

Esperienze di Farmacovigilanza: interazioni, rischio di abuso,
 eventi avversi e appropriatezza in ambito geriatrico e politerapico
 Pavia, 20 settembre 2013

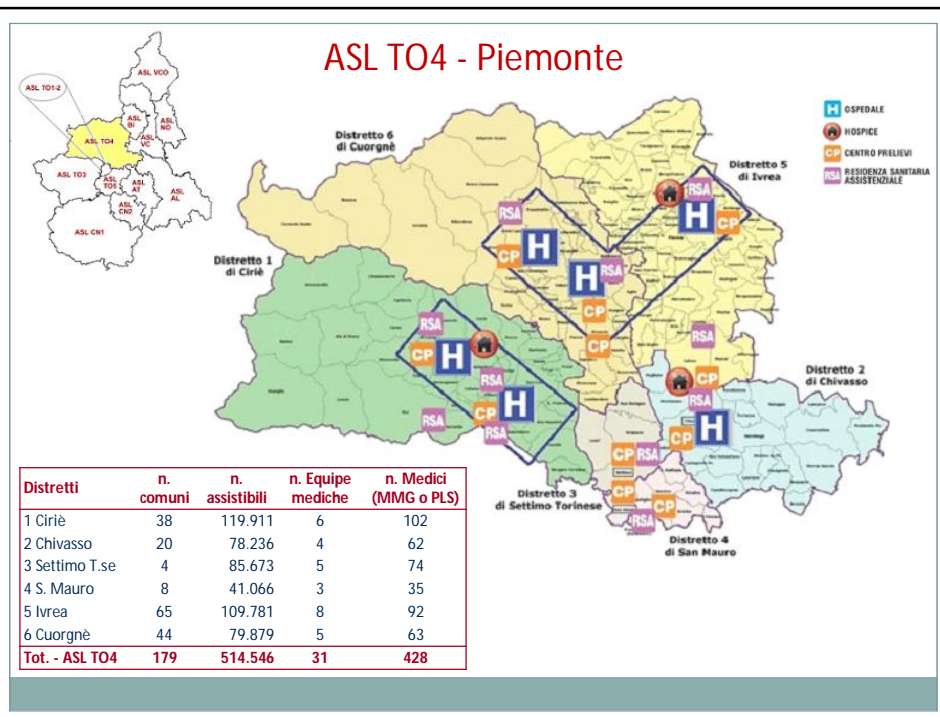


ASL TO4 - Piemonte

UTILIZZO DEI DATABASE PER L'ANALISI DELLE PRESCRIZIONI QUALE STRUMENTO DI DIALOGO CON I MMG

R. Baroetto Parisi, A. Costa Laia, A. Diarassouba, A. Pasculli, D. Sichetti, **Clara Pietraru***
 SC Farmacia Territoriale

* Responsabile per la farmacovigilanza e Direttore SC Farmacia territoriale



Analisi delle potenziali interazioni farmacologiche a partire dalle prescrizioni: l'esperienza nella ASL TO4

OBIETTIVO

Migliorare l'appropriatezza prescrittiva, fornendo a ciascun MMG l'elenco dei propri pazienti, ultra65enni con almeno 7 terapie croniche*, esposti a potenziali interazioni farmacologiche maggiori**

MATERIALI E METODI

- Software InfoLogic NavFarma con **recond linkage** tra database:
 - Prescrizioni farmaceutiche SSN (riferite a 12 mesi)
 - Anagrafica assistibili
 - Anagrafica medici prescrittori
 - Micromedex DrugReax (con elenco interazioni farmacologiche note in letteratura)
- Pazienti in studio: **età >= 65 anni con almeno 7 terapie croniche*** nell'arco dei 12 mesi
- Valutazione interazione farmacologica tra **farmaci prescritti e dispensati nell'arco di 30 gg**

**TERAPIA CRONICA: almeno 5 prescrizioni di farmaci appartenenti allo stesso Sottogruppo Terapeutico Farmacologico (ATC3)*

***INTERAZIONE FARMACOLOGICA MAGGIORE: può costituire una minaccia per la vita e richiedere l'intervento del medico per minimizzare o prevenire la comparsa di gravi reazioni avverse*

Analisi delle potenziali interazioni farmacologiche a partire dalle prescrizioni: l'esperienza nella ASL TO4

CRONISTORIA

Febbraio 2010: presentazione del progetto al Direttore sanitario e ai Direttori di distretto

Aprile/maggio 2010: presentazione e discussione in UCAD (Ufficio di Coordinamento delle Attività Distrettuali)

Luglio 2010: deliberazione del Direttore generale con affidamento dell'analisi dei dati

Settembre/ottobre 2010: analisi dei dati (periodo di riferimento: 2009) e predisposizione di un report personalizzato per ciascun MMG

Es. di report per ciascun MMG

ASL TO4 - Report IF assistiti per medico
Assistiti con 7 o più cronicità. Età da 65 a 99 anni
Periodo : 01.08.2011 - 31.07.2012. Interaz. su 30 gg: Contr., Magg

MMG – Codice fiscale – Cognome Nome

Paziente 1 – Codice fiscale – Cognome Nome

Farmaci coinvolti (10 ripetizioni):	Gravità:	Insorgenza:	Documentazione:
AZILECT 28CPR 1MG Descrizione: SEREUPIN 28CPR RIV 20MG Meccanismo: La contemporanea assunzione di PAROXETINA e RASAGILINA può portare a tossicità del sistema nervoso centrale o alla comparsa di sindrome serotoninergica (iperreflessia, ipertermia, miocloni, stato mentale alterato). Consiglio clinico: E' controindicato l'impiego contemporaneo di paroxetina e rasagilina. Attendere almeno 14 giorni dalla sospensione.	Maggiore	Non specificato	Discreta
Farmaci coinvolti (5 ripetizioni): CARDIRENE OS POLV 30BUST 75MG Descrizione: SEREUPIN 28CPR RIV L'utilizzo concomitante di PAROXETINA e di ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI può aumentare il rischio emorragia. Consiglio clinico: Quando la paroxetina ed un antiaggregante piastrinico sono somministrati contemporaneamente, monitorare			
Farmaci coinvolti (3 ripetizioni): ASCRIPIN 28CPR DIV 30MG Descrizione: ELOPRAM OS GTT FL L'utilizzo concomitante di CITALOPRAM e di ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI può aumentare il rischio di emorragia. Consiglio clinico: Quando il citalopram ed un antiaggregante piastrinico sono somministrati contemporaneamente, monitorare nel paziente l'aumentato rischio di emorragia (Prod Info Celexat® oral solution, oral tablet, 2009).	Maggiore	Non specificato	Discreta
Farmaci coinvolti (1 ripetizione): ELOPRAM OS GTT FL 15ML 40MG/ML Descrizione: PLASIL INET SF 2ML 10MG/2ML L'utilizzo concomitante di METOCLOPRAMIDE e CITALOPRAM può aumentare il rischio di reazioni extrapiramidali o di sindrome neurolettica maligna. Consiglio clinico: E' controindicata la somministrazione contemporanea di citalopram e di metoclopramide (Prod Info REGLAN® oral tablets, 2002). Se la terapia concomitante risulta essere necessaria, osservare il paziente perché potrebbero presentarsi reazioni extrapiramidali o la sindrome neurolettica maligna (tremore, sudorazione, confusione, rigidità muscolare). Interrompere la terapia con metoclopramide se i pazienti sviluppano segni e sintomi extrapiramidali o sindrome neurolettica maligna. Gli eventi extrapiramidali possono essere affrontati con una iniezione intramuscolare di difenidramina 50 mg o di benzotropina da 1 a 2 mg (Prod Info METOZOLIV ODT orally disintegrating tablets, 2009).	Controindicato	Non specificato	Discreta

Per ciascuna potenziale interazione farmacologica:

- Farmaci coinvolti (n. di ripetizioni)
- Gravità (maggiore o controindicata)
- Tempo di insorgenza (24h, ritardata, nd)
- Livello di documentazione (eccellente, buona, discreta)
- Descrizione
- Meccanismo (se noto)
- Consiglio clinico

Analisi delle potenziali interazioni farmacologiche a partire dalle prescrizioni: l'esperienza nella ASL TO4

CRONISTORIA

- Febbraio 2010:** presentazione del progetto al Direttore sanitario e ai Direttori di distretto
- Aprile/maggio 2010:** presentazione e discussione in UCAD (Ufficio di Coordinamento delle Attività Distrettuali)
- Luglio 2010:** deliberazione del Direttore generale con affidamento dell'analisi dei dati
- Settembre/ottobre 2010:** analisi dei dati (periodo di riferimento: 2009) e predisposizione di un report personalizzato per ciascun MMG
- Novembre 2010:** invio dei report ai MMG, tramite direttore di distretto
- Gennaio 2011:** feedback da parte dei MMG

Analisi delle potenziali interazioni farmacologiche a partire dalle prescrizioni: l'esperienza nella ASL TO4

CONSIDERAZIONI

- Riscontro da parte dei MMG: **POCHI MA BUONI...** con rilevazione di:
 - vantaggi: identificazione di interazioni farmacologiche non note, indicazioni sintetiche ma esaustive, associazione dell'interazione segnalata al singolo paziente
 - svantaggi: non sempre i farmaci segnalati come interagenti sono stati assunti in contemporanea, report consegnato molto a posteriori rispetto alla reale prescrizione
- Però **POCHI**, probabilmente perché troppi dati che non sono stati presentati direttamente ai singoli MMG

Settembre 2012: Inserimento della valutazione delle potenziali interazioni farmacologiche nell'ambito del progetto regionale di farmacovigilanza sul territorio (FARMATER)

Progetto regionale FARMATER

OBIETTIVI GENERALI

- Ottenere un sistema di FV efficiente: raggiungere il gold standard OMS (300 segnalazioni/ anno/1.000.000 ab)
- Promuovere una cultura della segnalazione spontanea delle ADR come normale pratica clinica
- Creare nelle ASL gruppi di lavoro multidisciplinari attenti/attivi in:
 - farmacovigilanza
 - valutazione critica delle informazioni sui farmaci
 - miglioramento appropriatezza prescrittiva (miglior farmaco disponibile al minor costo)

MODALITA' OPERATIVE IN ASL TO4

Anche un evento ECM per i MMG (01/12/2012) dal titolo:

"Il paziente anziano in politerapia cronica: il rischio di interazioni farmacologiche"

Progetto formativo residenziale
**IL PAZIENTE ANZIANO IN POLITERAPIA CRONICA:
 IL RISCHIO DI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE**



Sabato 1 dicembre 2012, Chivasso (TO)

PREMESSA

Nella popolazione anziana il rischio di interazioni farmacologiche è molto più alto rispetto agli adulti per i cambiamenti fisiologici a cui vanno incontro, ma anche per la maggiore incidenza di comorbidità e quindi di politerapie a cui sono sottoposti.
 Il rischio di interazioni farmacologiche nella popolazione anziana rappresenta pertanto un vero e proprio problema di salute pubblica, con conseguenze sia cliniche per il paziente sia economiche per l'azienda sanitaria.

OBIETTIVO

Promuovere la qualità e la sicurezza della prescrizione farmaceutica nella popolazione anziana (>=65 anni) esposta a politerapie croniche, con conseguente miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e contenimento della spesa sanitaria (farmaceutico-assistenziale).

PROGRAMMA

- 9.00 - Introduzione alla giornata
G. La Valle
- 9.15 - La farmacovigilanza e la segnalazione spontanea delle reazioni avverse
E. Marrazzo
- 10.00 - Gli anziani come popolazione a maggior rischio di interazioni: aspetti fisiopatologici
M. Ossola
- 10.45 - La "difficile" gestione della terapia farmacologica nell'anziano: i diversi tipi di interazioni
G. Giustetto
- 11.30 - La pluriprescrizione e le interazioni farmacologiche più frequenti nella ASL TO4
D. Sichetti
- 12.00 - Gli anziani e le evidenze della letteratura: l'importanza della farmacovigilanza
M. Romero
- 12.45 - Conclusioni e Verifica di apprendimento
C. Pietraru

DESTINATARI

Medici di Medicina Generale
Farmacisti della ASL

Alla giornata parteciperà il Direttore Sanitario ASL TO4, dr. Giovanni LA VALLE

DOCENTI

- Guido GIUSTETTO - Medico di Medicina Generale, ASL TO5
- Eleonora MARRAZZO - Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco, ASL TO2
- Maurizio OSSOLA - Medicina Riabilitativa Psico geriatrica, ASL TO4
- Clara PIETRARU - Responsabile per la Farmacovigilanza, ASL TO4
- Marilena ROMERO - Laboratorio di Farmacoepidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud
- Daniela SICHETTI - Referente ASL TO4 del Progetto Regionale FARMATER

Progetto formativo residenziale
**IL PAZIENTE ANZIANO IN POLITERAPIA CRONICA:
 IL RISCHIO DI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE**



Sabato 1 dicembre 2012, Chivasso (TO)

Report personalizzati consegnati a ciascun MMG partecipante (n=55)
 1. Elenco delle potenziali interazioni farmacologiche (in ordine decrescente di pz coinvolti)

ASL TO4 - Report IF per medico
 Assisti con 7 o più cronici. Età da 65 a 90 anni
 Periodo : 01.08.2011 - 31.07.2012. Interaz. su 90 ppz. Croni., Magg



Farmaci coinvolti (in interazione) e assistiti	Assistenza	Stato	Risorse	Documentazione	
FARMACI COINVOLTI (in interazione) e assistiti: LANSOPRAZOL LANSOPRAZOL	CLORIDROPELIDOLAMIDIO La contemporanea assunzione di CLORIDROPELIDOLAMIDIO e LANSOPRAZOL può portare ad un aumentato rischio di tromboz.	Assistenza: diminuito effetto antiaggregante piastrinico di dopopie ad opera di lansoprazolo	Stato: Maggiore	Risorse: Ritardato	Documentazione: Buon livello
Farmaci coinvolti (in interazione) e assistiti: SIMVASTATINA	ASSISTITI: La contemporanea assunzione di simvastatina e inibitori della pompa protonica, sono associati, può portare ad una diminuzione dell'effetto di simvastatina. L'impiego contemporaneo di simvastatina e un PPI ha evidenziato un maggior rischio di un composto di separazione per infarto miocardico, ictus, angina instabile e ripetuta ricoverazione in pazienti sottoposti a stent coronarico. In attesa di ulteriori ricerche, si sconsiglia l'impiego di un antagonista istamminico H2 o di un inibitore di pompa protonica in pazienti sottoposti a duplice terapia antiaggregante che prevede l'impiego di aspirina. (The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, 2005).	Assistenza: Inibizione del metabolismo della simvastatina mediata da CYP3A4	Stato: Controllato	Risorse: Maggiore	Documentazione: Buona
Farmaci coinvolti (in interazione) e assistiti: ACIDO ACETILSALICILICO	FAROXETINA CLORIDRATO L'impiego concomitante di FAROXETINA e di ANTICOAGULANTI FARMACI può aumentare il rischio di emorragia.	Assistenza: conosciuto	Stato: Maggiore	Risorse: Non specificato	Documentazione: Buona
Farmaci coinvolti (in interazione) e assistiti: OMETREZOL	METOTREATO SODICO L'uso concomitante di metotreato e omeprazolo può portare ad un aumentato rischio di tossicità da metotreato.	Assistenza: d'inibizione della H+, K+-ATPasi nel rene da parte dell'omeprazolo blocca la secrezione attiva di metotreato	Stato: Maggiore	Risorse: Nella ASL TO4	Documentazione: Buona

Report personalizzati consegnati a ciascun MMG partecipante (n=55)
 2. Elenco dei singoli pazienti coinvolti e delle potenziali interazioni farmacologiche a cui sono stati esposti durante il periodo esaminato

ASL TO4 - Report IF assistiti per medico
 Assistiti con 7 o più cronici. Età da 66 a 80 anni
 Periodo : 01.08.2011 - 31.07.2012. Interaz. su 30 pg: Contr. Magg

Paziente 1: Codice fiscale - Cognome Nome

Farmaci coinvolti (3 ripetizioni)	Gravità	Insorgenza	Documentazione
ELCOPRAMOD CDT PL 10ML 100MG/ML DESCRIZIONE: ELOXIPRAMOD CDT PL 10ML 100MG/ML Meccanismo: sconosciuto	Gravità: maggiore	Insorgenza: non specificata	Documentazione: buona
CONSIGLIO: L'uso concomitante di CITALOPRAM e di ANTICOLINERGICI PALTRINICI può aumentare il rischio di atarzia.			
CONSIGLIO: Quando il citalopram ad un'aggiunta patetica sono somministrati contemporaneamente, monitorare nei pazienti fumatori rischio di atarzia (prod info Citalopram oral solution, ore 19/04/2009).			
Farmaci coinvolti (2 ripetizioni)	Gravità	Insorgenza	Documentazione
ELCOPRAMOD CDT PL 10ML 100MG/ML DESCRIZIONE: ELOXIPRAMOD CDT PL 10ML 100MG/ML Meccanismo: sconosciuto	Gravità: Contraddittoria	Insorgenza: Non specificata	Documentazione: Buona
CONSIGLIO: L'uso concomitante di METOCLOPRAMIDE e CITALOPRAM può aumentare il rischio di reazioni extrapiramidali di origine neurolettica.			
CONSIGLIO: È controindicata la somministrazione contemporanea di citalopram e di meloxicam (Prod Info MELAXIB oral tab 2009). Se la terapia concomitante risulta essere necessaria, osservare il paziente perché potrebbero presentarsi reazioni enteropatiche o la sindrome neurolettica maligna. Inoltre, è controindicata l'assunzione di citalopram con metoprololo nei pazienti con angina pectoris e disturbi coronarici o scompenso cardiaco congestivo. Gli effetti antipsicotici possono essere attenuati con una dose massima di 50 mg e di benzperidolo da 1 a 2 mg (prod info METOCLOPRAMIDE, 10/01/2009).			
Farmaci coinvolti (1 ripetizione)	Gravità	Insorgenza	Documentazione
LANTUS SOLUSI SC SPEN 100U/ML DESCRIZIONE: LEVONALCIN BCPH RVV 200MG Meccanismo: sconosciuto	Gravità: Maggiore	Insorgenza: Nelle 24 ore	Documentazione: Buone
CONSIGLIO: La contemporanea assunzione di FLUOROCITIDILONE e ANESTETICI ANTIDIAZETICI può portare a variazioni della glicemia e ad un maggior rischio di ipoglicemia o periglucemia.			
CONSIGLIO: In caso di somministrazione di un farmaco antidiabetico vengono somministrati contemporaneamente, è opportuno monitorare i livelli ematici di glucosio e aggiustare la dose degli antidiabetici come indicato, una variazione di dose potrebbe essere necessaria dopo la sospensione del fluorocitidilone. In caso di reazione ipoglicemica, sospendere immediatamente il fluorocitidilone e consultare il medico.			
Farmaci sospettati secondo Lortini di Rossi: FLUSILINET SP 2ML 100MG/ML Hui potera ad effetti extrapiramidali inclusa sindrome parkinsoniana			
Farmaci sospettati secondo Lortini di Rossi: VOLTAARENIM SP 10MG 100ML Insonnia e rischio di sanguinamento GI e di ulcera peptica			

Paziente 2: Codice fiscale - Cognome Nome

Farmaci sospettati secondo Lortini di Rossi:
TICI ORFIDAL DORIAM-SCOPRE 250MG
Sono disponibili alternative più efficaci e sicure

CONSIDERAZIONI


- La gestione farmacologica del paziente ultra65enne in politerapia cronica è una **“sfida” quotidiana** nella normale pratica clinica di un MMG
- Il **report personalizzato** per ciascun MMG rappresenta un **elemento di supporto** per:
 - **Individuare i propri pazienti critici** da monitorare con maggior attenzione
 - **Rivalutare** e, dove possibile, modificare **la terapia** affinché per ciascun paziente critico il Beneficio complessivo sia sempre maggiore del Rischio
 - **Migliorare l'appropriatezza terapeutica**
 - **Fare Farmacovigilanza** → “essere protagonista” nel definire il profilo Beneficio/Rischio di una terapia → segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse, anche da interazioni farmacologiche

Report sulle potenziali interazioni farmacologiche come strumento per FARE FARMACOVIGILANZA

Anteprima			
Scheda n°	Inserita il	Utenza	Azienda
186416	21/12/2012		A.S.L. TO4
Dati del Paziente			
Inizio Nome	A. Enilak	Cognome	P.
Età	86 ANNI	Data di nascita	10/12/2012
Peso (kg)	75	Altezza (cm)	150
Origine Etnica	EUROPEAN	Stato di gravidanza	
Soggetto a Riciclo/Operatore Servizio Essenziale		Reazione Avversa	
Reazioni Avverse 1003784 - Eruzione cutanea da interazione tra enalapril e zyloric			
Descrizione delle reazioni e diagnosi	Gravità della reazione	Esito	Resoluzione
	NON GRAVE	Esito	RESOLUZIONE COMPLETA ADR IL 14/12/2012
Ricomparso del sintomo	Actuali	Reazioni	
	Sospensione contemporanea del Sin Farmaco e sostituzione con un farmaco ACE-inibitore con un sartano.		
Specialità Medicinale	S.M./P.A. Sospetti		
Lotto (per biologici)	Data di scadenza	Reazione prevista nel foglio illustrativo	Miglioramento dopo sospensione del farmaco
		SI	SI
Sede della Vaccinazione	Reazione prevista nel foglio illustrativo	Il farmaco è stato sospeso	
	SI	SI	
Il Dosaggio e la Frequenza di riferimento al Gentore	Forma Farmaceutica	Dosaggio	Frequenza
	ORALE	20 MELLICRANNE	QUOTIDIANA
Attribuzione d'ufficio	Periodo	Ripresa del farmaco	Indicazioni per la sua riutilizzazione
SI		NO	10015408 (ipertensione essenziale)
Comentari del valutatore	Informazioni sul Segnalatore		
	Fonte: MEDICO DI MEDICINA GENERALE		
	Segnalatore	Nome	Cognome
	Indirizzo	Provincia	TORINO
	N° Iscrizione Ordine	Telefono/Fax	
	Data di ricezione	Data di ricezione	
Data di Compilazione	19/12/2012	Data di ricezione	21/12/2012
ASL	Regione	Azienda Sanitaria	A.S.L. TO4
Responsabile	Nome	Cognome	PIETRAKU
Desc	Follow Up		

Segnalazione di un MMG partecipante all'evento ECM di eruzione cutanea non grave da sospetta interazione tra Enaprel e Zyloric, reazione insorta in una donna di 86 anni

Report sulle potenziali interazioni farmacologiche come strumento per FARE FARMACOVIGILANZA



ASL TO4
Azienda Sanitaria Locale di Oristano e Nord

Sede legale: Via Po, 11 - 10024 CHIVASSO (TO)
Tel. +39 011 3719388
Sede amministrativa: Via Abbate, 2 - 10015 ORISTANO (OR)
Tel. +39 0182 41417
www.aslto4.it

ASL TO4
S.C. Farmacia Territoriale
Via Moro Costa 45 - 10024 Chivasso (TO)
Tel. 011 91764 22 - 23, Fax 011 9176424
e-mail: farmacia.territoriale@aslto4.it

Focus sulla Sospetta Reazione Avversa segnalata nella Scheda n. 186416
(eruzione cutanea da Zyloric e Enalapril)

Questa breve relazione si propone di verificare se la reazione avversa segnalata è già nota per i farmaci sospetti e se sì con quale frequenza di verificarsi.

Fondi di informazione: Rischio di Caratteristiche del Prodotto (RCP): MicroMedex - software di informazione basata sulle evidenze; Sistemi di informazione indipendente (SICI); Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNFV)

Il principio attivo della specialità medicinale Zyloric è l'allopurinolo, un farmaco antipiretico che riduce il livello plasmatico ed urinario di acido urico mediante l'inibizione della xantina-ossidasi, enzima che catalizza l'ossidazione del ipoxantina in xantina e di quest'ultima in acido urico. Trova pertanto indicazione per:

- le principali manifestazioni cliniche di deposito di acido urico: gotta artrosica, toft ed interessamento renale per precipitazione di cristalli o per uricoliti;
- la prevenzione ed il trattamento della litasi ossalatica in presenza di iperuricemia ed iperuraturia.

Il principio attivo della specialità medicinale Enalapril e i suoi derivati, come tutti gli ACE-inibitori, agisce principalmente attraverso la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Nello specifico inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), che catalizza la trasformazione dell'angiotensina I in angiotensina II. Quest'ultima esercita una potente azione vasocostrittiva diretta e stimola la secrezione di aldosterone dalla corteccia surrenalica con conseguente ritenzione di sodio e fluidi. Gli ACE-inibitori, bloccando la produzione di angiotensina II plasmatica, causano vasodilatazione e indirettamente inibiscono la secrezione di aldosterone. Le indicazioni terapeutiche riguardano:

- ipertensione arteriosa; tutti gli ACE-inibitori presentano la medesima efficacia antipertensiva. In monoterapia sono in grado di controllare la pressione arteriosa in circa la metà dei pazienti con ipertensione da lieve a moderata e, associati ad un altro farmaco antipertensivo, la percentuale di successo sale all'80%;
- insufficienza cardiaca;
- dopo infarto miocardico;
- nefropatia diabetica e non diabetica;
- nefropatia diabatica.

L'eruzione cutanea da lei segnalata nella scheda n. 186416 come sospetta reazione avversa (Adverse Drug Reaction, ADR) ai farmaci Zyloric e Enalapril, è un effetto collaterale riportato in entrambe le schede tecniche per tali farmaci.

In particolare nell'RCP del farmaco Zyloric è specificato che "... Le reazioni cutanee sono le reazioni più comuni e possono manifestarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. Possono essere pruriginose, maculo-papulari, a volte equimose, a volte purpuriche e raramente esfoliative. L'insorgenza deve essere sospesa IMMEDIATAMENTE quando si presentano tali reazioni. Dopo la guarigione da reazioni lievi, se si desidera, l'allopurinolo può essere reintrodotta a basso dosaggio (per esempio 50 mg/die) ed aumentare gradualmente "... In letteratura i risultati di analisi sull'impiego nella pratica clinica di allopurinolo hanno rilevato un'incidenza di reazioni cutanee «1% in alcuni casi però un rischio cutaneo può progredire in severe reazioni di ipersensibilità (lesioni esfoliative, orticarie, purpurae, sindrome di Stevens-Johnson) ed a volte, generalizzata (sintomatizzata) e reversibile, e in rar casi in decesso. L'incidenza di tali cutanee è maggiore in presenza di insufficienza renale ed in concomitanza con l'impiego di farmaci ampicillina.

Per quanto riguarda il farmaco enalapril, l'eruzione cutanea è un effetto collaterale comune, vale a dire che si verifica con una frequenza pari a 1/100-1/10.

L'analisi delle possibili interazioni farmacologiche ha rilevato una possibile interazione di grado maggiore (vale a dire potenzialmente letale) che tale da fondere un intervento medico per ridurre al minimo o prevenire gravi effetti avversi) tra allopurinolo ed enalapril: l'uso concomitante dei due farmaci aumenta il rischio di reazioni di ipersensibilità (sindrome di Stevens-Johnson, eruzioni cutanee, epidermi scolorito analfattico). Nonostante la documentazione disponibile sull'argomento sia scarsa, le considerazioni farmacologiche portano i medici a sospettare l'esistenza dell'interazione oppure esiste una buona documentazione per un farmaco simile dal punto di vista farmacologico.

Da una ricerca effettuata nel database della RNFV relativamente al periodo 2001-2013 (includendo quindi anche la scheda in oggetto), risulta che le segnalazioni di sospetta reazione avversa associate ai principi attivi allopurinolo e enalapril sono state in totale 863 e 121 rispettivamente. Le reazioni gravi (includendo quelle con esito fatale) hanno riguardato il 56,3% (503/863) delle segnalazioni riferite ad allopurinolo e il 36,3% (47/121) di quelle riferite a enalapril. Come mostrato nella Tabella 1, i sistemi/organismi interessati dalle ADR più frequenti non sono gli stessi per i due farmaci sospetti.

Nello specifico per l'allopurinolo quasi l'80% delle ADR segnalate riguarda la cute e/o il tessuto sottocutaneo (54/863) e nello specifico quelle più comuni sono state: eritema tossico esudativo (88 casi, di cui 29 con esito fatale e 53 gravi), eritema (n=66), prurito (n=33) e orticaria (n=79).

Per l'enalapril invece le ADR più frequentemente segnalate sono state (in egual misura) patologie respiratorie, toraciche e medicamentose (22,2%) e quelle cutanee e sottocutanee (21,5%).

Facendo specifico riferimento alla ADR riportata nella scheda in oggetto, nella RNFV sono stati registrati altri 60 casi di eruzione cutanea da allopurinolo (41 su 1 totale e 27 gravi), ma nessun altro caso in pazienti trattati con enalapril.

Tabella 1 - N. di sospette reazioni avverse rispetto alla classe anatomico-istematica e alla gravità

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Allopurinolo (n=863)	%	Enalapril (n=121)	%
Pat. della cute e del tessuto sottocutaneo*	684	79,3	29	23,6
Pat. sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	80	9,3	16	13,2
Pat. gastroenteriche	69	8,0	15	12,4
Pat. del sistema ematopoietico	62	7,2	1	0,8
Pat. respiratorie, toraciche e mediastiniche	28	3,4	27	22,3
Pat. rena e genit.	28	3,2	12	9,9
Pat. del sistema nervoso	27	3,1	17	14,0
Scarti diagnostici	24	2,8	4	3,3
Pat. epatobiliari	24	2,8	2	1,7
Pat. muscolari	21	2,4	20	16,6
Pat. del tessuto connettivo	19	2,2	1	0,8
Pat. del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	12	1,4	2	1,7
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	11	1,3	19	15,7

Feedback al medico segnalatore con focus sui farmaci sospetti e sulla reazione segnalata:

- brevi info aggiornate su efficacia,
- sicurezza (reazione già nota? altre segnalazioni simili nella Rete Nazionale di farmacovigilanza?),
- influenza di altre terapie (interazioni note?)
- articoli tratti da bollettini di informazione indipendente



REGIONE PIEMONTE
www.regione.piemonte.it



ASL TO4



RNFV

Report sulle potenziali interazioni farmacologiche come strumento per RIVALUTARE LA TERAPIA



Gentile dr.ssa [REDACTED],

come da accordi telefonici inviamo in allegato del materiale informativo sui due casi discussi telefonicamente:

- 1) **interazione clopidogrel-inibitori di pompa protonica (IPP)**, e in particolare in allegato trova:
 - alcuni articoli scientifici, pubblicati sui bollettini di informazione indipendente sui medicinali, in cui si discute dell'argomento
 - i comunicati stampa EMA-AIFA usciti nel 2009 (in cui non si raccomanda tale associazione) e nel marzo 2010 in cui nello specifico si scoraggia l'uso concomitante di clopidogrel con omeprazolo oppure esomeprazolo
 - il riassunto delle caratteristiche del prodotto PLAVIX (clopidogrel) in cui è stata evidenziata in giallo la parte in cui si tratta l'associazione con IPP
- 2) **interazione levofloxacina-ipoglicemizzanti orali**. In allegato:
 - alcuni articoli scientifici, pubblicati sui bollettini di informazione indipendente sui medicinali, in cui si discute dell'argomento
 - il documento AIFA che riconosce tale interazione come potenziale segnale di farmacovigilanza nel 2010.Per quanto riguarda quest'ultimo caso, abbiamo effettuato un'analisi delle potenziali interazioni farmacologiche tra la glimepiride (es. di ipoglicemizzante orale) e gli altri antibiotici, utilizzando il software Micromedex. Da tale analisi non sono emerse interazioni tra ipoglicemizzanti e penicilline, cefalosporine e gli altri antibiotici beta-lattamici (monobattami e carbapenemi). A tutt'oggi l'unico macrolide che ha mostrato interazioni con gli ipoglicemizzanti è stata la claritromicina.

Cordiali saluti

Es. Tutti gli antibiotici hanno il rischio di interagire con gli ipoglicemizzanti orali? Quale antibiotico preferire in un paziente diabetico a cui non è possibile interrompere il trattamento ipoglicemizzante?

Report sulle potenziali interazioni farmacologiche come strumento per MONITORARE I PAZIENTI PIU' CRITICI (quando non si può evitare la somministrazione contemporanea)



Estratto di un verbale di una riunione di equipe

Come da indicazione ASL abbiamo valutato collegialmente il report che ognuno di noi ha ricevuto sulle proprie pluriprescrizioni in ultra65enni che potrebbero, loro malgrado, essere stati esposti a potenziali gravi interazioni.

...

Abbiamo rilevato le associazioni che ricorrevano più frequentemente nella nostra equipe (quindi clinicamente più significative e confrontabili) e poi abbiamo provato a portare per ognuna di loro un commento e/o giustificazione che possono averle determinate.

È da sottolineare che dopo i comprensibili tentativi di giustificazione clinica difensiva, con il passar del tempo (sempre più criticamente ed onestamente) si sono affacciate le disarmanti evidenze del "non me lo ricordavo", "non lo sapevo", "non me ne sono accorto", ...

Report sulle potenziali interazioni farmacologiche
come **strumento per MONITORARE I PAZIENTI PIU' CRITICI**
(quando non si può evitare la somministrazione contemporanea)

Estratto di un verbale di una riunione di equipe

FARMACI INTERAGENTI	COMMENTO/MOTIVAZIONE
Paroxetina/sertralina/citalopram con ASA e/o FANS e/o eparine	Sono gli antidepressivi più prescritti dagli specialisti anche in anziani con pluripatologie
Sotalolo con antimicotici e/o diuretici e/o aloperidolo e/o macrolidi	Uno dei beta-bloccanti più prescritto da valutare con attenzione se associato a farmaci di largo impiego
Coumadin più eparine, ASA, ...	Associazione temporanea inevitabile, specie prima di raggiungere il range terapeutico del Coumadin
Antiaggreganti diversi in contemporanea	Doppie antiaggregazioni sempre più prescritte in situazioni di particolare rischio
Chinoloni con antidiabetici e Coumadin	Antibiotici di largo impiego, ma non sempre ben ponderati
Amiodarone e Coumadin, chinoloni, trazodone	Antiarritmico per il quale non serve controllare solo la funzionalità tiroidea (anche lo specialista dovrebbe aiutarci)
Beta-bloccanti e beta-stimolanti	Coincidenza o precauzione?
ACE-inibitori con sartani, risparmiatori di potassio	Associazione di potenziamento che di solito controlliamo più da vicino
Duloxetina e SSRI	Associazione "specialistica" di frequente impiego
Isoptin e beta-bloccante	A volte le analisi delle nostre prescrizioni non tengono conto delle scorciatoie. In questo caso i 2 farmaci, pur prescritti su una sola ricetta per velocizzare la stampa, erano destinati uno alla moglie e uno al marito

Report sulle potenziali interazioni farmacologiche
come **strumento per MONITORARE I PAZIENTI PIU' CRITICI**
(quando non si può evitare la somministrazione contemporanea)

Estratto di un verbale di una riunione di equipe

...

Al di là delle giustificazioni ragionevolmente accettate, è stato da tutti evidenziato che il problema delle interazioni non sarà facilmente risolvibile.

I nostri limiti mnemonici sono evidenti! Può servire un programma di prescrizione che sottolinei le incongruenze in corso di prescrizione? Possono essere utili corsi di aggiornamento mirati a tale scopo?

Forse potrebbe essere sufficiente ripetere con più frequenza questi confronti tra pari, dove si possa superare sempre più rapidamente l'atteggiamento difensivo di ogni MMG e si giunga ad un confronto aperto, stimolante e produttivo.

Report sulle potenziali interazioni farmacologiche come STRUMENTO DI DIALOGO CON I MMG



RINGRAZIAMENTI

- Direttore sanitario ASL TO4 – *G La Valle*
- Supporto medico-scientifico – *M Ossola (centro UVA - ASL TO4)*
- Direttori di distretto – *P Di Bari, L Mortoni, ML Spaccapietra, M Trioni, F Valtorta*
- MMG partecipanti all'evento ECM - *Alberto, Ariano, Belvedere, Bena, Bianco, Bodoni, Borgna, Borsati, Bozzolini, Careri, Carrozzo, Chiodo, Ciccorelli, Crosta, Crivella, Della Selva, Ellena, Ferrarini, Franco, Gamba, Garbarono, Gennai, Gualtieri, Malandra, Malara, Marcer, Marelo, Mattei, Milone, Mirante, Moroni, Ninotta, Olivieri, Padoan, Parisi, Perillo, Perri, Pesa, Pozzo, Proserpio, Provengano, Richetta, Ricatti, Saracino, Scalpello, Titanio, Torchio, Tortori, Troncale, Vittone, Zorzi*
- MMG che hanno discusso in equipe i loro report personali - *Aiello, Allorio, Amione, Argentina, Azario, Azzaro, Barbiera, Bardesono, Barisone, Beratto, Bernocco, Bertani, Bertoldo, Bessolo, Bigoglio, Bolonotto, Bordone, Breccia, Brescia, Bretti, Bucci, Cacciotella, Carlino, Cavallaro, Cena, Chiaverina, Di Benedetto, Dimasi, Fabiani, Ferrero, Fiorenza, Foti, Frascchetto, Fusco, Gambini, Ghisetti, Gianetto, Gianola, Gioia, Giordano, Giunta, Guarini, Lacchia, Mabritto, Manna, Marcenò, Margiotta, Martelli, Meloni, Migliarini, Molon, Morgando, Motta, Nazha, Orso, Ottino, Palmieri, Perinetti, Perli, Pesavento, Petitti, Piccolo, Quilico, Riccono, Robatto, Roffino, Salvino, Scala Marchiano, Siciliano, Spatafora, Testa, Tha, Tonso, Vanacore, Varda, Venesia, Vercelli, Vigliermo Brusso, Vitale*