

REAZIONE AVVERSA A FARMACI

Reazione dannosa o manifestazione spiacevole causata da farmaci a dosi terapeutiche o profilattiche o diagnostiche che richiede riduzione o sospensione e fa prevedere di ripetersi alle nuove somministrazioni

- **Patologia in aumento**
- **La cute è l'organo più spesso coinvolto nelle reazioni avverse ai farmaci**
- **Le reazioni cutanee da farmaci complicano il 2-3% dei ricoveri ospedalieri e rappresentano circa il 5% dei ricoveri in dermatologia**

TIPOLOGIA CLINICA DELLE REAZIONI CUTANEE DA FARMACI

- **Eritema**
- **Pomfi**
- **Papule**
- **Vescicole**
- **Pustole**
- **Bolle**
- **Noduli**
- **Vegetazioni**
- **Porpore**
- **Squame**
- **Macchie**
- **Necrosi**
- **Alterazioni ungueali**
- **Alterazioni dei peli**

Prurito

Le reazioni cutanee da farmaci negli adulti sono più frequenti nelle femmine che nei maschi (in Italia F/M = 1,58)

Queste differenze non si osservano nell'età pediatrica (sotto i 10 anni)

Nei bambini sotto i 3 anni sono i maschi ad essere più colpiti

REAZIONI CUTANEE DA FARMACI: INCIDENZA

In Italia:

- esantemi 28%;**
- orticaria 30%**
- altre reazioni cutanee non severe 25%**
- altre reazioni cutanee severe 17%**

MANIFESTAZIONI CUTANEE PIU' FREQUENTEMENTE OSSERVATE

- **Esantemi**

**papulosi, maculo-papulosi,
morbilliformi, roseoliformi,
scarlattiniformi**

- **Orticaria**

Esantemi



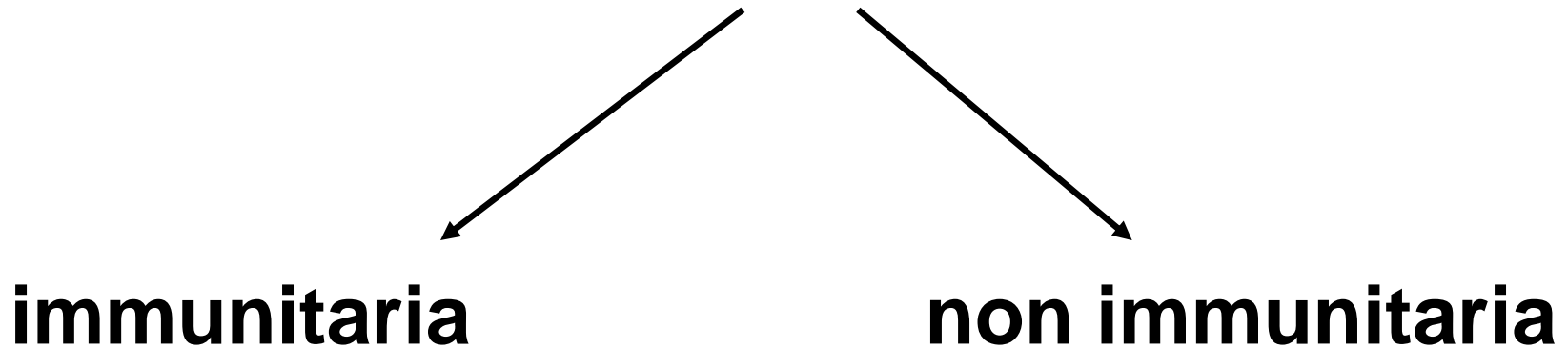
Eritema fisso



Orticaria



REAZIONI CUTANEE DA FARMACI: PATOGENESI



Fattori favorenti: HLA (alplotipi MHC),
pazienti in politerapia, linfopatie
(mononucleosi infettiva, leucemie linfatiche
e mielocitiche), HIV

REAZIONI CUTANEE DA FARMACI IMMUNOLOGICHE

- **Reazioni di tipo I:** anafilattiche e atopiche (IgE)
- **Reazioni di tipo II:** di citotossicità e neutralizzazione
- **Reazioni di tipo III:** da immunocomplessi (malattia da siero)
- **Reazioni di tipo IV:** cellulo-mediate
- **Reazioni autoimmuni:** produzione di autoanticorpi

REAZIONI DI TIPO I

- **Orticaria-angioedema**

ORTICARIA-ANGIOEDEMA DA FARMACI: PATOGENESI

- Allergie reaginiche da IgE (penicilline) — tipo I
- Malattia da siero: reazione da ipersensibilità mediata da immunocomplessi circolanti (cefalor)
- Attivazione del sistema del complemento, C3 e C5 (mezzi di contrasto iodati)
- Istamino-liberazione per via non immunologica (morfina ed oppiacei)
- Interferenza con il metabolismo dell'acido arachidonico, per inibizione della COX-1 (acido acetil-salicilico)
- Inibizione della chinasi II, enzima che degrada la bradichinina (ACE inibitori, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina)



REAZIONI DI TIPO II

- **Porpora trombocitopenica**

PORPORA TROMBOCITOPENICA

caratterizzata da [piastrinopenia](#) dovuta a distruzione periferica delle [piastrine](#) e da un numero aumentato o normale di megacariociti midollari. È conosciuta anche come **porpora trombocitopenica autoimmune (PTA)**.

- **CLOTRIMOSSAZOLO**
- **MACROLIDI**
- **ACETAZOLAMIDE**
- **ACIDO ACETILSALICILICO**
- **ALCLOFENAC**
- **CARBAMAZEPINA**
- **CLORDIAZEPOSSIDO**
- **CLORTIAZIDE E DER.**
- **FENITOINA E DER.**
- **CITOSTATICI**
- **FUROSEMIDE**
- **BUPROFENE**
- **INDOMETACINA**
- **PROPANOLOLO**
- **SULFAMIDICI**
- **CHINIDINA**

REAZIONI DI TIPO III

- **ORTICARIA ANGIOEDEMA**
- **VASCULITE ALLERGICA**
- **ERITEMA POLIMORFO – SINDROME
DI STEVENS JOHNSON**
- **NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA
(SINDROME DI LYELL)**
- **ERITEMA NODOSO**

VASCULITE ALLERGICA

- **Antibiotici**
- **Sulfamidici**
- **Composti iodati**
- **FANS**



REAZIONI DI TIPO IV

- **Esantemi maculo-papulosi?**
- **Eritema fisso?**

ESANTEMI DA FARMACI

- **Antibiotici**
- **Sulfamidici**
- **Composti iodati**
- **FANS**

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

ESANTEMI DA VIRUS E TOSSINE

ESANTEMI DA FARMACI

Diagnosi differenziale con gli esantemi infettivi

- **Solitamente mancano febbre, linfadenopatie ed epato-splenomegalia**
- **Frequente il prurito**
- **Raramente coinvolgimento delle mucose**
- **Importante l'anamnesi**

COME ATTRIBUIRE UN RASH CUTANEO ALLERGICO AD UN FARMACO SE UN PAZIENTE ASSUME MOLTI FARMACI?

Si può fare riferimento alle proporzioni di incidenza dei rashes prodotti da quel farmaco

La maggior parte delle reazioni si evidenziano precocemente

REAZIONI CUTANEE DA FARMACI: DIAGNOSI

Imputabilità: determinazione del nesso di causalità tra una manifestazione clinica e la somministrazione di un farmaco

Imputabilità → procedimento probabilistico

Imputabilità estrinseca: conoscenza di accidenti identici attribuiti al dato farmaco

Imputabilità intrinseca: valuta il nesso di causalità tra l'accidente occorso ed i farmaci assunti dal paziente valutando criteri cronologici e criteri clinici

REAZIONI CUTANEE DA FARMACI: DIAGNOSI – IMPUTABILITA' INTRINSECA

Criteri cronologici:

- latenza tra inizio del trattamento e reazione
- evoluzione dopo la sospensione del trattamento (evoluzione indicativa, non probante, non indicativa)
- reintroduzione accidentale

La combinazione dei 3 criteri cronologici consente di pervenire alla imputabilità cronologica

REAZIONI CUTANEE DA FARMACI: DIAGNOSI – IMPUTABILITA' INTRINSECA

Criteri clinici:

- manifestazioni cliniche e semeiotica clinica propria dell'accidente
- eventuali fattori favorenti
- altre possibili eziologie non farmacologiche

La combinazione dei criteri clinici consente di pervenire alla imputabilità clinica

CLINICA	DIAGNOSI DIFFERENZIALE	LATENZA	FARMACI IMPLICATI	% DEI CASI DOVUTI A FARMACI
Esantemi maculo-papulosi	Virus, tossine	7-21 giorni	Beta-lattamici, sulfamidici, ACE inibitori, etc	60-80%
Orticaria-angioedema	Idiopatica, altre cause	Minuti, ore; giorni	Antibiotici, FANS, ACE inibitori, MDC, etc	10%
AGEP (Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata)	Psoriasi pustolosa	< 48 ore	Beta-lattamici, macrolidi, sulfamidici, etc	> 90%
Porpora vasculitica - Malattia da siero	Infezioni, malattie autoimmuni, emopatie, tumori maligni	7-21 giorni	Allopurinolo, furosemide, tiazidici, sulfamidici, indometacina, etc	10%
Fototossicità	Ustioni solari, fotosensibilità da altre cause	Alcune ore	Tetracicline, amiodarone, chinolonici, FANS	

CLINICA	DIAGNOSI DIFFERENZIALE	LATENZA	FARMACI IMPLICATI	% DEI CASI DOVUTI A FARMACI
Fotoallergia	Eczema, LES, Fotosensibilità idiopatica	7-21 giorni	- Topici: prometazina, PABA, etc - Sistemici: fenotiazine, griseofulvina, FANS, etc	
Eritema fisso da farmaci	Eritema polimorfo, TEN	Alcune ore	Barbiturici, sulfamidici, antiepilettici, etc	100%
SSJ/TEN	Epidermolisi stafilococcica	7-21 giorni	Sulfamidici, allopurinolo, antiepilettici, etc	
DRESS	Virosi, emopatie	20-40 giorni	Antiepilettici, sulfamidici, allopurinolo, etc.	

REAZIONI CUTANEE SEVERE

- **Angioedema e reazioni anafilattoidi**
- **Eritema polimorfo**
- **Sindrome di Stevens Johnson**
- **Necrolisi epidermica tossica**
- **Eruzioni bollose**
- **Dermatosi lichenoidi**
- **Reazioni da fotosensibilità**
- **Vasculiti cutanee ed eritema nodoso**
- **Sindrome da ipersensibilità (DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) e pseudolinfoma farmaco-indotto**
- **Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)**
- **Patologie autoimmuni farmaco-indotte**

ERITEMA POLIMORFO E SINDROMI AFFINI

EP, forma minore: coccarde tipiche, sedi acrali e volto, lieve o assente interessamento mucoso, assenti segni generali, assente evoluzione a TEN, eziologia per lo più infettiva

EP forma maggiore: coccarde tipiche, sedi acrali e volto, grave interessamento mucoso, presenti segni generali, assente evoluzione a TEN, eziologia per lo più infettiva

Sindrome di Stevens-Johnson : assenti lesioni cutanee, presenti lesioni mucose lievi o gravi, possibili segni generali, possibile evoluzione a TEN, eziologia virale o farmacologica

EP/TEN(Toxic epidermal necrolysis) : coccarde atipiche e macule evolventi verso bolle (< 10% BSA) necrotiche (lesioni non infiltrate, purpuriche), tronco e volto, grave coinvolgimento mucoso, presenti segni generali, possibile evoluzione a TEN, eziologia per lo più farmacologica, istologia con necrosi epidermica e scarsa flogosi nel derma

NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA O SINDROME DI LYELL

La TEN rientra nello spettro comprendente l'eritema polimorfo forma maggiore e la sindrome di Stevens-Johnson: condividono le lesioni mucose, differiscono per le lesioni cutanee.

La sindrome di Stevens-Johnson può evolvere a TEN

Distinzione in base all'estensione dell'interessamento bolloso cutaneo:

< 10% = EP maior

10-30% = forma di passaggio EP maior - TEN

> 30% = TEN

Istologia della TEN: necrosi acuta dell'epidermide su tutto lo spessore dello strato malpighiano o necrosi a tutto spessore dell'epidermide con distacco dell'epidermide necrotizzata e scarso infiltrato linfocitario dermico

ERITEMA POLIMORFO S. DI STEVENS JOHNSON NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA

- **Antibiotici**
- **Sulfamidici**
- **Antiepilettici**
- **FANS**

L'amoxicillina da sola causa più frequentemente reazioni avverse cutanee, ma le forme più severe sono date dall'associazione amoxicillina + acido clavulanico

ERITEMA POLIMORFO

REAZIONI CUTANEE SEVERE

Gruppo 1

Eritema essudativo polimorfo maior (EEPM) o eritema essudativo polimorfo bolloso con coinvolgimento delle mucose, con scollamento inferiore al 10% della Body Surface Area (BSA) con lesioni a bersaglio tipiche localizzate soprattutto alle estremità

NB: l'EEP è spesso attribuito ad agenti infettivi come l'Herpes Simplex Virus o il Mycoplasma pneumoniae

REAZIONI CUTANEE SEVERE

Gruppo 2

Sindrome di Stevens Johnson (SJS) con scollamento dal 2% al 10% della BSA con macule purpuriche diffuse o lesioni a bersaglio atipiche piatte del tronco

Gruppo 3

Forme di sovrapposizione sindrome di SJS e necrolisi epidermica tossica (TEN) con scollamento tra il 10% e il 30% della BSA con macule purpuriche diffuse o lesioni a bersaglio atipiche piatte del tronco

SINDROME DI STEVENS JOHNSON

REAZIONI CUTANEE SEVERE

Gruppo 4

TEN con scollamento > 30% della BSA con macule purpuriche diffuse o lesioni a bersaglio atipiche piatte del tronco

Gruppo 5

TEN su eritema diffuso con scollamento > 10% della BSA senza macule purpuriche diffuse o lesioni a bersaglio atipiche piatte del tronco

NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA

FATTORI DI RISCHIO PER TEN

- **La TEN è rara (incidenza in Europa pari a 1-1,3 casi/ milione di abitanti per anno)**
- **Il sesso femminile appariva più predisposto (F/M=1,5-2:1), ma di recente il rapporto si è pareggiato per l'aumento dei casi nei pazienti HIV positivi**
- **L'età avanzata predispone alla TEN ed aumenta la mortalità**

FATTORI DI RISCHIO PER TEN

Categorie a rischio:

- **pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo**
- **soggetti con LES**
- **HIV positivi (1/1000 per anno)**

NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA (TEN)

Farmaci più spesso in causa:

- **Antiretrovirali: nevirapina (Viramuni)**
- **Anticonvulsivanti: lamotrigina (Lamictal), fenobarbital, fenitoina, carbamazepina**
- **Antidepressivi sertralina (Zoloft)**
- **Inibitori della pompa gastrica: pantoprazolo**
- **Alcuni antibiotici (aminopenicilline, chinolonici, cefalosporine)**
- **Alcuni FANS (fenilbutazone, ossifenilbutazone, isoxicam, piroxicam)**
- **Tramadolo (Contramal)**
- **Allopurinolo**
- **Sulfamidici**

PATOGENESI DELLA TEN

La necrolisi tossica epidermica (TEN) è una grave reazione indotta da farmaci caratterizzata dalla morte massiva delle cellule dell'epidermide.

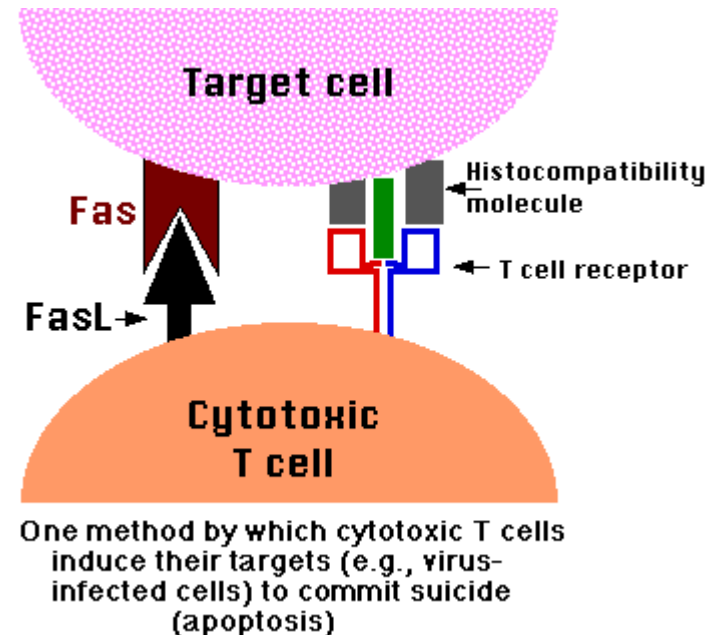
Meccanismo immunologico

Sembra essere particolarmente importante il sistema formato dal gene Fas e dal suo ligando (Fas-ligand)

Il Fas-ligand è espressa in forma attiva nell'epidermide in corso di TEN

Le molecole chiamate in causa per l'innescò o la disattivazione del processo apoptotico a livello del sistema immunitario sono il ligando FasL e il recettore Fas. Il meccanismo con cui agisce il sistema FasL/Fas è il seguente: l'attivazione antigenica dei linfociti T, mediata dal recettore TCR della cellula T, induce la coespressione delle due molecole da parte del linfocita attivato. L'interazione tra FasL e Fas, a livello sia di cellule adiacenti attivate sia della stessa cellula, ne provoca la morte per apoptosi.

Se il sistema è difettoso, i linfociti attivati si accumulano, impedendo il fisiologico esaurimento della risposta immunitaria anche se non più necessaria. Allo stesso modo, la mancata eliminazione dei linfociti T autoreattivi può portare all'autoimmunità, come dimostrano alcuni modelli murini di autoimmunità in cui, a causa del malfunzionamento di Fas e FasL per la presenza di mutazioni nei rispettivi geni, si accumulano linfociti autoreattivi che scatenano la patologia.



EVOLUZIONE DELLA TEN

Prognosi e complicanze

- **Mortalità nel 20-30% dei casi**
- **L'aumento della mortalità è proporzionale all'estensione delle lesioni bollose**
- **La prognosi non è peggiore nei pazienti affetti da AIDS**
- **La principale causa di morte è la sepsi**

EVOLUZIONE DELLA TEN

Prognosi e complicanze

- **La guarigione si realizza in 3-4 settimane**
- **Molto frequenti sono gli esiti discromici**
- **Il 30-50% dei casi ha complicanze oculari (sinechie, erosioni di lunga durata, sindrome secca)**

TERAPIA DELLA TEN

- **Ricovero in terapia intensiva o Centro Ustionati**
- **Sospensione del farmaco imputato**
- **Idratazione, apporto di nutrienti e macromolecole (albumina)**
- **Prevenzione delle infezioni (cure locali, terapia antibiotica mirata)**
- **Profilassi anticoagulante, analgesici**
- **Corticoterapia ???**
- **Immunoglobuline umane endovena ad alti dosaggi (2-5 g/Kg in 3-4 giorni)**

REAZIONI DA FOTONSENSIBILITA'



REAZIONI FOTOTOSSICHE

- Nessuna predisposizione
- Latenza di alcune ore
- Eritema, edema, bolle
- Lesioni limitate alle sedi fotoesposte
- Risoluzione con desquamazione ed esiti pigmentari allontanando il farmaco

- Tetracicline, FANS, chinolonici, fenotiazine, 5-fluorouracile, psoraleni, anticoagulanti ed antiaggreganti, vasoprotettori, etc

REAZIONI FOTOALLERGICHE

- Soggetti precedentemente sensibilizzati
- Latenza 7-21 giorni
- Eritema, edema, bolle, "eczema"
- Lesioni che si estendono oltre le sedi fotoesposte
- Risoluzione con desquamazione ed esiti pigmentari allontanando il farmaco

- Topici (prometazina, PABA); sistemici (FANS, tiazidici, etc)

Dermatite fotoallergica. In questa forma di allergia al sole la reazione cutanea è scatenata dall'effetto della luce solare su una sostanza chimica applicata sulla pelle (normalmente si tratta di un ingrediente delle creme solari, dei profumi, dei cosmetici o delle pomate antibiotiche) o ingerita con un farmaco (spesso un farmaco prescritto dal medico). Tra i farmaci che con maggior frequenza sono in grado di provocare una dermatite fotoallergica ricordiamo:

- ✓ gli antibiotici (soprattutto le tetracicline e i solfonammidi),
- ✓ le fenotiazine usate per curare determinati disturbi psichiatrici,
- ✓ i diuretici usati per curare l'ipertensione e l'insufficienza cardiaca,
- ✓ alcuni contraccettivi orali.

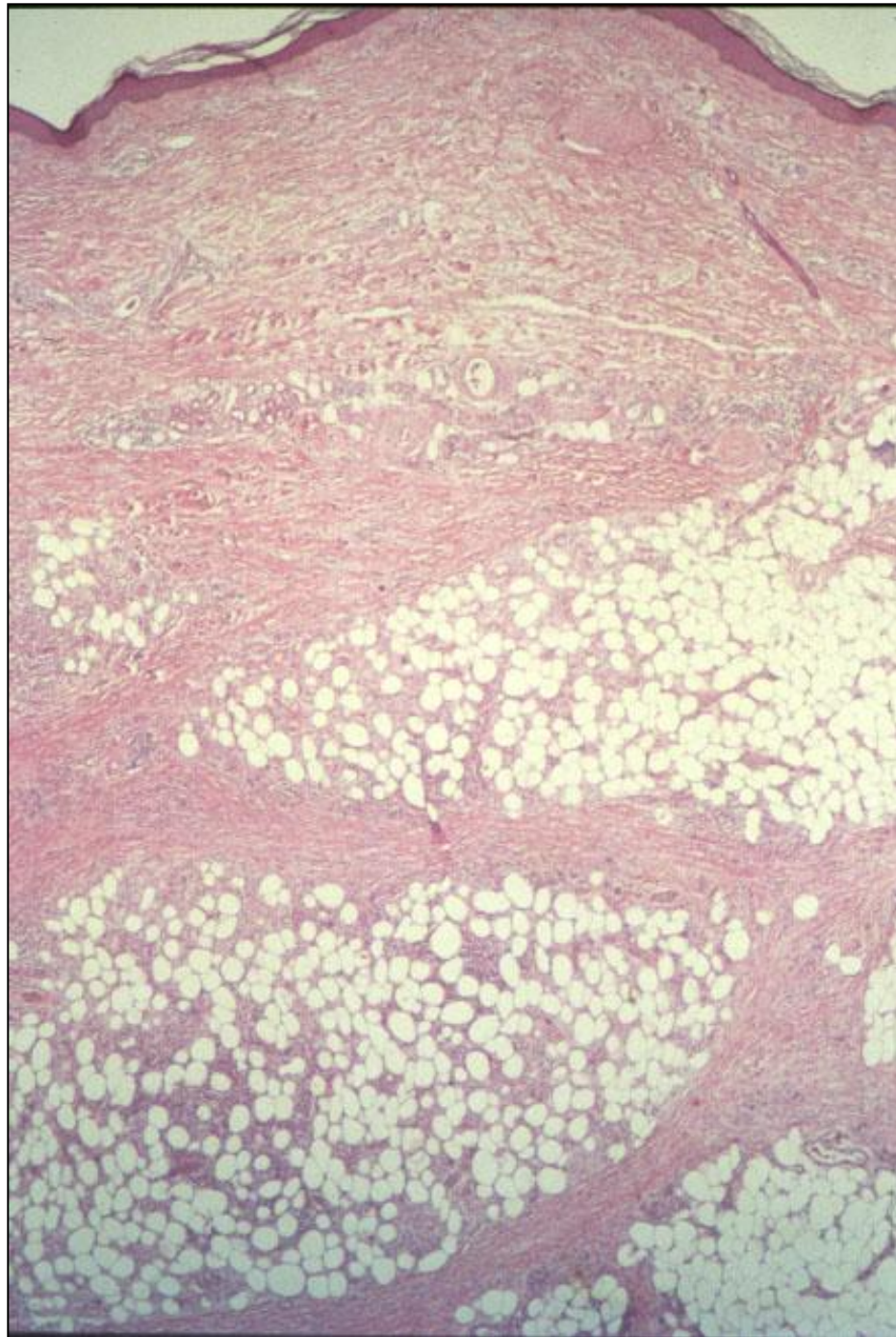
La Food and Drug Administration (FDA), ha anche collegato alcuni casi di dermatite fotoallergica a 3 comuni antidolorifici disponibili in farmacia senza ricetta:

- ✓ l'ibuprofene (Moment®, Antalgil®, Buscofen®, ...),
- ✓ il naprossene (Aleve®, Momendol®, ...),
- ✓ il ketoprofene (Lasonil®, Fastum Gel®, ...).

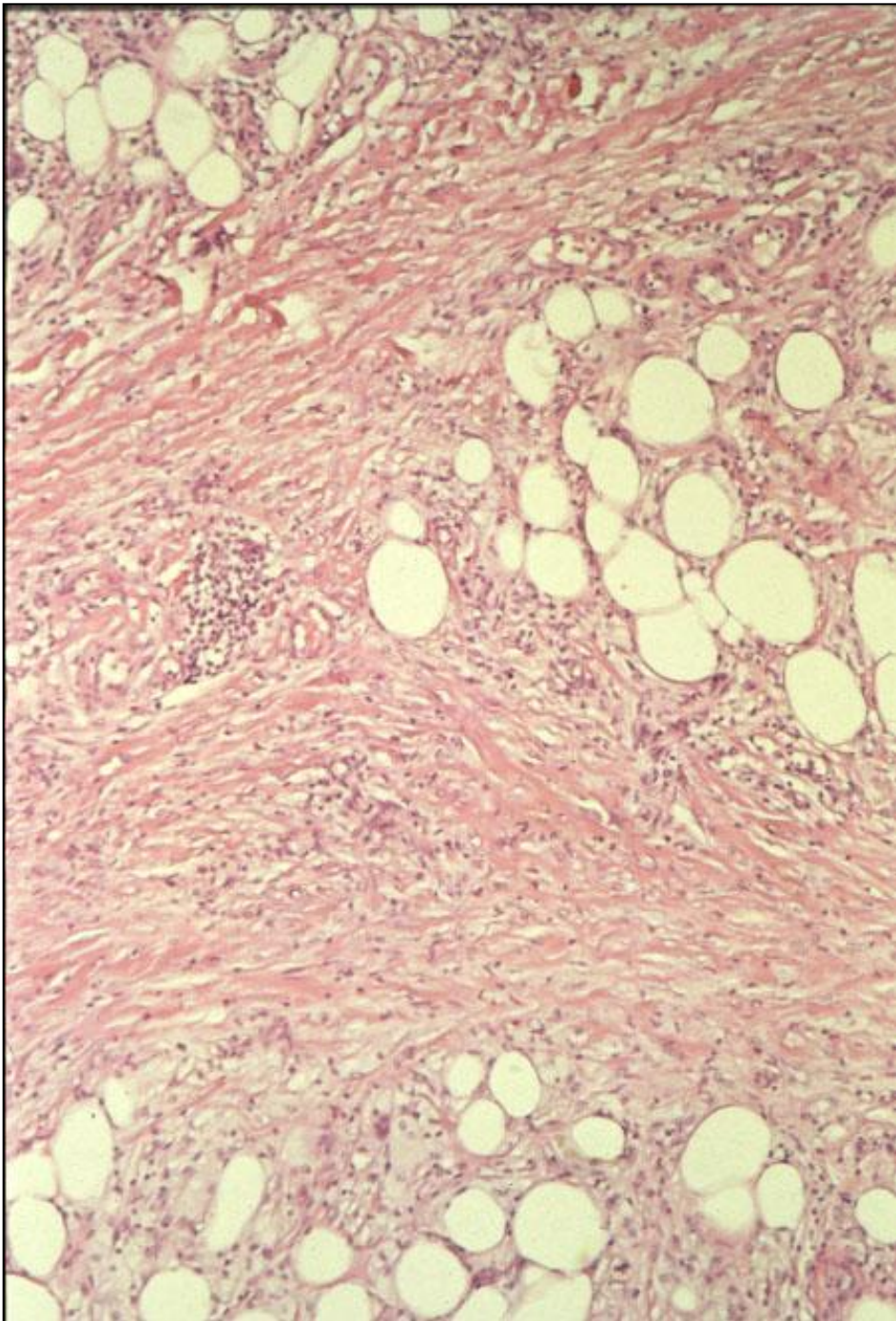
Per contribuire alla prevenzione dei sintomi dell'allergia al sole dovete proteggere la pelle dall'esposizione alla luce solare.

ERITEMA NODOSO

- Ipodermite nodulare
- +++ donne tra i 25 e i 40 anni
- Talvolta fase prodromica
- Lesioni nodulari eritematose, diametro 1-4 cm, poco numerose, bilaterali ma non simmetriche, dolenti (accentuazione del dolore con la palpazione ed in stazione eretta); talvolta febbre ed artralgie
- Sedi: superfici estensorie delle gambe, cosce, avambracci



Infiltrazione neutrofila dei setti interlobulari con edema e depositi di fibrina



ERITEMA NODOSO

FARMACI IMPLICATI

- **Estroprogestinici**
- **Acido acetilsalicilico**
- **FANS**
- **Altre cause non legate a farmaci:**
infezioni (streptococco Beta-emolitico, Yersiniosi intestinale, psittacosi, malattia da graffio di gatto, tubercolosi, etc); malattie infiammatorie croniche intestinali, sarcoidosi, etc

ERITEMA NODOSO

TERAPIA

- **Sospensione del farmaco scatenante**
- **Riposo a letto**
- **Paracetamolo**
- **Corticoterapia sistemica**

DRESS

**(Drug Rash with Eosinophilia
and Systemic Symptoms)**

O

**Sindrome da ipersensibilità
a farmaci**

DRESS

- **Anticonvulsivanti**
(fenitoina, carbamazepina, lamotrigina, sodio valproato)
- **Barbiturici** (fenobarbital)
- **Antidepressivi**
- **Allopurinolo**
- **Sulfasalazina**
- **Dapsone**

**RIATTIVAZIONE DI UN'INFEZIONE DA
HERPES VIRUS (HHV-6)**

PUSTOLOSI ESANTEMATICA ACUTA GENERALIZZATA (AGEP)

- **Adulti**
- **M/F = 1/1**
- **Rara (1-5 nuovi casi per anno per milione di abitanti, in Europa; probabilmente sottostimata)**
- **Quasi sempre da farmaci assunti per via generale, soprattutto beta-lattamici e macrolidi**
- **Raramente topici (antisettici mercuriali, bufexamac)**
- **Raramente virus (specie enterovirus)**

AGEP. CRITERI DIAGNOSTICI

- **Esordio acuto di numerosissime piccole pustole non follicolari su aree eritemato-edematose, dopo evento infettivo o impiego di un farmaco in soggetti senza storia di psoriasi**
- **Febbre ($>38^{\circ}\text{C}$)**
- **Leucocitosi neutrofila ($7 \times 10^9/\text{L}$)**
- **Risoluzione spontanea delle pustole in meno di 15 giorni con desquamazione**
- **Dimostrazione di vasculite dermica in alcuni casi, oltre alla presenza di pustole sottocorneali non follicolari**

	AGEP	Psoriasi pustolosa
Anamnesi personale + per psoriasi	Rara	Frequente
Distribuzione	Pieghe +++	Generalizzata
Durata delle pustole	Corta	Lunga
Durata della febbre	Corta	Lunga
Storia di reazioni avverse a farmaci	Frequente	Rara
Recente assunzione di farmaci	Molto frequente	Rara
Artrite	Rara	Circa 30% dei casi
Istologia	Pustola spongiforme subcornea e/o intraepidermica; edema del derma papillare; vasculite; esocitosi di eosinofili; necrosi di singoli cheratinociti	Pustola spongiforme multiloculare subcornea e/o intraepidermica (di Kogoj); acantosi, papillomatosi

REAZIONI AUTOIMMUNI

Pemfigo indotto da farmaci

PEMFIGO INDOTTO DA FARMACI

- **D-PENICILLAMINA**
- **PIRITINOLO**
- **CAPTOPRIL**
- **TIOPRONINA**
- **PENICILLINA**
- **AMPICILLINA**
- **RIFAMPICINA**
- **FENILBUTAZONE**
- **EROINA**
- **BETA-BLOCCANTI**
- **PIROXICAM**

Pemfigo indotto da farmaci

Pemfigo per lo più superficiale (eritematoso o foliaceo)



TERAPIA:

- sospensione del farmaco
- corticoterapia sistemica

ERUZIONI CUTANEE NON SEVERE

ERITEMA FISSO DA MEDICAMENTI (FDE)

- **Piuttosto frequente**
- **Compare da 30 minuti a poche ore dopo la somministrazione del farmaco**
- **Lesione unica o multiple**
- **Sedi predilette: estremità, genitali, regione perianale, mucosa orale**
- **Frequenti esiti pigmentari (Erythème pigmenté fixe)**

REAZIONI CUTANEE NON SEVERE

Dermatite livedoide di Nicolau

- **Livedo iatrogena piuttosto rara**
- **Farmaco iniettato in arteria per errore o vasospasmo**
- **Comparsa immediata di intenso pallore cutaneo associato a violento dolore, quindi livedo (reticolo violaceo delimitanti aree di colore normale)**
- **La lesione può essere più o meno estesa sia a livello cutaneo che profondo fino ad amputazione di segmenti di arto, danni neurologici e/o ortopedici, necrosi muscolare**

REAZIONI CUTANEE NON SEVERE

Dermatite livedoide di Nicolau

.

- I farmaci più spesso in causa sono: antibiotici, sulfamidici, fenobarbital, interferon ricombinante, FANS, anestetici
- Ogni trattamento risulta di scarsa efficacia. Può giovare l'uso tempestivo di eparina, farmaci trombolitici e calcio-antagonisti

REAZIONI CUTANEE DA FARMACI

STRATEGIA TERAPEUTICA

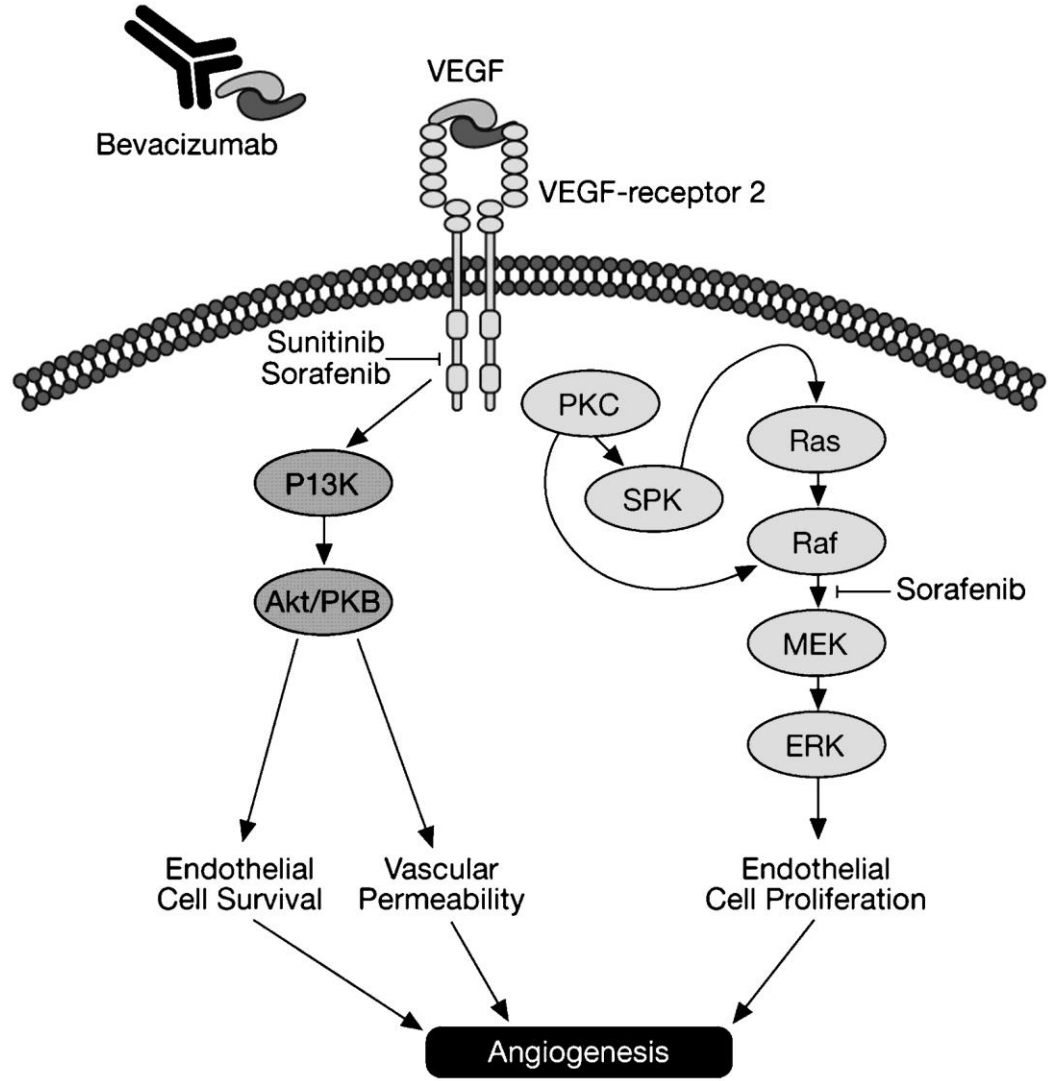
- Sospensione del farmaco sospettato
- Cure locali
- Antistaminici
- Corticosteroidi sistemici
- Immunoglobuline e.v. (TEN)

Terapia molecolare

- E' una terapia che si basa sulle conoscenze della biologia dei tumori e sulla identificazione di anomalie molecolari che diventano bersaglio per farmaci disegnati specificamente.
- Colpisce: segnali di crescita extracellulari, recettori di membrana, trasduzione intracellulare di segnali, trasduzione intercellulare di segnali.
- Ha tossicità specifiche e caratteristiche molto diverse da quelle da CT.

LA TARGET THERAPY AGISCE SU:

- FATTORI CIRCOLANTI
- RECETTORI CELLULARI
- SECONDI MESSAGGERI
- TRASDUTTORI DEL SEGNALE
- INTEGRINE, CASPASI



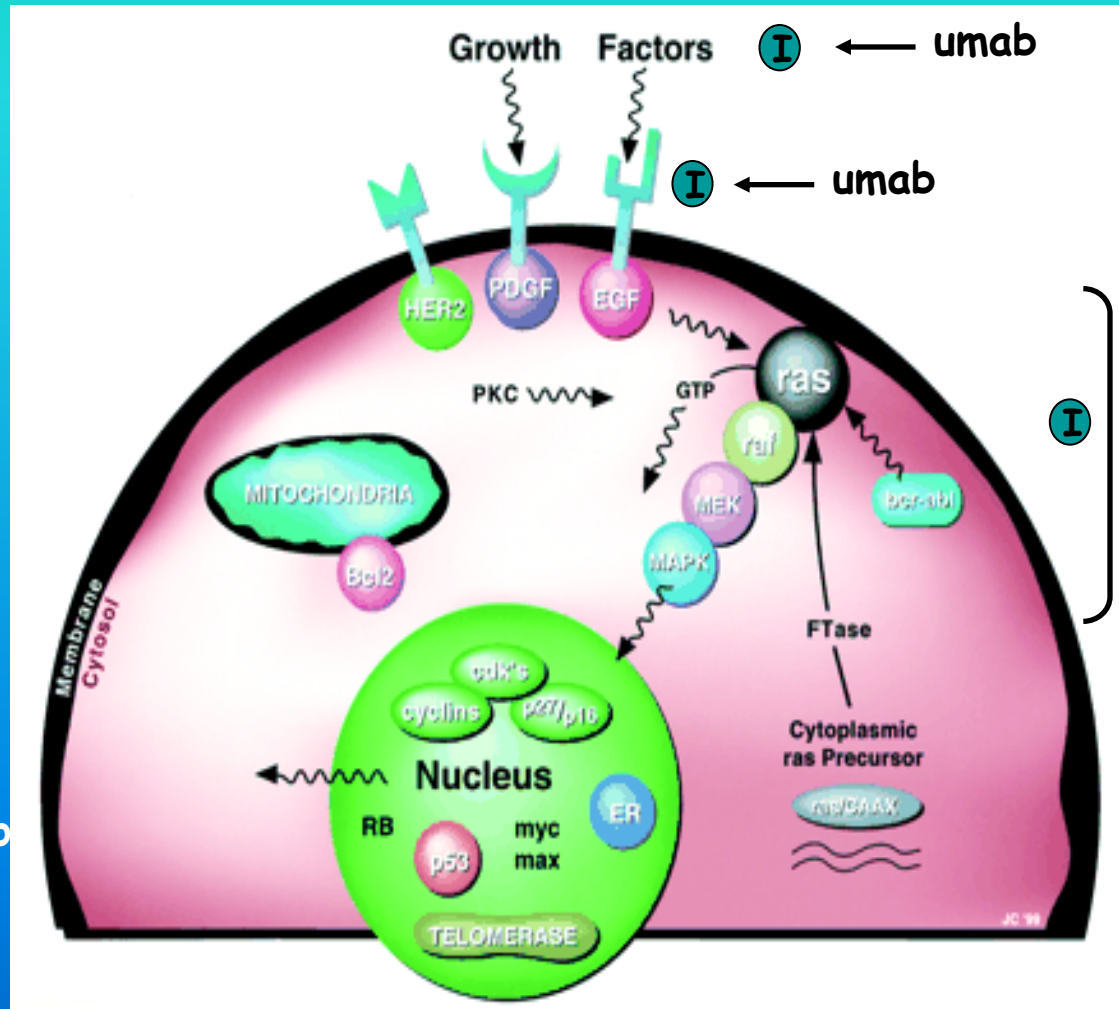
LA TARGET THERAPY INIBISCE I PROCESSI DI:

- CRESCITA
- PROLIFERAZIONE
- MIGRAZIONE
- METASTATIZZAZIONE
- SOPRAVVIVENZA CELLULARE

Targeted Therapies

- **Gli “umab”**
- **Monoclonal antibodies:** proteine che si legano a recettore o altra molecola di segnale extracellulare
- **Gli “inib”**
- **Tyrosine Kinase Inhibitors:** molecola che lega e inibisce attività enzimatiche intracellulari

Dalla biologia alla biotecnologia ai nuovi farmaci



Second messenger
..... inib

- Ⓢ Transcription
- Ⓢ Translation
- Ⓢ Proteolysis

Lo sviluppo degli "umab" e degli "inib" segue quello dei chemioterapici antitumorali



Farmaci a Berasglio Molecolare

Anticorpi monoclonali
...gli "umab"

Rituximab (→CD20)

Trastuzumab (→HER2)

Cetuximab (→EGFR)

Bevacizumab (→VEGF)

Inibitori della trasduzione del
segnale

... gli "inib"

Imatinib mesilato (→ bcr-abl -,
c-kit-, PDGF-TKs)

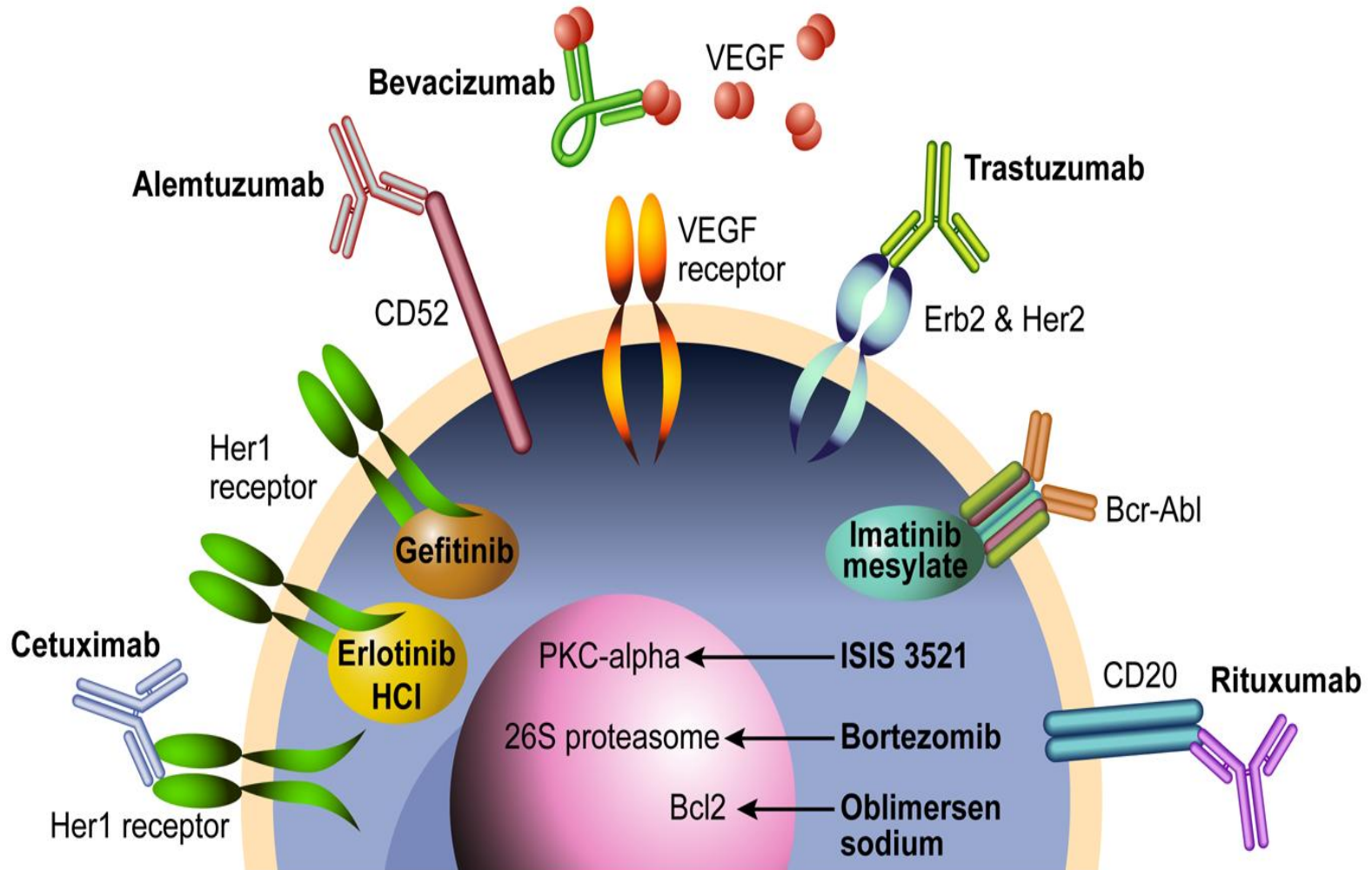
Gefitinib (→ EGFR-TK)

Erlotinib (→ EGFR-TK)

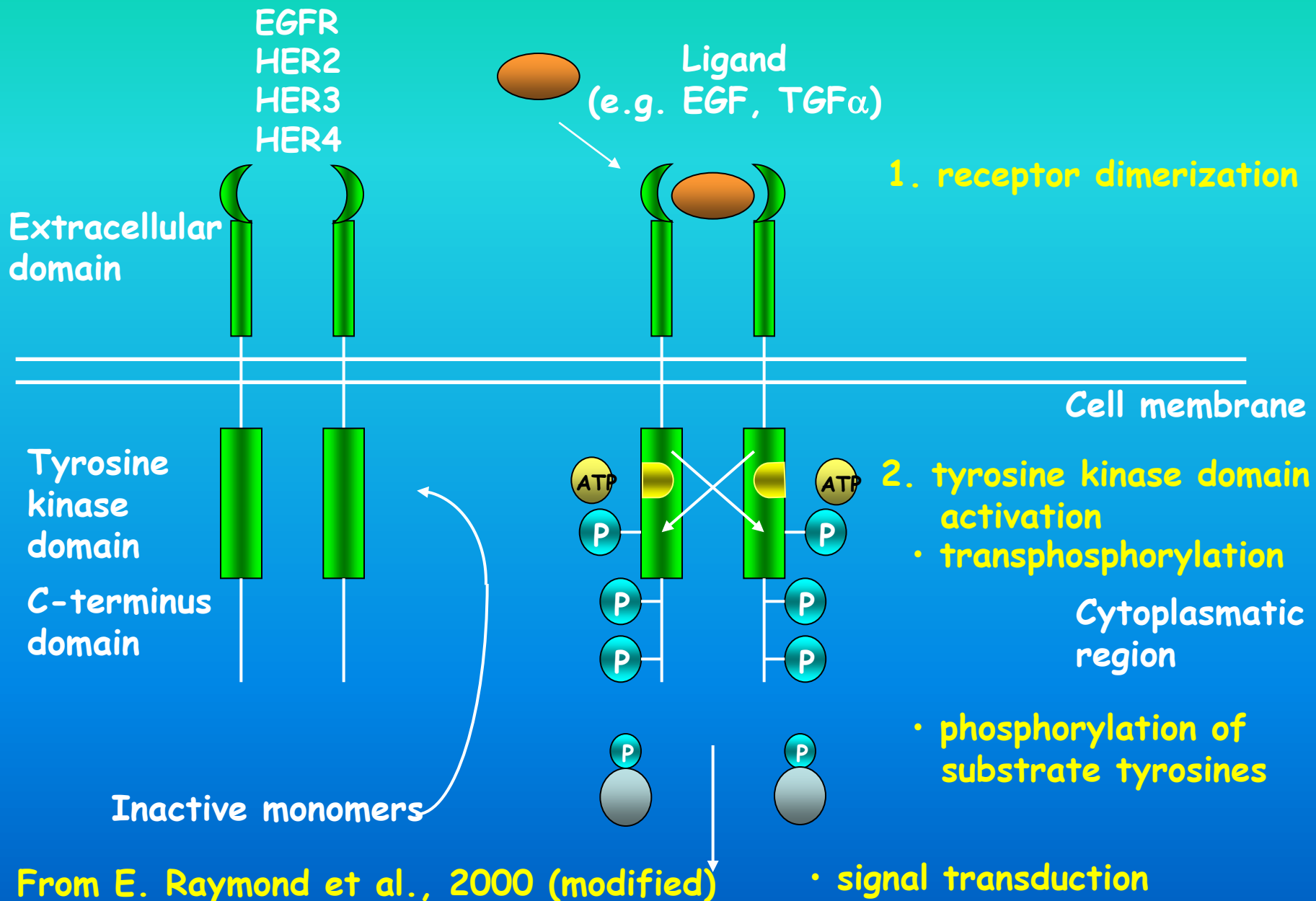
Bortezomib (→ proteasoma)

Sorafenib, Sunitinib

Targeted Therapies

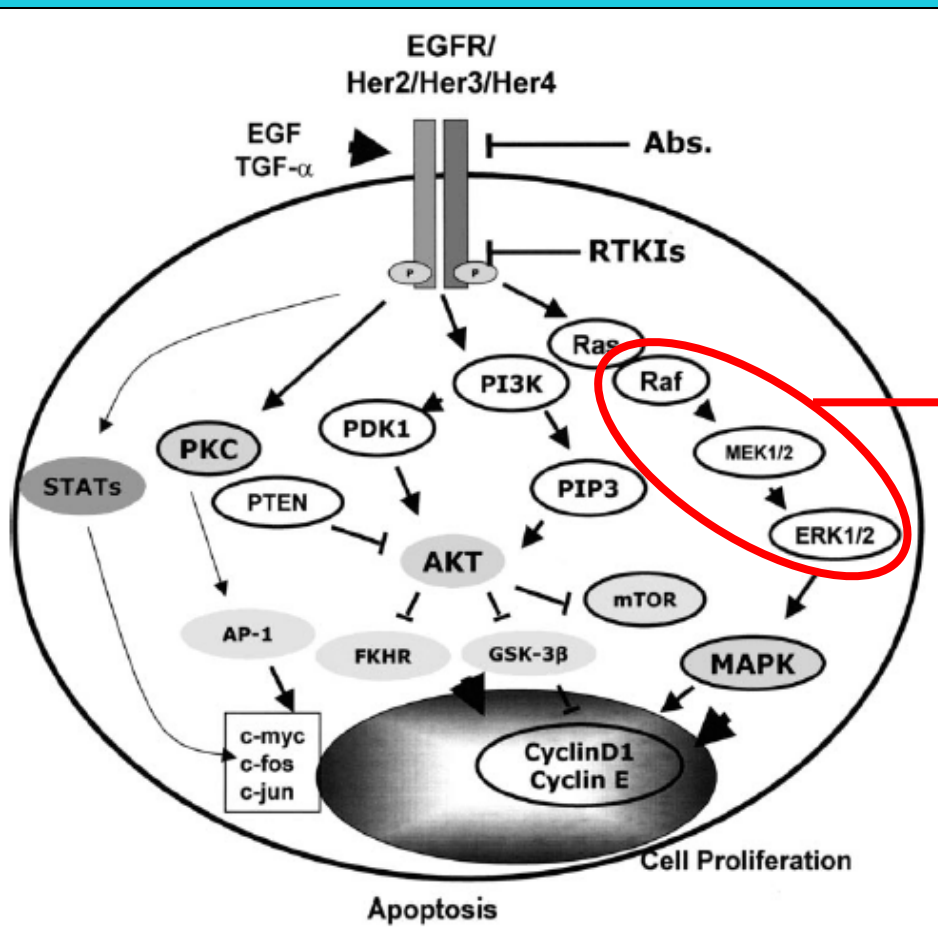


Structure of the EGF receptor and its mechanism of activation



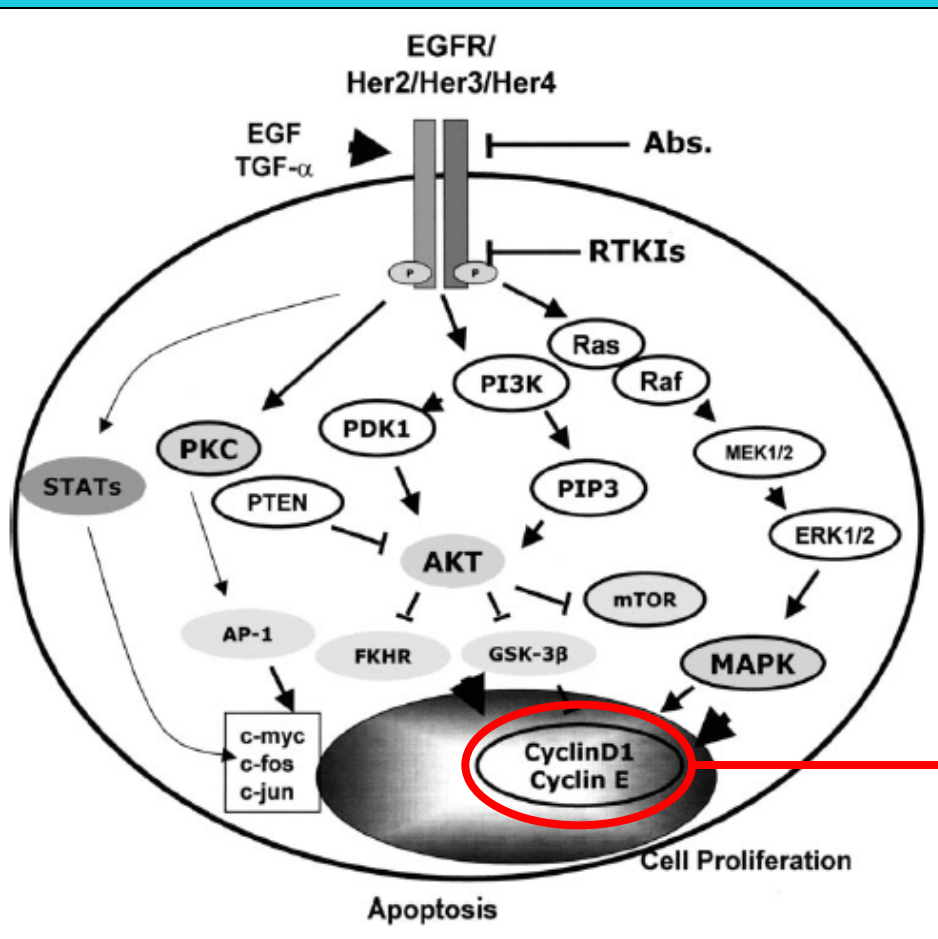
From E. Raymond et al., 2000 (modified)

EGFR: FUNZIONE FISIOLGICA



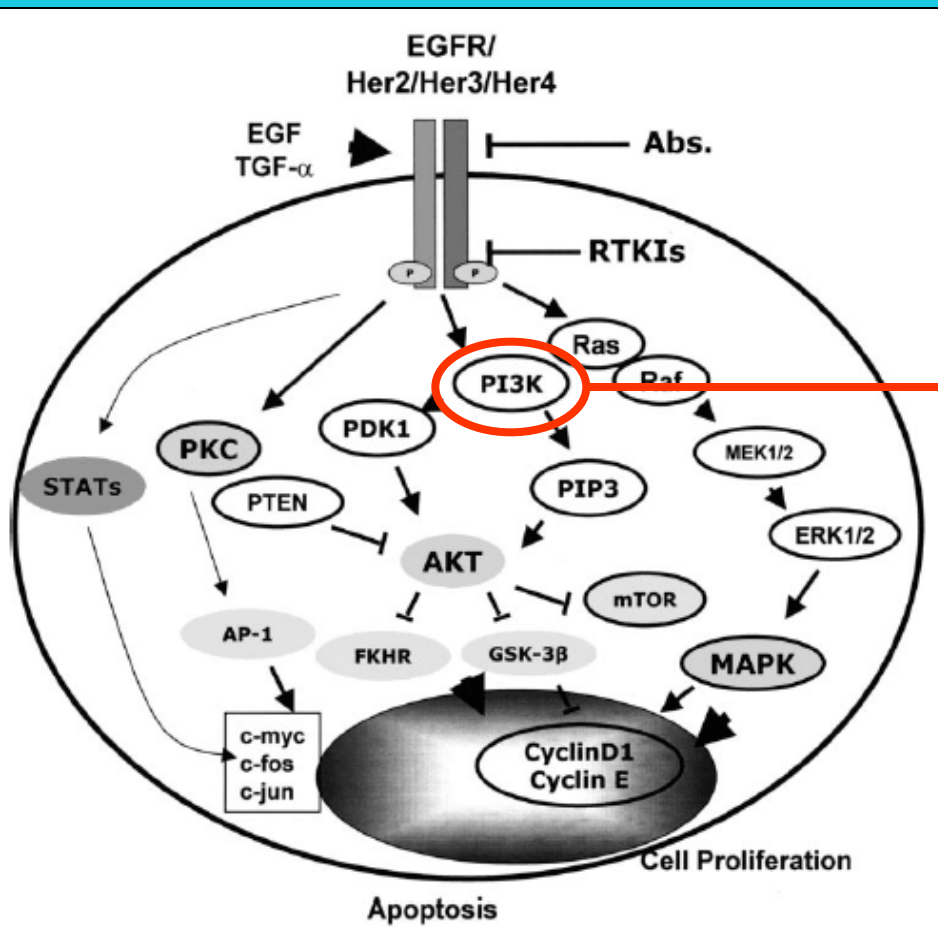
A sua volta, ras determina l'attivazione della serina/treonina chinasi raf, delle MAPKK 1 e 2 e delle MAPK ERK 1 e 2.

EGFR: FUNZIONE FISIOLGICA



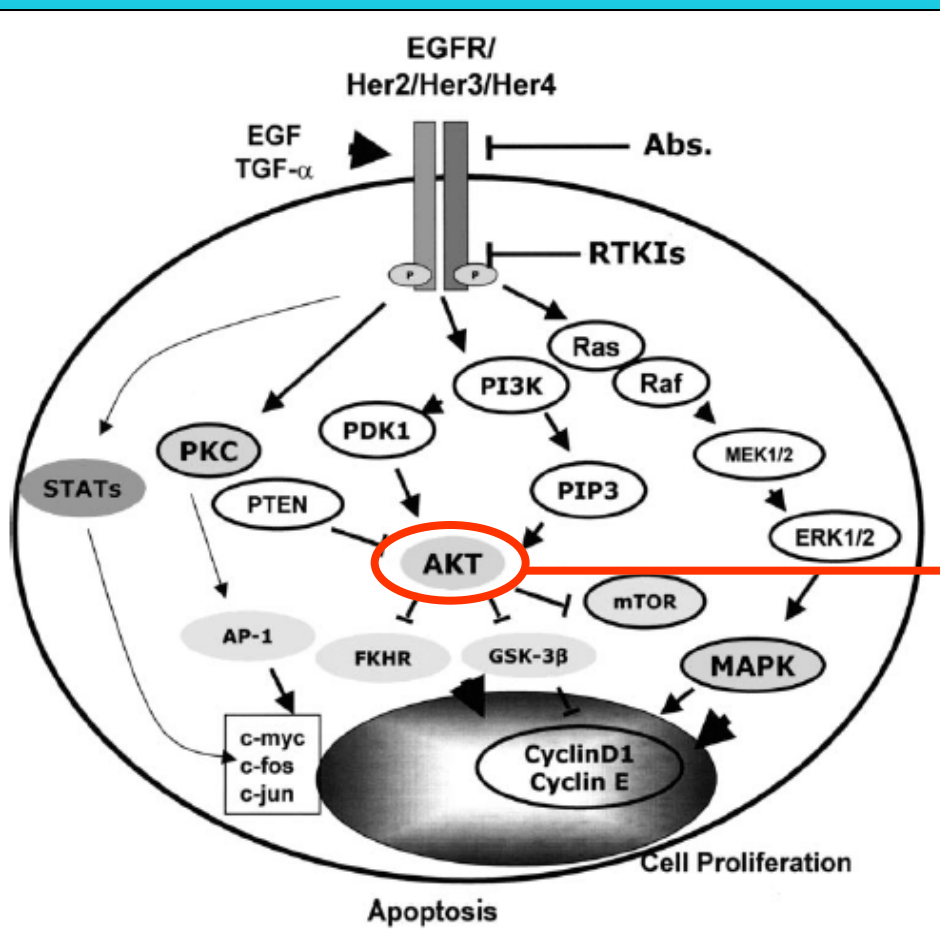
Il risultato dell'attivazione di questa via molecolare è l'espressione di varie proteine nucleari, inclusa la ciclina D1 (necessaria per il passaggio G₁-S nel ciclo cellulare).

EGFR: FUNZIONE FISIOLGICA



Un altro target di EGFR è il PI3K

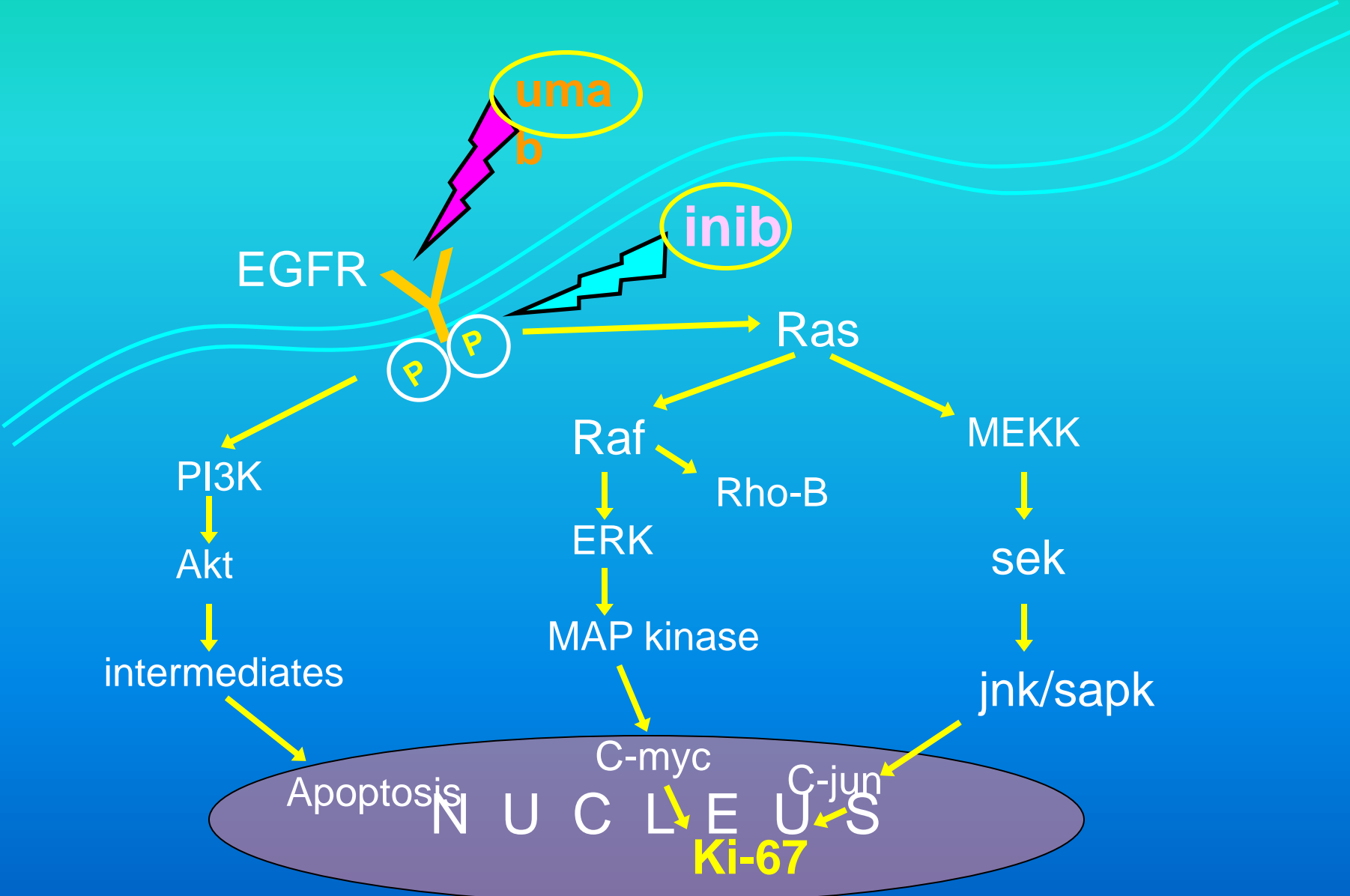
EGFR: FUNZIONE FISIOLGICA



Il reclutamento di PI3K porta all'attivazione di Akt, una serina/treonina kinasi con forte attività antiapoptotica.

N.B. la via di segnale di Akt svolge un ruolo nel determinare la chemioresistenza/sensibilità della cellula neoplastica.

Targeting Cellular Signal Pathways



Anti-EGFR

- ❖ Cetuximab
- ❖ Panitumumab

Anti EGFR antibody

Mouse



100% Mouse

Chimeric



34% Mouse
cetuximab

Humanized



10% Mouse
matuzumab

Fully Human



100% Human
panitumumab

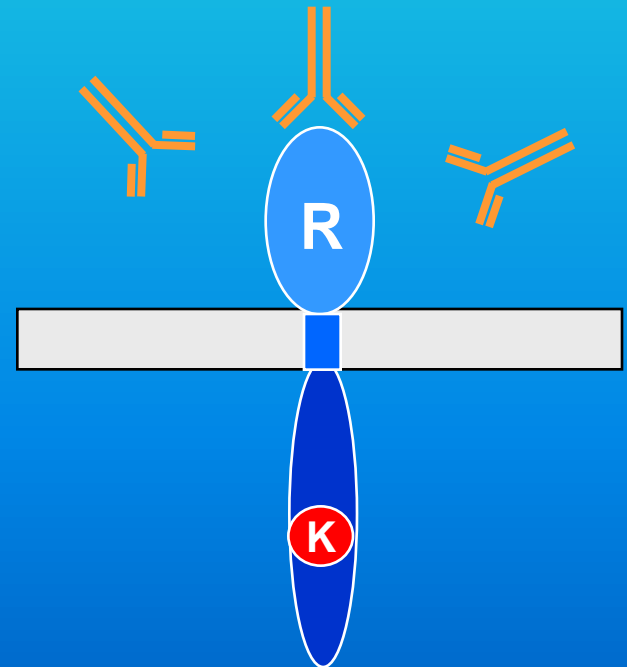
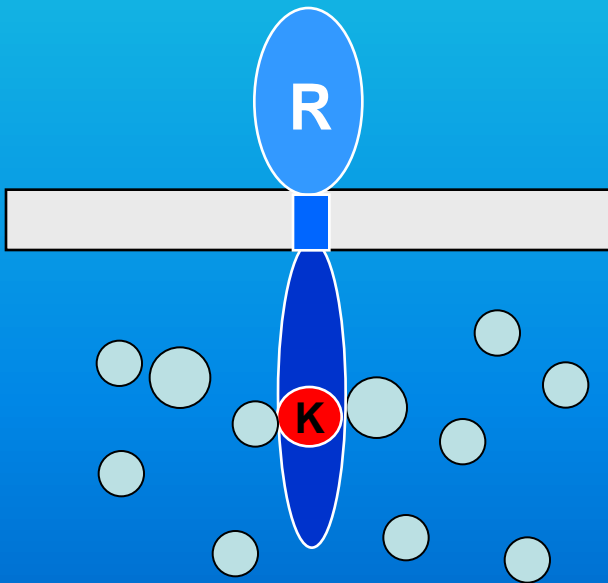
2 classi differenti di molecole anti-EGFR

Carcinoma del polmone (NSCLC)

Carcinoma del colon

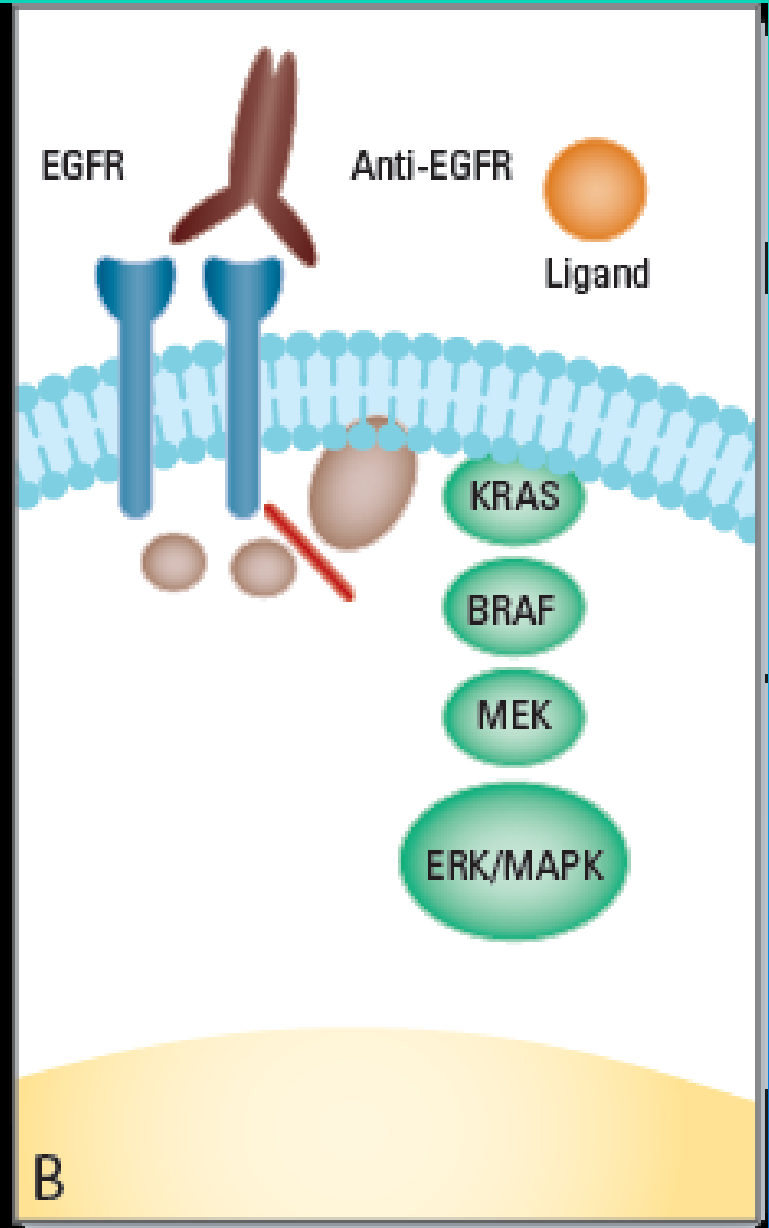
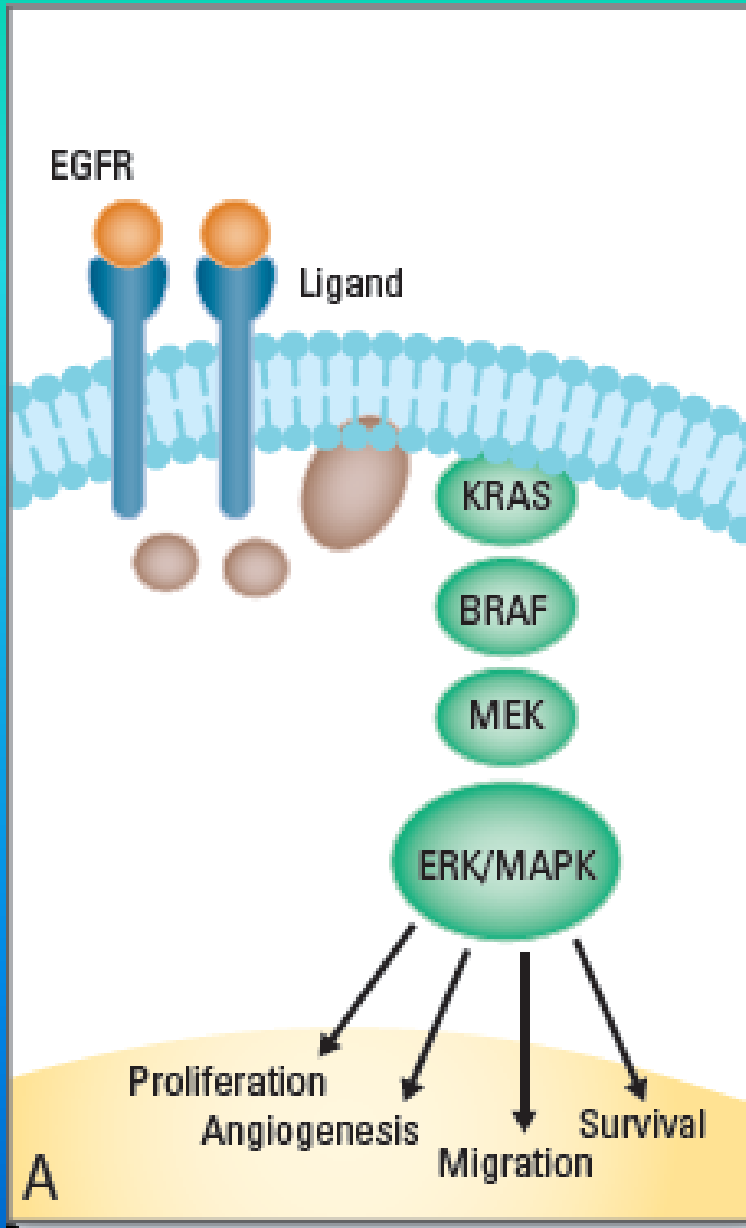
Small molecule
TKIs

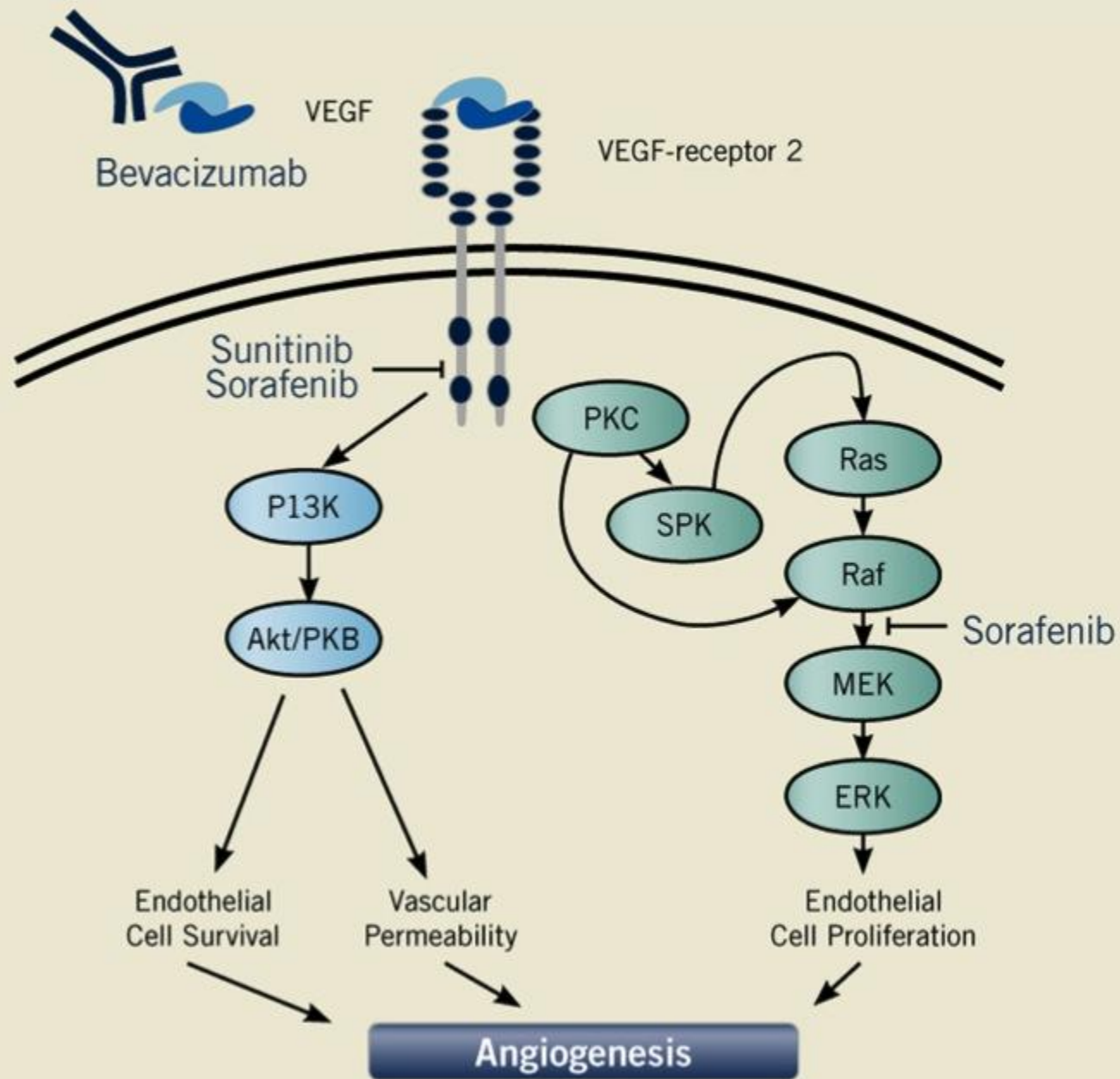
Monoclonal
antibodies



EGFR mutato è favorevole

K-ras mutato è sfavorevole

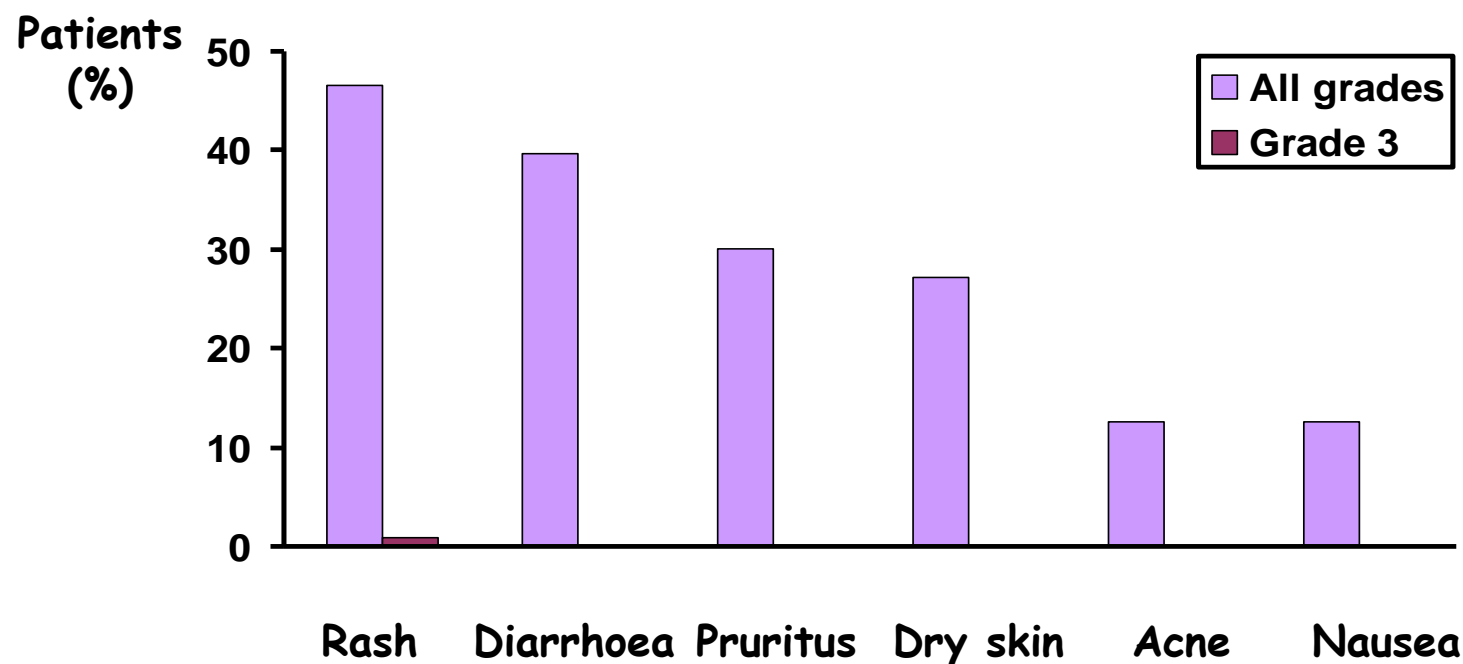




Mechanism of Action of Inhibitors of the VEGF/VEGFR Signaling Pathway

Reprinted with permission from Rini BJ. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1098-106. Figure 1.

Tossicità dei farmaci anti-EGFR



No grade 4 drug-related adverse events were recorded

Fukuoka et al 2003a

In particolare si prenderanno in considerazione la tossicità degli anticorpi monoclonali diretti contro il Recettore dell'Epidermal Growth Factor (EGFR) come l'Erlotinib, il Gefitinib, il Sorafenib ed il Sunitinib, e di Inibitori del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) come il Bevacizumab.

Gli eventi più significativi avvengono:

- **a livello del follicolo pilosebaceo con comparsa di follicoliti e cambiamenti strutturali a livello dei peli;**
- **a livello epidermico per perdita della funzione barriera della cute con conseguenti fenomeni di secchezza (xerosi) fino alla fissurazione; ipersensibilità alla luce;**
- **a livello dell'unghia con modificazione della crescita con fenomeni di onicocriptosi e formazione, come conseguenza, di granuloma piogenico reattivo.**

Gli altri eventi avversi più comuni includono affaticamento, disturbi gastrointestinali come diarrea, nausea, stomatite, dispepsia e vomito ed ipertensione arteriosa mentre più raramente anemia e neutropenia.

La più comune manifestazione cutanea è il rash che insorge spesso come un'eruzione cutanea a localizzazione facciale, tipo acne giovanile o con lesioni maculopapulari entro le prime tre settimane di terapia

L'oncologo curante prima di iniziare il trattamento informerà il paziente di questo possibile effetto collaterale e darà consigli per ridurne l'intensità quali:

- **Massaggiare abbondantemente la pelle con creme idratanti, soprattutto dopo la doccia o il bagno e la sera prima di coricarsi.**
- **Evitare le creme contenenti steroidi, preferendo quelle neutre o lozioni colloidali di farina d'avena. In caso di desquamazione trovano indicazione creme contenenti acido salicilico (2%) e urea (25%).**
- **Mantenere sempre un'adeguata igiene e idratazione cutanea con particolare attenzione alle aree callose ed ispessimenti che si consiglia di trattare con pomice.**

Spesso il rash si accompagna alle **Follicoliti**, caratterizzate da aree seborroiche o piccole papule eritematose ± pruriginose che hanno un'evoluzione in papulo-pustola o in crostosità aderenti. Le sedi di più frequente insorgenza sono le palpebre, le fosse nasali e le labbra oltre che la cute della fronte e delle tempie.

Consigli utili per le donne sono:

- preferire trucchi compatti (fard) applicati a pennello o a tampone. Si tratta di polveri colorate unite a sostanze grasse per garantire aderenza alla cute.
- sconsigliabile invece l'uso di fondotinta o creme colorate perché la penetrazione nei follicoli dei composti della crema (vaselina) potrebbe peggiorare la follicolite.
- per struccarsi, essendo la cute particolarmente secca, è meglio utilizzare una crema da lavaggio ed evitare il latte detergente.
- per ridurre l'arrossamento, il bruciore/prurito e le crostosità si possono utilizzare principi attivi naturali quali lo Zolfo Colloidale e l'Acido Salicilico in crema priva di vaselina. La vaselina, infatti, ha azione infiammatoria nelle reazioni follicolitiche. Lo Zolfo e l'Acido Salicilico esercitano azione antisettica, antinfiammatoria e riducente.

La seconda reazione cutanea in ordine di frequenza è la **xerosi o cute secca**, spesso diffusa a tutto il corpo, anche se è più evidente soprattutto a mani e piedi. Insorge per alterazione della Funzione Barriera Epidermica con eccessiva perdita di acqua. In questa evenienza bisogna evitare di:

- lavarsi con saponi o detergenti sintetici solidi o liquidi, questi sottraggono parte dei grassi di protezione cutanea peggiorando la secchezza ed i suoi sintomi.
- preferire creme da lavaggio dette basi lavanti: sono prodotti per la detersione formulati come creme liquide, non fanno schiuma e lavano senza seccare la pelle.

Dopo il lavaggio nelle aree di particolare secchezza è opportuno applicare un unguento autoidratante, un composto a base di Polietilenglicoli e paraffine sintetiche in grado di richiamare in superficie l'acqua presente nella profondità della cute (da cui il nome autoidratante).

E' invece sconsigliato l'uso di creme idratanti, che non sono efficaci in questo tipo di secchezza e che spesso non sono tollerate. Se la secchezza non è eccessiva si può ricorrere ad una crema emolliente che ha maggior efficacia rispetto ad un unguento.

Una possibile evoluzione sfavorevole della xerosi è la **fissurazione cutanea superficiale in varie sedi corporee compresi i polpastrelli delle dita.**

Si manifesta generalmente con bruciore, dolore e a volte impedimento alla normale funzionalità delle dita.

In questo caso è utile, per evitare sovrainfezioni batteriche o micotiche, mantenere secca la pelle nelle sedi di fissurazioni. Queste sedi non vanno bagnate e occorre procedere con la pulizia a secco con soluzione di Permanganto di Potassio.

L'uso di creme antibiotico/antimicotiche potrebbe creare resistenza in questi microrganismi.

Per la medicazione occorre utilizzare l'unguento ai Polietilglicoli che è in grado di assorbire gli essudati e di rendere asciutta la cute sfavorendo la crescita dei microrganismi

Forme meno frequenti di tossicità cutanea sono le Onicocriptosi, Perionissi e formazione di Granuloma Reattivo.



Onicocriptosi



Perionissi

Granuloma reattivo



Sono indicati Gel astringenti al cloruro di alluminio e soluzioni di Permanganato di potassio, mentre sono sconsigliati i detergenti e le pomate contenenti Antibiotico e Cortisone.

Un effetto collaterale particolare è rappresentato dal cambiamento nella **crescita delle ciglia caratterizzato da crescita eccessiva che può disturbare la visione per introflessione e causare arrossamento della congiuntiva.**

Informati preventivamente si può mantenere un'adeguata lunghezza delle ciglia in modo da non creare disturbi.

Il cambiamento nella **crescita dei capelli si manifesta invece con assottigliamento e depigmentazione dei capelli, delle sopracciglia e di tutte le formazioni pilifere.**

Si tratta di manifestazioni ad insorgenza lenta, progressiva e reversibile al termine del trattamento.

Le alterazioni del colorito della cute e/o di alcune secrezioni corporee, sono dovute alla struttura chimica del farmaco impiegato. Tipico è il colorito giallognolo prodotto dal Sorafenib che tende a comparire dopo alcune settimane di trattamento ed è reversibile.

La **fotosensibilità** invece è caratterizzata da ridotta capacità di difendersi dai raggi Ultravioletti che possono causare sviluppo delle **Follicoliti dopo esposizione alla luce**.

E' sufficiente evitare l'esposizione diretta al sole e, qualora non fosse possibile, si consiglia di applicare sulla pelle creme solari anti UV-A ed UV-B con fattore di protezione elevato (non inferiore a 30).

Un'altra forma di tossicità cutanea associata all'uso di Sutent, Sorafenib, Erlotinib ed Iressa è l'eritrodisestesia palmo plantare o **sindrome manopiede**.



Si tratta di una sindrome caratterizzata da prurito, pelle secca, desquamazione, ipertricosi o alterazioni a carico delle unghie che si sviluppa entro le prime tre settimane di terapia. La desquamazione è di solito dolorosa con aumento della sensibilità cutanea, formicolio o sensazione di puntura di spilli alle estremità, rossore, bruciore e gonfiore prevalentemente concentrati a mani e piedi dove si può verificare accumulo di pelle secca e callosità che, nelle forme più severe evolve in vescicole a contenuto liquido

Confronto tra tossicità

➤ ADRIAMICINA

- Mielodepressione (60%)
- Nausea e vomito (70%)
- Alopecia (100%)
- Tossicità cardiaca (20%)
- Mucosite (35%)

➤ TRASTUZUMAB

- Brividi e febbre (15%)
- Cardiotossicità (6%)
- Dispnea, Broncospasmo (4%)

IMATINIB TOSSICITA'



IMATINIB TOSSICITA'

Medscape®

www.medscape.com

Symptom	Any Grade (%)	Grade 3 or 4 (%)
Fluid retention	74.1	1.4
Nausea	52.4	1.4
Diarrhea	44.9	2.0
Myalgia or arthralgia	43.6	0
Fatigue	34.7	0
Rash	30.6	2.7
Headache	25.9	0
Abdominal pain	25.9	0.7
Vomiting	12.9	0.7
Hemorrhage	12.2	4.8
Dyspepsia	10.9	0
Lacrimation	9.5	0
Anemia	8.8	2.0
Taste disturbance	8.2	0
Neutropenia	6.8	4.8
Abnormal liver-function results	5.4	2.7
Blurred vision	3.4	0
Photosensitivity	2.7	0

From Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347:472-480. Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Adapted with permission.

Source: Cancer Control © 2005 H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Inc.

S0033 Study: Reasons for Initial Dose Reduction

Arm A (400 mg/day)

Arm B (800 mg/day)

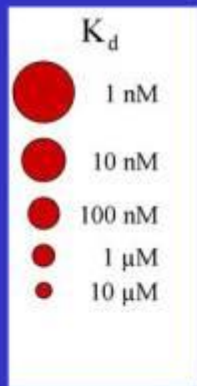
Primary Toxicity	N°of Pts	Primary Toxicity	N°of Pts
Rash	5	Edema	42
Edema	4	Nausea	26
GI bleeding	4	Fatigue	20
Nausea	3	Rash	20
Pain	3	Diarrhea	15
Dyspnea	3	Vomiting	12
Creatinine	2	Pain	10
Diarrhea	2	GI bleeding	8

SUNITINIB TOSSICITA'

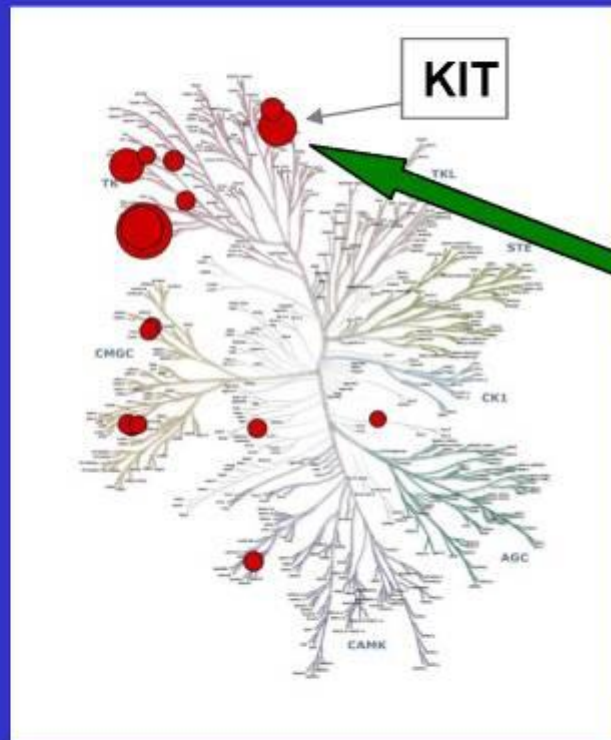


Imatinib vs. Sunitinib

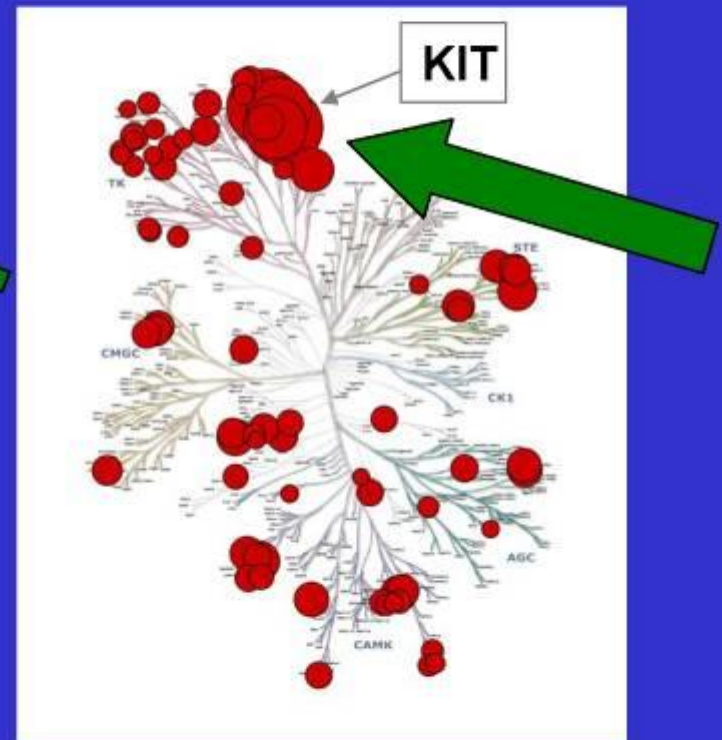
Selectivity vs. Multi-Targeting



Binding affinity



Imatinib



Sunitinib

Sunitinib (SU11248)

TKI, suoi target VEGFR PDGFR Kit FLT3 e RET
attività antiangiogenetica ed antitumorale diretta.

Nel GIST, fase III(1) pz resistenti a imatinib:

S vs placebo ↑ TTP e OS.

Studi in corso in I linea

RCC fase III S vs IFN ↑ PFS nel braccio S.

Studi in corso su varie neoplasie +/- CT

ANEMIA

➤ SINTOMI

➤ STANCHEZZA

➤ DISPNEA

➤ PALLORE

➤ VERTIGINI

➤ RIMEDI

➤ RIPOSO

➤ DIETA BILANCIATA

➤ IDRATAZIONE

➤ ERITROPOIETINA
(uso non approvato)

PIASTRINOPENIA

➤ SINTOMI

- Sanguinamenti gengive e naso
- Ematuria, rettorragie
- Ematomi, lividi
- Stanchezza
- Dolori muscolari

➤ RIMEDI

- Igiene orale delicata
- Non ferirsi
- Ridurre attività fisica
- Radersi con rasoio elettrico
- Pochi farmaci attivi
- Trasfusioni < 20000

LEUCOPENIA / NEUTROPENIA

➤ SINTOMI

- Stanchezza
- Febbre $> 38^{\circ}$ C
- Disuria
- Tosse produttiva

➤ RIMEDI

- Igiene mani
- Evitare la folla
- Antipiretici
- Antibiotici
- GCSF

ASTENIA - FATIGUE

➤ SINTOMI

- Mancanza di forze
- Ridotta resistenza
- Irritabilità e tristezza
- Calo desiderio sessuale

➤ RIMEDI

- Riposare
- Organizzare diversamente il lavoro
- Rilassarsi
- Breve esercizio fisico
- Anabolizzanti

DOLORI ADDOMINALI - DIARREA

➤ SINTOMI

- Cambiamento della consistenza delle feci
- Maggior numero di evacuazioni
- Dolori crampiformi
- Meteorismo

➤ RIMEDI

- Cibi e bevande a temperatura ambiente
- Idratazione per os
- Cibi ricchi di potassio
- No spezie, caffè, latte, fibre in eccesso
- Loperamide e poi idratazione e.v.

TOSSICITA' CUTANEA

LACRIMAZIONE OCULARE

➤ SINTOMI

- Cute secca
- Eruzioni cutanee
- Tossicità ungueale
- Sindrome mano piede
- Decolorazioni
- Edemi periorbitari o malleolari

➤ RIMEDI

- Evitare bagni prolungati
- Creme idratanti. Non alcoliche
- Abiti e calzature comode
- Non grattarsi. Manicure.
- Antiistaminici, talco mentolato, creme a base di urea.
- Colliri medicati non cortisonici.

Tossicità



Fig 2. Sunitinib skin toxicity consisted of (A) painful periungual erythema, (B) bullous lesions on the fingers, (C) plantar areas with erythema that consisted of hyperkeratosis, intraepidermal cleavage, and (D) microscopic examination.

S. Faivre et al., JCO 24: 25-35, Jan 2006

Tossicità

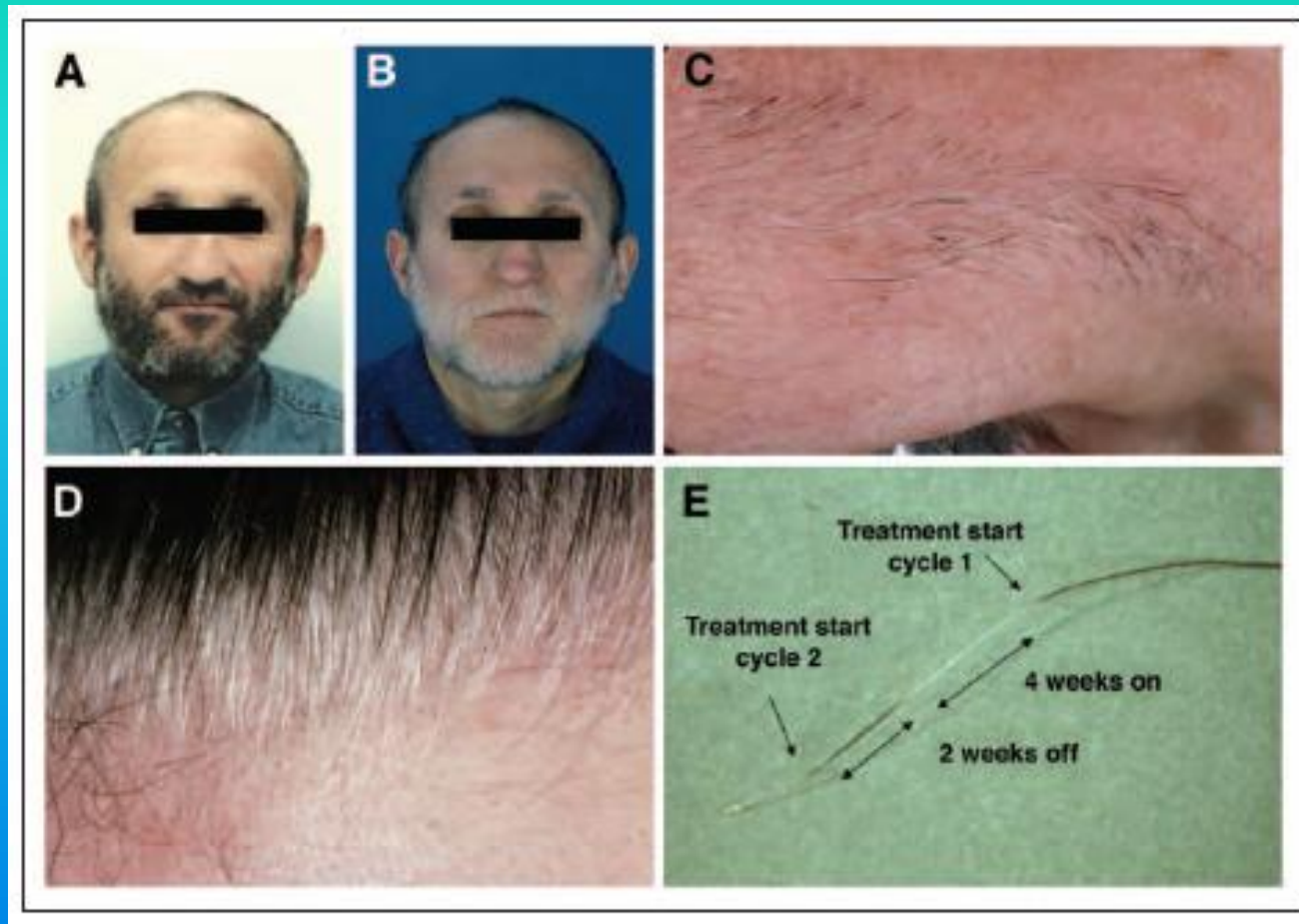


Fig 3. Sunitinib-induced hair depigmentation. In patients with (A) no gray hair before treatment; (B) facial hair; (C) eyelashes; (D) hair will progressively grow discolored under exposure to sunitinib; and (E) hair discoloration was reversible during the washout period.

S. Faivre et al., JCO 24: 25-35, Jan 2006

Tossicità



Fig 4. Examples of subungual splinter hemorrhages under sunitinib treatment.

NAUSEA, VOMITO, INAPPETENZA

➤ RIMEDI

- Piccoli pasti frequenti
- Variare i cibi, evitare i grassi
- Breve passeggiata postprandiale
- Bere fuori dai pasti
- Terapia antiemetica generalmente di primo livello (Plasil o Zofran per os)

Tossicità da interazione con farmaci.

- **Interazione:** quando la risposta farmacologica ad un farmaco è diversa da quella attesa se si assume in contemporanea un altro farmaco.
- **Effetti:** dipendono da caratteristiche del Paziente, quali e quanti farmaci si associano, per quanto tempo.
Automedicazione.

DOVE AVVIENE L'INTERAZIONE

- **ASSORBIMENTO:** antiacidi
- **DISTRIBUZIONE:** competizione per le proteine del plasma.
- **METABOLISMO:** farmaci metabolizzati da CYP 450 2A6 3A4
Altri: Succo di pompelmo, alcool, iperico.
- **ELIMINAZIONE:** soprattutto a livello renale.
- **LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

FARMACI CHE ALTERANO LE CONCENTRAZIONI DI IMATINIB

➤ AUMENTO

- Aprepitant
- Claritromicina
- Eritromicina
- Itraconazolo
- Ketoconazolo
- Simvastatina
- Voriconazolo
- Succo pompelmo

DIMINUZIONE

- Carbamazepina
- Cortisonici
- Barbiturici
- Iperico
- Rifabutina
- Rifampicina

FARMACI MODIFICATI DA IMATINIB

CICLOSPORINA	↑ Concentrazione plasma
ELETRIPTAN	↑ Concentrazione plasmatica
FENITOINA	↑ Concentrazione plasmatica
LEVOTIROXINA	↓ Attività: ipotiroidismo
PIMOZIDE	↑ Concentrazione plasmatica
COUMADIN	↑ Concentrazione: rischio emorragie

FARMACI CHE ALTERANO LE CONCENTRAZIONI DI SUNITINIB

➤ AUMENTO

- Atazanavir
- Claritromicina
- Indinavir
- Itraconazolo
- Ketoconazolo
- Ritonavir, Saquinavir
- Telitromicina
- Voriconazolo
- **Succo pompelmo**

DIMINUZIONE

- Carbamazepina
- Cortisonici
- Barbiturici
- Fenitoina
- Iperico
- Rifabutina
- Rifampicina

ALTRI FARMACI IN USO NELLA TERAPIA DEL GIST

NILOTINIB TOSSICITA'

➤ FREQUENTI

- Nausea, stipsi diarrea
- Cefalea
- Astenia
- Prurito, eruzioni cute
- Anemia, leucopenia piastrinopenia
- Dolori addominali

➤ RARI

- Edemi, aumento peso
- Dolore al torace, ↑ PAO
- Ipercoagulazione
- Sanguinamenti
- ↑ Glicemia
- Insonnia
- Dolori ossei e articolari

Libretto illustrativo 2009

TOSSICITA' SORAFENIB

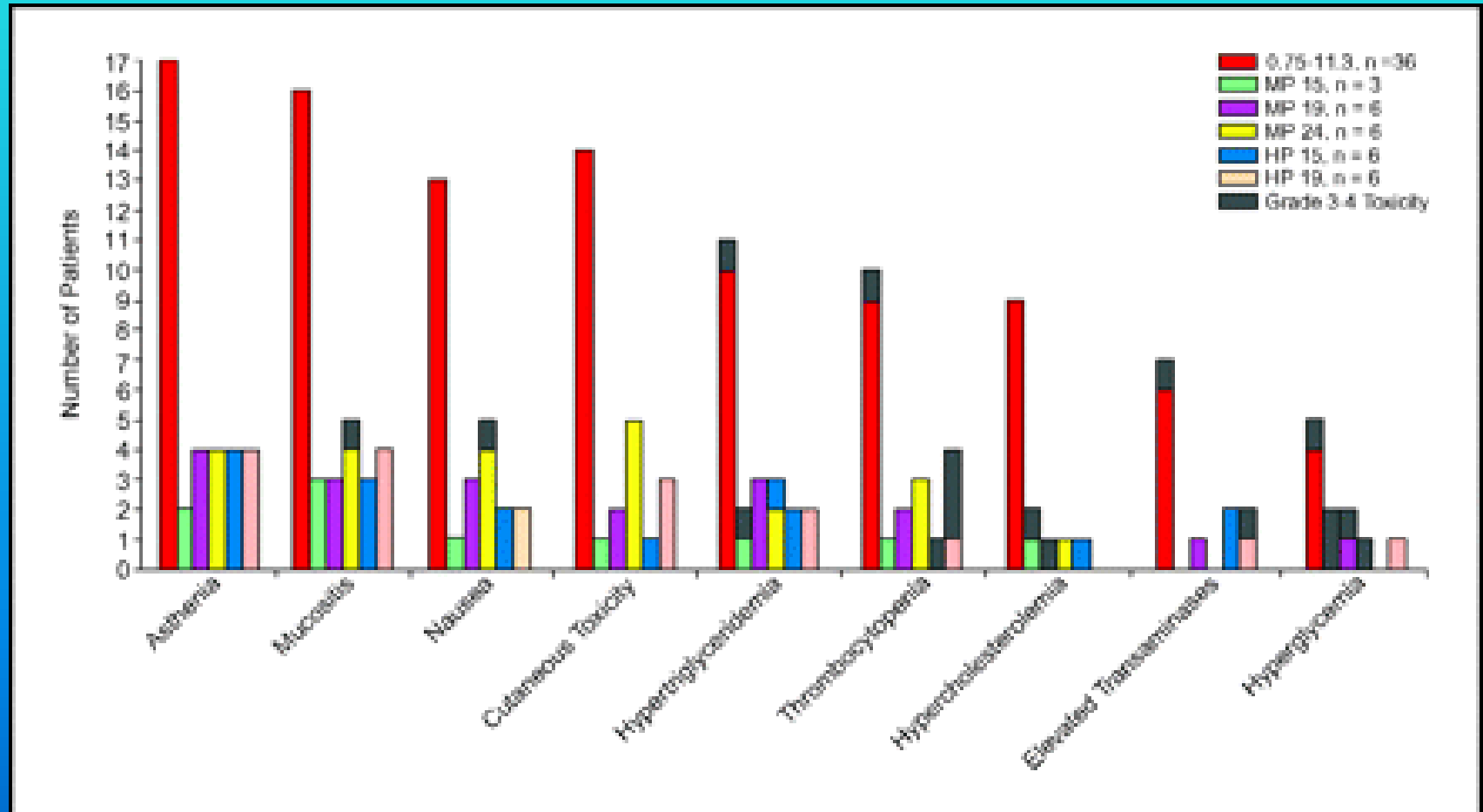
➤ FREQUENTI

- Astenia (46%)
- Leucopiastinopenia (47%)
- Ipoalbuminemia 59%
- INR elevato (42%)
- Diarrea (55%)
- Anoressia (29%)
- Dolori addome (30%)
- Nausea vomito (40%)

➤ RARI

- Ipertensione (17%)
- Dispnea (14%)
- Stipsi (15%)
- Neuropatia (13%)
- Artralgie (10%)
- ↑ AST ALT (<10%)

INIBITORI mTOR TOSSICITA'



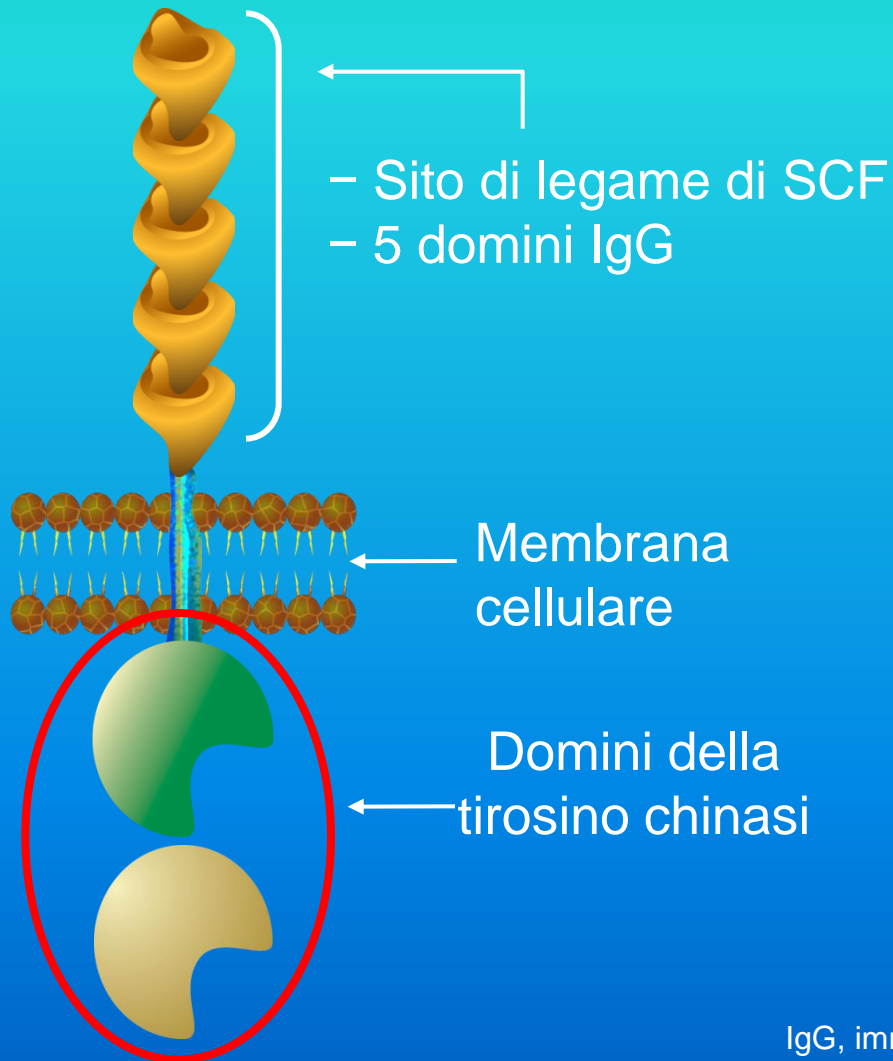
CONCLUSIONI

- La tossicità da farmaci a bersaglio molecolare non è quasi mai pericolosa per il Paziente, ma è subdola, soprattutto perché la terapia viene assunta cronicamente. Non conosciamo ancora bene la tossicità tardiva e remota.
- Per prevenire e trattare la tossicità occorre instaurare un aperto rapporto tra Medico e Paziente

CONCLUSIONI

- I farmaci utilizzati nella cura del GIST sono meno tossici di altri farmaci a bersaglio molecolare (Bevacizumab, Trastuzumab)
- Prima di usare altri farmaci come antidoti, introdurre rimedi di semplice applicazione.
- Sulla interazione tra farmaci sappiamo ancora molto poco. Evitare se possibile politrattamenti.
- La tossicità va prevista e intuita .La riduzione dei dosaggi va ponderata e discussa

Struttura del recettore KIT



- Recettore della tirosino chinasi tipo 3
- Dominio extracellulare del legame con il ligando SCF
- Effetti di riduzione del legame SCF al KIT (proliferazione e antiapoptosi)
- Il dominio intracellulare ha
 - 2 domini della tirosinochinasi
 - Più siti di autofosforilazione

IgG, immunoglobulina G.

Taylor ML et al. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000;14:517-535.