

## NITROFURANTOINA A LUGO TERMINE E COMPLICANZE POLMONARI. ATTENZIONE AL MONITORAGGIO



### Long-term nitrofurantoin: an analysis of complication awareness, monitoring, and pulmonary injury cases

Toby Peter Speirs<sup>1</sup>, Nicole Tuffin<sup>1</sup>, Finlay Mundy-Baird<sup>1</sup>, Helena Sakota<sup>1</sup>, Sarah Mulholland<sup>1</sup>, Michelle Westlake<sup>1</sup>, Max Lyon<sup>1</sup>, Andrew R Medford<sup>1</sup>, Charles Sharp<sup>1</sup>, Michael Darby<sup>2</sup>, Mahableshwar Albur<sup>3</sup>, Francis Keeley<sup>4</sup>, Helena Burden<sup>4</sup>, Charlie Kenward<sup>5</sup>, Elizabeth Jonas<sup>5</sup>, Shaney Barratt<sup>1</sup>, Huzaiifa I Adamali<sup>1\*</sup>

La nitrofurantoina (NF) è prescritta per il trattamento delle infezioni acute del tratto urinario (UTIs) e in profilassi per ridurre le ricorrenze di UTI. Le complicanze, note a livello epatico e polmonare, sono state associate con l'uso a breve e lungo termine e sono più comuni nelle donne. La malattia polmonare interstiziale indotta da nitrofurantoina (NFILD) si riferisce a uno spettro di cambiamenti che vanno dalle reazioni di ipersensibilità acuta (entro 1-2 settimane) a reazioni polmonari croniche che includono la fibrosi (mesi-anni di esposizione). La prevalenza degli eventi avversi gravi è stata stimata allo 0.2% negli studi clinici controllati e dello 0.02-1.5 per 1000 utilizzatori negli studi osservazionali. Anche se gli eventi avversi gravi possono essere non comuni nella popolazione generale, il rischio aumenta con i trattamenti di lunga durata e nei soggetti di età superiore a 65 anni la prevalenza è del 2.1%. L'esatto meccanismo delle complicanze non è stato ancora pienamente compreso.

## NITROFURANTOINA A LUGO TERMINE E COMPLICANZE POLMONARI. ATTENZIONE AL MONITORAGGIO

Le attuali linee guida del British National Formulary, affermano: «Nella terapia a lungo termine, monitorare la funzionalità epatica e i sintomi polmonari, specialmente negli anziani (interrompere in caso di deterioramento della funzione polmonare).»

Tuttavia, non viene suggerito né un metodo né la frequenza del monitoraggio epatico o polmonare, né viene data una definizione per 'lungo termine'. Le linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sulla prescrizione antimicrobica per UTI ricorrenti raccomandano una revisione a 6 mesi.

La negligenza nel monitoraggio della terapia con NF è stata evidenziata come una causa significativa di contenzioso, secondo la *UK Medical Protection Society* (UKMPS) che consiglia test di funzionalità epatica (LFT) e revisioni almeno semestrali per sintomi respiratori, considerando anche un monitoraggio più frequente.

Il miglioramento dei protocolli di monitoraggio può accelerare il riconoscimento delle complicanze e la sospensione del trattamento a base di NF per ridurre la gravità della tossicità.

Lo studio di Speirs, Adamali e coll. è stato condotto, tramite la somministrazione di questionari, l'analisi delle pratiche di monitoraggio e la revisione dei casi, per determinare:

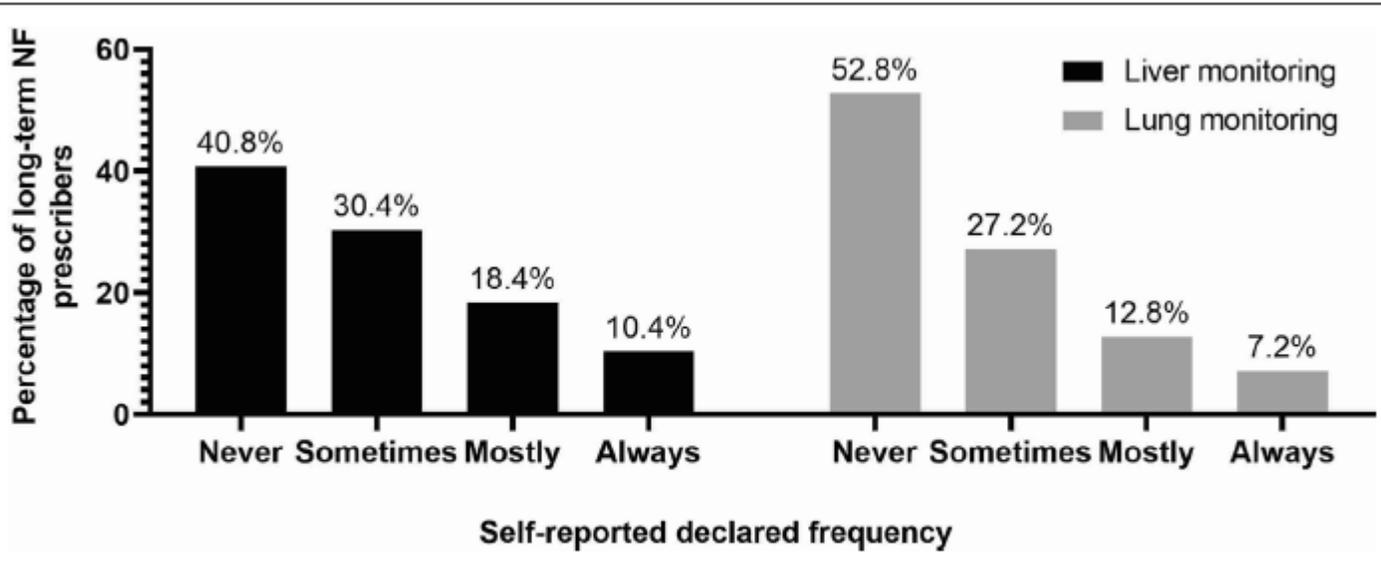
- 1) la consapevolezza degli effetti collaterali della NF;
- 2) le pratiche di monitoraggio della terapia con NF esistenti in medicina generale;
- 3) descrivere la coorte di pazienti con diagnosi di NFILD da parte del team multidisciplinare (MDT) del servizio *Interstitial Lung Disease* di Bristol (BILD).

## NITROFURANTOINA A LUGO TERMINE E COMPLICANZE POLMONARI. ATTENZIONE AL MONITORAGGIO

### RISULTATI

Il tasso di risposta tra medici di medicina generale e urologi è stato rispettivamente del 35.9% (n = 242) e 31.5% (n = 41).

Un trattamento a lungo termine (oltre i 6 mesi) è stato prescritto dal 39.8% (n = 125) dei 314 medici che hanno risposto al questionario (82.4% dei medici di medicina generale e 12% degli urologi).



**Figure 1** Frequency with which long-term prescribers of NF self-reported initiating a monitoring programme for patients using NF. NF = nitrofurantoin.

L'11.2% degli intervistati ha dichiarato di non far riferimento ad alcuna linea-guida e il 65.6% delle prescrizioni erano relative a UTI ricorrenti. Per il trattamento delle UTI ricorrenti il 52.8% ha dichiarato di basare la scelta dell'antibiotico sui risultati colturali, tuttavia, il farmaco di prima scelta era la NF per il 28% dei prescrittori e trimethoprim per il 18.4%.

Molti prescrittori sono risultati inconsapevoli rispetto al rischio di epatotossicità (42.4%) e di quello polmonare (28%).

Inoltre, il 52.8% dei prescrittori ha dichiarato di non monitorare sintomi e parametri respiratori di baseline all'atto della prescrizione e dopo aver instaurato il trattamento solo una piccolo percentuale monitora la funzionalità polmonare. Il 40.8% non monitora mai la funzionalità epatica. In caso di monitoraggio, questo veniva comunemente effettuato ogni 12 mesi.

# NITROFURANTOINA A LUGO TERMINE E COMPLICANZE POLMONARI. ATTENZIONE AL MONITORAGGIO

## ANALISI SULLE PRATICHE DI MONITORAGGIO

L'analisi sul monitoraggio ha coinvolto 503 pazienti in terapia a lungo termine, con prevalenza del sesso femminile (81.5%) ed età >60 anni. Per il 73.6% non è stato effettuato alcun tipo di monitoraggio al baseline.

Il 39.6% dei pazienti aveva ricevuto una prescrizione di NF per trattamenti da 6 a 24 mesi. Di questi, il 44.8% non ha ricevuto nessun monitoraggio oltre i 6 mesi post-prescrizione, mentre una modesta quota (21%) ha ricevuto sia un monitoraggio epatico sia polmonare.

## CARATTERIZZAZIONE PAZIENTI CON NFILD

Una diagnosi di NFILD ha trovato il consenso del gruppo multidisciplinare per 46 pazienti su 10500 casi revisionati (0.4%). L'età media era di 72 anni, in maggioranza donne (80.4%).

La principale indicazione per la terapia con NF era la profilassi di UTI ricorrenti da cause non specifiche e catetere-correlate. Altre indicazioni includevano la cistite ricorrente. La durata di esposizione al manifestarsi della tossicità, andava da < di 1 settimana a >12 mesi.

Per il 19.6% la durata di esposizione era di 6-12 mesi e per il 39.1% era superiore ai 12 mesi.

**Table 1** Age distribution of the 503 patients prescribed long-term (>6 months) NF at GP practices (*n* = 78) within the BNSSG CCG.

Age range, years	%
0–20	3.0
21–40	18.1
41–60	25.3
61–80	38.1
≥81	15.5

BNSSG CCG = Bristol, North Somerset and South Gloucestershire clinical commissioning group. NF = nitrofurantoin.

## NITROFURANTOINA A LUGO TERMINE E COMPLICANZE POLMONARI. ATTENZIONE AL MONITORAGGIO

### CONCLUSIONI

Lo studio ha riscontrato una scarsa consapevolezza delle complicanze e un monitoraggio subottimale associato al trattamento a lungo termine con NF, evidente sia dalle risposte al questionario da parte del prescrittore sia dalle cartelle cliniche dei pazienti.

Un monitoraggio inadeguato ritarda la cessazione del farmaco e aumenta la tossicità. Il questionario ha rivelato bassi tassi di test di riferimento attivi, necessari per riconoscere eventuali anomalie nel successivo monitoraggio dei risultati.

Anche il monitoraggio di follow-up è risultato scarso; una gran proporzione di prescrittori ha riferito di non aver "mai" monitorato le complicanze epatiche o polmonari e solo una minoranza li controlla "sempre".

Il questionario ha anche rivelato una discrepanza nelle responsabilità percepite tra professionisti delle cure primarie e specialisti. Molti MMG si aspettano che sia l'urologo a effettuare il monitoraggio al baseline.

Inoltre, quasi tutti i MMG, rispetto a circa la metà degli urologi, considerano il monitoraggio come responsabilità del medico prescrittore. Una comunicazione efficace tra setting di cura primario e l'assistenza secondaria è fondamentale per garantire l'alta qualità dell'assistenza sanitaria. La rottura di questa comunicazione può comportare una riduzione della qualità delle cure.

Una piccola percentuale di pazienti con NFILD ha dimostrato una fibrosi progressiva nonostante la cessazione della terapia. La letteratura attuale ha sollevato preoccupazioni sulle sequele polmonari irreversibili dell'uso di NF, sebbene non si possa escludere una diagnosi concomitante di ILD non correlata a NF.

La maggior parte della coorte è stata esposta a NF per >6 mesi prima delle complicanze. Confrontando i risultati radiologici e la durata dell'esposizione ci sono prove di una correlazione positiva tra durata e impatti cronici, coerente con i risultati di Holmberg e colleghi; il 47% della loro coorte ha sviluppato malattie respiratorie croniche dopo almeno 12 mesi di trattamento con NF.