

GdL AIEOP “Patologia del Globulo Rosso”

25 Febbraio 2015 ore 14.00-17.00

Verona, Policlinico Rossi, Piazzale Scuro 10

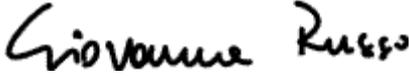
Hanno partecipato alla riunione i Prof/Dott:

Francesco Arcioni, Angelica Barone, Ilaria Capolsini, Maddalena Casale, Maria Luisa Casciana, Tommaso Casini, Simone Cesaro, Matteo Chinello, Raffaella Colombatti, Paola Corti, Gian Carlo Del Vecchio, Elena Facchini, Piero Farruggia, Silvia Fasoli, Fiorina Giona, Paola Giordano, Paolo Grotto, Saverio Ladogana, Ilaria Lazzareschi, Matteo Maruzzi, Antonio Marzollo, Nicoletta Masera, Maurizio Miano, Margherita Nardi, Agostio Nocerino, Lucia Dora Notarangelo, Silverio Perrotta, Angela Maria Petrone, Ugo Ramenghi, Laura Rubert, Giovanna Russo, Laura Sainati, Piera Samperi, Antonella Sau, Fabio Tucci.

1. Maddalena Casale aggiorna sulla raccolta dati sui pazienti splenectomizzati: sono stati arruolati 620 pazienti da 21 centri; i centri che hanno aderito sono 32 ed altri hanno chiesto di poter aderire. Silvio Perrotta si sta occupando di costruire un software su cui riversare i dati finora raccolti, anche in previsione di un possibile futuro studio prospettico.
2. Piero Farruggia e Silvio Perrotta propongono uno studio retrospettivo sull'uso dell'Eritropoietina in profilassi ai neonati e lattanti con sferocitosi ereditaria. Dopo discussione sulle modalità di progettazione dello studio, si dà incarico a Piero Farruggia di preparare un progetto dedicato
3. Giovanna Russo riassume lo stato di avanzamento del progetto di studio multicentrico osservazionale sul trattamento della anemia sideropenica con il ferro per via orale. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico di Catania e il file excel per la raccolta dati è pronto.
4. Paola Corti presenta lo stato di avanzamento sul progetto di raccolta dati, sia retrospettiva che prospettica, sui pazienti con IRIDA (iron refractory iron deficiency anemia), con lo scopo di arruolare pazienti già diagnosticati e con sospetto diagnostico
5. Giovanna Russo riferisce sullo stato di avanzamento dei lavori in corso di preparazione sulle linee guida Anemie emolitiche autoimmune: sono in fase di elaborazione 3 reports: uno sulle “newly diagnosed childhood autoimmune hemolytic anemias” che comprende percorso diagnostico e terapia di prima linea; il secondo su “management of refractory childhood autoimmune hemolytic anemia”, che illustra la terapia di seconda linea, e il terzo su “management of secondary childhood autoimmune hemolytic anemias” che comprende le forme complesse e/o associate. Saverio Ladogana riferisce di aver avviato l'iter per l'approvazione al Comitato Etico dello studio osservazionale sulle AEA pediatriche
6. Giovanna Russo presenta, per conto del Prof. Zanella e della Dr.ssa Barcellini, il progetto “Pyruvate Kinase Deficiency (PKD) Natural History Study, un registro che si propone di raccogliere i dati, retrospettivi e prospettici, di questa rara patologia, ed invita tutti gli interessati ad aderire allo studio. Vengono forniti i contatti utili (Zanella, Barcellini e centro coordinatore, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA)
7. Giovanna Russo presenta il draft sull'addendum riguardante le indicazioni all'uso del ceftriaxone nella malattia drepanocitica. Il documento viene discusso ed approvato, dopo piccole modifiche (all.1). Tale documento verrà inviato all'AIEOP per essere aggiunto alle linee guida già esistenti. Lucia Notarangelo propone di preparare un altro addendum sul counseling genetico. La proposta viene approvata e si dà l'incarico della stesura alla stessa Lucia, con la

collaborazione di Laura Sainati. Nicoletta Masera aggiorna sullo stato di avanzamento del progetto Prasugrel e SCD.

Alle ore 17.00 la riunione termina.

Prof.ssa Giovanna Russo 

ADDENDUM: USO DEL CEFTRIAXONE NELLA MALATTIA DREPANOCITICA

Le linee Guida per la Gestione della Malattia Drepanocitica (SCD) in età pediatrica pubblicate sul sito AIEOP <http://www.aieop.org/web/index.php> **raccomandano la tempestiva somministrazione di ceftriaxone** in tutti i pazienti febbrili a rischio standard di infezione grave, con o senza di segni di infezione localizzata, come otite o faringotonsillite. Tale scelta terapeutica è scaturita dalla considerazione che il ceftriaxone è un antibiotico a largo spettro di azione, maneggevole e pratico da usare soprattutto nella terapia domiciliare grazie alla possibilità della monosomministrazione.

Recentemente sono stati segnalati casi di grave anemia emolitica in pazienti con SCD in corso di trattamento con ceftriaxone.

L'anemia emolitica da farmaci è una reazione avversa immuno-mediata o geneticamente determinata (ad esempio nei pazienti con carenza di G6PD), non comune ma spesso grave, che può determinare insufficienza renale, coagulazione intravasale disseminata e morte. Le cefalosporine, in particolare di II e III generazione, sono annoverate tra le classi di farmaci potenzialmente responsabili di tale tossicità.

Il loro diffuso impiego registrato negli ultimi anni ha comportato tuttavia un'intensificarsi delle segnalazioni di questa reazione avversa rispetto al passato. Il maggior numero di casi segnalati è a carico del cefotetan: dal 1985, anno della sua approvazione negli Stati Uniti, l'FDA's Spontaneous Reporting System e il World Health Organization's Database riportano 85 casi. Non mancano tuttavia segnalazioni a carico di ceftizoxima, cefotaxima, ceftazidima, cefoxitin e ceftriaxone.

Nonostante in letteratura siano presenti diversi case-report e case-series riguardanti tale reazione avversa (in particolare a carico di cefotetan e, più in generale, per le cefalosporine di II e III generazione), non esistono delle precise stime di incidenza.

Per il **ceftriaxone**, in particolare, la cui prescrizione è in continuo aumento, vale la pena di evidenziare che vi sono già **19 i casi pubblicati, 9 dei quali riguardano bambini di età compresa fra i 2 e i 16 anni (6 dei quali deceduti) e 10 riguardano pazienti adulti (3 dei quali deceduti)**. Mentre i bambini sono risultati affetti, tutti tranne uno, da patologie croniche quali SCD o infezione da HIV, gli adulti per lo più non avevano malattie di base. Nei bambini (7 dei quali già esposti in precedenza a ceftriaxone) i sintomi in genere si sono manifestati precocemente (entro 45 minuti) dalla somministrazione del ceftriaxone e hanno incluso tachicardia, dispnea, pallore e dolore dorsale o alle gambe, accompagnati da una caduta dei livelli di emoglobina.

Il potenziale meccanismo con cui il ceftriaxone induce l'anemia emolitica è attraverso una reazione immuno-complesso IgM-mediata che induce la distruzione degli eritrociti. Il ceftriaxone o i suoi prodotti di degradazione legandosi alla membrana eritrocitaria inducono la formazione di anticorpi che, riconoscendo questi complessi farmaco-membrana, provocano l'emolisi. La sospensione del farmaco, e in alcuni casi, la somministrazione di corticosteroidi e/o trasfusioni di sangue sono stati i provvedimenti messi in atto nei pazienti che sono sopravvissuti.

Sebbene l'analisi delle reazioni avverse ha mostrato una correlazione tra farmaco ed evento, **l'AIFA da un punto di vista regolatorio non ha intrapreso nessuna azione di warning.**

Fonte:

<http://www.informazionisuifarmaci.it/database/fcr/sids.nsf/pagine/9A2BA90AF7E49386C1256E200048CBB4?OpenDocument>

Bibliografia

-Kautza S, So TY. Ceftriaxone-Induced Hemolysis in Pediatric Patients with Sickle Cell Disease. *Journal of Pediatric Sciences*. 2011;3(3):e83

-Hemolysis from ceftriaxone. *Med Lett Drugs Ther* 2003; 32: 2-3.

-Viraraghavan R. et al. Cefotetan-induced haemolytic anaemia: a review of 85 cases. *Adv Drug React Tox Rev* 2002; 21: 101-107.

-Seltsam A et al. Ceftriaxone-induced immune haemolysis: two case reports and a concise review of the literature. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1390-4.

-Garratty G. Severe immune haemolytic anaemia associated with newer cephalosporins. *Lancet* 1991; 338: 119-120.

-Kakaiya R, Cseri J, Smith S, Silberman S, Rubinas TC, Hoffstadter A. A case of acute hemolysis after ceftriaxone: immune complex mechanism demonstrated by flow cytometry. *ArchPathol Lab Med* 2004;128:905-7