



Interazioni farmacologiche con farmaci onco-ematologici all'Istituto Oncologico Veneto: metodo per la riconciliazione farmacologica



Cazzador F. (1), Russi A. (1), Franzoso G. (1), Coppola M. (1)

(1) Istituto Oncologico Veneto, IOV-IRCCS, Padova

Obiettivo

L'obiettivo è analizzare le interazioni farmacologiche riconducibili ai farmaci onco-ematologici al fine di impostare una metodologia per ottimizzare il trattamento e ridurre i rischi per il paziente.

Introduzione

Le interazioni farmaco-farmaco rappresentano un problema spesso sottovalutato, in particolare nei pazienti onco-ematologici, frequentemente pluritrattati. Molti farmaci interferiscono con il metabolismo di vari principi attivi determinando una variazione nell'efficacia oppure aumentando l'incidenza di effetti collaterali. Un'attenta riconciliazione della terapia dovrebbe essere eseguita al momento di ogni nuova prescrizione, valutando queste interazioni. Il farmacista ospedaliero è incluso in questo processo decisionale, soprattutto al momento della dispensazione in distribuzione diretta (DD). Con l'apertura della nuova sede dell'Istituto Oncologico Veneto nel presidio ospedaliero di Castelfranco Veneto (IOV-CFV) è stata presa in carico la distribuzione diretta non solo per le UUOO oncologiche ma anche onco-ematologiche. Considerato il nuovo scenario, si è ritenuto utile approfondire le interazioni tra i farmaci prescritti nell'UO di Onco-ematologia.

Metodi

Nell'analisi sono stati inclusi i pazienti assistiti presso l'UO di Onco-ematologia IOV-CFV, che hanno ricevuto almeno un ciclo di terapia antitumorale dal 01/07/2021 al 30/11/2021. Le interazioni valutate principalmente sono state tra antiemetici (es. ondansetrone), corticosteroidi (es. desametasone), antibiotici (es. cotrimossazolo), antivirali (es. aciclovir) ed antimicotici (es. posaconazolo) con i farmaci onco-ematologici di più frequente utilizzo. I dati sono stati estratti da Qlikview (database della cartella clinica Oncosys) ed inseriti in un database Excel. Gli elementi raccolti sono stati: dati anagrafici, parametri clinici, data di inizio e fine trattamenti, farmaci dispensati in DD ed eventi avversi. Attraverso il sistema di supporto alle prescrizione sviluppato dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, INTERCheck Web, si sono analizzate le possibili interazioni tra i farmaci di interesse. Le informazioni da qui estratte sono state: possibili effetti, meccanismo d'azione, comportamento clinico da adottare ed ulteriori problematiche.

Tabella. Estratto con le principali interazioni osservate. *Rilevanza clinica D4, dati ottenuti da studi osservazionali.

Principi attivi interagenti	Possibili effetti	Meccanismo	Comportamento clinico	Ulteriori problematiche
Imatinib-Desametasone*	Riduzione dell'esposizione all'imatinib.	Induzione del metabolismo di imatinib (substrato del citocromo P450 3A4) causata da desametasone (moderato induttore di 3A4).	Evitare se possibile la cosomministrazione; in caso contrario aumentare il dosaggio dell'imatinib.	Considerare alternative al desametasone per terapie particolarmente prolungate.
Imatinib-Posaconazolo	Aumento dell'esposizione all'imatinib.	Inibizione del metabolismo dell'antineoplastico (mediato principalmente dal citocromo P450 3A4) causata dal posaconazolo (potente inibitore di 3A4). Deve essere usata particolare cautela in associazione a farmaci substrato del citocromo P450 3A4, le cui concentrazioni plasmatiche possono risultare aumentate.	Evitare la cosomministrazione.	
Venetoclax-Posaconazolo	Aumento dell'esposizione a venetoclax.	Inibizione del metabolismo di venetoclax mediato dal CYP3A4. Sono disponibili scarse evidenze dal punto di vista clinico. Deve essere usata particolare cautela in associazione a farmaci substrato del citocromo P450 3A4, le cui concentrazioni plasmatiche possono risultare aumentate.	Evitare la cosomministrazione all'inizio della terapia con venetoclax e durante la fase di titolazione della dose; completata la fase di titolazione usare una dose di venetoclax ridotta del 75% (se usato in concomitanza con un potente inibitore del CYP3A4). La dose di venetoclax utilizzata prima dell'inizio dell'assunzione dell'inibitore del CYP3A deve essere ripresa 2-3 giorni dopo l'interruzione dell'inibitore.	
Nilotinib-Desametasone	Riduzione dell'esposizione al nilotinib.	Induzione del metabolismo di nilotinib (substrato del citocromo P450 3A4 e 2C8) causata da desametasone (moderato induttore di 3A4).	Sconsigliata la cosomministrazione.	
Nilotinib-Posaconazolo/ Ondansetrone/ Sulfametossazolo/ Fluconazolo/ Ciprofloxacina/ Metoclopramide	Aumento del rischio di cardiotoxicità (prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco).	Effetto additivo sul prolungamento dell'intervallo QT. Sono disponibili scarse evidenze dal punto di vista clinico. Deve essere usata particolare cautela in associazione a farmaci substrato del citocromo P450 3A4, le cui concentrazioni plasmatiche possono risultare aumentate.	Valutare con molta attenzione la cosomministrazione; nel caso si renda necessaria può essere opportuno effettuare controlli periodici dell'elettrocardiogramma (soprattutto prima e durante le prime fasi di trattamento).	Considerare la presenza di ulteriori fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT cardiaco, quali: età avanzata, elevati dosaggi di farmaco, sesso femminile, scompensi elettrolitici, presenza di patologie cardiache e sindrome congenita del QT lungo.
Dasatinib-Posaconazolo/ Ondansetrone/ Sulfametossazolo/ Fluconazolo/ Ciprofloxacina/ Metoclopramide	Aumento del rischio di cardiotoxicità (prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco).	Effetto additivo sul prolungamento dell'intervallo QT. Deve essere usata particolare cautela in associazione a farmaci substrato del citocromo P450 3A4, le cui concentrazioni plasmatiche possono risultare aumentate.	Valutare con molta attenzione la cosomministrazione; nel caso si renda necessaria può essere opportuno effettuare controlli periodici dell'elettrocardiogramma (soprattutto prima e durante le prime fasi di trattamento).	Considerare la presenza di ulteriori fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT cardiaco, quali: età avanzata, elevati dosaggi di farmaco, sesso femminile, scompensi elettrolitici, presenza di patologie cardiache e sindrome congenita del QT lungo.
Talidomide-Desametasone	Aumento del rischio di tromboembolia; aumento del rischio di necrosi epidermica tossica.	Non noto.	Evitare la cosomministrazione (anche se l'associazione sembra essere utile nel trattamento del mieloma refrattario).	L'assorbimento sistemico dei corticosteroidi topici è minimo, ma aumenta in caso di cute lesa o infiammata e in presenza di bendaggio occlusivo.

Risultati

Con l'apertura della sede IOV-CFV è stata presa in carico la distribuzione diretta non solo per le UUOO oncologiche, ma anche onco-ematologiche. Considerato il nuovo scenario, si è ritenuto utile analizzare i consumi confrontando il periodo antecedente alla presa in carico con l'attuale; A cinque mesi dall'apertura, si sono estratti i consumi derivanti dalla DD.

Tutte le interazioni evidenziate attraverso l'interrogazione di INTERCheck Web sono state inserite in un database per una consultazione veloce ed immediata. Alcune tra le interazioni con rilevanza clinica D2 (controindicate o molto gravi con dati ottenuti da volontari sani o estrapolati da studi di farmaci simili) sono riportate in tabella. Quasi tutti i farmaci antitumorali analizzati hanno evidenziato potenziali interazioni che possono influenzare il trattamento e la sicurezza del paziente in diversa misura.

217 pazienti hanno ricevuto almeno una somministrazione di un trattamento antitumorale nei mesi di osservazione e sono stati inseriti nell'analisi. I trattamenti concomitanti qui analizzati si possono rimandare sia a prescrizioni specialistiche oncologiche, che a brevi trattamenti su indicazione del MMG. Per questo sono stati così identificati i pazienti potenzialmente a rischio di sviluppare un reazione avversa o ad incorrere in una diminuzione di efficacia. Ne sono risultati 147.

Dall'analisi solamente a 5 pazienti sono stati somministrati in DD farmaci che interagiscono tra di loro. Non si sono riscontrati eventi gravi od ospedalizzazioni.

Il database verrà utilizzato dai farmacisti come supporto per ottimizzare l'attività di counseling al paziente e per il riconoscimento di eventuali reazioni avverse riscontrate.

Inoltre il progetto verrà condiviso coi clinici per aumentare la sensibilità alla tematica, facilitare il riconoscimento di eventi avversi al trattamento e per migliorare l'attività di riconciliazione farmacologica.

Discussione e conclusioni

La finalità del presente lavoro è la declinazione dei contenuti della Raccomandazione Ministeriale n. 17 (1) sulla riconciliazione farmacologica. Il trattamento onco-ematologico è molto più articolato e complesso rispetto al trattamento dei tumori solidi, ciò a causa della comorbidità, pertanto le esigenze dei pazienti sono diverse rispetto a quelle dei pazienti oncologici. L'approfondimento continuo della tematica e delle nuove evidenze scientifiche è fondamentale per migliorare l'efficacia del trattamento e il benessere dei pazienti. L'impostazione di questo metodo di lavoro funzionale a tutte le figure sanitarie può favorire l'attività di counseling al paziente e di riconciliazione farmacologica.

Bibliografia

(1) Raccomandazione ministeriale n.17 - Riconciliazione Farmacologica