici randomizzati obbligatori per l'ottenimento dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio del prodotto farmaceutico.

Perché è importante la farmacovigilanza in oncologia

- Sempre più farmaci nuovi a disposizione
- Per molti farmaci il rapporto costo / beneficio è molto basso ed in molti studi il vantaggio non è in sopravvivenza ma solo nel tempo a progressione
- Molti studi registrativi sono di non inferiorità quindi la valutazione della tossicità diventa fondamentale
- Molto importante in oncologia è il concetto 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)

- numero ed età di pazienti aumenta
- pazienti sono spesso affetti da patologie collaterali (con rischio, ad esempio, di sovradosaggi "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 (abbastanza frequente e necessaria in oncologia) di usi "off-label".

Farmacovigilanza in Oncologia

Gli oncologi sono sempre molto attenti a documentare, descrivere, prevenire e gestire le tossicità "classiche" che, con l'uso dei chemioterapici "tradizionali" sono molto frequenti ed aspettate (es: ematologiche, gastroenteriche..)

Più difficile (perché spesso ancora sconosciuto) è il riscontro di tossicità nuove, reazioni avverse nuove ed a volte inaspettate, legate a farmaci di nuova generazione, i farmaci bersaglio!



Agenzia Italiana del Farmaco

REGISTRATI

NORMATIVA

FAQ

INFORMAZIONI ed AGGIORNAMENTI **New**

HELP

Registro farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio

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

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 regolatori. 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.)	Foscan	Kepivance
Emend	Gliadel	
Faslodex	Herceptin (adiuv.)	

Esempi di reazioni avverse e relativi trattamenti

1. Esempio di un chemioterapico tradizionale
2. Esempio di un farmaco target
3. Esempio di un farmaco "adiuvante, di supporto"

Esempio di un chemioterapico
tradizionale: docetaxel

Docetaxel (taxotere)

- E' un 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.

- Viene utilizzato in molti tipi di tumori
 - Mammella
 - Polmone
 - Stomaco
 - Prostata
 - Ovaio
 - Testa collo
- Viene somministrato per via 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

Le reazioni regrediscono interrompendo il trattamento e somministrando, all'occorrenza, 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 , gonfiore , desquamazione e disturbi della sensibilità a livello dei palmi delle mani e delle piante dei piedi; a volte la pelle 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..)

Eritrodisestesia palmo plantare



Consigli utili per il paziente

- Evitare esposizione al sole ed alle fonti di calore
- Applicare spesso creme idratanti
- Usare scarpe con suole spesse 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

Fotodermatite nelle aree fotoesposte (viso e mani)

- Abbiamo avuto tre casi , negli ultimi mesi , in donne che eseguivano la stessa terapia:
 - con docetaxel a cadenza settimanale
 - dopo tre mesi di cura
 - con la stessa presentazione (fotodermatite nelle aree fotoesposte, edema al volto, lacrimazione)
- Cause possibili:
 - Esposizione ripetuta e frequente
 - Etanolo? Eccipiente presente nel farmaco che stiamo usando ora

Trattamento

- Sospensione del farmaco
- Terapia locale con creme a base di cortisone prescritte dal dermatologo
- Terapia cortisonica sistemica

Esempio di un farmaco
target: sunitinib

Meccanismo d'azione

E' una piccola molecola
inibitore delle tirosin chinasi:

inibisce molteplici recettori delle Tirosin chinasi
che sono coinvolte nella crescita dei tumori,
nell'angiogenesi tumorale e nella progressione
metastatica del cancro.

Viene somministrato continuativamente per via
orale (una compressa al giorno...)

Effetti collaterali

- Stanchezza
- Diarrea
- Ipertensione
- **Ipotiroidismo**
- **Alterazione del colore dei capelli**
- Colorazione gialla della cute
- **Eritrodisestesia palmo plantare**
- **Interazione con numerosi farmaci e sostanze (otc, integratori, pompelmo..)**

Ipotiroidismo

Durante il trattamento con sunitinib si deve effettuare un controllo di routine della funzionalità tiroidea ogni 3 mesi. Inoltre durante il trattamento tutti i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per i possibili segni e sintomi di disfunzione tiroidea e i pazienti che sviluppino qualsiasi segno e/o sintomo indicativo di disfunzione tiroidea devono essere sottoposti ad analisi di laboratorio della funzionalità tiroidea come previsto clinicamente.

I pazienti che sviluppino disfunzione tiroidea devono essere trattati in base a quanto previsto dalla pratica clinica standard.

Decolorazione dei capelli

È un effetto collaterale non conosciuto con le chemioterapie ma frequente con i farmaci biologici

A**B****C****D****E**

Interazioni con farmaci

- Sunitinib è metabolizzato dall'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450; ciò determina un elevato potenziale di interazioni farmacologiche
- La famiglia del citocromo P450 rappresenta il principale meccanismo di detossificazione dell'organismo per i farmaci ed è una delle cause alla base della variabilità del rapporto dose/risposta in soggetti differenti che assumono lo stesso farmaco

- Molti farmaci possono avere un effetto induttivo o inibitore dell'attività di una o più isoforme di citocromo P450, e questi fenomeni sono alla base, nella maggior parte dei casi, degli effetti compromettenti sull'azione terapeutica e degli effetti di tossicità derivanti dall'assunzione contemporanea di differenti principi attivi

- Di tutte le isoforme enzimatiche di citocromo P450 finora individuate, l'isoforma più attiva è il CYP3A4, che costituisce circa il 30% dei citocromi P450 espressi nel fegato ed è responsabile del metabolismo del 50% dei farmaci attualmente esistenti

- La somministrazione di sunitinib con inibitori potenti del CYP3A4 (p.es. ritonavir, itraconazolo, eritromicina, claritromicina, succo di pompelmo) può aumentare le concentrazioni di sunitinib.
- La somministrazione di sunitinib con 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*) può ridurre le concentrazioni di sunitinib.

Esempio di un farmaco
adiuvante: bifosfonato

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

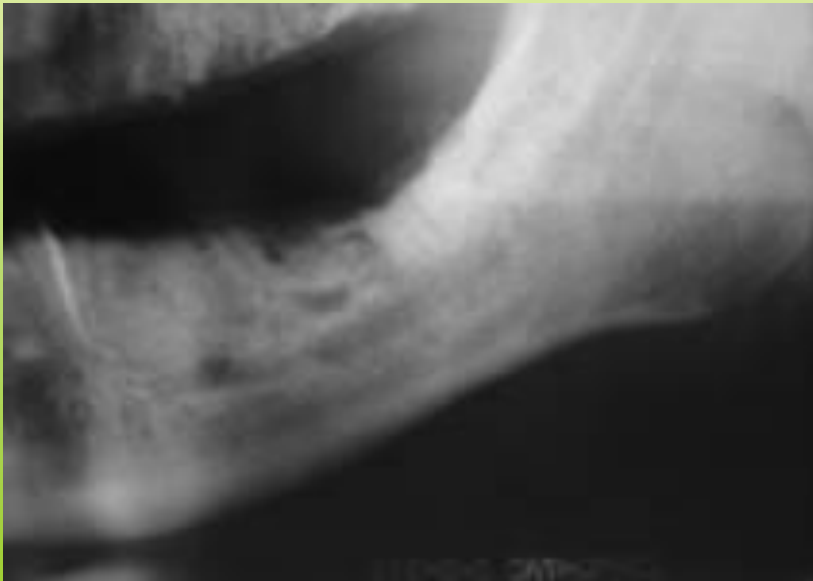
Usi in oncologia

- Si utilizzano 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

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



Osteonecrosi della mandibola

- L'osteonecrosi della mandibola ha diversi fattori di rischio documentati che comprendono:
 - la diagnosi di cancro
 - **le terapie concomitanti** (come chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, farmaci antiangiogenetici..)
 - le malattie concomitanti (come anemia, coagulopatie, infezione, malattia al cavo orale già in essere..)

Casi di osteonecrosi della mandibola/mascella sono stati segnalati in pazienti trattati con Sunitinib.

Nella maggioranza dei casi segnalati i pazienti avevano ricevuto un precedente o concomitante trattamento con bifosfonati per via endovenosa. Pertanto deve essere prestata attenzione quando SUTENT e i bifosfonati endovena sono somministrati contemporaneamente od in modo sequenziale.

Prevenzione

- anamnesi accurata del paziente
- esame clinico del cavo orale
- valutazione radiografica
- 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 dell'oncologo

Farmacovigilanza indispensabile per:

- migliorare/ non peggiorare la qualità di vita
- ottenere il miglior risultato con il costo minore (rapporto costo/beneficio)
- conoscere le reazioni avverse possibili, anticiparle e poterle gestire nel miglior modo
- poter decidere se e quali farmaci somministrare ai pazienti