

Ottimizzazione della terapia con azatioprina

Per evitare la grave mielotossicità che potrebbe verificarsi con l'utilizzo di azatioprina, oltre all'emocromo, andrebbero effettuati test enzimatici e genetici, che però sono ancora poco diffusi in Italia. Almeno in un laboratorio per Provincia andrebbe resa disponibile tale metodica così da programmare l'esecuzione dei test anche prima dell'inizio della terapia

Francesco Del Zotti

Medico di medicina generale, Verona - Direttore di Netaudit

Tempo fa lessi un articolo sull'azatioprina, che mi fece un po' sobbalzare (TPMT testing before azathioprine therapy? *DTB 2009; 47: 9-12*).

L'articolo suggeriva l'esecuzione, prima della terapia con azatioprina, di test enzimatici e genetici correlati al livello di enzima che catabolizza il farmaco (l'enzima TPMT), al fine di evitare la temibile grave mielotossicità che si verifica in particolare nel primo mese di terapia, soprattutto nei pazienti che hanno una bassa attività dell'enzima TPMT.

Ebbene, sono caduto dalle nuvole; non solo io non conoscevo questo test, ma neanche era noto e praticato nel laboratorio di riferimento e di eccellenza, quello universitario, della mia città.

Allora, osservando che i pazienti erano in terapia da anni e che avevano eseguito esami ematologici alcuni mesi prima, un po' mi tranquillizzai e semplicemente decisi di incrementare la frequenza di richiesta di emocromo di controllo.

Questa decisione attendista è stata scossa una seconda volta dalla lettura di un altro articolo che analizza a fondo un caso di grave mielotossicità da azatioprina (Wee S. *BMJ 2011; 342: d1417*).

► Il caso del BMJ

Il giovane paziente era affetto da eczema, ragion per cui era stata iniziata la terapia con questo farmaco. Al Mmg britannico del paziente era stato consigliato dallo specialista di controllare emocromo e funzionalità epato-renale settimanalmente. E così fu fatto per le prime due settimane.

Sembrava tutto normale, anche se, con il senno di poi, alla seconda settimana il valore dei GB era sì normale, ma dimezzato rispetto al basale. Poi il paziente saltò gli esami in terza e quarta settimana e dopo circa un mese chiamò il Mmg a causa di una forte faringite febbrile. Fu iniziata una terapia antibiotica, ma senza la contestuale richiesta di emocromo.

Dopo un'ulteriore settimana il paziente giunse al Pronto soccorso per una faringite refrattaria, febbre da sepsi. Furono riscontrati valori tipici di mielotossicità severa (200 neutrofili; emoglobina 8.8; piastrine 20mila).

Il paziente, dopo il ricovero in terapia intensiva per un mese, si è salvato; ma non pochi pazienti in simili condizioni sono morti a causa della mielotossicità da azatioprina.

► Come evitare la mielotossicità

I due articoli mettono in luce varie strategie per ridurre il grave rischio da mielotossicità.

1. Dosare l'attività dell'enzima TPMT, che favorisce il catabolismo dell'azatioprina, prima di iniziare la terapia. In effetti, essa è carente nell'11% dei pazienti e assente nell'1% dei pazienti. Una volta identificata la carenza, si può procedere ad adattare in basso le dosi, restando ferma la necessità di sorveglianza di un emocromo settimanale per il primo mese e di ulteriori frequenti controlli.

2. Dosare i tre geni legati all'enzima TPMT, e derivare la mancata o parziale attività della TPMT dal risultato dell'esame genetico.

3. In ogni caso è assolutamente necessario lo stretto monitoraggio dell'emocromo: in effetti esso è utile anche nei non pochi pazienti in cui l'attività della TPMT risulta normale.

Il caso descritto dal *BMJ* rientrava proprio in questo setting: attività enzimatica e test genetici negativi!

Come effettuare il monitoraggio? È necessario ottenere un esame di base dell'emocromo e della funzione epato-renale. Quindi è decisivo

avere un controllo settimanale per almeno il primo mese. Seguendo la scheda tecnica deriva che:

1. durante le prime otto settimane è necessario eseguire un emocromo completo almeno settimanale (e ancora più spesso se si utilizzano alte dosi o se si è in presenza di alterazioni epatiche o renali);

2. successivamente si può ridurre la frequenza, ma a regime si devono ripetere gli esami almeno ogni 3 mesi;

3. i pazienti devono essere educati a riferire al più presto possibile al medico sintomi di infezione o di qualsiasi emorragia o ematoma.

L'agenzia americana FDA riferisce uno schema di monitoraggio lievemente diverso. In particolare essa sostiene l'utilità di esami settimanali per il primo mese; bimensili per i successivi secondo e terzo mese. Dopo i tre mesi viene confermata la necessità di controllo stretto, con frequenza più intensa nei casi in cui viene variata la dose o vengono aggiunti altri farmaci.

► Contesto italiano

L'esame dell'attività enzimatica TPMT o il relativo esame genetico sono pochissimo diffusi in Italia. Ho avuto il riscontro di tale carenza da un colloquio con la Dott.ssa Silvana Penco, genetista dell'Ospedale Niguarda (Milano), ove si effettua, come esame in convenzione, la ricerca dei 3 geni collegati al problema.

Il centro milanese sta effettuando questo servizio laboratoristico in contatto con un altro centro universitario del Nord Italia (che sta curando la messa a punto del test con metodica cromatografica Hpc): sarà così possibile valutare la correlazione tra risposta della misura dell'attività enzimatica con le risposte ai test genetici.

► Quali prospettive?

Il primo passo da compiere al più presto possibile è quello di diffondere, tra specialisti e Mmg, la conoscenza sul grave rischio che possono corre pazienti trattati e non monitorati. La mielotossicità è una conseguenza grave e spesso letale, e merita di essere scongiurata in tutti i modi.

Oltre allo stretto monitoraggio, in particolare dell'emocromo, a mio parere quattro sono le vie per prevenire questa grave conseguenza:

1. eseguire un audit sul database delle proprie cartelle, individuando i pazienti già in cura, per valutare la passata frequenza del monitoraggio

Azatioprina

L'azatioprina (comprese da 50 mg) è un immunosoppressore che agisce sul metabolismo delle purine. Per tale ragione è sconsigliata l'associazione con allopurinolo, che ne aumenta il rischio di tossicità ematica. L'FDA consiglia cautela, ed eventuale riduzione di dose di azatioprina, nell'associare altri gruppi di farmaci: gli aminosalicilati per le malattie infiammatorie acute; il cotrimoxazolo, che può anch'esso ridurre i leucociti; gli ACE-inibitori che, se combinati con il farmaco, possono provocare anemia e leucopenia severa. Il farmaco è indicato per prevenire il trapianto d'organo e per trattare un largo numero di malattie autoimmunitarie (tra le quali artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali, pemfigo, sclerosi multipla, miastenia, anemie emolitiche e porpora trombocitopenica). Il farmaco è sub judice rispetto al rischio di carcinogenesi, soprattutto se usato per lunghi periodi e in particolare se impiegato dopo agenti alchilanti come ciclofosfamide o clorambucile.

e per programmare un incontro con il paziente in cui concordare tempi e frequenza dei futuri monitoraggi periodici;

2. per le nuove proposte che giungono dagli specialisti, chiedere loro se la terapia è realmente essenziale e insostituibile. Per esempio, una cosa è utilizzarla per curare un caso ingravescente di sclerosi multipla; un'altra per curare un eczema;

3. seguendo una prassi ormai configurata nei migliori laboratori europei, mettere a punto al più presto, almeno in un laboratorio per Provincia, la metodica enzimatica e genetica, così da programmare l'esecuzione prima dell'inizio della terapia;

4. in mancanza della messa a punto della metodica in alcune Province, stabilire un accordo con i laboratori di riferimento che già hanno avviato la procedura, al fine di spedire a questi centri pilota i campioni.

► Riflessioni

Alla fine, resta una domanda. Come mai in Italia questi test enzimatici o genetici per il TPMT sono così poco diffusi? Eppure molti laboratori del nostro Paese sono all'avanguardia per la quotidiana esecuzione di moderni esami e test genetici. Eppure ogni giorno molti laboratori effettuano esami molecolari sofisticatissimi e ad alto costo, prima di iniziare terapie oncologiche delicate. Insomma il farmaco è in commercio da decenni, ma rischia di essere orfano degli importanti esami preliminari.

Volenti o nolenti, tocca a noi Mmg, che ci assumiamo la responsabilità di ri-prescrivere il farmaco per anni, il compito di adottare le delicate *issue* del monitoraggio e della necessità di un pressing verso i laboratori di riferimento delle nostre Asl.