

Luigi Santoiemma¹, Saffi Giustini²

¹ Medico di Medicina Generale, SIMG Bari; Commissione Appropriata Regione Puglia;

² Medico di Medicina Generale, SIMG Pistoia; Comitato AIFA Cure Primarie

Due reazioni avverse osservate in Medicina Generale e alcune riflessioni

I fatti ...

ADR I: la storia di Jimmy

Jimmy ha 13 anni, soffre di artrite giovanile ed è in cura presso un'Istituzione di Reumatologia Pediatrica (di una città del nord) con un farmaco biotecnologico. La vita di Jimmy è cambiata, le artralgie scomparse, i dati di flogosi azzerati, vita sociale e scolastica normale.

Tranne il fatto che da mesi Jimmy ha sempre secrezione di abbondante muco denso dal naso. Il padre me ne parla, è diventato un fatto imbarazzante per il ragazzo, a scuola, con gli amici, non parliamo delle ragazzine. Inquadro il problema, Jimmy ha una pansinusite, che non passa con antibiotici, cure inalatorie e tutto quello che si può fare.

Il padre di Jimmy non ne ha mai parlato al Centro Reumatologico, pensando che un raffreddore un po' più lungo non fosse d'interesse per il problema di Jimmy.

Invece ne ha parlato a me, medico curante. Ed è stato necessario un contatto con il Centro, programmare la sospensione del biologico, curare e risolvere definitivamente la sinusite e riprendere la terapia.

Per carità, niente di gravissimo o mortale, ma bisogna conoscere quello che i nostri pazienti fanno, per prevenire, curare, evitare danni.

ADR II: la storia di Carlo

Carlo, 65 anni. Affetto da carcinoma del retto è stato sottoposto a resezione più

chemioterapia. Per neutropenia ha ricevuto dieci giorni prima una somministrazione di pegfilgrastim. Per altre patologie Carlo è in terapia con ACE-inibitore, diuretici, omega 3, atorvastatina 40 mg, clopidogrel, ASA 100 mg, pantoprazolo 40 mg.

Mi racconta di dolori muscolari.

Che faccio? Somministro un FANS, sospendo la statina, oppure ...

Oppure, insieme a vasculite, infiltrati polmonari, disuria, il dolore muscolo-scheletrico è un evento avverso dei G-CSF.

Non riconoscere una reazione avversa, spesso, significa prescrivere un altro farmaco ... e avere un'altra reazione avversa, per la cura della quale si potrebbe prescrivere un altro farmaco ...

Il contesto

Le due storie precedenti descrivono dei casi di reazioni avverse da farmaci (*Adverse Drug Reaction*, ADR), tra l'altro, neanche particolarmente gravi e, addirittura, prevedibili.

Dove risiede il loro interesse?

Nel fatto che riguardano farmaci biotecnologici (o semplicemente biologici).

Si tratta di farmaci che il medico di medicina generale (MMG) non prescrive in autonomia, impiegati per la cura di patologie a elevata complessità e di pura pertinenza specialistica, che lo specialista prescrive con uno specifico piano terapeutico e spesso somministrabili solo in ambienti ambula-

toriali controllati, dotati di specifici requisiti. Anche se la prescrizione è effettuata su precisa indicazione specialistica e la stessa somministrazione, in molti casi, è effettuata in ambiente controllato, il farmaco, i suoi effetti terapeutici, i possibili effetti collaterali e le potenziali interazioni, viaggeranno con il nostro paziente, coesistendo con gli altri farmaci (magari molti) che egli assume.

La Medicina Generale, che lo voglia o non lo voglia, che le piaccia o no, che sia pronta culturalmente o no (e forse non lo è, non ancora), è inevitabilmente diventata la depositaria della salvaguardia degli reazioni avverse da farmaci.

Sulla scrivania del MMG si incrociano e si sommano le prescrizioni di diversi specialisti, appropriate tutte e ispirate dalle migliori evidenze disponibili, ma la loro somma apre uno scenario di straordinaria complessità e di nuovi, crescenti, rischi per i nostri pazienti. Nel caso di Jimmy, un problema di gravità intrinseca non elevata ma molto disturbante e imbarazzante, non viene collegato dal ragazzo e dai suoi genitori alla terapia reumatologica in corso.

Lo specialista, sicuramente attento ai rischi di patologie infettive maggiori legate all'uso di anti-TNF alfa, non ha fornito specifici alert sui possibili scenari clinici, né ha ricevuto informazione di prima mano su quanto accadeva a Jimmy.

Il MMG, forse per la consuetudine alla valutazione dei suoi pazienti nella loro intelligenza, trova i collegamenti e ricostruisce, condi-

videndolo con lo specialista, un percorso appropriato.

Nel caso di Carlo, un effetto collaterale noto dei G-CSF, risente dei fattori confondenti coesistenti, la statina e la possibile sintomatologia di un'artrosi in riaccutizzazione. Anche in questo caso la conoscenza consolidata del paziente permette un orientamento efficace.

Da anni sappiamo, e studi anche recenti continuano a confermarlo, che nei pazienti over 65 ricoverati la quarta (e anche se fosse la quinta, nulla cambierebbe) causa di morte è rappresentata dai farmaci assunti. Ogni nostro paziente dimesso da un'Unità Coronarica dopo un evento ischemico cardiaco difficilmente esce con meno di 7-8 farmaci (ACE-inibitore, sartano a volte, diuretico, beta-bloccante, omega 3, statina, antiaggregante, secondo antiaggregante, inibitore di pompa protonica, calcio-antagonista, ecc.).

Ognuno di questi farmaci, ha dimostrato la propria utilità in studi clinici randomizzati e controllati (RCT), associato a un paio di altri farmaci, magari, e in popolazioni senza altra comorbidità, probabilmente più giova-

ni, cioè uno scenario molto diverso da quello della "real life", quella invece in cui ogni giorno si opera, si prescrivono farmaci e si prendono decisioni.

Bene, ci sono le evidenze, come dicono Pasquale, Maurizio e Stefano, nostri amici e primari di Cardiologia, bravi, nelle cui mani senza esitare metteremmo le nostre sorti.

Ma quale RCT ha fornito le evidenze che 10 farmaci insieme, in quel particolare tipo di paziente, alla sua età, con le sue altre patologie, lo faranno vivere meglio e più a lungo?

Che poi, guarda caso, a morire di più di farmaci sono gli anziani, con comorbidità e tanti farmaci ...

Post fatto

I MMG, tranne alcune eccezioni, conoscono poco i farmaci biotecnologici.

Sanno della loro esistenza, del loro impiego abituale in alcuni ambiti terapeutici, ma non li conoscono come conoscono i farmaci che usano quotidianamente, antipertensivi, antibiotici, FANS, ecc.

Perché dovrebbero?

Si tratta di farmaci sempre prescritti da specialisti, sotto particolari regimi quali Note AIFA e Piani Terapeutici, in alcune condizioni patologiche e spesso anche somministrati in ambiente ospedaliero. Pensiamo all'ormone somatotropo o a G-CSF quali il filgrastim nel primo caso e ad antineoplastici o anti-TNFalfa nel secondo.

Inoltre, particolare non secondario, le aziende farmaceutiche non svolgono abitualmente informazione scientifica su questi farmaci presso i MMG.

Per questi motivi uno scenario di grande complessità, la prevenzione e la gestione di ADR correlate ai tantissimi farmaci "tradizionali", a sintesi chimica, utilizzati nel set generalista, si complica ai limiti dell'insostenibilità per l'ingresso dei farmaci biotecnologici.

I farmaci biotecnologici, spesso usati negli studi registrativi, per ovvi motivi, su piccole popolazioni selezionate, non vengono studiati di routine sotto il profilo delle interazioni.

Vediamo cosa troviamo riportato nelle schede tecniche di alcuni di essi (Estratto dalle Schede Tecniche dei farmaci).

Farmaco	Interazioni riportate
Pegfilgrastim	Non sono stati eseguiti studi specifici su interazioni
Lenograstim	Possibili interazioni con altri fattori di crescita emopoietici e citochine devono essere studiati mediante specifiche ricerche cliniche
Filgrastim	Le possibili interazioni con altri fattori di crescita emopoietici e citochine non sono ancora state studiate. Potenziale interazione farmacodinamica con litio
Anakinra	Le interazioni con altri farmaci non sono state studiate in studi formali
Infliximab	Non sono disponibili dati in merito a possibili interazioni tra infliximab e altri principi attivi
Adalimumab	È stato studiato in monoterapia e in associazione con metotressato
Natalizumab	Controindicata associazione con interferoni beta e glatiramer acetato
Abatacept	Non effetti di metotressato, FANS e steroidi sulla clearance di abatacept. Non sono stati identificati problemi di sicurezza maggiori con sulfasalazina, idrossiclorochina, leflunomide
Rituximab	Al momento si hanno dati limitati sulla possibile interazione di farmaci con MabThera. La co-somministrazione con metotressato non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di MabThera nei pazienti con artrite reumatoide
Omalizumab	Gli enzimi del citocromo P450, le pompe di efflusso e i meccanismi di legame alle proteine non sono coinvolti nella clearance di omalizumab, pertanto il potenziale di interazione farmaco-farmaco è limitato. Non sono stati eseguiti degli studi d'interazione tra medicinali o vaccini e omalizumab. Omalizumab può indirettamente ridurre l'efficacia dei medicinali per il trattamento delle infezioni elmintiche o delle infezioni sostenute da altri parassiti
Erlotinib	Metabolizzato dal CYP3A4 e CYP1A2 e, a livello extraepatico da CYP3A4 intestinale, CYP1A1 polmonare e CYP1B1 nel tessuto neoplastico. Sono possibili interazioni con inibitori (ad esempio ketoconazolo, voriconazolo, claritromicina, eritromicina, ciprofloxacina, fluvoxamina) e induttori (ad esempio rifampicina, carbamazepina, fenobarbital) di questi citocromi. Erlotinib è un substrato della glicoproteina P, possibili interazioni con inibitori quali ciclosporina e verapamil. Gli inibitori di pompa protonica (IPP) possono ridurre la biodisponibilità di erlotinib.

Alcuni di questi farmaci presentano un rilevante profilo di rischio di ADR, anche se in parte prevedibile, e d'interazioni con farmaci di uso molto comune; altri lasciano prevedere un impatto limitato sotto questo punto di vista. Per molti di essi, invece, non sono disponibili dati e le interazioni non sono state specificatamente indagate.

Conclusioni

È necessario e non rinviabile uno sforzo collaborativo tra specialista, MMG e aziende farmaceutiche per la condivisione delle informazioni e per lo sviluppo di un percorso

conoscitivo, ognuno per le sue competenze, necessario per minimizzare il rischio correlato all'uso dei farmaci, tradizionali o biologici che siano.

Bibliografia di riferimento

Aparasu R, Baer R, Aparasu A. *Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings*. Res Social Adm Pharm 2007;3:426-37.

Grattagliano I, Portincasa P, D'Ambrosio G. *Avoiding drug interactions: here's help*. J Fam Pract 2010;59:322-9.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. JAMA 1998;279:1200-5.

Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, et al., for the HARM Study Group. *Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands*. Arch Intern Med 2008;168:1890-6.

Caputi AP, De Ponti F, Pagliaro L. *Reazioni avverse a farmaci. Sospetto e diagnosi*. Raffaello Cortina Editore 2011.

Studio REPOSI, 112° Congresso della Società di Medicina Interna, 2011, su VobisNewSLetter n. 187 26 ottobre 2011.

Tulner LR, Frankfort SV, Gijzen GJ. *Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance*. Drug Aging 2008;25:343-55.