



Disturbo del visus in paziente affetto da talassemia major in terapia con Deferasirox

I.Conti,MR Politi,MR Pulvirenti,MR
Scuderi, R Bernardini

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA



Caso clinico



- Maschio, 7 anni
- Affetto da talassemia major in terapia emotrasfusionale e ferrochelante
- Una trasfusione ogni tre settimane
- Tre mesi addietro sostituzione del ferrochelante deferossamina con il deferasirox (DFX)

Dati anamnestici

- Ferritina all'inizio del trattamento: 2.400 ng/ml.
- Dosaggio iniziale del DFX 23,5 mg/Kg/die
- dopo due mesi di terapia ben tollerata: aumento del dosaggio a 28,3 mg/Kg/die.
- valori di ferritina dopo 2 mesi di terapia con DFX: 2.125 ng/ml

Dati anamnestici

- Il giorno successivo l'aumento del farmaco, comparsa di nausea, vomito e disturbi visivi consistenti in micropsia
- frequenza quotidiana, prevalentemente serotino, durata pochi secondi.
- VO eseguita esternamente: “tortuosità dei vasi retinici e papilla a margini sfumati con modesto edema più evidente in regione temporale”
- Ricovero per ulteriori accertamenti

E.O.

- P,H, CC nei limiti
- Pallore
- Facies talassemica
- Nulla a carico degli altri organi
- EO neurologico nella norma

ESAMI DI LABORATORIO

- Hb 9,5 mg/dl
- ferritina di 2125 ng/ml,
- funzionalità renale, mediante analisi delle urine delle 24 ore: nella norma
- AST, ALT nella norma

- Sospensione una settimana prima del ricovero del DFX
- Durante il ricovero eseguite RM e EEG: nella norma



Risultati

- Dopo 3 settimane dalla sospensione, veniva ripetuta la visita oculistica che mostrava un quadro di netto miglioramento dell'edema.
- I disturbi visivi erano leggermente ridotti
- Ripresa della terapia ferrochelante con Deferoxamina per via sc.
- Dopo quattro settimane regressione completa dei disturbi visivi e netta riduzione dell'edema papillare

Responsabilità del DFX?



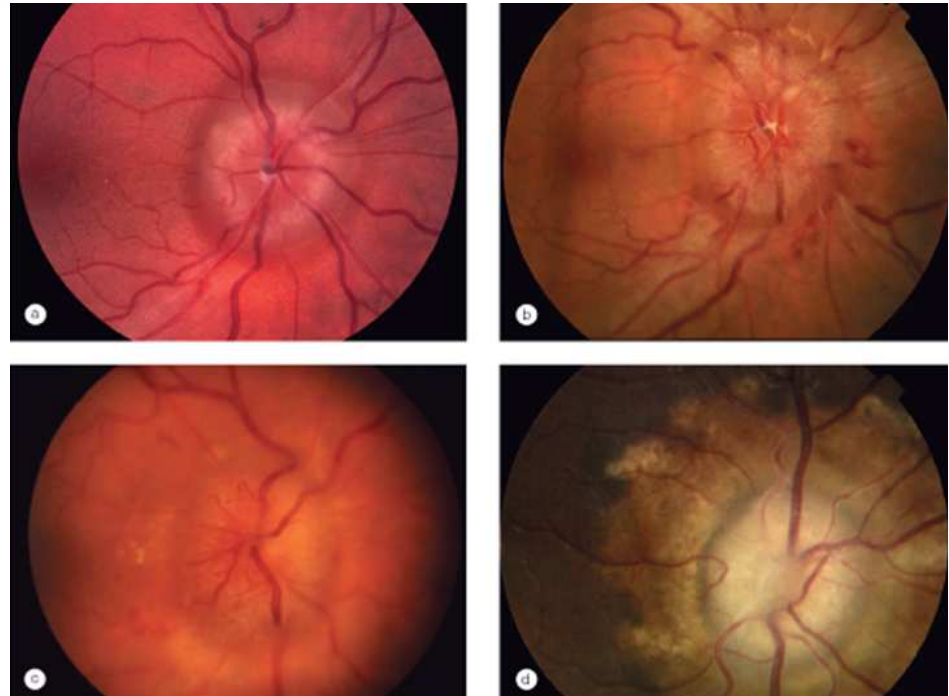
- Il disturbo del visus non sembrerebbe imputabile ad altre cause.
- E' insorto dopo l'aumento posologico del DFX e regredito dopo la sospensione di quest'ultimo
- ...Non viene descritto tra gli effetti collaterali...

PAPILLEDEMA

- FASI
Iniziale
Conclamata
Cronica
atrofica

CAUSE

- Iperensione endocranica (tumori, ematomi, meningite)
- Neurite Bulbare
- Iperensione sistemica
- Diabete
- Arterite
- ischemia

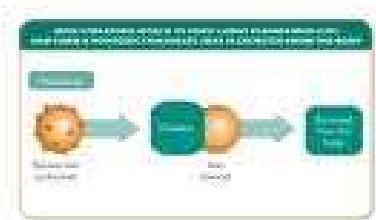


SINTOMI

Nelle forme bilaterali: generalmente visus conservato, raramente cefalea, annebbiamento visivo

Obiettivi della terapia ferrochelante

- Mantenere un corretto bilancio del ferro
- Effetto continuo per chelare sia il ferro intra che quello extra cellulare
- ampio margine terapeutico di sicurezza



Deferoxamina

- E' un sideroforo prodotto dallo *Streptomyces pilosus*
- Esadentato; 1 molecola:1 atomo di Fe
- Complesso stabile al pH fisiologico
- Emivita 20 min
- Somministrazione sottocutanea in 8-12 h o ev per 6 g/sett
- Dose pediatrica 20-40 mg/Kg/die
- Eliminazione con urine e feci

Deferoxamina

Vantaggi

Lunga conoscenza
Efficace azione chelante
Possibile risoluzione del
sovraccarico epatico
Possibile combinazione con il
deferiprone

Svantaggi

- Richiesta continua di infusione
- Scarsa compliance
- Potenziale ototossicità, oculotossicità e tossicità ossea

Deferasirox

- Chelante del Fe tridentato con alta affinità
- Legame rapporto 2:1
- Bassa affinità con gli altri ioni metallici bivalenti come Zn e Cu
- Escrezione fecale
- Somministrazione orale
- Emivita 8-16 ore



VANTAGGI del DFX:



- Unica somministrazione giornaliera
- Migliore compliance e qualità di vita
- Dose: 10 mg/Kg/die pz naive
- 20 mg/kg/die per mantenere un equilibrio E-U,
- 30 mg/Kg/die per rimuovere una quota di Fe accumulato

Indicazioni al DFX

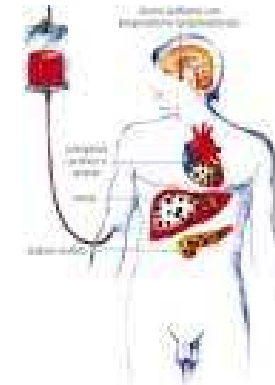
- Trattamento del sovraccarico cron di Fe dovuto a freq emotrasfusioni ($>7\text{ml/Kg/mese}$) nei bamb >6 anni
- quando la ter. con DFO è controindicata o inadeguata nei seguenti gr. di pz a) tra 2 e 5 anni; b) con sovraccarico di Fe dovuto a trasfusioni non frequenti; c) con altre anemie.
- Si può iniziare il trattamento se la ferritina è $>1000\text{ ug/l}$, si deve interrompere se $<500\text{ ug/l}$

Modalità d'assunzione

- A stomaco vuoto 30 minuti prima dei pasti sempre alla stessa ora
- Le compresse vanno sciolte in acqua, succo d'arancia o succo di mela
- Evitare l'associazione con farmaci induttori dell'enzima UGT (rifampicina, fenitoina, fenobarbital) potrebbero ridurre la concentrazione

Effetti collaterali

- Disturbi GI: nausea, vomito, diarrea, dolori addominali
- Eruzioni cutanee
- Ipersensibilità (anafilassi, angioedema)
- citopenia
- Aumento della creatinina, Nefrotossicità, IRA
- Cacoli biliari
- Epatite
- Ipoacusia per le alte frequenze
- Opacità del cristallino
- Ansia, dist. del sonno



Non effetti sulla crescita e lo sviluppo sessuale

Expert Opin Drug Saf. 2007 May;6(3):235-9.

Deferasirox: uncertain future following renal failure fatalities, agranulocytosis and other toxicities

In corso di terapia con DFX monitorare:

- Tutti gli esami vanno eseguiti prima di iniziare il trattamento e ogni 2 settimane nel corso del primo mese
- Mensilmente: creatinina e clearance della creatinina, proteinuria, elettroliti, AST, ALT, ALP, ferritina
- Annualmente: vista, udito, peso, crescita e sviluppo corporeo
- Se ferritina < 500 ng/ml: calcolo intake di Fe

Reazione avversa al farmaco (ADR): risposta ad un farmaco che sia nociva, non intenzionale ed indesiderata e che si verifichi alle dosi normalmente usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia

- **Le reazioni di tipo A:** riconducibili all'incremento dell'azione farmacologica del principio attivo del farmaco e dipendenti dal dosaggio impiegato.
- **Le reazioni di tipo B** non riconducibili all'azione esercitata dal principio attivo, producono effetti diversi da quelli che potrebbero derivare dall'azione specifica del farmaco e sono quindi "bizzarri", inattesi. Spesso si verificano dopo la commercializzazione del prodotto, dipendono dalle caratteristiche genetiche, proprie dell'individuo, mediate dal sistema immunitario.
- **tipo C** effetti del farmaco a lungo termine
- **tipo D** effetti ritardati come, per esempio, l'effetto cancerogeno o teratogeno.

■ ***evento avverso al farmaco (ADE)***: qualsiasi avvenimento sfavorevole che si verifichi in concomitanza temporale con un trattamento farmacologico, senza tuttavia implicare un nesso causale con la terapia

Elementi per stabilire un associazione tra farmaco ed evento avverso

- Sequenza temporale
- tipo di risposta
- Ricaduta da riesposizione
- Spiegazioni alternative
- Risposta al placebo
- Livelli del farmaco nel corpo e nei tessuti
- Relazione dose risposta
- Esperienze precedenti del pz con quel farmaco

CONCLUSIONI: reperti possibili nell'occhio del talassemico

- **Precoci:** tortuosità, dilatazioni, irregolarità del calibro delle arterie retiniche e congiuntivali
- **Tardive:** assottigliamento della porzione periferica dell'iride, deterioramento della circolazione nella zona centrale della retina, iperpigmentazione di limbo, sclera e fondo dell'occhio.
- Le alterazioni sono **proporzionali alla severità della malattia e al numero di trasfusioni effettuate**
- I ferrochelanti hanno un'azione protettiva, ma possono danneggiare l'occhio attraverso la sottrazione di metalli importanti per la retina quali Fe, Ni, Zn, Co e Cu.
- **E' difficile distinguere quando la tossicità oculare sia dovuta alla malattia stessa o all'utilizzo dei farmaci ferro-chelanti**, tutte le anomalie osservate tendono ad aumentare con l'età.

Indian J Ophthalmol. 2010 Mar-Apr; 58(2): 125-130. Multiple transfused thalassemia major: Ocular manifestations in a hospital-based population

Ophthalmol. 2006 Oct;142(4):704-5. Ocular findings among thalassemia patients.

Azione tossica della deferoxamina sull'occhio

- Meccanismi responsabili:
- Ossidazione e danno della barriera emato-retinica;
- Riduzione di metallo ioni come Zn e Cu
- L'effetto è dose dipendente e reversibile

Ophthalmologe. 1995 Feb;92(1):38-42.- Ocular findings in Desferal therapy

Metab Pediatr Syst Ophthalmol. 1993;16(1-2):23-5. Ocular involvement correlated with age in patients affected by major and intermedia beta-thalassemia treated or not with desferrioxamine.

CONCLUSIONI

Necessità di ulteriori studi sui farmaci ferrochelanti e la loro potenziale tossicità, anche in relazione alle loro nuove prospettive di utilizzo in malattie non caratterizzate da accumulo di ferro quali

- Mal. neurodegenerative
- Mal. renali
- Mal. infettive

Expert Opin Drug Saf. 2010 Mar;9(2):201-6.

Safety issues of iron chelation therapy in patients with normal range iron stores including thalassaemia, neurodegenerative, renal and infectious diseases.

[Kontoghiorghes GJ](#), [Kolnagou A](#), [Peng CT](#), [Shah SV](#), [Aessopos A](#).

GRAZIE PER
L'ATTENZIONE

