



Regione
Lombardia

ASL Pavia

**«La Prevenzione del rischio
da interazioni
farmacologiche: l'esperienza
dell'ASL di Pavia»**

Sala Maugeri, 20 settembre 2013

***Silvia Vecchio
Dip. Governo della Rete Distr. e del
Farmaco
ASL Pavia***

L'INTERAZIONE FARMACOLOGICA

interazione= una risposta farmacologica o clinica alla somministrazione contemporanea di più farmaci **che risulta diversa da quella attesa** sulla base degli effetti noti dei farmaci somministrati singolarmente.

Più semplicemente si verifica un'interazione tra farmaci quando gli effetti di un farmaco vengono modificati dalla presenza di un altro farmaco

- Uno studio ha evidenziato che 263 medici, specialisti in diversi campi, riconoscevano solo il 53 % delle interazioni moderate e gravi tra farmaci, e solo il 54% di quelle potenzialmente fatali.

Glassman P, Simon B, Belperio P, et al: Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. Medical Care. 2002; 40:1161-1171.

Da: «INTERAZIONI TRA FARMACI» *S.Garattini, A.Nobili*

- ❑ Sinborg (1976) e Tinawi (1992): l'incidenza di prescrizioni farmacologiche potenzialmente a rischio di interazioni varia tra il 4 e il 5% tra i pazienti ospedalizzati, anche se la maggior parte di queste in realta o non si manifestano clinicamente o non vengono riconosciute dal medico.
- ❑ Jankel & Fitterman (1993): revisione degli studi che valutavano l'incidenza di ricoveri in ospedale in seguito ad interazioni tra farmaci. Tra gli studi considerati, 9 riportavano le interazioni tra farmaci come causa di ricovero ospedaliero con un range compreso tra lo 0 e il 2.8%.
- ❑ studio del Boston Collaborative Drug Surveillance Program (1972): l'incidenza di reazioni avverse da farmaci su 83.000 esposizioni a farmaci era del 4.3% (ovvero 3.600 reazioni avverse); di queste 234 (6.9%) venivano attribuite ad interazioni tra farmaci.
- ❑ studio, Linnarsson (1993): valutando l'incidenza delle interazioni tra farmaci nel contesto della medicina di base, su un totale di circa 55.000 prescrizioni farmacologiche, aveva identificato 1.074 casi di potenziali interazioni tra farmaci, pari al 2% di tutte le prescrizioni, ad una incidenza del 12% tra tutti i pazienti a rischio (ovvero coloro che assumevano almeno 2 o piu farmaci) e al 22% dei soggetti di 65 o piu anni.
- ❑ studio del 1983, Sloan riportava che, quando un paziente viene esposto contemporaneamente a 8 farmaci, il rischio di andare incontro ad una potenziale interazione è di quasi il 100%.

Da: «INTERAZIONI TRA FARMACI» *S.Garattini, A.Nobili*

Non si è a tutt'oggi definito in maniera univoca un elenco o un database delle interazioni tra farmaci di significato clinico rilevante, validati dalla comunità scientifica, a cui fare riferimento per studiarne la prevalenza e l'incidenza nei diversi contesti.

Quindi i diversi autori fanno riferimento ad elenchi o database spesso differenti tra loro che portano a stime non direttamente confrontabili.

...Nonostante siano ormai trascorsi molti anni dalla pubblicazione di questo studio i problemi evidenziati sono rimasti sostanzialmente senza una risposta definitiva.



Aifa, 31 luglio 2013

Uno studio nazionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco sulla qualità della prescrizione farmacologica nella popolazione geriatrica

La politerapia è risultata comune, con più di 1,3 milioni di individui (11,3%) che ricevono una prescrizione contemporanea di 10 farmaci o più. In particolare, il gruppo di età tra i 75 e gli 84 anni è stato esposto al più alto carico farmacologico, con il 55% dei soggetti trattati con 5-9 farmaci e il 14% con 10 o più farmaci. È interessante notare che la prevalenza della politerapia è stata inferiore nei soggetti di età di 85 anni o più rispetto a quelli tra i 75-84 anni, un dato che potrebbe far pensare ad un approccio più attento al trattamento farmacologico nel soggetto più anziano. In effetti, la coesistenza di una complessità clinica e di una aspettativa di vita limitata, insieme alla mancanza di prove di efficacia derivanti da studi clinici su persone molto anziane, non forniscono ai medici le conoscenze adeguate sui risultati associati ad un trattamento farmacologico aggressivo.

“La tutela della salute del paziente anziano attraverso il ricorso al farmaco - spiega il prof. Sergio Pecorelli, Presidente dell’Agenzia Italiana del Farmaco – richiede particolare attenzione sia da parte del medico prescrittore che deve valutare l’opportuno bilanciamento tra i rischi e i benefici delle terapie, sia da parte della rete familiare e di assistenza che supportano l’anziano nel processo di cura favorendo la corretta assunzione dei medicinali. Non bisogna dimenticare che trattandosi di una popolazione fragile sia da un punto di vista clinico-metabolico che psicologico, non sempre il “meglio è amico del bene” e l’appropriatezza prescrittiva riveste un ruolo determinante anche per evitare l’insorgenza di eventi negativi legati a scelte terapeutiche non mirate al paziente anziano. E questo è tanto più importante se si considera che mancano studi clinici volti a testare l’efficacia e/o la tollerabilità di più farmaci utilizzati contemporaneamente in soggetti anziani affetti da polipatologia. Ciò li espone maggiormente a rischi per la salute derivanti da politerapie, da interazioni tra farmaci o da errori terapeutici. Per questo l’AIFA ha voluto individuare i 13

Altro dato importante riguarda l'uso concomitante di farmaci che possono provocare delle interazioni dannose (aumentando ad esempio il rischio di sanguinamento ed emorragie oppure di aritmie o insufficienza renale) e che, sebbene percentualmente basso (in genere minore dell'1%), coinvolge tuttavia un numero non irrilevante di pazienti (ad esempio, circa 100.000 pazienti anziani hanno ricevuto associazioni di farmaci che possono aumentare il rischio di sanguinamento ed altri 36.000 pazienti sono stati esposti all'uso contemporaneo di due o più farmaci che aumentano l'intervallo QT e, quindi, potenzialmente favoriscono l'insorgere di aritmie cardiache.

Considerazioni simili valgono per gli indicatori relativi ai farmaci che non dovrebbero essere utilizzati nei pazienti anziani: le percentuali sono basse (0,4-0,7% della popolazione) ma i numeri assoluti importanti (47.000-87.000 pazienti).

La presenza di condizioni croniche multiple richiede trattamenti a lungo termine con regimi farmacologici complessi e in Italia ad assumere 10 o più farmaci al giorno sono 1,4 milioni di anziani.



***Le interazioni farmacologiche nei pazienti
pediatrici ed anziani politerapici e
pluripatologici:
dal 2005 ad oggi***

L'età media della popolazione dell'ASL di Pavia risulta superiore a quella della media Regione Lombardia e l'assistenza farmaceutica per le patologie croniche rilevanti del territorio pavese assorbe il 70%

IL PROGETTO

1° parte: ospedale-territorio 2005-2007

2° parte: territorio 2007- oggi

IL PROGETTO

1° parte: ospedale-territorio
2005-2007

2° parte: territorio 2007- oggi

L'interazione farmacologica

- la gestione di una criticità-

Numerosità degli accessi al PS per pazienti ultra 65 in politerapia:

- L'interazione tra farmaci una possibile causa ?

COSA RICERCARE?

- Evidenza delle manifestazioni cliniche di interazione in un campione di popolazione anziana
- Identificazione del livello di rischio delle interazioni farmacologiche nelle politerapie

L'interazione tra farmaci come causa di accessi in Pronto Soccorso

Sono stati ricercati i pazienti:

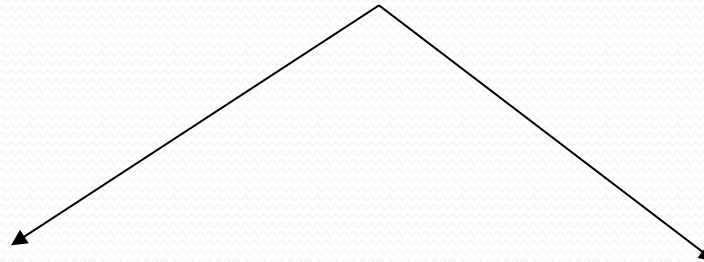
- residenti nel subdistretto di Pavia (12 comuni)
- di età superiore a 65 anni
- con almeno 1 accesso (per qualsiasi causa) al P.S. S. Matteo nel 2005

Risultati:

8.536 gli accessi al P.S.
5.863 il numero dei pazienti

L'ASL ha fornito i dati sulle prescrizioni relative a quei pazienti nei 3 mesi precedenti l'ingresso al PS

Incrocio con i dati ASL



84% dei pazienti almeno una prescrizione con 60.393 confezioni di farmaci prescritte

Un totale 8.536 accessi corrispondente a 6.289 pazienti con almeno 2 farmaci diversi

sono state identificati in **3.390** pazienti **483** diversi tipi di interazione potenziale:

- 3 sono associazioni **controindicate** e coinvolgono 3 casi;
- 149 sono interazioni di grado **maggiore** coinvolgono 1208 casi;
- 289 di entità entità **moderata**, coinvolgono 2958 casi;
- 42 di grado **minore**, coinvolgono 758 casi.

Le 3 interazioni **CONTROINDICATE** sono state riscontrate in 3 pazienti differenti e sono:

Farmaci	Interaz. in letteratura	Diagnosi P.S.
Itraconazolo+ simvastatina	Rischio rabdiomiolisi	Dolore precordiale
Tioridazina+ claritromicina	Allungamento QT	Polmonite
Itraconazolo+ alfuzosina	Allungamento QT	Ulcera peptica

Le interazioni **MAGGIORI** coinvolgono invece un gran numero di pazienti e sono quindi potenzialmente più pericolose nella popolazione generale

Farmaci	Danno	Num. Pazienti
Diuretici risp.di potassio + ACE-inibitori	Iperpotassemia	332
Fluorchinoloni + antidiabetici	Iperglicemia o ipoglicemia	107
Amiodarone+ B-bloccanti	Ipertensione, bradicardia o arresto cardiaco	82
Amiodarone + Ca-antagonisti	Bradicardia o arresto sinusale	69

Analisi dell'interazione più frequente

*Tra i 332 casi di pazienti a rischio, l'iperpotassemia risulta essere la 7° diagnosi principale per frequenza ed è presente in 7 casi; esplorando anche le diagnosi secondarie dei pazienti si trovano altre 2 diagnosi di iperpotassiemia per un totale di **9 casi***

I 9 pazienti con iperpotassiemia dopo le valutazioni e le terapie di PSA sono stati ricoverati in 8 casi e dimessi in 1 caso

Analisi dell'interazione più frequente

L'esito del ricovero in un caso è stato il decesso ed in 2 casi il trasferimento in riabilitazione

Di questi 9 pazienti con iperpotassiemia, 8 assumevano come diuretico risparmiatore di potassio lo spironolattone (spesso in associazione con furosemide), uno assumeva l'associazione amiloride-idroclorotiazide (il paziente 2750, l'unico deceduto); nessuno di questi 9 pazienti assumeva canrenone o canrenone come diuretico risparmiatore di potassio.

...ALL'INFORMAZIONE AGLI MMG

Prevenzione delle interazioni farmacologiche

L'elevata numerosità dei casi di potenziale interazione rilevati, ha spinto ad utilizzare come criterio di analisi la verifica su tutta la popolazione dell'ASL di Pavia circa i rischi di interazione tra farmaci in pazienti in politerapia, indipendentemente dagli accessi in Pronto Soccorso

IL PROGETTO

1° parte: ospedale-territorio 2005-2007

2° parte: territorio 2007- oggi

L'esperienza condivisa ospedale-territorio

*Identificare il rischio di interazioni tra farmaci e
sviluppare un'informazione preventiva per la medicina
del territorio e specialistica
per il buon uso del farmaco:*

2° Parte

Governo clinico: buon uso del farmaco

L'interazione farmacologica nell'ASL di Pavia:



Regione
Lombardia

ASL Pavia

Obiettivi

- Identificare i pz. a rischio di interazione
- Identificare la frequenza prescrittiva del rischio di interazione
- Identificare il livello di rischio delle interazioni più diffuse
- Informare gli MMG del pericolo evidenziato per singolo assistito al fine di considerare l'errore per una rivalutazione della terapia.

Strumenti

BDA, DWH, Nov@farma, Micromedex

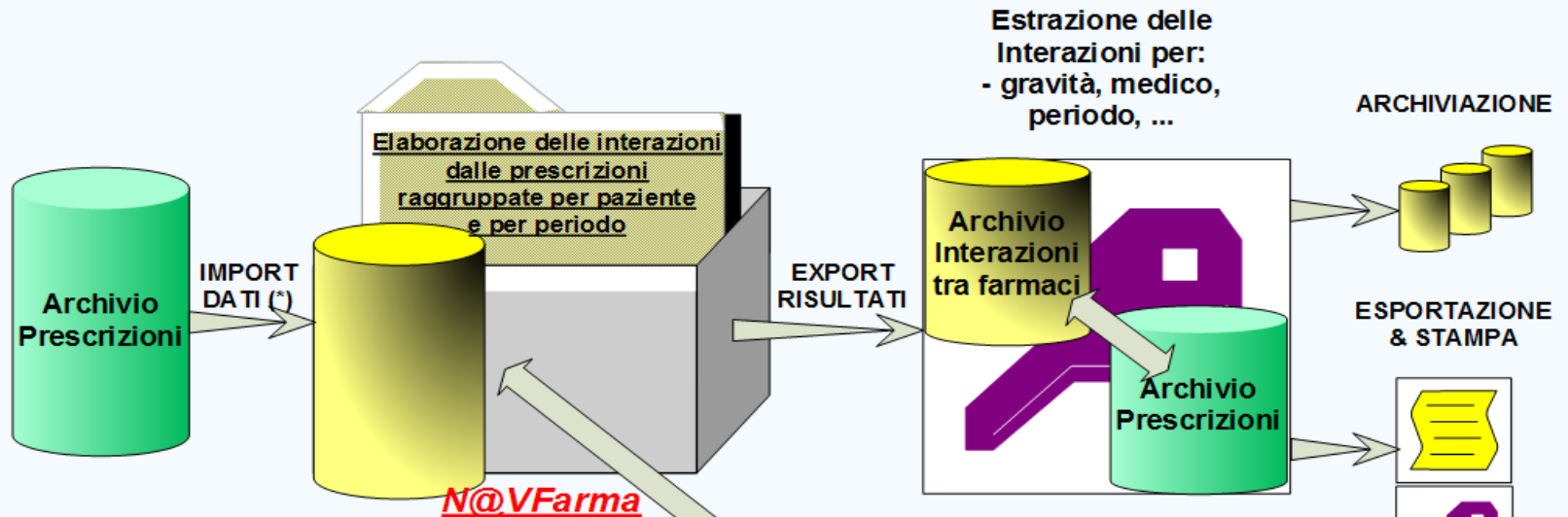
La prevenzione del rischio da interazioni farmacologiche nelle politerapie su tutta la popolazione

Criteria di inclusione 2012

- Pazienti fragili → età ≥ 65 anni; ≤ 16 anni
- Politerapia → N. farmaci assunti:
 - ≥ 6 pz. anziani; ≥ 2 pz. pediatrici
- Cronicità → > 5 conf.;
- Contemporaneità → 30gg prima e dopo l'assunzione del 1° farmaco
- Residenza → Pavia e provincia

Canali distributivi del farmaco: convenzionata, File F, DC

- **339.716** pazienti territorio pavese che assumono farmaci
 - **5.147.893** prescrizioni elaborate
 - 1.490.359 totali potenziali interazioni rilevate
- Sono state selezionate unicamente le interazioni di grado **controindicato e maggiore: 348.193**
 - 454 report inviati: **412 MMg, 42 PLs**



(*) NOME DEI CAMPI DA UTILIZZARE IN INGRESSO A N@VFarma

DATAPRE – Data prescrizione	Necessari: Individuano il farmaco consegnato al paziente
CODASS – Codice Assistito	
MIN SAN 10 – Codice Specialità	
SPECIALITA – Descriz. Specialità	
ATC – Codifica Principio Attivo	Deve essere presente almeno uno dei quattro valori per poter elaborare il farmaco
PAITA – Descriz. Principio Attivo	
CODMED – Codice Medico	Facoltativi ma utili
CODRIC – Codice Ricetta	



DRUG-REAX®

Elaborazione “report medico”

Per l'elaborazioni delle interazioni e per la preparazione delle schede medico è stata utilizzata la banca dati Micromedex.

Micromedex[®] per ogni copia di farmaci fornisce il tipo di interazione attesa, la gravità di tale interazione (controindicata, maggiore, moderata e minore), una valutazione di quanto questa interazione sia ben documentata in letteratura (eccellente, buona, discreta, scarsa documentazione), e il tempo in cui può essere attesa tale interazione (immediata o ritardata); inoltre dal programma Micromedex[®] è possibile ottenere informazioni su come comportarsi per evitare o per trattare tale interazione e le informazioni bibliografiche rilevanti.

Report medico



112 - dott. XXXXXXXX

Pavia 2010 - Report IF assistiti per medico

Assiti: tutti

Periodo : 01.01.2010 - 31.12.2010. Interaz. su 30 gg: Contr., Magg.

104771 - Bianchi Mario

Farmaci sconsigliati secondo i criteri di Beers :

KETOPROFENE

Incrementa il rischio di sanguinamento GI ed ulcera peptica

Farmaci coinvolti (4 ripetizioni):

ACIDO ACETIL SALICILICO/MAGNESIO IDROSSIDO/ALGELD KETOPROFENE

Gravità:
Maggiore

Insorgenza:
Non specificato

Documentazione:
Discreta

Descrizione:

La contemporanea assunzione di ASPIRINA e KETOPROFENE può portare ad un aumento del rischio di seri effetti avversi gastrointestinali (ulcera, sanguinamento, perforazione della mucosa)

Meccanismo:

irritazione gastrointestinale aggiuntiva

Consiglio clinico:

La contemporanea assunzione di aspirina e ketoprofene ha evidenziato una diminuzione delle concentrazioni della proteina trasportatrice del ketoprofene e ad un aumento dell'eliminazione di ketoprofene. Mentre il significato clinico di tale interazione è sconosciuto la contemporanea assunzione di aspirina e ketoprofene può portare ad un aumentato rischio di gravi effetti indesiderati a livello gastrointestinale quali ulcere, sanguinamenti e perforazioni, pertanto si raccomanda di non operare tale associazione.

Farmaci coinvolti (3 ripetizioni):

AZATIOPRINA ENALAPRIL MALEATO

Gravità:
Maggiore

Insorgenza:
Ritardato

Documentazione:
Buona

Descrizione:

La contemporanea assunzione di AZATIOPRINA e ENALAPRIL può portare a mielosoppressione.

Meccanismo:

sconosciuto

Consiglio clinico:

Si consiglia di evitare l'associazione delle due molecole. Se questi due farmaci vengono somministrati contemporaneamente, si indica di monitorare i pazienti per un' eventuale mielosoppressione (anemia, leucopenia).

Farmaci coinvolti (1 ripetizione):

(A) ENALAPRIL MALEATO (A) POTASSIO CLORURO

Gravità:
Maggiore

Insorgenza:
Ritardato

Documentazione:
Buona

Descrizione:

La contemporanea assunzione di ENALAPRIL e POTASSIO può portare ad iperkaliemia.

Meccanismo:

abbassamento dei livelli di aldosterone

Consiglio clinico:

Nonostante tali aumenti siano di solito transitori, è opportuno monitorare le concentrazioni plasmatiche di potassio per aumenti persistenti in pazienti che ricevono questa terapia di associazione, soprattutto quei pazienti affetti da disfunzioni renali o soggetti anziani. I pazienti in terapia con ACE-inibitori dovrebbero essere informati del potenziale pericolo derivante da un eccesso di potassio nella dieta, inclusi prodotti sostitutivi del sale che contengono potassio e integratori dietetici.

107394 - Rossi Marco

Farmaci sconsigliati secondo i criteri di Beers :

DICLOFENAC

Incrementa il rischio di sanguinamento GI ed ulcera peptica

Per i pazienti “**pediatrici**”

di grado Controindicato:

- FLUCONAZOLO + ONDASETRON: può provocare un aumento dell'intervallo QT

di grado Maggiore:

- CLARITROMICINA + FLUTICASONE: può determinare un aumento della concentrazione plasmatica di fluticasone
- AZITROMICINA + CLARITROMICINA: può comportare un aumento dell'intervallo QT
- CLARITROMICINA + SALMETEROLO: può determinare un aumento della concentrazione plasmatica di SALMETEROLO

Per i pazienti “fragili” (età ≥ 65)

di grado Controindicato:

- KETOROLAC + FANS: può aumentare gli effetti avversi gastrointestinali (ulcera peptica, sanguinamento e/o perforazione gastrointestinale)
- CLARITROMICINA + SIMVASTATINA: può provocare una maggior esposizione alla simvastatina ed un aumentato rischio di miopatia o rabdomiolisi
- FLUCONAZOLO + SALMETEROLO: può comportare un aumento dell'intervallo QT

di grado Maggiore:

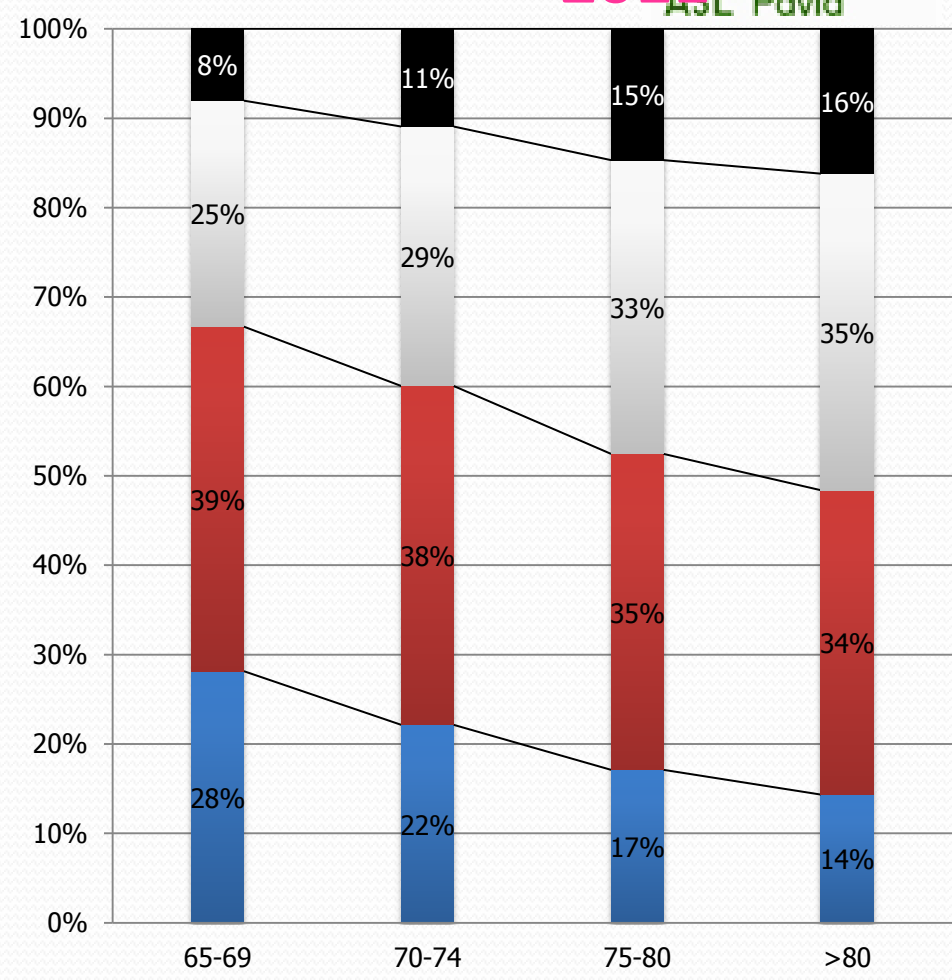
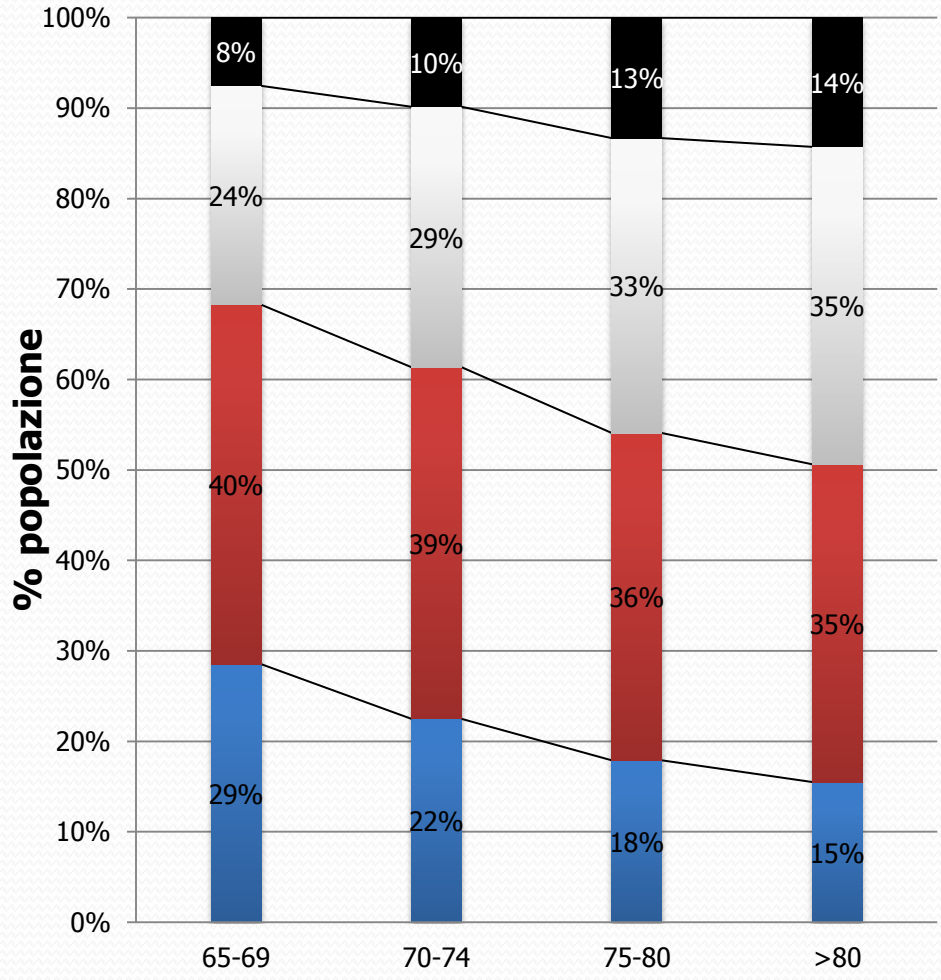
- DIURETICI RISPARMIATORI DI POTASSIO + ACE-INIBITORI: può causare iperkaliemia
- AMLODIPINA + SIMVASTATINA: può provocare una maggior esposizione alla simvastatina ed un aumentato rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi
- ACE-INIBITORI + BLOCCANTI RECETTORE ANGIOTENSINA II: può aumentare il rischio che si verifichino eventi avversi (es.: ipotensione, sincope, iperkaliemia, modifiche della funzionalità renale, insufficienza renale acuta)

Politerapie per età



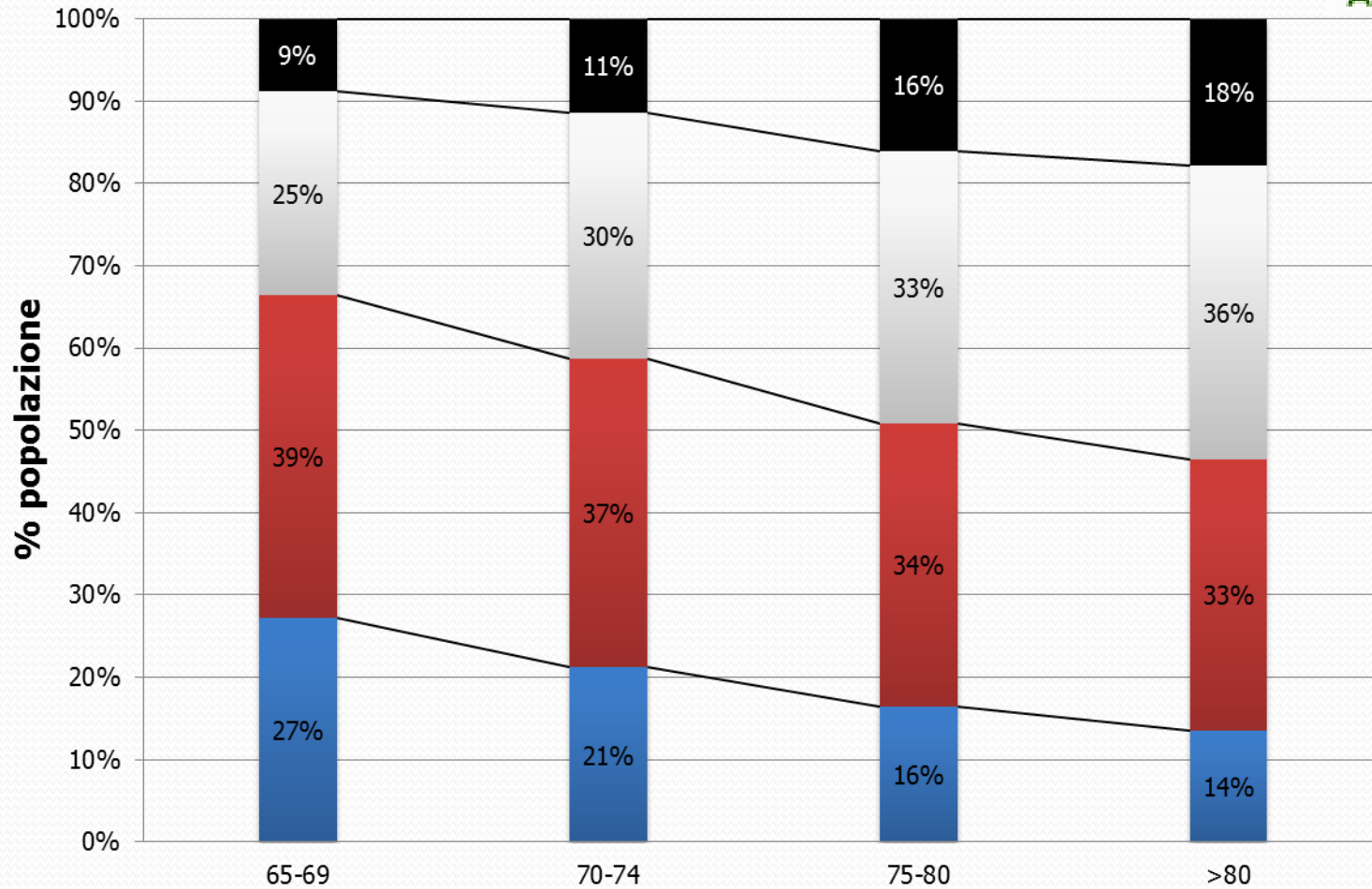
2010

2011



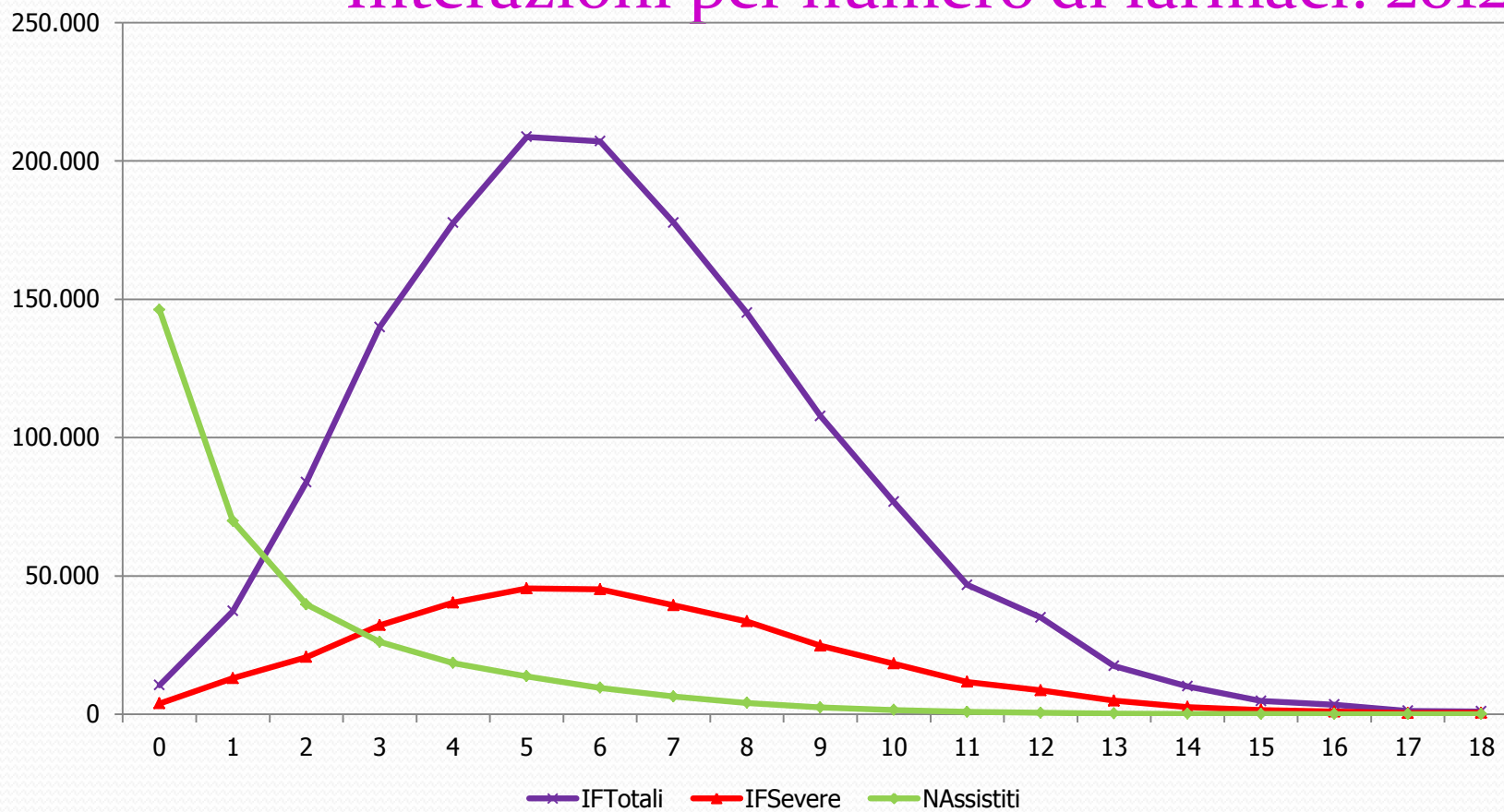
> 6 farmaci
 4-6 farmaci
 2-3 farmaci
 1 farmaco

Politerapie per età



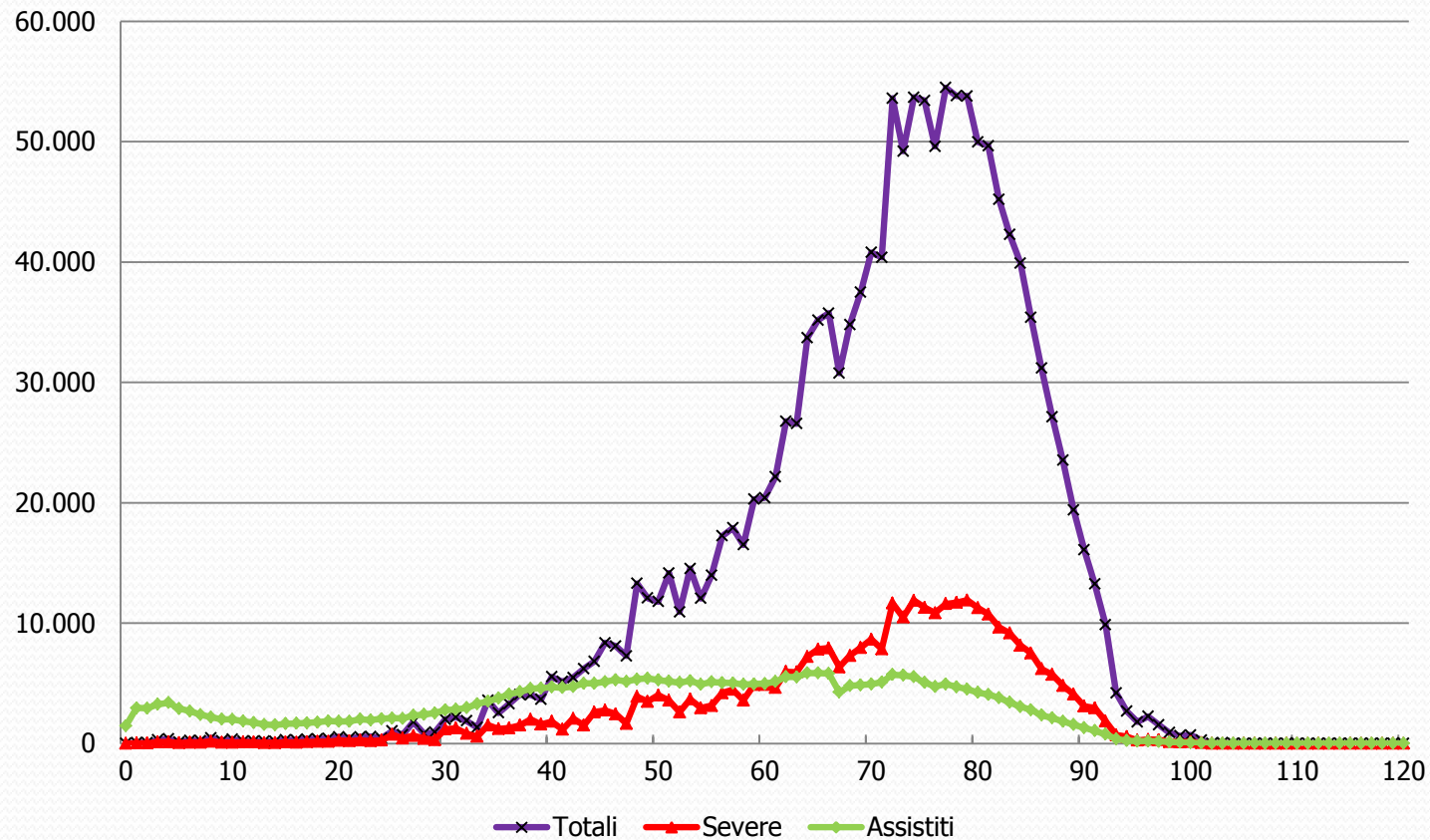
> 6 farmaci
 4-6 farmaci
 2-3 farmaci
 1 farmaco

Interazioni per numero di farmaci: 2012



Interazioni per età: 2012

IF / età



Risultati attesi

La modifica e/o sospensione di terapie in corso
tramite la divulgazione dell'informazione

La prevenzione delle interazioni farmacologiche nelle
politerapie tramite la conoscenza del **rischio**
rilevato

Risultati ottenuti

83,5% dei pazienti
a rischio di interazioni **controindicate**
ha variato/sospeso la terapia

42,7% dei pazienti a rischio
di interazioni di **grado maggiore**
ha variato/sospeso la terapia

% di rischio della popolazione pavese

	Num. assistiti	% pz. A rischio
IF minori	2.076	0,6%
IF moderate	55.145	15,0%
IF maggiori	38.159	10,4%
IF controind.	2.022	0,6%
Totale	97.402	26,5%

Risultati in termini economici

POPOLAZIONE SEGNALATA	
Increment. farmaci Agosto	4.997
Incremento mensile primo periodo	714
Incremento mensile secondo periodo - calcolato destagionalizzando il primo	618
Incremento farmaci a Dicembre calcolato (senza segnalazione)	7.469
Incremento farmaci a Dicembre rilevato (con segnalazione)	5.865
Variazione sui mesi successivi introdotta da segnalazione	-1.604
Risparmio su sei mesi considerando 5 euro mese x cronicità	-144.393,95

...mi, direttore scientifico dell'IRCCS San Raffaele Pisana, sono il frutto di un lungo lavoro svolto dal Working Group AIFA di Geriatria per dotare anche il nostro Paese di uno strumento per la valutazione della qualità della prescrizione basato non più sull'esperienza di Stati Uniti o Inghilterra, ma sui farmaci effettivamente utilizzati dai nostri medici. I risultati hanno dimostrato come comportamenti inappropriati siano molto frequenti, particolarmente per la sottoprescrizione di farmaci per terapie di lunga durata, ma anche per il rischio causato da combinazioni inadeguate di molecole. Nella situazione attuale, sempre più caratterizzata da quadri di complessità clinica in cui i pazienti sono contemporaneamente affetti da più malattie croniche, una prescrizione indiscriminata non è la soluzione e diventa quindi prioritario fornire il medico di strumenti che lo aiutino ad utilizzare i farmaci nel modo più adeguato".

dell'organismo di 'smaltire' i farmaci non è ottimale. Credo che mettere in pratica delle strategie per ridurre il numero di anziani in politerapia e migliorare l'uso dei farmaci possa rappresentare un intervento importante oltre che per eliminare l'incidenza di rischi prevenibili e migliorare la qualità di vita dell'anziano anche per ridurre i costi della spesa farmaceutica. Ciò deve rappresentare una priorità per la ricerca farmacologica per il futuro”.

dott. Onder del Centro di Medicina dell'Invecchiamento dell'Università
Cattolica

***Le interazioni farmacologiche :
prossimamente tra le patologie a
piu' alto assorbimento di risorse ?***



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

silvia_vecchio@asl.pavia.it

