



Linfoma e politerapia

VADEMECUM per il paziente

«Opuscolo condiviso con i pazienti»



LYMPHOMA
COALITION

Worldwide Network of
Lymphoma Patient Groups



FIL
FONDAZIONE
ITALIANA
LINFOMI

A cura di:

Dr. Gaetano Corazzelli

*Ematologia Oncologica e Unità Trapianto Cellule Staminali,
Istituto Nazionale Tumori di Napoli "Fondazione G. Pascale", IRCCS*

Dr. Antonello Pinto

*Direttore del Dipartimento Ematologico e della Unità Operativa Struttura
Complessa di Ematologia Oncologica e Unità Trapianto Cellule Staminali
dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli "Fondazione G. Pascale", IRCCS*

Revisore:

Prof. Massimo Federico

Oncologia Medica

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Responsabile Collana informativa:

Dr.ssa Caterina Stelitano

Progetto creativo:

Paola Francesca Meduri

Webmaster:

Davide Borrello

Webdesigner:

Gaetano Partinico

Stampa:

Giotto Arte della Stampa



“Se proprio doveva accadere, meglio un linfoma che altro...”

È una frase che molti neodiagnosticati, me compreso, hanno sentito pronunciare in modo diretto o indiretto. E sarebbe facile oggi, quando tutto si è concluso nel migliore dei modi, dire che l'enunciato corrisponde al vero.

In realtà la diagnosi di tumore porta con sé un forte impatto su tutte le dimensioni della vita, anche se siamo culturalmente portati a pensare in primis ai sintomi fisici. Emerge in questa fase una lunga serie di bisogni che a volte faticano a trovare risposte. Uno di questi è la necessità di avere informazioni, chiarimenti, approfondimenti sulla propria malattia, per avere maggiore consapevolezza e partecipare attivamente al processo di cura.

Spesso si dice che una buona informazione sia la migliore medicina, ma l'informazione medica “fai da te” figlia dello sviluppo della rete e dei social, nasconde qualche insidia. In questi anni abbiamo assistito a un processo rapidissimo di alfabetizzazione digitale al quale non è corrisposto un percorso altrettanto qualitativo di alfabetizzazione sanitaria, quella che gli anglosassoni chiamano Health Literacy, e cioè la capacità di ottenere, elaborare e comprendere informazioni sanitarie per effettuare scelte consapevoli.

Gli utenti che cercano informazioni mediche, spesso non sanno discernere siti e documenti attendibili da quelli poco seri, e senza gli adeguati strumenti faticano a valutare l'attendibilità delle fonti. È per questo motivo che abbiamo pensato a questa collana informativa. Una collana che parte dalla condivisione dei contenuti da parte di molti clinici, avvalendosi però anche del contributo insostituibile dei pazienti afferenti a Linfovita, che hanno effettuato un lavoro di revisione. Una revisione di contenuti attraverso la competenza, unica e insostituibile, di chi ha vissuto in prima persona la malattia e ne conosce a fondo le difficoltà.

Medici e pazienti insieme, valorizzando le differenze che una volta tanto uniscono e non separano, per cercare di raggiungere quella “centralità del paziente” che spesso descriviamo ai congressi, ma che sappiamo bene quanto sia difficile da raggiungere.

Noi ci stiamo provando, con umiltà e determinazione...

Davide Petruzzelli
Presidente nazionale Linfovita



Un GRAZIE! a tutti coloro che hanno contribuito sin dal primo momento per la realizzazione e la riuscita di questo progetto. La Collana Informativa nasce dopo la mia personale esperienza come paziente, con l'obiettivo di migliorare l'informazione ed affiancare e sostenere il paziente lungo il difficile percorso della malattia.

Un GRAZIE! ai pazienti e ai loro familiari che hanno condiviso con me questa idea e che mi danno ogni giorno stimoli per andare avanti; sono loro i principali destinatari di questo progetto ed è a loro che è dedicato tutto lo sforzo, per aiutarli ad affrontare e combattere insieme ai propri cari una battaglia spesso lunga e dolorosa, una battaglia che a volte li vede sconfitti.

Un GRAZIE! ai colleghi che fanno il loro lavoro con amore e a tutti gli operatori in questo settore che, a vario titolo danno un valido aiuto a chi combatte questa patologia. Questi opuscoli sono lo sforzo e il risultato di tutto l'amore e la professionalità profusa per dare uno strumento utile e facilmente comprensibile a chi si trova a dover combattere questa malattia.

Un Grazie agli amici ed alla mia famiglia!

Caterina Stelitano

«...Quando l'amore chiama, seguitelo anche se ha vie sassose e ripide.» (Kahlil Gibran)

*Le più belle poesie
si scrivono sopra le pietre
coi ginocchi piagati
e le menti aguzzate dal mistero*

Alda Merini, da "La Terra Santa" 1983



Indice

| | |
|---|----|
| Introduzione | 6 |
| La polipatologia..... | 11 |
| La politerapia | 14 |
| Politerapia e chemioterapia: i problemi | 16 |
| Cocktail tra vecchi e nuovi farmaci | 18 |
| La ‘cascata prescrittiva’ | 20 |
| L’erba ‘voglio’..... | 23 |
| Il fuoco amico..... | 24 |
| Il silenzio ‘assenzio’ | 25 |
| Il rischio di restare in panne | 27 |
| Politerapia e chemioterapia: i rimedi | 29 |
| Dall’informazione al coinvolgimento..... | 29 |
| Caccia alla interazioni tra farmaci..... | 32 |
| Le cattive compagnie | 35 |
| Controllare il filtro... renale | 36 |
| La ‘prescribing review’ | 38 |
| Internet, l’oceano che non disseta | 41 |
| Osservazioni conclusive | 44 |

Introduzione

Diceva Georges Clémenceau, medico e politico francese vissuto alla fine dell'Ottocento, che *“la guerra è una cosa troppo seria per lasciarla ai militari”*. Così, la lotta contro il linfoma, con il suo delicato percorso di cura e di possibile guarigione, non va lasciato unicamente all'interpretazione e all'azione dei medici, ma va accompagnato da una consapevole partecipazione e vigilanza da parte dei pazienti e dei loro cari per capire il 'perché' e il 'come' delle procedure diagnostiche e delle terapie proposte o in corso.

Questo opuscolo di spunti informativi e suggerimenti vuole offrire, proprio all'ammalato impegnato in un franco rapporto di comunicazione con i medici che lo hanno in cura, indicazioni e motivazioni, risposte pratiche e utili strumenti per affrontare al meglio un problema spesso sottovalutato come la 'politerapia', ovvero l'assunzione quotidiana di un numero cospicuo di farmaci, una condizione che può arrivare a compromettere il buon esito della terapia per il linfoma.

L'obiettivo è accrescere la consapevolezza che:

- 1) quando si supera il numero di cinque farmaci quotidiani aumenta molto il rischio di effetti collaterali, anche gravi, e di possibili interazioni farmacologiche che possono rendere tossiche e/o depotenziate le cure per il linfoma;
- 2) i farmaci che un ammalato assume quotidianamente per i suoi vari problemi di salute necessitano di prescrizioni appropriate e

rispettose di eventuali sue vulnerabilità cliniche derivanti da concomitanti malattie o disfunzioni d'organo, anche lievi;

3) il paziente stesso può contribuire all'ottimizzazione dei trattamenti e all'abbattimento dei rischi derivanti dall'uso contemporaneo di più farmaci.

Nei paragrafi seguenti sono presentati i principali problemi che si possono incontrare nel realizzare un programma antineoplastico in un ammalato che si trova ad assumere un cospicuo numero di farmaci, si descrivono fattori e situazioni che concorrono a determinarli e, infine, si propongono i possibili rimedi.

Si tratta di argomenti di non facile lettura che, anche attraverso metafore e fumetti, si è cercato di rendere comprensibili il più possibile per l'ammalato. Nel contempo si è cercato di presentare e descrivere strumenti specifici e concreti di intervento, adottabili dallo stesso paziente (oppure dai suoi cari, oltre che, dal medico di famiglia) per limitare i rischi da politerapia.

La guerra contro il linfoma

Nella lotta per la cura e la guarigione di un linfoma, il nemico non è solo quello che ci sta di fronte, rappresentato da un quadro PET/TAC di localizzazioni più o meno diffuse di malattia. Ci sono altri avversari, più subdoli, nascosti alle spalle o di fianco, spesso misconosciuti o sottovalutati, ma che alla fine possono condizionare fortemente, e finanche decidere, l'esito della lotta. Così, anche se paziente e medico fronteggiano la malattia sinceramente alleati e determinati, il ricorso alle armi più attive, incluse quelle più nuove e costose, potrebbe non bastare per vincere la guerra.



Quando due eserciti (nel nostro caso: linfoma e terapia) si fronteggiano sul campo di battaglia, le sorti della sfida non necessariamente saranno decise dalla quantità e qualità delle forze e delle abilità schierate e contrapposte. Se la notte prima del confronto sarà piovuto, i carri e i cannoni con cui la terapia pensava di vincere si impantano e saranno poco manovrabili; se



il terreno è sassoso non si potrà attaccare in modo efficace; se il fiume è grosso d'acqua mancherà una via di fuga per ripiegare in caso di necessità; se la pioggia avrà



cancellato gran parte delle piste, le pattuglie dei farmaci marcieranno lente, si disperderanno oppure confluiranno sui pochi percorsi ancora riconoscibili, intralciandosi a vicenda e finendo per combattere in maniera poco efficace.



Questa trasposizione di immagini ci consente di presentare ed enfatizzare due importanti fattori capaci di intralciare l'azione e l'efficacia dei farmaci antineoplastici e finanche di nuocere alla vittoria finale sul linfoma:

- 1) la presenza nello stesso paziente di più malattie concomitanti, definita 'polipatologia';
- 2) l'assunzione da parte del paziente di un numero cospicuo di farmaci, definito 'politerapia'.

Polipatologia e politerapia sono fattori strettamente collegati tra loro e che, soprattutto nei pazienti più anziani, si amplificano reciprocamente. In un ipotetico paziente con bronchite cronica, diabete non insulino-dipendente, osteoporosi, ipertensione e osteoartrite, le linee guida arrivano a consigliare la prescrizione di ben 12 farmaci! [1]. Quando, anche solo ad una parte di questi medicinali, si andranno ad aggiungere quelli per curare il linfoma, si potranno determinare alterazioni dei livelli dei singoli farmaci nel sangue, e di conseguenza potrà aumentare il rischio di reazioni avverse ed effetti collaterali inattesi e, con essi, la possibilità che la terapia per la neoplasia subisca sospensioni, modifiche o definitive interruzioni. In pratica, i farmaci potranno risultare meno efficaci o

comportare tossicità inattese, a loro volta in grado di interferire con l'ottimale controllo della malattia.

Il percorso terapeutico per i pazienti con linfoma, oltre la metà dei quali ha più di 65 anni e più di una patologia, può complicarsi quindi con problemi di tipo iatrogeno [dal greco 'iatros' (medico) e 'genos' (che è nato): generato dal medico] diversi da quelli attesi dai soli farmaci antineoplastici. Tutto ciò è particolarmente preoccupante nelle persone anziane che, rispetto ai soggetti più giovani, tendono ad avere più condizioni di malattia per le quali le terapie sono prescritte e, a causa dell'invecchiamento, hanno una alterata distribuzione nell'organismo dei farmaci ed una loro rallentata eliminazione.

Questi problemi sono generalmente prevedibili e prevenibili in gran parte, ma coloro che sono coinvolti, medico e paziente 'in primis', devono averne piena consapevolezza e costante attenzione. In particolare, il paziente cui è stato appena diagnosticato un linfoma deve chiedere e ricevere adeguata informazione su malattia e cure. E' purtroppo diffuso tra i pazienti l'atteggiamento di non fare domande al proprio medico e informarsi invece da conoscenti o tramite internet. In alternativa ci si accontenta di informazioni e risposte avute da infermieri, medici in formazione e psicologi, figure più prossime e facilmente avvicinabili, ma per lo più disgiunte dalle verità e dal sapere tecnico relativi al suo caso, e perciò latrici di risposte vaghe, se non, talora, incaute o fuorvianti. Ogni paziente dovrebbe poter parlare con l'ematologo di riferimento senza interposizioni chiedendo una informazione puntuale e completa su diagnosi, prognosi e farmaci, assicurandosi che tale rapporto diretto venga mantenuto durante tutto il viaggio della terapia. Tale relazione di comunicazione vale più di qualsiasi informazione avuta in giro,

risponde ad un diritto del paziente e possiede una potente valenza terapeutica, contribuendo a rasserenarlo e facilitandone il consapevole affidarsi ad una equipe, senza dubbi o sfiducie.

La polipatologia

La prima situazione problematica e molesta che prendiamo in considerazione nella nostra guerra al linfoma è costituita dalla coesistenza di altre malattie in aggiunta al linfoma. Richiamando la metafora iniziale, sottolineiamo come malattie cardiache o polmonari, epatologiche o reumatologiche, nonché alterazioni anche lievi della funzionalità renale, potrebbero far sì che anche i cannoni (farmaci) più potenti si impantanino durante il combattimento, risultino non manovrabili vantaggiosamente, e possano addirittura ritorcere le loro bocche da fuoco contro chi li sta usando. Esempio emblematico di tale situazione è l'impiego nel paziente cardiopatico della polichemioterapia R-CHOP (rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone), uno standard terapeutico in grado di controllare a medio/lungo termine la maggior parte degli istotipi di Linfoma non-Hodgkin e capace di guarirne una parte significativa.



Nello schema R-CHOP il cannone più efficiente è la doxorubicina, un farmaco di colore rosso che però in un paziente iperteso o con un cuore un po' affaticato potrebbe determinare un ulteriore aggravamento della cardiopatia di base. Tuttavia, se è vero che usare il 'cannone' rosso potrebbe essere rischioso, è drammatico dover rinunciare ad un'arma in grado di far vincere la guerra solo perchè il terreno di manovra è accidentato da comorbidità cardiaca. In tale prospettiva, il confronto franco tra l'ematologo e il paziente, opportunamente informato sui rischi e sui benefici, può consentire di trovare farmaci e dosaggi adatti per un trattamento personalizzato, condiviso e comunque adeguato [2].



Come diceva William Osler (1849-1919), padre della medicina moderna, quasi sempre è più importante conoscere *"quale tipo di paziente ha una malattia piuttosto che quale malattia ha un paziente"*. Così, nel definire un percorso terapeutico di un paziente con polipatologia, è molto spesso più importante dare centralità ai problemi clinici specifici piuttosto che sottoporlo a schemi terapeutici farmacologici preconfezionati per il linfoma che vanno bene un po' per tutti, come abiti 'pret a porter', fatti in serie e con taglie standard. Per fortuna l'ematologo può avvalersi di sistemi di valutazione, cosiddetti multidimensionali, che riuscendo a ponderare le varie componenti dello stato di salute dell'ammalato, consentono di ritagliare il più possibile la terapia sulle sue vulnerabilità, non solo quella cardiaca come nell'esempio appena riportato. E' così possibile

ritagliare addosso a singoli pazienti, in modo ‘sartoriale’, abiti di cure che evitano accanimenti e tossicità inutili in favore di scelte terapeutiche proporzionate con trattamenti a minore o maggiore intensità, scelti in base sia alle reali condizioni di salute valutate con ‘score’ dedicati, sia alle previsioni prognostiche, più o meno favorevoli, sulla malattia linfomatosa [3, 4].

Barbara Starfield (1932-2011), un gigante nel campo delle cure primarie e della politica sanitaria, ha sostenuto in modo appassionato la necessità di un approccio maggiormente centrato sul paziente. Tenendo conto dell’invecchiamento della popolazione, della complessa interazione di fattori biologici e non biologici, e della influenza reciproca dei multipli disturbi di un paziente in miriadi fenotipiche, la Starfield ha mostrato che il principale nemico nella gran parte dei casi è la complessità delle fragilità dei singoli pazienti prima che la singola malattia [5]. Poiché, come recita un vecchio adagio, *“chi sbaglia nemico ha già perso”*, focalizzare in modo miope gli sforzi terapeutici solo sul linfoma senza tener conto del contesto clinico e delle vulnerabilità del paziente può portare a trattare con potenza insufficiente (e inefficace) o eccessiva (e tossica) determinati pazienti, oppure può indurre a trascurare rischi non strettamente legati alla malattia ematologica [6, 7]. Una ulteriore conseguenza di tale approccio è che, in ambienti specialistici sempre più votati a trials clinici che escludono a monte gli ammalati più problematici (criteri di eleggibilità), si possa perdere la capacità di vedere in modo complessivo il paziente e si sottovaluti di far fronte alle molteplici necessità, non solo terapeutiche, che derivano da situazioni cliniche multiformi ed eterogenee per presentazione e genesi.

E' auspicabile, quindi, che pazienti e curanti tengano in debito conto nel piano terapeutico complessivo la concomitanza di 'acciacchi' cronici, patologie intercorrenti, disfunzioni d'organo, eventuali deficit cognitivi o di autosufficienza, e ne discutano implicazioni, profili di rischio e possibili rimedi alla luce del programma antilinfoma che si sta per iniziare.

La politerapia



La seconda situazione molesta per la nostra lotta al linfoma è la politerapia, definita come l'uso da parte di un paziente di almeno cinque diversi farmaci. E 'stato stimato che il 20 per cento dei pazienti seguiti attivamente dalla Medicina di Base hanno cinque o più malattie croniche e il 50 per cento riceve cinque o più farmaci [8]. Tra i pazienti adulti ambulatoriali affetti da neoplasie, l'84 per cento riceve tra 5 e 10 farmaci e il 43 per cento ne riceve non meno di 10 [9]. Tutto ciò comporta, indipendentemente dall'età, maggiori rischi per complicanze iatrogene e necessità di ricovero.

Gran parte di questi effetti è legata alla comparsa delle cosiddette 'interazioni' tra farmaci e tra farmaci e malattie. Una interazione farmacologica è la modificazione dell'effetto di un farmaco dovuto alla precedente o concomitante somministrazione di un altro medicinale o alla presenza di una determinata malattia. Le interazioni possono riguardare qualsiasi sostanza

farmacologicamente attiva: medicinali prescritti dal medico, farmaci di automedicazione, integratori, prodotti erboristici e, persino, alcuni cibi e bevande [10].

Quanto più aumenta il numero di prescrittori (medico di Medicina Generale, cardiologo, ortopedico, diabetologo, neurologo, etc.) tanto più aumenta il rischio di una reazione avversa grave da farmaco. Il 60% dei pazienti che sviluppa una complicanza iatrogena è seguito da almeno tre diversi medici. Così, medicinali che, nelle intenzioni dei prescrittori, dovrebbero aiutare il paziente a stare meglio possono portare, se associati male, ad effetti collaterali inattesi, potenzialmente severi, e compromettere l'azione delle terapie antitumorali [11, 12]. La importanza del problema 'politerapia' come causa di eventi avversi seri è illustrata dal fatto che essa arriva a costituire la quinta causa più frequente di mortalità ospedaliera per gli anziani nella popolazione generale [2, 7].

Le modalità attraverso cui i farmaci funzionano (farmacodinamica) e quelle attraverso cui sono assorbiti, metabolizzati, inattivati ed eliminati dall'organismo (farmacocinetica) subiscono modifiche in rapporto all'età ed al funzionamento generale dell'organismo, in particolare di organi come fegato e reni. Inoltre, più grande è il numero dei farmaci assunti, maggiore è il rischio che alcuni di essi interagendo tra loro possano determinare complicanze importanti. Così, ad esempio, farmaci che competeranno fra loro per i meccanismi di inattivazione a livello del fegato, potranno non essere allontanati per tempo dall'organismo, restando in circolo più a lungo e sviluppando una tossicità anche precoce, di rado prevedibile. Ritornando alla metafora iniziale, è come se i soldati inviati ad

attaccare, avendo smarrito per una gran pioggia i percorsi che avrebbero dovuto seguire, si affollassero sulle poche piste rimaste riconoscibili e percorribili, ostacolandosi ed intralciandosi a vicenda, finendo così per disperdere le loro forze e arrivando a danneggiare l'intero piano di battaglia. Gli anziani e coloro che soffrono di patologie multiple o disfunzioni epatiche o renali sono quelli più esposti a rischi di avere una farmacocinetica profondamente alterata dei farmaci che assumono.

Pur rappresentando la politerapia un problema potenziale per la generalità dei malati che assumono farmaci, nel caso del paziente oncologico e, più specificamente, nel paziente con linfoma, essa pone tematiche clinico-assistenziali particolari. Qui di seguito se ne espongono le principali problematiche ed i possibili rimedi.

Politerapia e chemioterapia: i problemi

Quando un paziente con polipatologia, giunge in Ematologia ha la sua terapia di base quotidiana costituita dalla sommatoria di tutti i farmaci prescritti, con finalità terapeutiche o profilattiche, dai vari specialisti consultati in relazione alle diverse malattie da cui è affetto, magari integrata da farmaci da banco, vitamine, erbe officinali e rimedi omeopatici che, consigliato da farmacisti o amici, assume per conto suo. A tale lista l'ematologo aggiunge i suoi chemioterapici e farmaci vari finalizzati a coprire ipotetiche, possibili o attese complicità da chemioterapia

«il linfoma di qua, una montagna di farmaci di là... e io in mezzo!»



(iperuricemia, micosi, infezioni di vario tipo, nausea, diarrea, etc.). Il cocktail farmacologico assunto quotidianamente dal paziente viene così ulteriormente assortito e ampliato, e il rischio per reazioni avverse innalzato [13].

Può allora capitare che il paziente anziano cardiopatico portato come esempio nel paragrafo sulla polipatologia, faticosamente avviato a chemioterapia R-CHOP, magari con dosi ridotte di doxorubicina (R-mini-CHOP) o con una formulazione liposomiale (dispendiosa ma meno cardiotossica) di doxorubicina per tentare di guarire il suo linfoma diffuso a grandi cellule, debba dover prendere a domicilio farmaci assai di frequente prescritti dagli ematologi come levofloxacina e claritromicina (per prevenire infezioni batteriche), fluconazolo (per prevenire infezioni micotiche) e ondansetron (per controllare nausea e vomito da chemioterapia). Tali farmaci sono sicuramente utili ma hanno talora la capacità di generare aritmie, da soli o per interazione con concomitanti farmaci cardiovascolari che il paziente già assume su prescrizione specialistica. Così, quei rischi di cardiotossicità che si era cercato di ridurre concependo una strategia chemioterapica antilinfoma efficace e a tossicità cardiaca attenuata, vengono vanificati da farmaci, non sempre indispensabili, dati per prevenire complicanze solo eventuali, se non ipotetiche.

E' importante quindi che l'ematologo non sottovaluti l'evenienza di eventi iatrogeni gravi allorché, per pazienti con preesistenti e multiple morbidità, inserisce la sue prescrizione all'interno di un piano terapeutico polifarmacologico precedentemente in essere. Alcune delle diverse situazioni da cui tali

problematiche possono derivare sono esaminate nei paragrafi seguenti.

Cocktail tra vecchi e nuovi farmaci

Nella lotta al linfoma ci si avvale sempre più di nuovi alleati giunti dalle galassie della ricerca scientifica più avanzata sotto forma di farmaci innovativi e intelligenti perché mirati a specifici bersagli, biologici, e non ad azione indiscriminata, un po' come le bombe cosiddette intelligenti utilizzate nelle guerre dei nostri giorni.

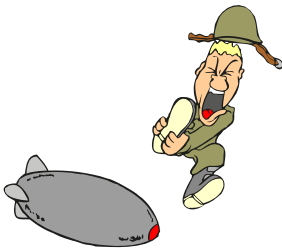
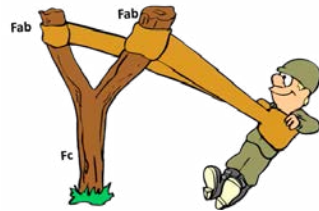


Tuttavia, talora sono proprio i farmaci più nuovi, e con il carico maggiore di aspettative ed entusiasmo da parte di medici e pazienti, a poter presentare dei rischi. Di fatto, in quanto nuovi, se ne conoscono meno gli effetti collaterali, sono meno studiate le interazioni con altri farmaci o malattie concomitanti e non sempre esistono algoritmi validati per la gestione delle loro possibili complicanze. Poiché i pazienti a maggior rischio, ovvero gli anziani e quelli con polipatologia, sono generalmente esclusi a monte dagli studi clinici, l'impiego dei nuovi farmaci in pazienti meno 'ideali' rispetto a quelli dei trial regolatori, può accompagnarsi ad una incidenza di effetti collaterali non irrilevante e non sempre attesa. In effetti, questi farmaci, data la necessità di averli a disposizione, di solito vengono rapidamente immessi in commercio non appena la



loro attività è chiara, anche su casistiche non numerose di pazienti. Di conseguenza, il profilo effettivo della tossicità, soprattutto quella meno frequente (ma potenzialmente anche severa) diventa più evidente man mano che si estende l'uso del farmaco e aumenta il numero di pazienti trattati. E' quello che, ad esempio, sta accadendo per i farmaci brentuximab vedotin e nivolumab nei pazienti affetti da linfoma di Hodgkin in recidiva. Essendo farmaci entrambi molto attivi, se ne è autorizzato l'uso subito dopo la pubblicazione dei primi studi. A fronte della eccezionale efficacia che essi hanno manifestato anche in pazienti pesantemente trattati e con malattia plurirecidivata, all'aumentare del numero di pazienti trattati sono state segnalate reazioni avverse poco comuni o rare ma potenzialmente severe quali pancreatiti, enterocoliti, riacutizzazioni di precedenti infezioni, soprattutto virali.

Anche altri farmaci innovativi cosiddetti 'targeted', perché mirati a specifici bersagli (target) molecolari, come ad esempio gli inibitori del



proteasoma (carfilzomib, bortezomib), gli inibitori delle deacetilasi istoniche, cosiddetti HiDAC (vorinostat, romidepsina, panobinostat), l'inibitore Ibrutinib della Bruton tirosina chinasi, sono accreditati di significativa tossicità extraematologica (anche cardiaca) elicetabile soprattutto da concomitanti alterazioni degli elettroliti

sierici (sodio, calcio, potassio, magnesio) e dall'uso di alcuni farmaci antifettivi anche di uso comune.

Pertanto, la attesa della riduzione e del controllo della neoplasia a seguito dell'uso, singolo o combinato, dei nuovi farmaci deve accompagnarsi ad una attenta vigilanza per la possibile insorgenza di sintomi o segni clinici espressione di incipienti tossicità. Consapevolezza e vigilanza dovrebbero accomunare sia l'ematologo, sia il paziente.

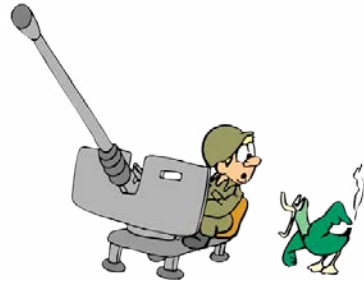
La 'cascata prescrittiva'

Una temibile evenienza che può complicare lo scenario dei possibili eventi avversi da farmaci è la cosiddetta 'cascata prescrittiva'. Questa comincia quando un effetto collaterale da farmaci è erroneamente interpretato come una nuova condizione clinica. Viene allora prescritto un nuovo farmaco (invece di sostituire o, almeno, ridurre la dose del primo farmaco) ed il paziente viene messo a rischio di sviluppare ulteriori effetti avversi anche a questo trattamento, peraltro potenzialmente superfluo.



Il seguente caso clinico, realmente accaduto, è esemplificativo di una 'catena prescrittiva'. Una donna di 74 anni affetta da linfoma e in trattamento con R-CHOP con doxorubicina rimpiazzata dalla sua

variante liposomiale assumeva in contemporanea enalapril + Idroclorotiazide per l'ipertensione, alendronato per l'osteoporosi e paracetamolo per dolori osteoarticolari. Dopo il secondo ciclo la paziente riferiva al proprio ematologo l'insorgenza di tosse secca; l'ematologo prescriveva un sedativo della tosse in gocce a base di ederagenina e codeina. Dopo due giorni, essendo la tosse peggiorata, le veniva prescritto l'antibiotico levofloxacina, temendo una presunta bronchite insorta in concomitanza con basse difese immunologiche in corso di chemioterapia. Dopo tre giorni la donna veniva portata in ospedale per diarrea acquosa e stato confusionale. Nel corso del ricovero si procedeva ad una TAC cerebrale, risultata negativa, e ad una TAC ad alta definizione per il torace. Non venne riscontrato alcun processo infettivo toraco-polmonare e la tosse fu attribuita all'uso dell'enalapril (essendo un effetto avverso tipico dei farmaci appartenenti allo stesso sottogruppo degli antipertensivi ACE-inibitori) il cui dosaggio le era stato da poco raddoppiato dal cardiologo per ottenere un miglior controllo della ipertensione. Lo stato confusionale venne attribuito agli effetti della codeina (che è un oppiaceo) dato per sedare la tosse e la diarrea a dismicrobismo intestinale dovuto all'antibiotico, in realtà superfluo. La paziente, riequilibrata dal punto di vista idroelettrolitico, ebbe cambiato il farmaco antipertensivo e poté riprendere il trattamento R-CHOP ottenendo, peraltro, una risposta completa.



Come si vede, al di là dei problemi posti da una concomitante chemioterapia, l'ematologo che ha in trattamento un paziente che assume più medicinali dovrebbe porre particolare attenzione di fronte ad ogni nuovo sintomo o segno clinico, anche quello all'apparenza banale o consueto, e dovrebbe interpretarlo come un possibile evento avverso a farmaci, **fino a prova contraria**.

Se un paziente lamenta di avere la gola secca, non necessariamente sta avendo stomatite o micosi al cavo orale, potrebbe avere effetti collaterali da parte di un farmaco neurologico prescritto magari dal medico di famiglia per la depressione o per l'ansia. La presenza di disturbi aspecifici come stato confusionale, sonnolenza, capogiri, incontinenza, stitichezza dovrebbero spingere innanzitutto a riguardare velocemente la lista dei farmaci assunti dal paziente e operarvi modifiche [13]. Così, farmaci prescritti dal medico di famiglia o dall'urologo per l'incontinenza urinaria come il flavossato, l'ossibutinina, la delterodina possono comportare in persone anziane un deterioramento cognitivo e stato confusionale. Gravi crisi ipoglicemiche in pazienti in terapia con antidiabetici orali assai comuni come la glibenclamide possono essere provocate dalla semplice aggiunta di ciprofloxacina, un antibiotico comunemente prescritto in ematologia in profilassi o terapia per infezioni respiratorie o urinarie.

Va sottolineato che i farmaci presentati nei precedenti esempi, qualora prescritti in modo appropriato, sarebbero stati sicuri e scervi da complicanze per interazioni. L'importante perciò non è il singolo farmaco, ma la mancata attenzione o vigilanza al momento della prescrizione per quanto riguarda eventuali rischi derivanti da possibili

interazioni. A tale attenzione vanno richiamati 'in primis' gli stessi pazienti e i loro familiari che dovrebbero comunicare all'ematologo di riferimento ogni nuova modifica o aggiunta, da parte di altri specialisti, al loro piano terapeutico corrente. Non riconoscere o cercare una reazione avversa da farmaco può costituire un fattore aggiuntivo di rischio.

L'erba 'voglio'

Un errore che i pazienti fanno spesso è quello di ritenere che i prodotti naturali e di erboristeria siano innocui. Non è così, e le interazioni farmaci-erbe



possono essere ancor più pericolose di quelle tra farmaci di sintesi, sia perché meno note, sia perché sono più complessi i meccanismi con cui solitamente interagiscono. Molti pazienti fanno uso, anche durante le terapie antineoplastiche, di integratori e prodotti a base di erbe, talora come vere e proprie terapie anticancro complementari. Spesso l'uso di tali sostanze viene nascosto ai medici, o perché ritenuto marginale o perché, essendo effettuato in concomitanza o in alternativa al trattamento convenzionale, si pensa di essere disapprovati.

Una letteratura scientifica sempre più abbondante e puntuale sta mostrando come alcune erbe in particolare possano determinare risultati sfavorevoli qualora usate con chemioterapici antineoplastici impiegati nella cura dei linfomi.

La tossicità della doxorubicina (il farmaco rosso di cui parlavamo prima), molto efficace nei linfomi ma cardi tossico, può

essere aumentata dal consumo, oggi di moda, di thè verde, dall'estratto di cardo mariano incluso in numerosi integratori da banco e prodotti epatoprotettori, dal rafano presente in prodotti prescritti comunemente per mitigare i sintomi della menopausa, dalla curcuma utilizzata in cucina e in erboristeria per le sue proprietà antinfiammatorie e antiossidanti. Quest'ultima sostanza è in grado di influenzare negativamente anche l'azione della ciclofosfamide, componente ugualmente critico della combinazione R-CHOP. La concentrazione plasmatica e l'attività della ciclofosfamide diminuisce poi in corso di assunzione di iperico, prodotto largamente usato per la depressione e risente anche dalla assunzione di valeriana, erba comunemente assunta, peraltro in modo continuativo, per la tensione nervosa ed i disturbi del sonno. Il thè verde diminuisce altresì l'efficacia del bortezomib, mentre la valeriana interferisce anche con il metabolismo dell'etoposide. L'aglio andrebbe evitato dai pazienti affetti da linfoma di Hodgkin in concomitanza della somministrazione di dacarbazina, uno dei quattro farmaci che compongono l'ABVD, lo standard terapeutico più usato per tale malattia. Questi sono solo alcuni esempi tratti da un campionario di interazioni farmaci-erbe che va sempre più allargandosi [14].

Il fuoco amico



C'è una categoria di medicinali particolarmente ben vista da medici e pazienti. Utilizzati non per curare ma per prevenire disturbi e malattie, rappresenterebbero una sorta di polizza assicurativa per evitare future infermità. Parliamo dei farmaci che, seguendo linee

guida ben validate, vengono prescritti dal medico di famiglia o da vari specialisti per contrastare, ad esempio, l'aumento del colesterolo o dei trigliceridi, l'insorgenza di osteoporosi, per contenere l'evoluzione di coronaropatie o problemi urologici o, molto comunemente, per proteggere lo stomaco da possibili danni dovuti a farmaci attivi sul dolore o sulla coagulazione. Questo uso dei farmaci è definito prevenzione primaria o secondaria a seconda che si cerchi, rispettivamente, di impedire lo sviluppo di una nuova patologia o il ritorno di un problema già manifestatosi.

Eppure la sicurezza dell'impiego a lungo termine di questi farmaci non è certa e, ad esempio, le statine utilizzate per l'ipercolesterolemia, i difosfonati per l'osteoporosi e finanche gli inibitori di pompa protonica, come l'omeprazolo, usati per prevenire gastropatie possono creare interazioni moleste e frequenti con numerosi farmaci, con cui condividono le vie di metabolismo o competono per quelle di eliminazione. Ad esempio, la statina prescritta a lungo termine ad un paziente con linfoma per ridurre la colesterolemia può trovarsi ad agire negativamente con alcuni antibiotici comunemente prescritti per controllare una infezione in corso di chemioterapia. In tali casi andrebbe stabilita una scala di priorità e scegliere, magari, di fare a meno della profilassi con la statina per qualche tempo, in modo da affrontare in modo più efficace e sicuro la terapia del linfoma che è fatta di farmaci antineoplastici ma anche di preziosi farmaci di supporto (tra cui per l'appunto, antibiotici e antimicotici) che bisogna poter usare con sicurezza ed efficacia all'occorrenza.

Il silenzio 'assenzio'

Quante volte, chiamando per telefono l'ematologo di riferimento per lamentare un sintomo nuovo e un segno molesto, il paziente si sente prescrivere un nuovo farmaco per affrontare un sintomo o problema clinico appena comparso e alla domanda "*... cosa faccio degli altri farmaci che sto prendendo (per dormire, per il cuore, etc...)*" si sente rispondere "*...no, quelli continui a prenderli come sempre*". Questa telefonata tranquillizza e toglie a paziente e familiari delle preoccupazioni, tuttavia sarebbe stato molto meglio chiedere "*... dottore io sto già assumendo ... posso prendere anche quest'altra medicina **insieme?***". In effetti, la telefonata del primo colloquio difende solo in apparenza il paziente da rischi e problemi, perchè sostanzialmente silenziosa rispetto a possibili problemi di interazione tra i farmaci già in uso e quelli prescritti per telefono. Tale silenzio ricorda l'assenzio, la 'fata verde' di fine '800, una sostanza che, assunta come medicina o come droga, liberava momentaneamente dalle inquietudini e dalle paure, ma nel contempo conteneva e lasciava sostanze tossiche agire indisturbate nell'organismo umano. Così, ad esempio, può accadere di trovare pazienti che continuano ad assumere diuretici pur in presenza di disidratazione, diarrea o sepsi, perchè, essendo stati prescritti dallo specialista cardiologo, nessuno ha il coraggio di sospenderne la somministrazione.





Questo tipo di silenzio da parte dell'ematologo può nascere da ritrosia nell'intervenire sulle prescrizioni e sulle indicazioni terapeutiche poste da un altro collega, anche per il comprensibile timore di valicare confini compartimentali specialistici.

C'è anche il silenzio del medico di famiglia che si limita quasi sempre a prendere atto delle diverse prescrizioni specialistiche e a sommare le une alle altre senza verificare compatibilità, duplicazioni o necessità di aggiustamenti posologici o di sostituzione dei medicinali prescritti.

Ciò che spesso manca è una visione globale, coordinata e responsabile, della molteplicità degli interventi farmacologici realizzati in un paziente. In genere, i medici sono concentrati solo sul loro campo specialistico così che nella vicenda di diagnosi e cura che coinvolge il singolo paziente ciascuno lavora al suo segmento di percorso senza sforzarsi di collegarlo o integrarlo con altri segmenti cui lavorano gli altri suoi colleghi. Il paziente dovrebbe cercare di chiedere ai propri curanti una maggiore condivisione e interazione.

Il rischio di restare in panne



Il momento decisivo della cura di molti tipi di linfomi, in 'primis' quello di Hodgkin e quelli ad alto grado di malignità (a grandi cellule e tipo Burkitt), è riuscire a mantenere nei primi cicli un trattamento sufficientemente intenso attraverso la somministrazione delle dosi

previste e nel rispetto degli intervalli prefissati tra i vari cicli.

Allorquando l'improvvisa insorgenza di eventi avversi, favoriti o determinati da politerapia o da polipatologia, rende necessario interrompere precocemente il trattamento, si possono avere gravi ripercussioni sull'esito finale delle cure. Di fatto, pur essendo patologie che possono definitivamente guarire, se ci si ferma nel bel mezzo di questo primo ma critico tratto di strada, le possibilità di riuscirci sarebbero parecchio compromesse. E' stato calcolato per alcuni tipi di linfoma che quando la quantità di farmaco somministrata per settimana di trattamento è inferiore al 75-80 per cento della dose programmata il trattamento potrebbe risultare insufficiente. Sarebbe come aver spinto la maniglia di una porta senza aver avuto la forza necessaria per arrivare fino in fondo ed aprirla. Alla fine di tutto, quella porta, nonostante gli sforzi, potrebbe restare chiusa.

NEC PLUS ULTRA !



Di fronte all'evenienza di complicanze severe le alternative che si presentano a medico e paziente sono 1) fermarsi ad aspettare che si calmi la buriana delle manifestazioni avverse e riprendere poi ad andare avanti per assessare ulteriori colpi alla malattia; 2) non fermarsi e continuare il trattamento per

" To BEat, or not to BEat..."



distruggere il linfoma anche a costo di rischiare tossicità grave; 3) smettere in modo definitivo il trattamento o scegliere un altro schema di farmaci.

Avere consapevolezza delle conseguenze di una interruzione del trattamento dovrebbe portare medico e paziente a prevenire qualunque inciampo durante l'iter terapeutico. A tal fine sarebbe utile cercare di ridurre al minimo il numero complessivo di farmaci somministrati, soprattutto nei primi decisivi mesi di chemioterapia (riducendo così il rischio di interazioni) e proporzionare la chemioterapia antilinfoma sulle condizioni cliniche complessive del paziente e sulle sue vulnerabilità (riducendo così il rischio di aggravare precedenti problemi clinici e sviluppare gravi tossicità d'organo). E' questo uno di quei momenti in cui l'alleanza ed il confronto franco tra un paziente informato ed un medico coscienzioso possono definire la via o il compromesso più giusti.

Politerapia e chemioterapia: i rimedi

Dall'informazione al coinvolgimento

Uno dei motivi per cui il tema della politerapia, dimenticato o comunque trascurato, resta pericolosamente incombente è che essa è, per lo più, il frutto della somma di scelte fatte da medici diversi, spesso all'insaputa gli uni degli altri. E' una condizione di rischio che sembrerebbe non avere un responsabile principale, né una figura specifica deputata ad intervenire. In tali situazioni la scelta di un paziente di essere informato e prendere parte attiva ai processi

decisionali sulle terapie che lo riguardano può avere un impatto decisivo nel ridimensionare i rischi legati a politerapia e a polipatologia. In particolare, i colloqui preliminari all'inizio del trattamento e all'acquisizione del consenso alle cure sono per il paziente un momento privilegiato nel quale chiedere spiegazioni e farsi aiutare a capire.

La deliberazione del consenso alle terapie non deve nascere da un atteggiamento passivo e fideistico ma da una volontà di conoscere, condividere e, perché no, vigilare, pur all'interno di un rapporto medico-paziente caratterizzato da una inevitabile asimmetria. Peraltro, e va sottolineato con forza, la qualità del percorso diagnostico iniziale e la scelta della terapia di prima linea rappresentano l'ipoteca maggiore sull'esito finale del trattamento. Non facilmente successivi consulti presso altri medici e ospedali, così come nuovi farmaci o innovative sperimentazioni, potranno rimediare ad una scelta iniziale poco consapevole.

E' perciò importante che un paziente con linfoma che sa di avere malattie concomitanti di un certo rilievo o che assume un numero considerevole di farmaci esponga con completezza la sua storia clinica e le terapie affrontate o in corso affinché l'ematologo possa neutralizzare eventuali rischi di interazioni e approntare contromisure in vista dell'inizio del trattamento contro il linfoma. Del resto, l'ematologo che sta per iniziare con il paziente un viaggio che può essere pieno di insidie conosce quale è la strada da percorrere per raggiungere la meta, ma non sa bene fino a che punto la meccanica dell'auto dell'ammalato abbia il potenziale per arrivare fino in fondo o se possa invece rimanere in panne.

E' importante che il paziente chieda 'ab initio' di essere coinvolto e chieda conto di quanto viene fatto. Non bisogna avere timori nel chiedere poiché il medico capace e rispettoso del paziente ha tutto l'interesse ad avere un ammalato responsabile, collaborante e motivato, arricchito di conoscenze e consapevolezza da un onesto rapporto di comunicazione.

Il paziente e i suoi cari potrebbero pensare di non essere attrezzati culturalmente per porsi o affrontare questo problema. Qualcuno forse starà finanche pensando che sarebbe stato meglio non sfogliare questo libretto sulla politerapia tanto "*... che bisogno c'era di aggiungere questo problema oltre a quelli che già so di avere o poter avere?*". Il consiglio è di non mettere la testa sotto terra, come gli struzzi, né di sentirsi inadeguati. Bisogna invece assicurarsi di avere un efficace network assistenziale, costituito da professionisti attenti e procedure appopriate, in grado di prevenire e/o intercettare per tempo situazioni di rischio clinico durante il percorso di cura.

Un paziente che chiede di discutere e concordare gli obiettivi terapeutici possibili può rappresentare per lo stesso ematologo un prezioso aiuto per evitare possibili distorsioni nell'intervento medico oncologico, quali:

- 1) la tentazione di un facile astensionismo terapeutico di fronte a qualche 'acciacco' cronico di troppo, senza che siano stati attentamente esplorati tutti i possibili margini di terapia;
- 2) il ricorso a trattamenti sproporzionati rispetto alle reali possibilità di controllo dello stato di malattia o di tollerabilità delle cure;

3) la inconscia tendenza a non trattare gli ammalati in peggiori condizioni e a riservare risorse per protocolli di ricerca clinica e pazienti meno complicati.

Il primo rimedio, quindi, per prevenire i danni da polipatologia e politerapia è essere informati e partecipare in modo attivo al proprio iter diagnostico e terapeutico. Altri rimedi, concreti e riproducibili, sono presenti nei paragrafi che seguono.

Caccia alla interazioni tra farmaci

Lungo il percorso di terapia antilinfoma andrebbero fissati a cadenza regolare dei 'checkpoint' per verificare l'appropriatezza e la compatibilità dei farmaci che si stanno assumendo. E' una cosa che il paziente dovrebbe imparare a chiedere di fare regolarmente ai suoi medici di riferimento in Ematologia, ma anche al Medico di base e agli altri eventuali specialisti che lo seguono. In attesa di una loro disponibilità potrebbe anche iniziare a farlo da sé, utilizzando uno dei vari 'strumenti per la verifica di interazioni tra farmaci disponibili 'online' (cosiddetti 'interaction checker') a dei links in lingua inglese ed italiana che abbiamo raccolto nella Tabella 1. Uno dei problemi che potrebbero incontrare i pazienti italiani è legato al fatto che gli 'interaction checkers' con database più completi e validati sono in lingua inglese. Inoltre, mentre nel mondo anglosassone, per motivazioni di ordine socioculturale e normativo, tali interaction checkers sono stati sviluppati rendendoli 'user-

INTERACTION CHECKPOINT

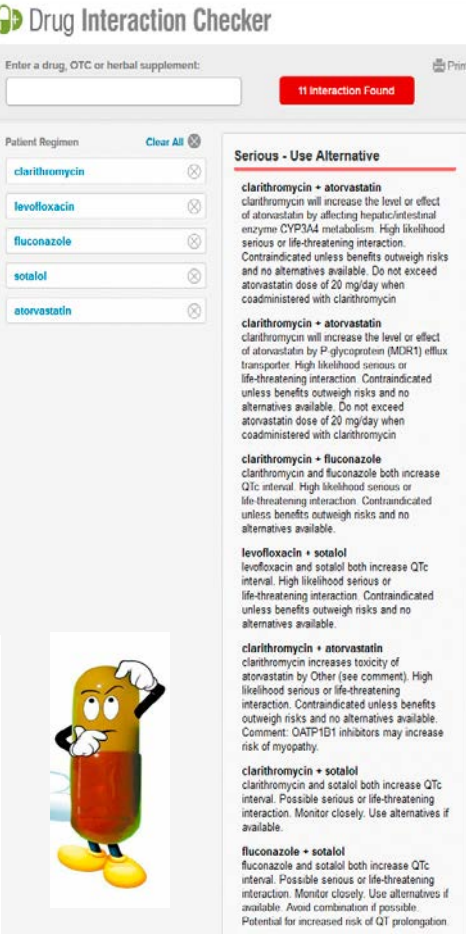


friendly' per i pazienti, ciò non è ancora vero per quelli in lingua italiana. In alcuni casi questi siti italiani richiedono credenziali di accesso riservate ai professionisti (medici e farmacisti) ed in altri non sono sempre di immediata intellegibilità per i pazienti. Dal 2014 è disponibile in Italia per medici e farmacie 'IF Farmaci', uno strumento per la valutazione delle interazioni curato da FISM (Federazione Nazionale delle Società Medico-Scientifiche Italiane). E' una App gratuita per smarthphone, di facile, completa e rapida consultazione sempre disponibile in ambulatorio, in farmacia o al domicilio del paziente. La ricerca delle interazioni può avvenire sia per Principio Attivo, sia utilizzando il nome commerciale del farmaco. Complessivamente, l'impiego di supporti decisionali computerizzati si è dimostrato efficace nel prevenire la inappropriately prescrittiva e ridurre i rischi di eventi avversi da farmaci [15]. Allo stato attuale, quindi, per il paziente italiano risulterà utile segnalare sempre ai suoi curanti (ematologo, medico di medicina generale, altri specialisti) tutti i farmaci che sta assumendo ogni qualvolta abbia ad interagire con loro, informandosi su potenziali rischi di interazioni.

Collegandosi ai siti in lingua inglese, ad esempio https://www.drugs.com/drug_interactions.php, è possibile inserire il nome del principio attivo, ma generalmente anche molti nomi commerciali sono riconosciuti in modo automatico da questi strumenti fin dalle prime lettere inserite. Una volta completato l'elenco basterà premere il tasto 'analizza' per veder comparire la lista delle possibili interazioni. Il 'rating' di severità del rischio assegnato alla interazione rilevata potrà variare da 'assente' a 'elevato' e le azioni consigliate varieranno dall'assenza d'intervento (perché non ci sono particolari problemi), al consiglio di mantenere

uno stretto monitoraggio (perché l'uso concomitante di alcuni di questi farmaci è potenzialmente foriero di reazioni avverse serie), fino all'indicazione a evitare l'associazione o almeno a sostituire singoli farmaci perché l'uso combinato è riconosciuto come molto pericoloso. Le fonti bibliografiche (cioè i riscontri scientifici) che stanno alla base di queste azioni consigliate sono esplicitate nella versione professionale di questi verificatori d'interazioni.

Come esempio, nella Fig. 1 sono stati inseriti i farmaci prescritti in Day Hospital ad un paziente con una iniziale forma di bronchite e una mucosite da Candida alla bocca e alla gola, in concomitanza con l'abbassamento dei globuli bianchi durante l'ultimo ciclo di chemioterapia. Si tratta degli antibiotici orali claritromicina e levofloxacina e dell'antimicotico fluconazolo e altri. A questi è stato aggiunto il beta-bloccante sotalolo e la atorvastatina che il paziente



Drug Interaction Checker

Enter a drug, OTC or herbal supplement: Print

11 Interaction Found

Patient Regimen Clear All

- clarithromycin
- levofloxacin
- fluconazole
- sotalol
- atorvastatin

Serious - Use Alternative

clarithromycin + atorvastatin
clarithromycin will increase the level or effect of atorvastatin by affecting hepatic/intestinal enzyme CYP3A4 metabolism. High likelihood serious or life-threatening interaction. Contraindicated unless benefits outweigh risks and no alternatives available. Do not exceed atorvastatin dose of 20 mg/day when coadministered with clarithromycin

clarithromycin + atorvastatin
clarithromycin will increase the level or effect of atorvastatin by P-glycoprotein (MDR1) efflux transporter. High likelihood serious or life-threatening interaction. Contraindicated unless benefits outweigh risks and no alternatives available. Do not exceed atorvastatin dose of 20 mg/day when coadministered with clarithromycin

clarithromycin + fluconazole
clarithromycin and fluconazole both increase QTc interval. High likelihood serious or life-threatening interaction. Contraindicated unless benefits outweigh risks and no alternatives available.

levofloxacin + sotalol
levofloxacin and sotalol both increase QTc interval. High likelihood serious or life-threatening interaction. Contraindicated unless benefits outweigh risks and no alternatives available.

clarithromycin + atorvastatin
clarithromycin increases toxicity of atorvastatin by Other (see comment). High likelihood serious or life-threatening interaction. Contraindicated unless benefits outweigh risks and no alternatives available. Comment: QATP1B1 inhibitors may increase risk of myopathy.

clarithromycin + sotalol
clarithromycin and sotalol both increase QTc interval. Possible serious or life-threatening interaction. Monitor closely. Use alternatives if available.

fluconazole + sotalol
fluconazole and sotalol both increase QTc interval. Possible serious or life-threatening interaction. Monitor closely. Use alternatives if available. Avoid combination if possible. Potential for increased risk of QT prolongation




Figura 1: Esempio di utilizzo di un 'interaction checker' per verificare possibili interazioni tra terapia antinfettiva prescritta in ambito specialistico ematologico e farmaci già assunti dal paziente (vedi testo)

prendeva regolarmente su prescrizione del suo cardiologo, rispettivamente per la tachicardia e per il colesterolo alto. Ebbene, come è dettagliato nella figura 1, la combinazione di questi farmaci individua undici interazioni possibili, tra cui ben sette potenzialmente serie e per le quali è richiesta la sostituzione di uno dei farmaci, per lo più per evitare alterazioni all'elettrocardiogramma.

Una volta riscontrata la presenza d'interazioni sarà possibile coinvolgere il medico di famiglia o l'ematologo, inizialmente per chiedere di valutarne la rilevanza clinica, poi per pregarli di interfacciarsi con gli altri specialisti al fine di modificare e ottimizzare la prescrizione.

Le cattive compagnie

Chi prescrive per un paziente complesso non può non fare riferimento ai criteri di Beers e alla annessa 'lista dei farmaci cattivi' che, appena aggiornati e pubblicati l'8 ottobre 2015, riportano decine

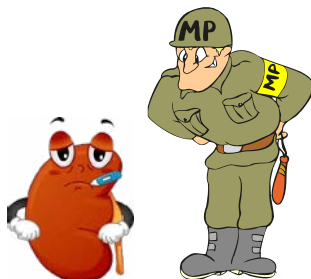
e decine di farmaci da evitare sempre, potenzialmente inappropriati o da usare con cautela, in particolare nell'anziano [16]. Utile anche il ricorso ai criteri STOPP and START (versione 2) [17] o FORTA [18], la applicazione dell'Anticholinergic Risk Scale (10) e la possibilità di prevedere quali sono i pazienti a rischio aumentato per complicanze da farmaci mediante il



GerontoNET ADR risk score sviluppato su pazienti italiani [19] (Tabella 1). L'utilizzo regolare di tali risorse accrescerebbe notevolmente l'appropriatezza e la sicurezza nelle prescrizioni di farmaci e supporterebbe l'ematologo a ridiscutere le terapie prescritte da altri colleghi e, comunque, a non redigere a cuor leggero lettere di dimissione che aggiungono i farmaci ematologici alla sommatoria di tutte le prescrizioni specialistiche (cardiologo, neurologo, gastroenterologo, reumatologo, etc..) già avute dal paziente, magari con doppioni o potenziali gravi interazioni farmacologiche.

Controllare il filtro... renale

Ad aumentare il rischio di reazioni avverse può contribuire una condizione di ridotta funzionalità renale con riduzione della clearance della creatinina che può essere presente anche quando i valori di creatininemia sono nel range di normalità dei referti laboratoristici. In pratica, valori ai limiti alti della norma o appena aumentati possono nascondere una marcata riduzione della funzione di filtrazione renale così come documentabile attraverso i valori della clearance della creatinina (peraltro facilmente calcolabile attraverso la formula di Cockcroft-Gault reperibile al link http://www.orro.it/utilita/creatinina_clearance.aspx). Ciò accade soprattutto man mano che si invecchia. In una donna di 70 anni con peso di 55 Kg e una creatininemia di 1,1 mg/dl (quindi data ai limiti alti della norma degli intervalli di normalità dei laboratori di analisi) la clearance renale è di circa 40 ml/min (quindi ben al di sotto dei valori normali 75-115), un valore per il quale molti farmaci andrebbero



sostituiti o somministrati a dosi ridotte. Ad esempio, volendo riprendere i farmaci della prescrizione esaminata in precedenza nella figura 1, va sottolineato come per valori di clearance della creatinina <50 ml/min la levofloxacin e la claritromicina andrebbero somministrati rispettivamente al 25% e al 50% della dose quotidiana prevista per un adulto. Se poi pensiamo che sia levofloxacin, sia claritromicina possono essere potenzialmente aritmogene, ci si rende conto di come la mancata riduzione dei dosaggi possa dare problemi e di come la qualità nella prescrizione dei farmaci sia un elemento davvero critico.

La raccomandazione è quindi di riaggiornare la valutazione della funzionalità renale ad ogni ciclo di terapia antilinfoma, o comunque in caso di perdita di liquidi (disidratazione, febbre, diarrea, sudorazioni profuse e reiterate, diabete non compensato). Queste stesse considerazioni varrebbero anche per i farmaci antineoplastici, alcuni dei quali risentono molto nel loro metabolismo di una riduzione della funzionalità renale. La loro ridotta eliminazione, in assenza di aggiustamenti posologici porterebbe ad una presenza del farmaco in circolo in quantità maggiore e per più lungo tempo, rispetto a quanto desiderato o necessario, e sarebbe foriero di maggiori effetti collaterali, in particolare ematologici, con abbassamento eccessivo di globuli bianchi e piastrine, insorgenza di infezioni, necessità di interrompere il trattamento e conseguente rischio di pregiudicare un possibile esito positivo delle cure. Tra i farmaci antineoplastici per i quali ad ogni nuovo ciclo andrebbe ricalcolata la dose in base alla clearance renale vi sono gli alchilanti ifosfamide, nitrosouree, melphalan, gli antimetaboliti cladribina, citarabina e methotrexate, l'antibiotico bleomicina mentre tra i

farmaci più recenti segnaliamo lenalidomide e brentuximab. Per ricalcolare le dosi dei farmaci si ricorre a specifiche tabelle [20].

La 'prescribing review'

Un vecchio wellerismo recita che il bravo medico prescrive pochi farmaci. In effetti, una medicina di qualità passa necessariamente per una farmacoterapia limitata allo stretto indispensabile e ottimizzata per possibili interazioni, oltre che rispettosa delle comorbidità e delle funzionalità d'organo del paziente.

Effettuare una revisione dell'elenco dei farmaci prescritti ad un paziente (la cosiddetta 'prescribing review') è fondamentale per ridurre al minimo il carico iatrogeno dei trattamenti. Tuttavia prima ancora di passare in esame l'elenco dei farmaci occorrerebbe che l'ematologo compia i seguenti due sforzi:



1) evitare l'atteggiamento 'difensivo' che al termine di una visita o un ricovero spinge a prescrivere un numero eccessivo di medicinali pensando "copro con i farmaci tutti i possibili rischi";

2) non accettare le terapie prescritte da colleghi di altre specialità senza rivalutarne criticamente indicazioni e posologie alla luce del quadro clinico-laboratoristico collegato al linfoma e alle sue terapie.

Il primo sforzo è quello di privilegiare alla profilassi con farmaci (antibiotici, antimicotici, uricosurici, etc...) lo stretto monitoraggio clinico (coinvolgendo paziente, familiari e medico di famiglia) e l'uso

di terapie al bisogno. Tutto questo può essere praticabile nella gran parte dei pazienti, soprattutto quelli non a rischio elevato di complicanze. Iniziare, ad esempio, farmaci antinfettivi o di supporto quando ce n'è davvero bisogno, invece che assumerli in modo fisso per più giorni per profilassi ad ogni ciclo, è pratica corretta anche per prevenire lo sviluppo di resistenze batteriche. Sarebbe bello vedere alla fine delle prescrizioni domiciliari fatte dall'ematologo una simile dicitura: *"... per evitare rischi di interazioni e danni da farmaci abbiamo limitato allo stretto indispensabile le medicine di profilassi e di supporto, dopo averne opportunamente testate compatibilità e possibilità di interazioni. Si chiede pertanto al medico curante una maggiore disponibilità al controllo clinico per eventuali problemi intercorrenti (in particolare infezioni, mucositi e citopenie) e si resta a disposizione nella seguente fascia oraria ... per definire/concordare eventuali interventi"*.

Il secondo sforzo da fare è utilizzare in modo appropriato uno dei diversi 'interaction checker' disponibili e alcuni dei numerosi strumenti di screening e algoritmi (Tabella 1) (6) per valutare la congruenza e sicurezza delle varie terapie prescritte al paziente per poi confrontarsi senza timore con i vari specialisti al fine di ridiscutere la lista dei farmaci e ridurla per quanto possibile. Si potrebbe allora chiedere allo psichiatra di sostituire un antidepressivo a rischio d'interazioni gravi, suggerire la sospensione di farmaci di profilassi per osteoporosi e ipercolesterolemia i cui ipotetici benefici sarebbero attesi dopo anni (mentre ora abbiamo il problema ben più urgente e grave di riuscire a fare per bene i farmaci contro il linfoma), chiedere di sospendere la digossina se il ritmo è sinusale, o gli antinfiammatori per l'osteoartrite quando magari già si assume

cortisone per il linfoma. Ugualmente si potrebbe sostituire un beta bloccante ad eliminazione renale con uno a eliminazione prevalentemente epatica qualora, in presenza di un recente peggioramento della funzione renale, pressione arteriosa e frequenza cardiaca risultassero eccessivamente bassi.

Nello sforzo di 'scartare' quanti più farmaci possibile evitandone nel contempo l'aggiunta di nuovi è utile riferirsi alle domande di Hamdy (Fig. 2) [21].

Uno strumento per la valutazione complessiva dell'appropriatezza è messo a disposizione in Italia dall'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. E' il sistema INTERCheck

(<https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb>), che consente di valutare 1) le interazioni tra farmaci (secondo il database delle interazioni realizzato ed aggiornato dall' Istituto Mario Negri); 2) farmaci inappropriati secondo differenti criteri della letteratura (Beers Criteria, START/STOPP Criteria,

Le domande di Hamdy

E' possibile cercare di ridurre i farmaci da assumere provvedendo ad una frequente revisione delle prescrizioni e chiedendosi:

- 1) *L'indicazione per la quale il farmaco è stato originariamente prescritto è ancora presente?*
- 2) *Vi sono doppioni (ad es. stessa classe di farmaci o stesso obiettivo)? Sono possibili semplificazioni?*
- 3) *La ricetta include farmaci prescritti per una reazione avversa? Se sì, si può sospendere il farmaco che l'ha originata?*
- 4) *E' presente un dosaggio che può avere probabilità di essere subterapeutico o tossico per l'età del paziente?*
- 5) *lo stato della funzionalità renale comporta aggiustamenti di dose?*
- 6) *E' presente qualche interazione significativa farmaco-farmaco o farmaco-malattia?*



Figura 2: Le domande di Hamdy, strumento per la revisione delle prescrizioni farmacologiche e per la riduzione dei rischi da politerapia

indicatori AIFA sull'appropriatezza prescrittiva); 3) carico anticolinergico (secondo l'Anticholinergic Cognitive Burden scale); 4) dosaggio dei farmaci in soggetti con alterata funzionalità renale; 5) GerontoNet ADR Risk Score, per l'identificazione dei pazienti a maggior rischio di effetti indesiderati da farmaco [19].

Se ogni medico rileggesse le proprie prescrizioni terapeutiche alla luce delle precedenti indicazioni, utilizzando anche solo alcuni degli strumenti qui proposti, si renderebbe conto di quanto la qualità e l'appropriatezza delle sue indicazioni terapeutiche potrebbe migliorare in termini sia di sicurezza, sia di efficacia.

Politerapia. Parènesi per il medico

- *valutare con “drug interactions checker” le prescrizioni terapeutiche alla dimissione*
- *verificare la presenza di farmaci ‘cattivi’ inclusi nella lista di Beers o nell’elenco FORTA*
- *riaggiornare le posologie dei farmaci in base alla clearance renale*
- *evitare la ‘cascata prescrittiva’*
- *privilegiare alla profilassi con farmaci lo stretto monitoraggio clinico e l’uso di terapie al bisogno*
- *riaggiornare alla luce del linfoma e del suo trattamento il rapporto costo/beneficio di terapie croniche e/o profilattiche (statine, difosfonati, neurolettici, etc.)*

Una possibile parènesi per il medico, di riferimento territoriale o specialista, è riassunta nel riquadro a fianco.

Internet, l’oceano che non disseta

Uno strumento potente e immediatamente disponibile per il paziente che vuole accrescere il proprio livello di informazione e consapevolezza sulla sua malattia e sulle relative terapie è rappresentato dalla navigazione in Internet. Tuttavia la mole di dati

può essere dispersiva (*“Ottenere informazioni da Internet è come servirsi un drink da un idrante”* diceva Mitch Kapor, primo direttore del browser Mozilla) e la qualità delle informazioni risultare generalmente scadente e spesso fuorviante.

In rete l’ammalato trova forum di pazienti con il suo problema che condividono le loro difficoltà e le loro esperienze, e può accedere a siti generalisti o specialistici che propongono ragguagli su sintomi, malattie e terapie fruibili.

Nel primo caso, quello dei forum tra pazienti, ci si trova frequentemente di fronte a sfoghi, esperienze negative e richieste di aiuto per percorsi clinico-terapeutici divenuti per vari motivi problematici. La rappresentazione che tali forum offrono di malattia, cure e risultati possibili è distorta dalla partecipazione a tali spazi di confronto e discussione di una popolazione costituita prevalentemente da pazienti con esperienza negativa.

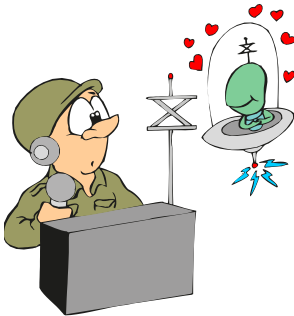
Per quanto riguarda i siti più propriamente informativi, va detto che la qualità e l’utilità delle informazioni che si possono trovare in Internet andrebbe correlata proporzionalmente al livello di ‘evidenza’ accreditato dai risultati derivanti dagli studi clinici e dai lavori scientifici prodotti nella letteratura medica. Il giudizio della ‘evidenza scientifica’ è, però, cosa complicata finanche per gli specialisti, le grandi testate dell’informazione scientifica, le società nazionali e sovranazionali di Ematologia e Oncologia!

Molti pazienti internauti cedono a suggestioni nate dalla lettura di casi disperati ritoltisi brillantemente, di nuove



mirabolanti terapie naturali in angoli lontani del mondo, di trattamenti alternativi così efficaci da essere avversati da case farmaceutiche gelose, ancorché preoccupate di perdere fatturato. Essi dimenticano che separare il vero dal falso, il reale dal possibile, l'essenziale dal superfluo, il ragionevole dall'illogico è complicato quando non si hanno competenze tecniche adeguate e conoscenze congrue per discernere. E ciò vale sia per un singolo, specifico caso sia per un discorso più generale.

Così, Internet non disseta il paziente, le informazioni più importanti non sono realmente accessibili e le domande resteranno senza risposte spiegate, se non addirittura appesantite da inquietanti interrogativi che potranno essere suscitati da cose appena lette e comprese male.



Per non lasciare il paziente internauta a mani vuote, segnaliamo comunque che informazioni affidabili, aggiornate, predisposte e approvate specificamente per gli ammalati possono essere cercate (anche con l'aiuto di amici e parenti) preferibilmente in lingua inglese e che tra le meglio curate indichiamo quelle reperibili al sito <http://www.cancer.net>. In tale sito la qualità e quantità di informazioni è specificamente concepita e controllata per aiutare il paziente a maturare una adeguata consapevolezza in relazione ai diversi aspetti della sua lotta contro la neoplasia e ai vari momenti di scelta nei quali è coinvolto. Per i farmaci è possibile acquisire informazioni al link <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html>

Osservazioni conclusive

In anni in cui l'Ematologia Oncologica è protesa verso costose terapie biologiche cosiddette 'personalizzate', perché mirate su alterazioni biomolecolari, non va dimenticata la necessità di personalizzare le cure anche sul paziente.

Per ciascun ammalato è possibile ritagliare un piano terapeutico efficace e sicuro mediante comportamenti prescrittivi che, da una parte, tengono conto dell'esistenza di eventuali malattie concomitanti, dall'altro cercano di limitare i rischi iatrogeni (da interazioni ed effetti collaterali) possibili per l'uso concomitante di numerosi farmaci, antineoplastici e di più esteso impiego internistico assunti per altre malattie presenti o per la prevenzione e la gestione delle complicanze legate ai trattamenti oncologici.

Di fatto, l'ematologo che si occupa di linfomi deve sempre più saper prescrivere per il paziente con i suoi problemi internistici e le sue vulnerabilità, oltre che per la malattia. In tale contesto la qualità e l'appropriatezza delle prescrizioni terapeutiche farmacologiche che egli fa durante un ricovero e alla dimissione possono assumere un ruolo chiave. I pazienti hanno il diritto e il dovere di farlo presente. Il successo del trattamento, in un contesto così delicato quale quello delle neoplasie ematologiche, risente in modo importante della alleanza sincera e serena, continuamente arricchita di comunicazione e contenuti, tra il paziente ed i suoi curanti. La gestione e prevenzione delle problematiche legate alla politerapia è un settore che beneficia in modo decisivo di tale alleanza.

Tabella 1: Strumenti di valutazione e intervento per migliorare l'appropriatezza prescrittiva e prevenire reazioni avverse gravi e interazioni tra farmaci.

| Strumento | Contenuto o link | Referenza |
|--|---|-----------|
| Interaction checkers | http://www.drugs.com/drug_interactions.html http://www.webmd.com/interaction-checkerinteraction ; http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker ; http://www.uptodate.com/home/drugs-drug-interaction http://www.informazionisuifarmaci.it/database/fcr/sids.nsf/Interazione https://itunes.apple.com/it/app/if.farmaci/id670284688?mt=8 https://play.google.com/store/apps/details?id=it.xonne.IF_Farmaci_2&hl=it http://www.torrinomedica.it/farmaci/Interazioni/CercaInterazioni.asp https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb | |
| Beers Criteria (versione 2015) | Elenco esplicito di 'bad drugs' ('farmaci cattivi') per l'anziano, <ul style="list-style-type: none"> → da evitare sempre → potenzialmente inappropriati → da usare con cautela | [16] |
| STOPP and START criteria (versione 2, 2015) | Sistema europeo di 114 criteri di appropriatezza prescrittiva (STOPP: 80; START: 34) | [17] |
| FORTA List | Elenco di 190 farmaci valutati da ricercatori tedeschi in base al livello di evidenza scientifica in quanto a profilo di tossicità e di efficacia in 4 classi: A) indispensabili; B) di possibile utilità; C) di incerta utilità; 4) da evitare | [18] |
| ADR Risk Score | Metodo pratico e semplice validato da ricercatori italiani per identificare pazienti a rischio aumentato di eventi avversi a farmaci | [19] |
| ADR, Adverse drug reaction; FORTA, Fit for The Aged; START, Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment; STOPP, Screening Tool of Older Person's Prescriptions. | | |

Servizio realizzato in collaborazione con FISM (Federazione Nazionale delle Società Medico-Scientifiche Italiane). L'obiettivo è di fornire a Medici e Farmacisti uno strumento di facile e rapida consultazione, completo e costantemente aggiornato, ma allo stesso tempo sempre disponibile ovunque venga svolta l'attività professionale, dall'ambulatorio, al reparto, al domicilio del paziente.

La ricerca delle interazioni può avvenire sia per Principio Attivo, sia utilizzando il nome commerciale del farmaco. L'aggiornamento avviene con cadenza mensile ad opera di un board scientifico di Specialisti Farmacologi. Il servizio Interazione Farmaci è utilizzabile anche in assenza di collegamento alla rete internet.

Riferimenti bibliografici

1. Boyd, C.M., et al., *Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance*. JAMA, 2005. **294**(6): p. 716-24.
2. Sarkozy, C. and B. Coiffier, *Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: a review of potential difficulties*. Clin Cancer Res, 2013. **19**(7): p. 1660-9.
3. Caillet, P., et al., *Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study*. J Clin Oncol, 2011. **29**(27): p. 3636-42.
4. Spina, M., et al., *Modulated chemotherapy according to modified comprehensive geriatric assessment in 100 consecutive elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma*. Oncologist, 2012. **17**(6): p. 838-46.
5. Starfield, B., *The hidden inequity in health care*. Int J Equity Health, 2011. **10**: p. 15.
6. Tinetti, M.E. and T. Fried, *The end of the disease era*. Am J Med, 2004. **116**(3): p. 179-85.
7. Howell, D.A., et al., *Place of death in haematological malignancy: variations by disease sub-type and time from diagnosis to death*. BMC Palliat Care, 2013. **12**(1): p. 42.
8. Tinetti, M.E., S.T. Bogardus, Jr., and J.V. Agostini, *Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions*. N Engl J Med, 2004. **351**(27): p. 2870-4.
9. Nightingale, G., et al., *Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer*. J Clin Oncol, 2015. **33**(13): p. 1453-9.

10. Ferner, R.E. and J.K. Aronson, *Communicating information about drug safety*. BMJ, 2006. **333**(7559): p. 143-5.
11. Lu, W.H., et al., *Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study*. CMAJ, 2015. **187**(4): p. E130-7.
12. Lees, J. and A. Chan, *Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management*. Lancet Oncol, 2011. **12**(13): p. 1249-57.
13. Corazzelli, G., *La politerapia nel paziente oncoematologico anziano tra rischio clinico e 'malpractice'*. EmatologiaEdintorni, 2014. **2**(2): p. 3-6.
14. Arslan, D., D. Tural, and E. Akar, *Herbal administration and interaction of cancer treatment*. J Palliat Med, 2013. **16**(11): p. 1466-76.
15. Patterson, S.M., et al., *Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **10**: p. CD008165.
16. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert, P., *American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults*. J Am Geriatr Soc, 2015.
17. O'Mahony, D., et al., *STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2*. Age Ageing, 2015. **44**(2): p. 213-8.
18. Kuhn-Thiel, A.M., et al., *Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly*. Drugs Aging, 2014. **31**(2): p. 131-40.
19. Onder, G., et al., *Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score*. Arch Intern Med, 2010. **170**(13): p. 1142-8.

20. Kintzel, P.E. and R.T. Dorr, *Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function*. *Cancer Treat Rev*, 1995. **21**(1): p. 33-64.
21. Hamdy, R.C., et al., *Reducing polypharmacy in extended care*. *South Med J*, 1995. **88**(5): p. 534-8.

Beh, la pillola PLAXO protegge il mio cuore dagli effetti collaterali della pillola PRIZER che previene possibili danni al rene da parte della pillola MERCOL che minimizza il rischio di stroke comportato dalla pillola OLDARTIS che riduce la formazione di trombi causata dalla pillola BELGENE che sto prendendo insieme alle iniezioni

ROCCHE perché mi dicono che si potenziano a vicenda

Il problema di tutto ciò è che non ricordo più qual è il problema per il quale tutto questo è cominciato !





Sede legale ed operativa:
Via Saverio Vollaro, 5 - 89125 Reggio Calabria
Cod. Fiscale Associazione 92091880804

caterinastelitano27@gmail.com
www.linfovita.it - www.facebook.com

Cell. 334.6982198 - Cell. 340.8647494

Per contribuire:

BANCA PROSSIMA FILIALE DI MILANO
Piazza Paolo Ferrari 10
IBAN: IT36R0335901600100000133050

POSTE ITALIANE: C/C n° 1025286558
IBAN: IT22 E076 0116 3000 0102 5286 558

Comitato Direttivo Nazionale:

Davide Petruzzelli - Milano

Caterina Stelitano - Reggio Calabria

Daniele Angiolelli - Pescara

Francesco Angrilli - Pescara

Christina Cox - Roma

Paola Spaggiari - Reggio Emilia

Paola Francesca Meduri - Reggio Calabria



Questo libretto è stato stampato su carte FSC certificate



LIBRETTO REALIZZATO CON IL CONTRIBUTO
DELLA PROVINCIA DI REGGIO CALABRIA



IL PROGETTO INFORMATIVO PAZIENTI CON LINFOMA È STATO REALIZZATO
GRAZIE A UN CONTRIBUTO DEL COMMUNITY AWARD EDIZIONE 2015
SUPPORTATO DA GILEAD SCIENCES

Community Award
PROGRAMM

Opuscolo offerto dall'Associazione LINFOVITA