



Convegno

**LE DIVERSE FACCE
DELL'APPROPRIATEZZA
PRESCRITTIVA**

14 luglio 2016

Il rischio di interazioni farmacologiche nei pazienti fragili in politerapia

Elisabetta Poluzzi

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC)

Università di Bologna



L'aumento epidemiologico della popolazione anziana



2060

30%  ≥ 65 anni

12,4%  ≥ 80 anni



Spesa sanitaria



Complessità delle cure



Numero di medici e operatori sanitari che questi soggetti incontreranno



La fragilità del paziente anziano

- Modifiche farmacocinetiche e farmacodinamiche.
- Presenza di fattori di rischio plurimi.
- Condizioni geriatriche.
- Coesistenza di più patologie.
- Aspettativa di vita limitata.

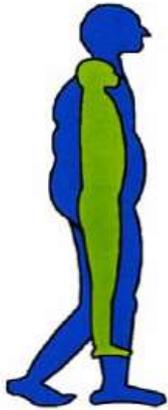


Le difficoltà nella scelta delle terapie

- Le linee guida e i trial clinici si concentrano sulle singole patologie
- Spesso l'attenzione del medico è rivolta alla patologia in acuto
- Una scorretta politerapia determina un aumento di ospedalizzazioni, reazioni avverse e interazioni tra farmaci



Modifiche cinetiche



increase in
body fat

↑ 35 %



decrease in
plasma volume

↓ 8 %



decrease in
total body water

↓ 17 %



decrease in
extracellular
body fluid

↓ 40 %

■ 20 years

■ 65 – 80 years



Modifiche dinamiche: Possibili scenari

Modifica dei livelli della risposta ai farmaci sin dalla baseline. Si raggiunge la soglia del danno da farmaci a più basse concentrazioni. Si mantiene la proporzione tra variazione dell'effetto e variazione della concentrazione.

Modifiche della sensibilità farmacodinamica. Si raggiunge la soglia del danno da farmaci a concentrazioni più basse, anche se la risposta alla baseline è simile tra anziani e giovani.

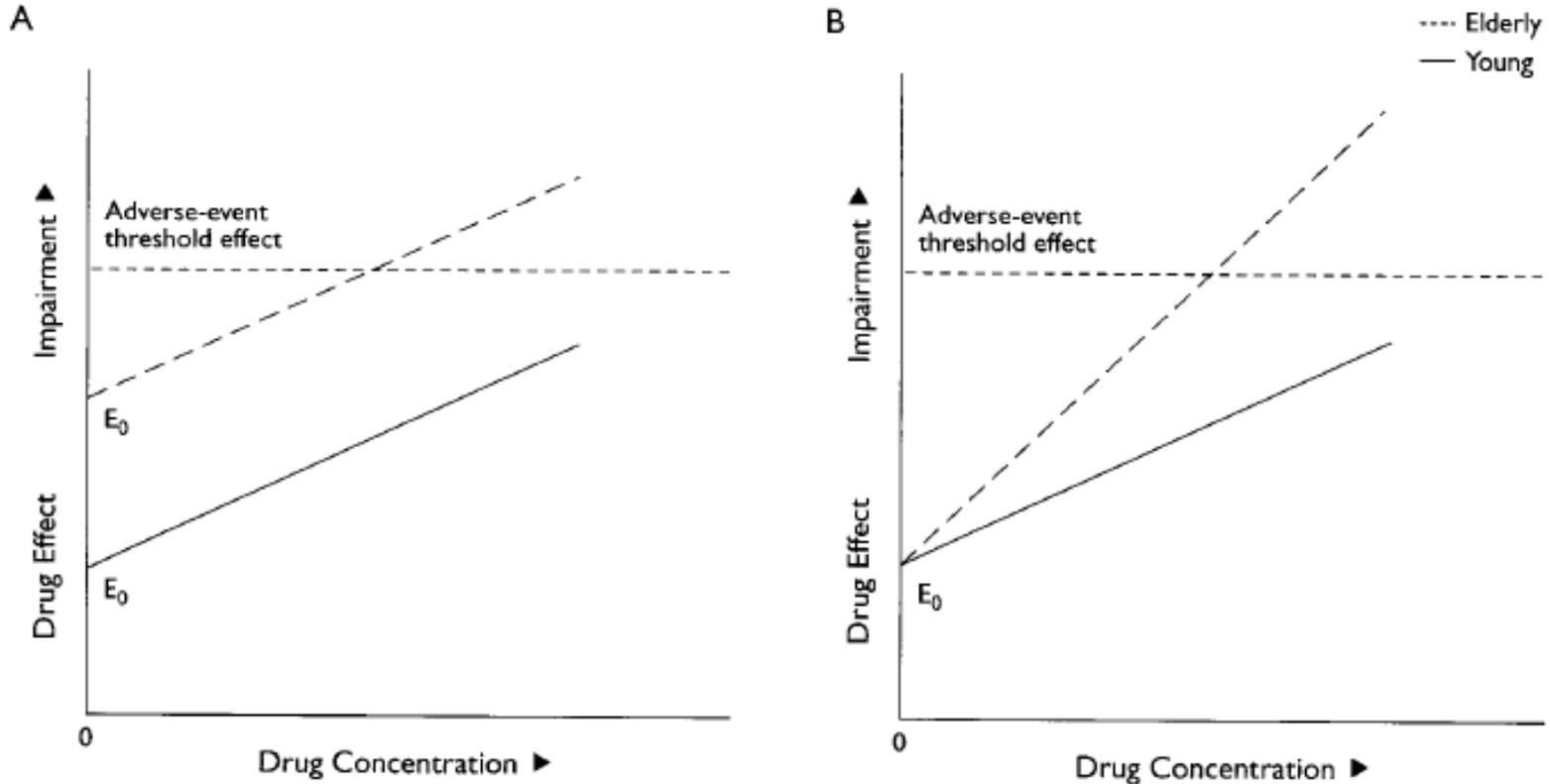


Figure. (A) Baseline and (B) sensitivity differences between young and elderly adults. E_0 = baseline effect before drug administration when drug concentrations are zero.

A disposizione della pratica clinica ...

gli elenchi di uso inappropriato di farmaci



B	Criteri di Beers
SS	Criteri STOPP
ML	Criteri di McLeod
LA	Criteri di Laroche
NO	Criteri Norgep
WW	Criteri di Winit-Watjana

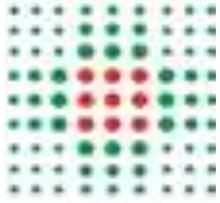
gli elenchi e gli strumenti per identificare le potenziali interazioni

Drugs.com

MICROMEDEX

medscape





**fondi Farmacovigilanza
AIFA – Emilia Romagna**

IL PROGETTO

**«Interazioni clinicamente rilevanti nel paziente
anziano pluritrattato a livello territoriale »**

(concluso nel 2014)



Hanno partecipato le ASL di:

Piacenza,

Parma,

Reggio,

Modena,

Bologna,

Ferrara,

Forlì



OBIETTIVI

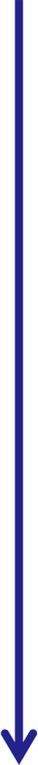


1. Conoscere la percentuale di popolazione anziana trattata con 5 o più farmaci nelle Aziende partecipanti.
2. Individuare un elenco di interazioni clinicamente rilevanti nel paziente anziano pluritrattato.
3. Stimare la prevalenza di potenziali interazioni clinicamente rilevanti.
4. Valutare l'impatto di incontri informativi rivolti a medici di medicina generale sul miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva.



TIMELINE



- 
- a. Creare l'elenco di interazioni;
 - b. Raccogliere e analizzare i dati di prescrizione pre-intervento;
 - c. Organizzare e svolgere gli interventi;
 - d. Analizzare i dati post-intervento.



L'elenco delle interazioni clinicamente rilevanti

- ❑ Ricerca su PubMed di elenchi di interazioni di interesse clinico
- ❑ Consultazione degli elenchi di interazioni già in uso presso le AUSL partecipanti
- ❑ Consultazione schede tecniche dei farmaci
- ❑ Consultazione software MICROMEDEX

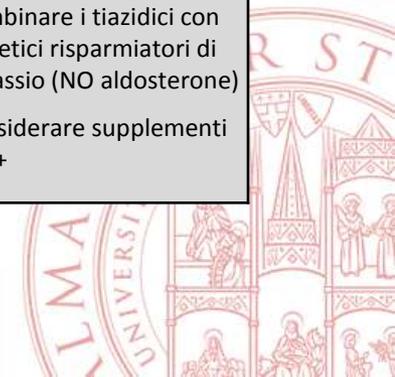


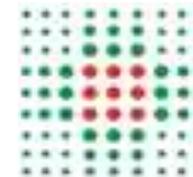
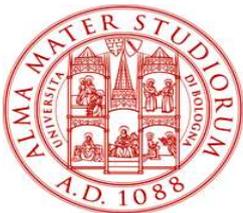
- ❑ Esclusi i farmaci non in commercio in Italia o non rimborsati dal SSN (es. Bzd, Probenecid etc.)
- ❑ Escluse le interazioni per le quali non vi è un' alternativa terapeutica misurabile mediante le prescrizioni (Warfarin-Levotiroxina, Digossina-Amiodarone)
- ❑ Approfondimenti sulle specifiche interazioni con lettura di ricerche e case report



LA LISTA (uno stralcio)

N	Farmaco in oggetto	Farmaco interagente/classe di farmaci	Meccanismo interazione	Effetto clinico	Management/Alternativa
1	disopiramide	Macrolidi	I macrolidi inibiscono l'enzima CYP3A4 epatico aumentando i livelli sierici di disopiramide con cardiotoxicità. sinergismo farmacodinamico	Aumento intervallo QT, torsioni di punta, arresto cardiaco, tachicardia ventricolare.	Preferire altri antibiotici con spettro d'azione e indicazione appropriata
2	Antiarritmici classe Ia	SSRI venlafaxina Triciclici	Sinergismo farmacodinamico	Aumento intervallo QT, torsioni di punta, arresto cardiaco.	Limitare l'impiego di antidepressivi alle loro indicazioni maggiori
3	digossina	Macrolidi	I macrolidi causano l'eliminazione a livello intestinale di Eubacterium Lentum che riduce la quota di digossina attiva assorbita. Inoltre, i macrolidi inibiscono la glicoproteina p per il trasporto della digossina.	Tossicità da digossina: nausea, vomito, aritmia cardiaca, visione alterata, stato mentale.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Preferire altri antibiotici con spettro d'azione e indicazione appropriata 2. Monitorare concentrazione plasmatica digossina
4	digossina	Diuretici tiazidici	I tiazidici possono indurre ipokaliemia, che predispone alla tossicità da digitale	Tossicità da digossina: nausea, vomito, aritmia cardiaca, visione alterata, stato mentale.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Riconsiderare l'uso dei tiazidici 2. Combinare i tiazidici con diuretici risparmiatori di potassio (NO aldosterone) 3. Considerare supplementi di K+





....come leggere la lista

Farmaco in oggetto	Farmaco Interagente	Meccanismo d'interazione	Effetto clinico	Management/alternativa
Calcio antagonisti	Macrolidi	Inibizione CYP3A4 (soprattutto tra nifedipina e claritromicina) con aumento concentrazioni calcio-antagonista	Aumentato rischio ipotensione e/o bradicardia	<ol style="list-style-type: none">1. Considerare un'alternativa ai macrolidi in base allo spettro d'azione e all'indicazione2. Preferire azitromicina e monitorare PA3. Aggiustamento della dose del calcio-antagonista

- ✓ Uno dei due farmaci è sempre cronico
- ✓ È stato individuato in letteratura il meccanismo d'interazione
- ✓ È riportato l'effetto clinico noto
- ✓ È stata proposta un'alternativa terapeutica, ovviamente ogni caso va valutato dal clinico in base all'anamnesi del paziente



Metodi e criteri di selezione della coorte



COORTE

età ≥ 65 anni

politrattati in trattamento cronico con 5 o più farmaci →
copertura di trattamento $> 50\%$ (90 gg/180 gg)

FONTE

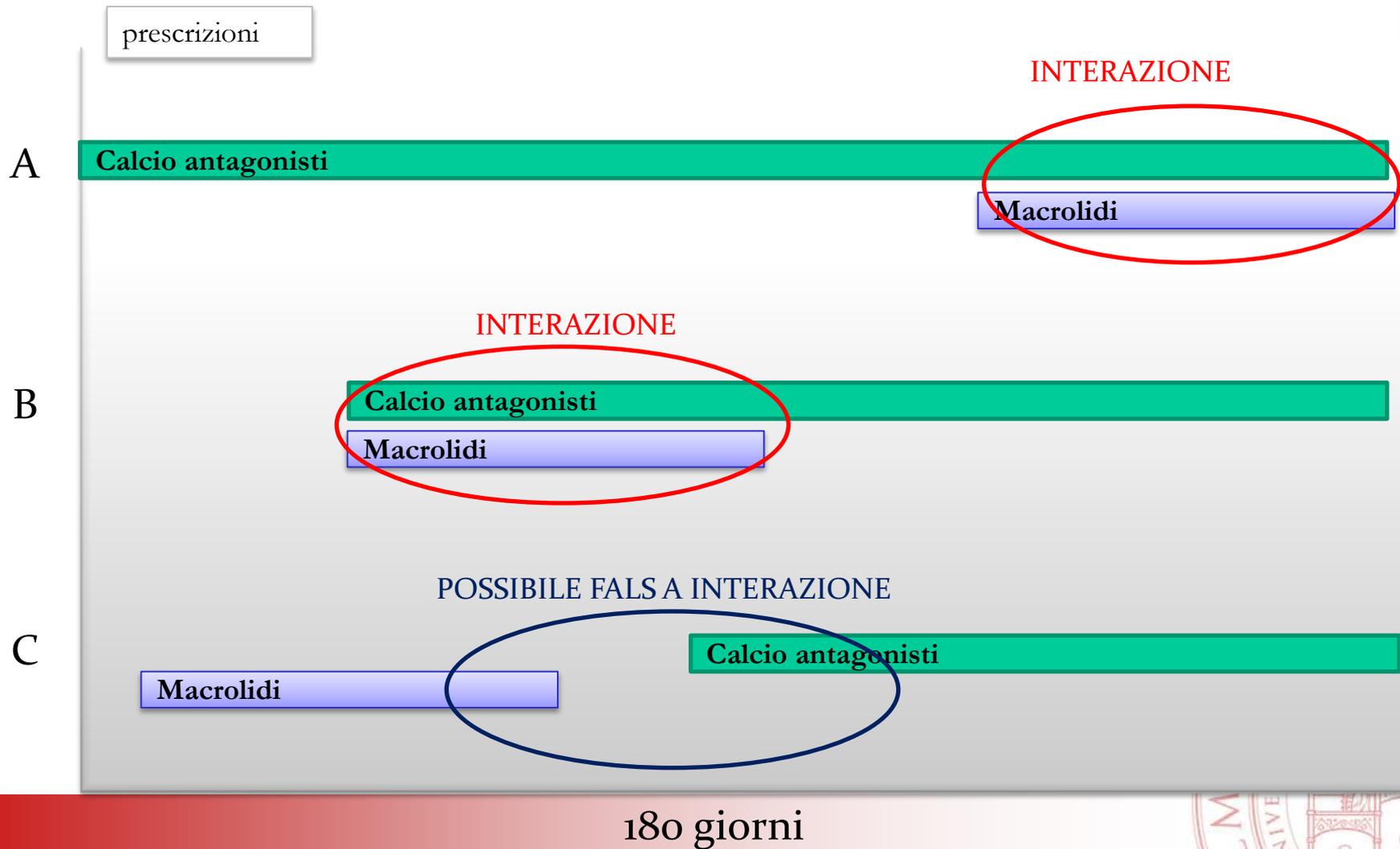
Record-linkage banche dati di prescrizione locali
(Convenzionata, Distribuzione Per Conto, Distribuzione
Diretta)

DATI

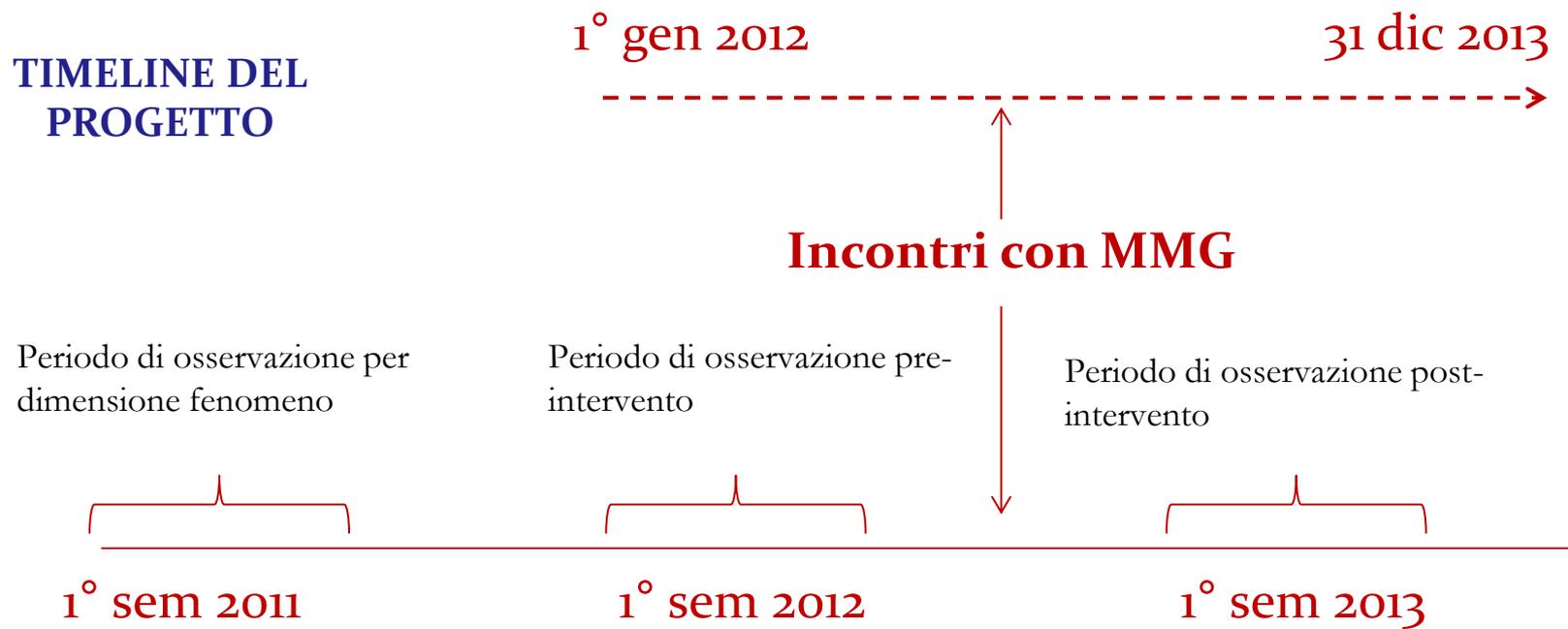
Raccolta di tutte le prescrizioni (Croniche e
Acute) nel semestre di analisi



Esempio di 3 situazioni di interazioni rilevate



TIMELINE DEL PROGETTO



PERIODO DI OSSERVAZIONE



RISULTATI

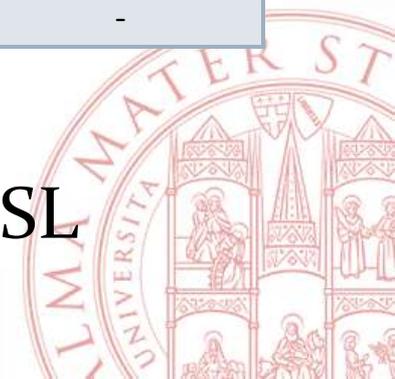


Coorte Selezionata

Pazienti ≥ 65 anni pluritrattati e loro percentuale sul totale dei residenti ≥ 65 anni

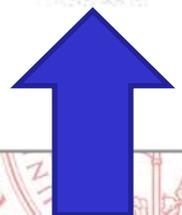
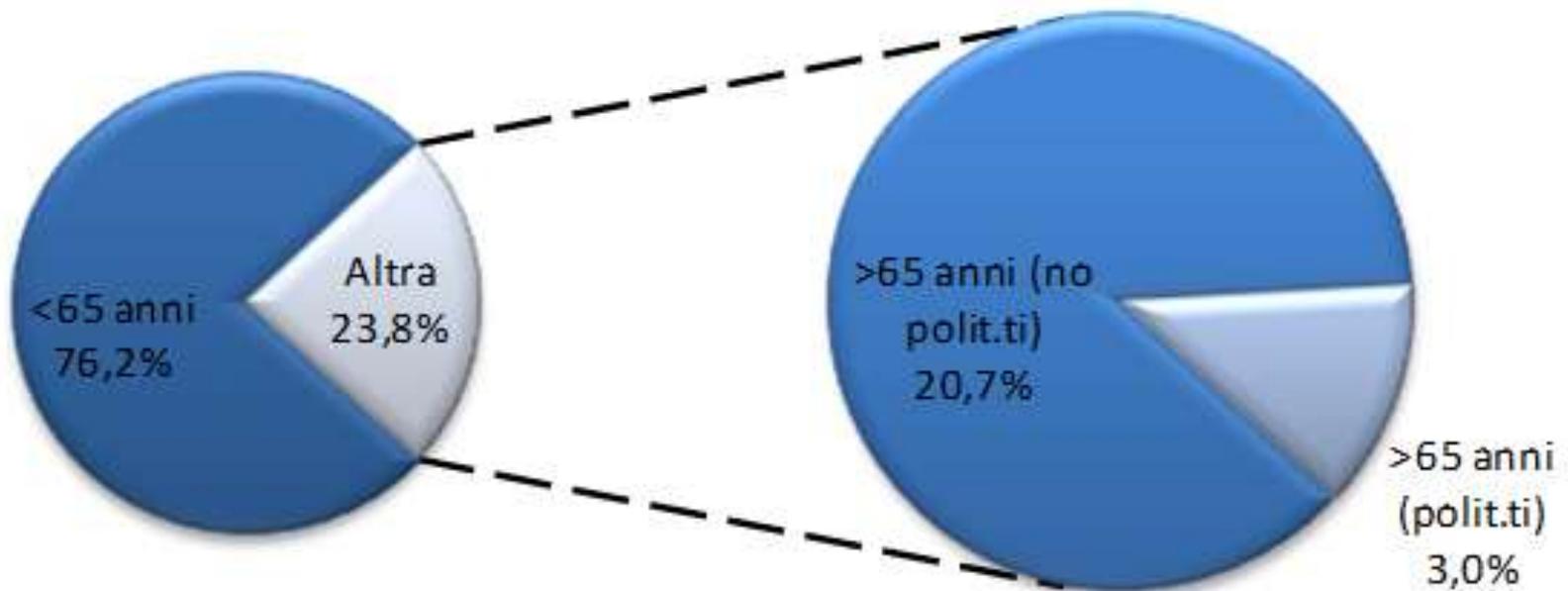
AUSL	2011		2012		2013		Media	Diff AUSL - Reg
	N	%	N	%	N	%	%	%
Piacenza	8800	12,77	9254	13,26	9768	13,89	13,31	-2,53
Parma	13196	13,42	13524	13,55	16908	16,78	14,58	-1,26
Reggio Emilia	16536	14,79	17809	15,60	10828	15,73	15,38	-0,46
Modena	23586	16,27	25688	17,37	26306	17,51	17,05	+1,21
Ferrara	13301	15,21	13296	15,29	15405	17,43	15,98	+0,14
Bologna	33652	16,62	34353	16,67	36245	17,35	16,88	+1,04
Forli'	6426	14,52	6099	13,67	1763	15,85	14,68	-1,16
REGIONE	102223	15,23	106727	15,60	114678	16,68	15,84	-

E' stato selezionato circa il 3% della popolazione di ciascuna AUSL



Esempio di stratificazione della popolazione

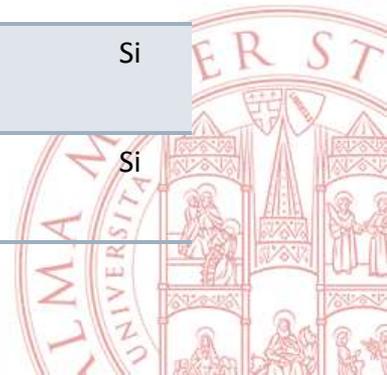
Piacenza



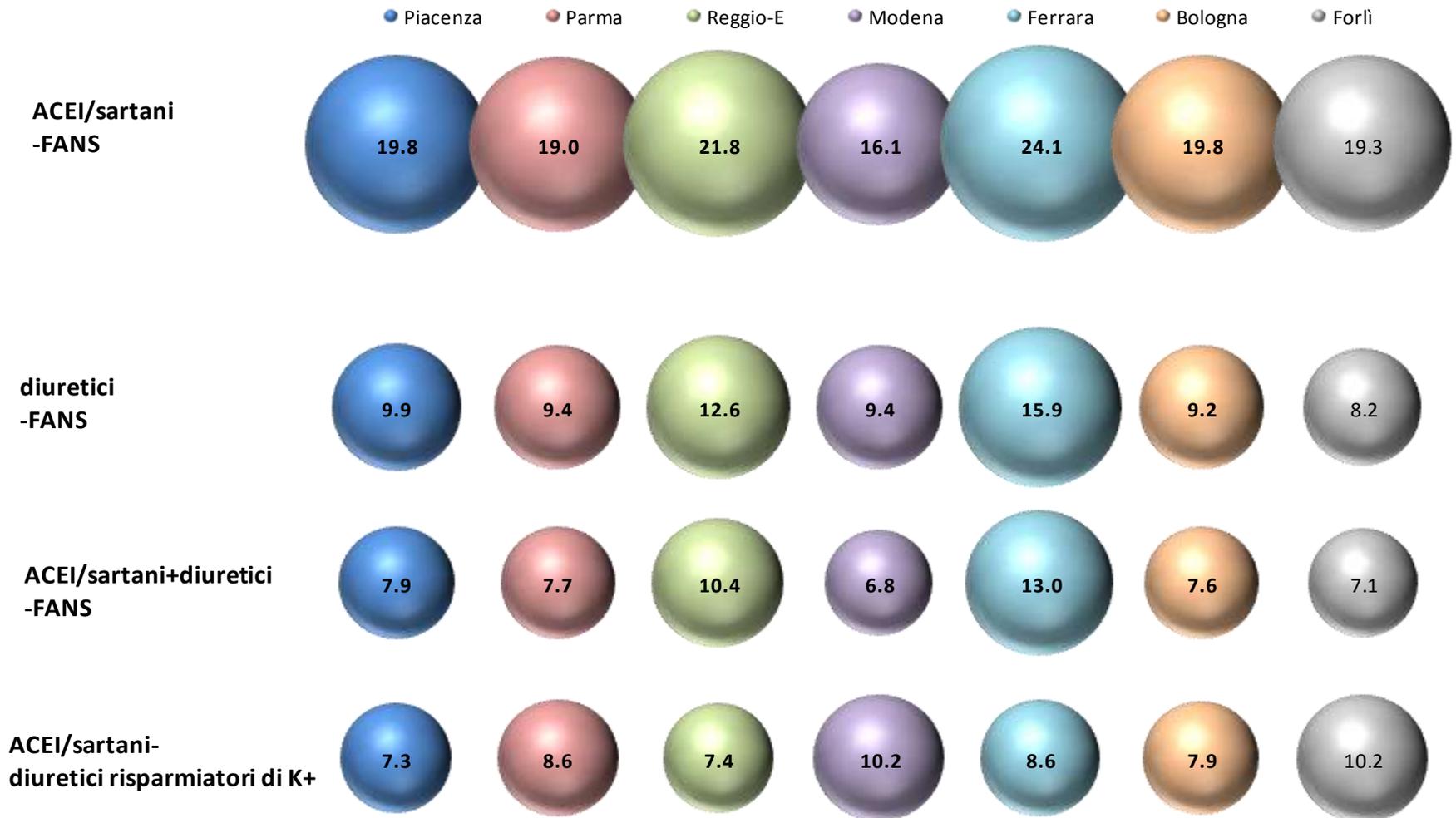
Iniziative di INFORMAZIONE ai MMG (luglio –dicembre 2012)

1. Condivisione della lista,
2. Presentazione dei dati pre-intevento
3. Report personalizzati

	BO	FE	RE	MO	FO	PC	PR
Quanti interventi sono stati effettuati?	41	9	12	20	4	14	14
Quanti MMG sono stati coinvolti? circa..	600	450	450	520	140	210	290
Come erano organizzati gli incontri?	NCP	NCP e Distretto	NCP	NCP e distretto	NCP e coordinatori di nucleo	NCP e responsabili di distretto	NCP e distretto
L'intervento è stato effettuato anche da un medico?	No	No	Si	No	Si	SI	No
Alcuni interventi sono stati effettuati dopo il 31/12/2012?	Si	No	No	No	Si	Si	Si
Sono stati inviati report individuali ai singoli medici?	Si	Si	Si	Si	Si	SI	Si



Esempio di presentazione dei risultati pre-intervento



PC	PR	RE	MO	FE	BO	FO
8800	13196	16563	23586	13301	33652	6426

INTERAZIONI FARMACOCINETICHE:

Inibizione CYP3A4

1- disopiramide: potenzialità di aumento intervallo QT, tachicardia ventricolare, torsioni di punta, arresto cardiaco (non graficata per bassa numerosità)

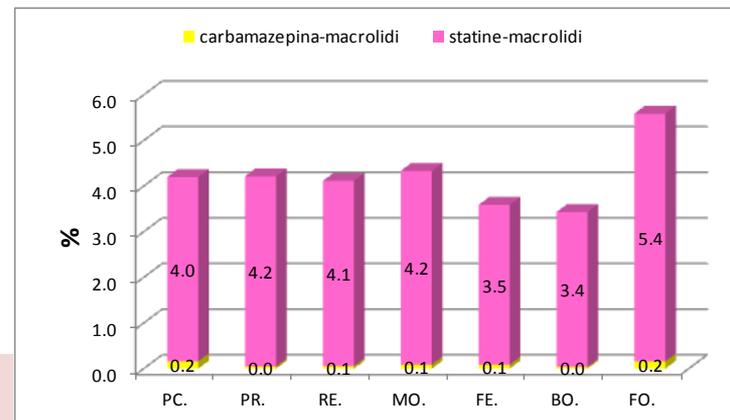
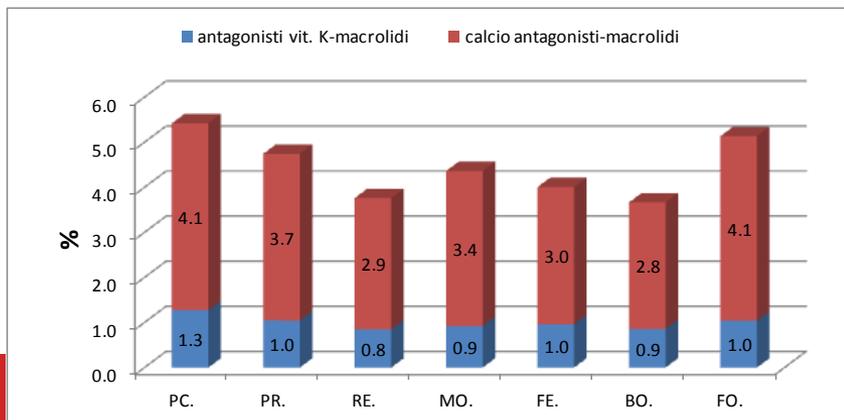
7- **calcio-antagonisti**: aumentato rischio di ipotensione e/o bradicardia

18- **antagonisti vit. k**: aumentato rischio di sanguinamento

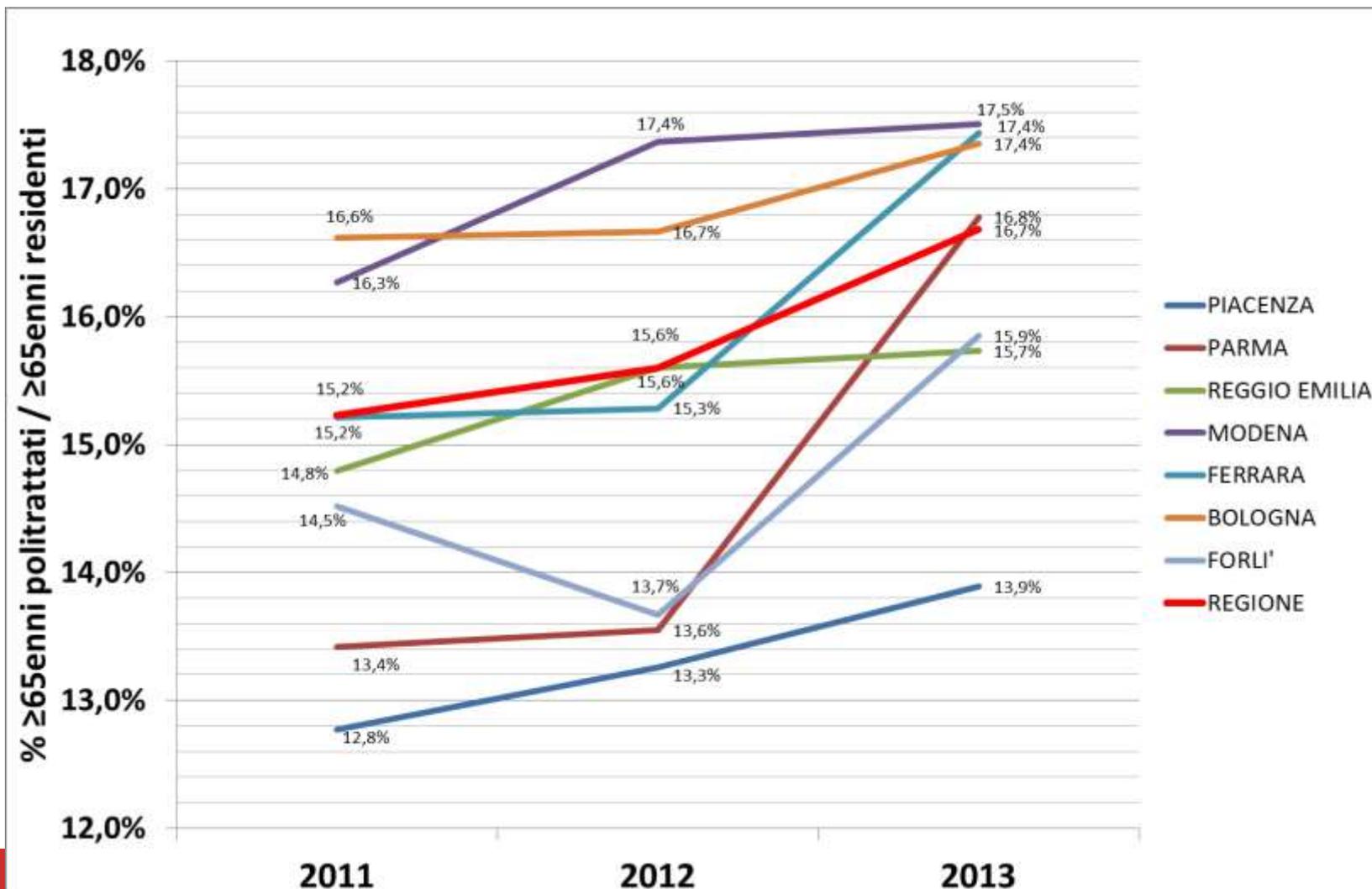
29- **carbamazepina**: atassia, nistagmo, diplopia, mal di testa, vomito, sonnolenza, anomalie del ritmo cardiaco, apnea, coma

49- **statine**: miopatia e rabdomiolisi

	PC.	PR.	RE.	MO.	FE.	BO.	FO.
antagonisti vit. K-macrolidi	112	138	140	218	128	288	67
calcio antagonisti-macrolidi	365	488	483	811	405	945	263
carbamazepina-macrolidi	14	6	9	21	11	12	10
statine-macrolidi	355	550	672	1001	466	1142	349
Coorte	8800	13196	16563	23586	13301	33652	6426

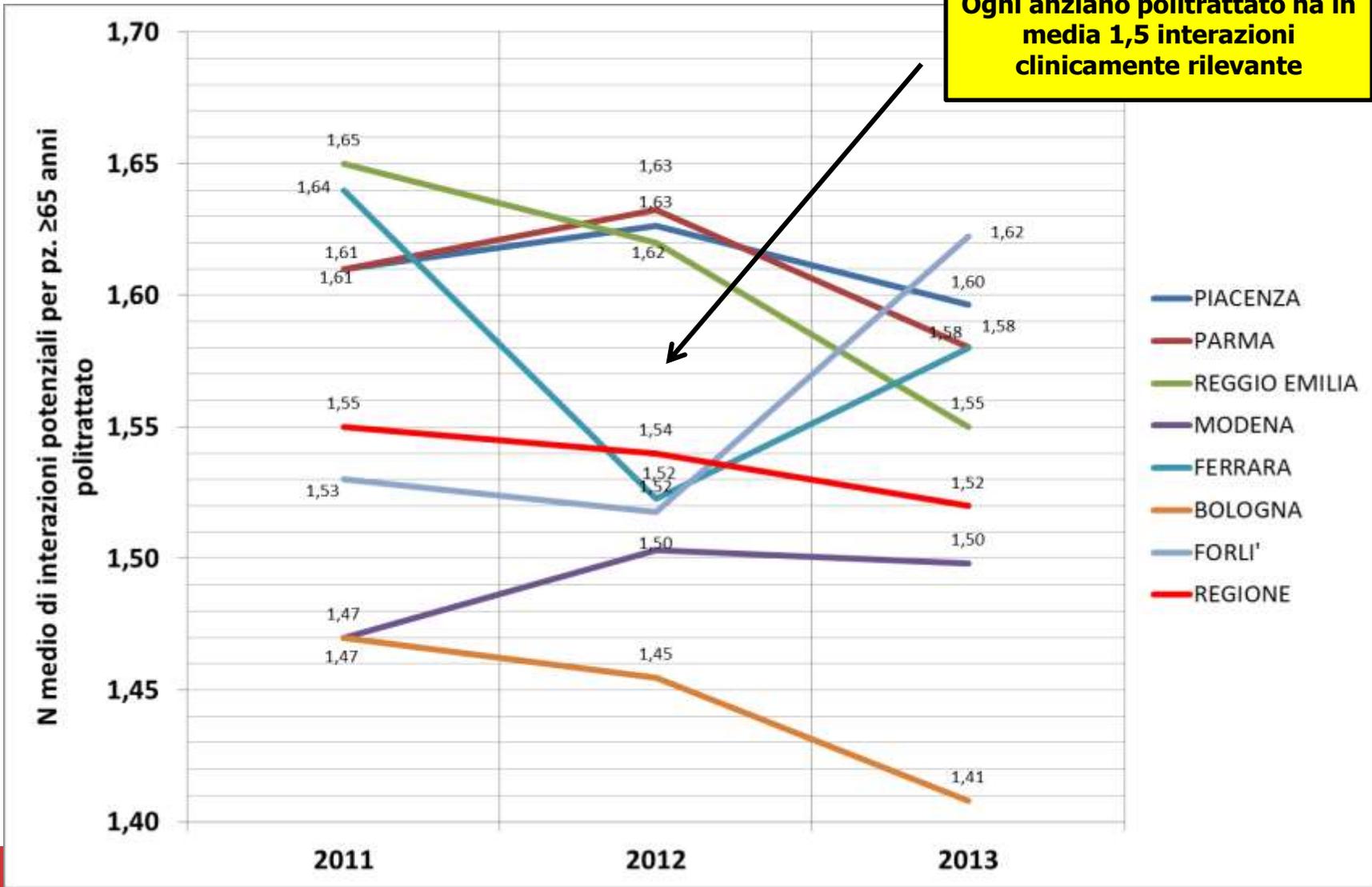


Andamento della quota di anziani politrattati



Andamento del numero medio di prescrizioni interagenti per paziente anziano politrattato

Ogni anziano politrattato ha in media 1,5 interazioni clinicamente rilevante



Interazioni a maggior prevalenza sulla media del triennio 2011-2013

INTERAZIONE	REGIONE %	PC %	PR %	RE %	MO %	FE %	BO %	FO %
Antidiabetici - Beta bloccanti	18,9	18,0	22,0	18,9	17,4	15,3	20,5	18,9
ACE I / Sartani - FANS	18,1	18,5	17,5	19,7	14,7	21,8	18,2	18,9
Diuretici - FANS	15,5	15,5	15,0	17,8	13,7	19,6	14,1	15,1
SSRI - FANS/ASA	13,3	11,3	13,9	16,0	13,5	12,0	12,4	11,0
FANS/ASA - Corticosteroidi	9,5	10,1	9,6	10,2	9,6	11,4	7,7	11,1
Antagonisti vit.K - PPI	8,6	9,8	8,9	8,4	8,7	7,2	8,7	8,2
ACE I / Sartani - Diuretici risp. di potassio	8,4	7,5	8,6	7,2	9,8	8,4	7,7	10,1
ACE I / Sartani + Diuretici - FANS	7,7	7,1	7,0	9,3	6,2	11,6	6,9	7,0
Antagonisti vit.K - statine	7,3	7,4	7,6	7,3	7,4	6,2	7,6	7,4
Antidiabetici - Fluorochinoloni	5,7	7,3	5,6	4,7	6,0	5,4	5,5	5,7
Clopidogrel - PPI	4,4	5,2	5,3	5,2	4,9	4,5	2,9	4,5
Fluorochinoloni - Corticosteroidi	4,3	5,9	4,2	4,1	4,8	5,0	3,3	5,1
Metformina - FANS	4,2	3,9	4,2	4,0	3,4	4,5	4,6	5,3

**cut-off :
5%**



Interazioni NON riscontrate o riscontrate RARAMENTE

disopiramide-macrolidi

antiaritmici classe Ia-SSRI /venlafaxina/triciclici

digossina-diuretici tiazidici

sulfonamidi-cotrimoxazolo

antagonisti vit. K-antifungini azolici/metronidazolo

antagonisti vit. K-valproato

litio-ACE inibitori

litio-diuretici tiazidici

litio-FANS

carbamazepina-antifungini azolici

carbamazepina/oxacarb.- diltiazem/verapamil

carbamazepina-macrolidi

fenitoina-fluoxetina/fluvoxamina/sertralina/triciclici

22 interazioni, seppure clinicamente rilevanti, **non si sono verificate (o sono rare. <0,2%) nella pratica clinica delle AUSL analizzate.**

fenitoina-omeprazolo/esomeprazolo

fenitoina-cotrimoxazolo

SSRI/triciclici-IMAO/linezolid/rasagilina

SSRI-triptani

teofillina-fluvoxamina

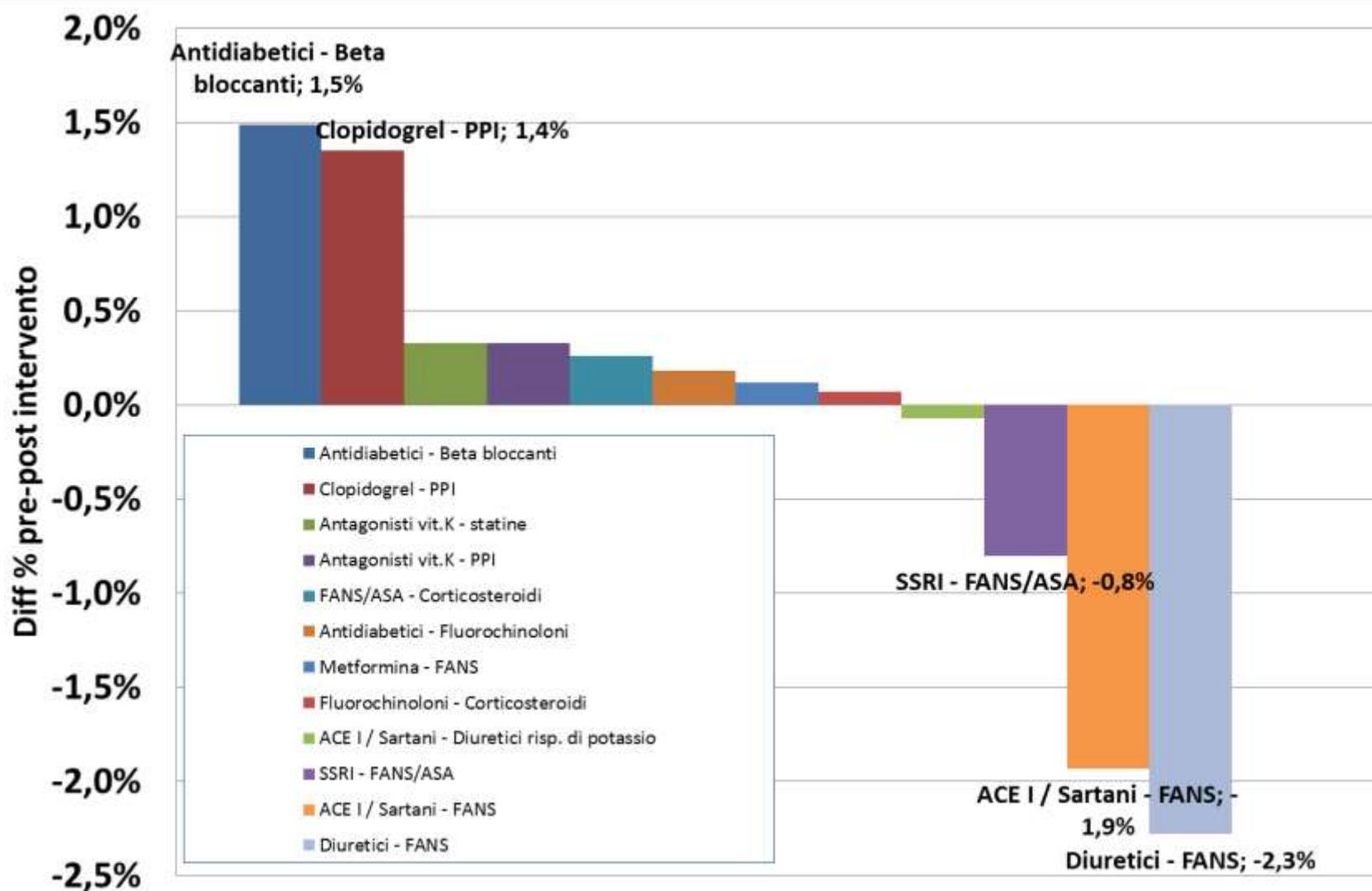
ciclosporina/tacrolimus-rifampicina/rifabutina

metotrexate-cotrimoxazolo

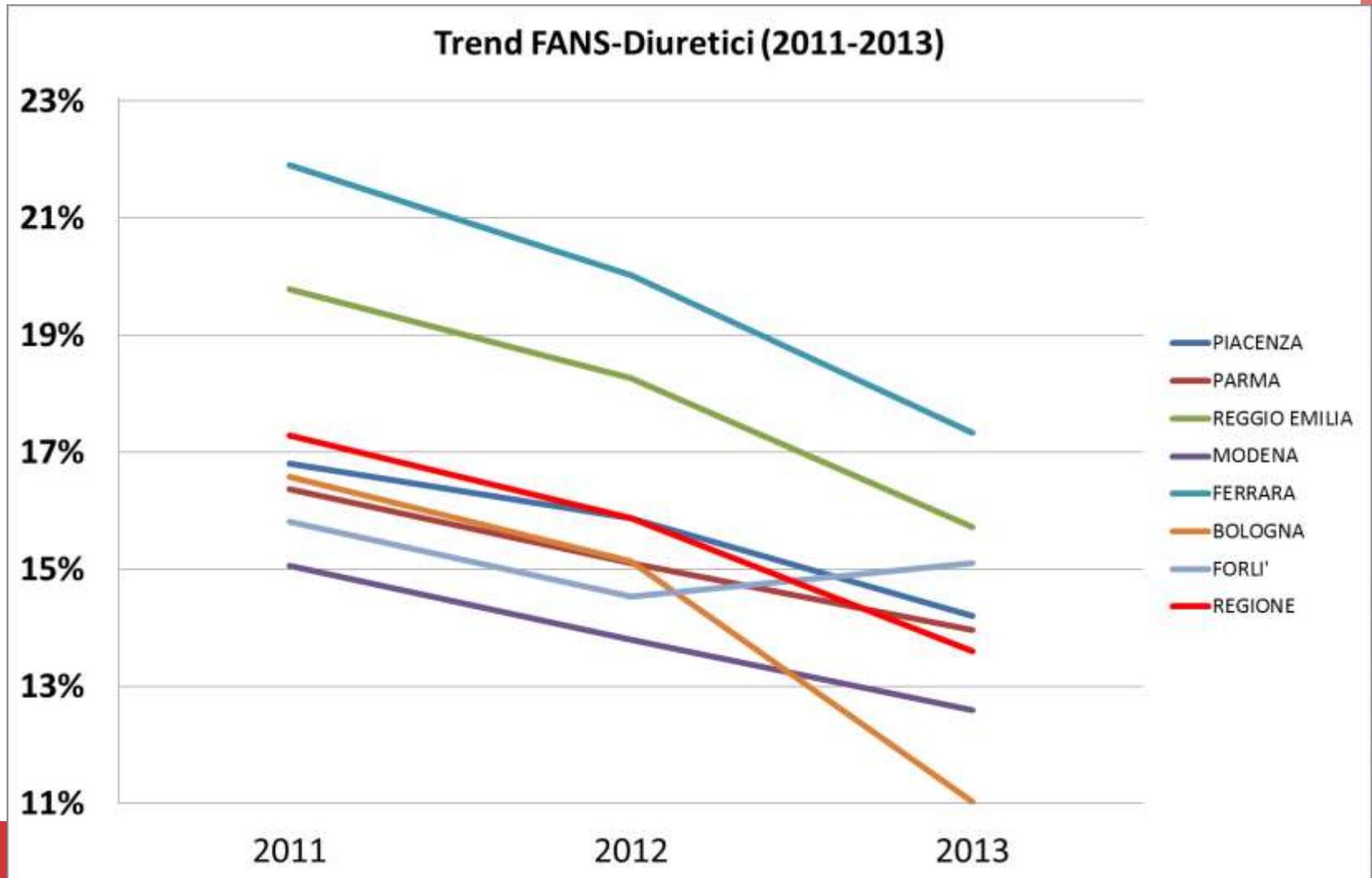
azatioprina-allopurinolo/febuxostat

tamoxifene-SSRI

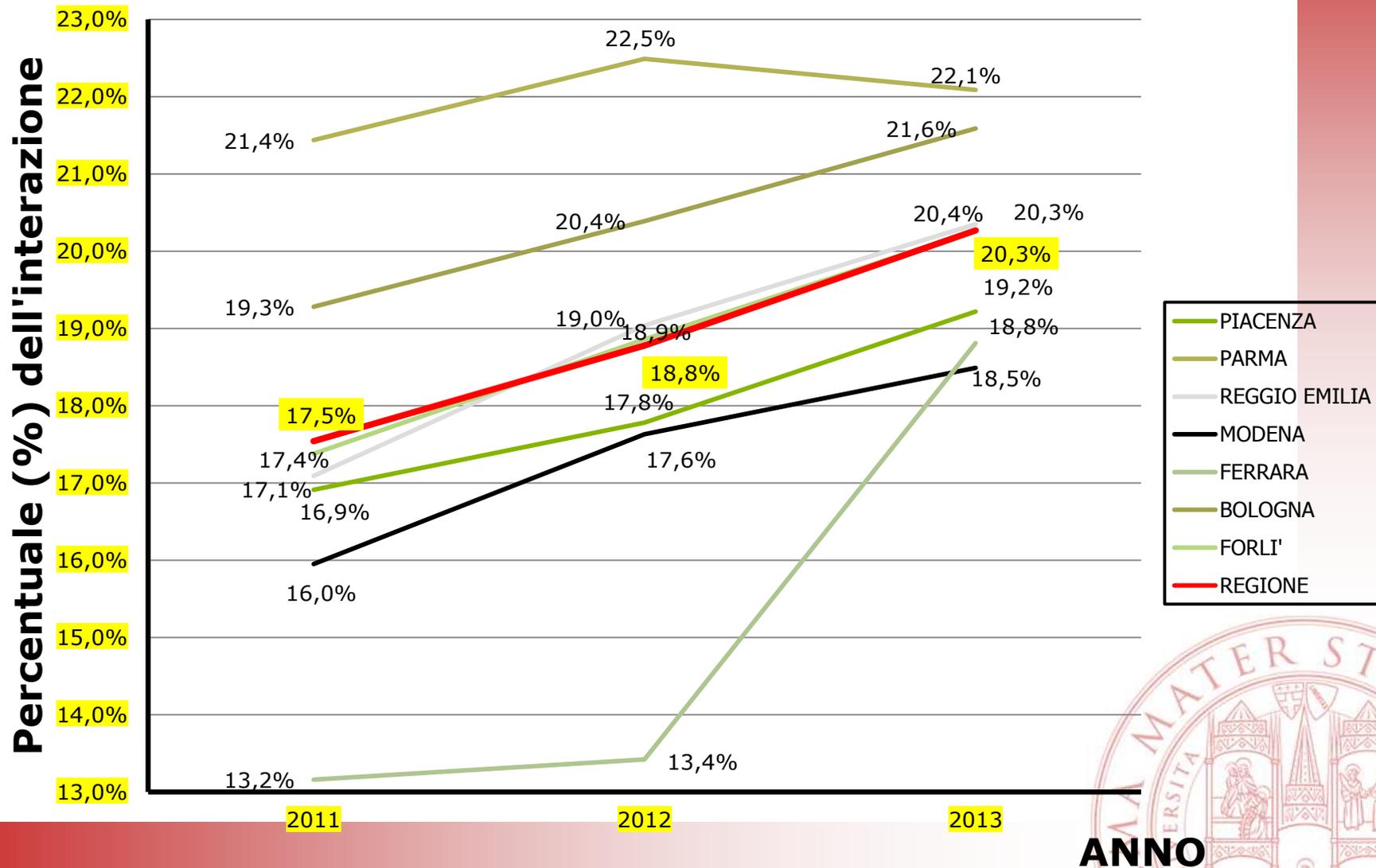
Variazioni nel triennio dello studio (2011-2013)



Interazione tra Diuretici e FANS – trend della prevalenza nei pazienti anziani politrattati



Interazione tra Antidiabetici e Beta Bloccanti - trend della prevalenza nei pazienti anziani politrattati



Conclusioni:

«Il prescrittore gradisce un aiuto (costante!)
per ridurre le politerapie a rischio di
interazione.»



PROSECUZIONE DELLO STUDIO

Studiare le **ospedalizzazioni causate dall'esposizione alle interazioni con FANS** nella popolazione anziana politrattata nella AUSL di Bologna

DANNO RENALE ACCESSO IPERTENSIVO

- FANS + ANTIIPERTENSIVI
- FANS + METFORMINA

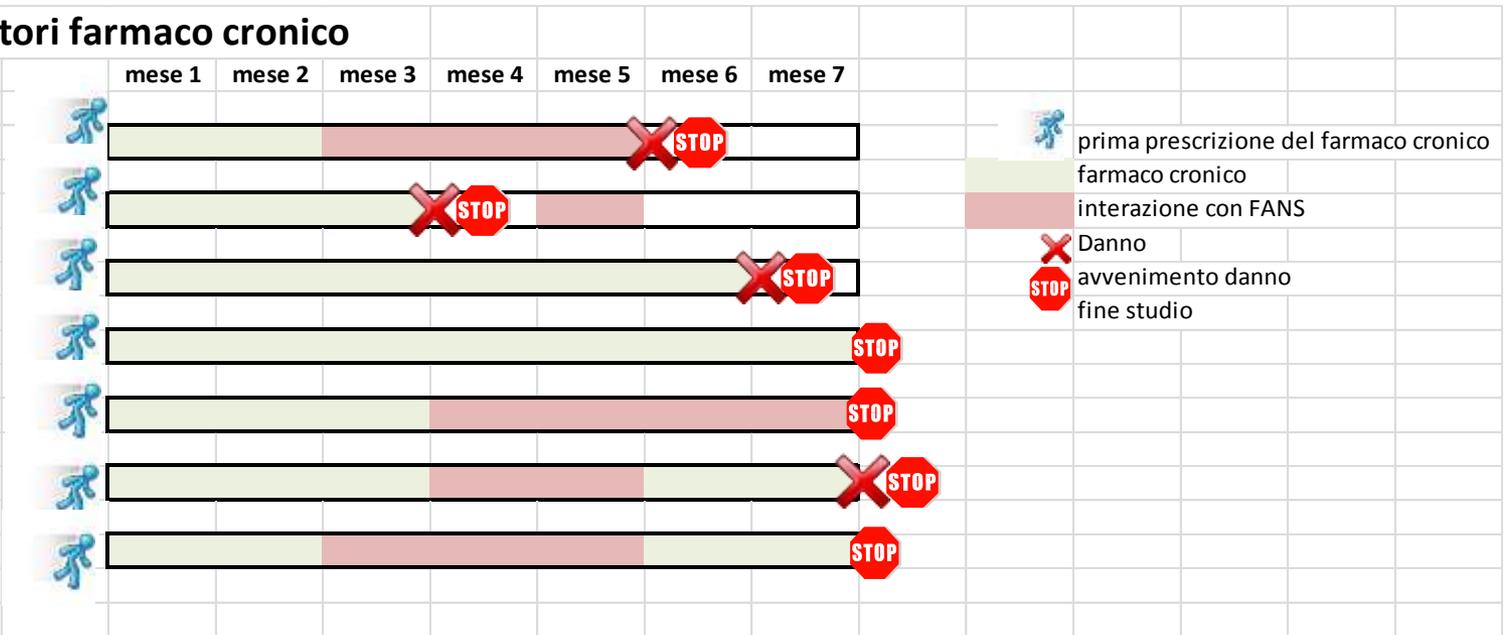
SANGUINAMENTO

- FANS + SSRI
- FANS + CORTICOSTEROIDI
- FANS + ANTAGONISTI VIT. K



Cox per utilizzatori farmaco cronico

mesi persona  3



-  prima prescrizione del farmaco cronico
-  farmaco cronico
-  interazione con FANS
-  Danno
-  avvenimento danno
-  fine studio



- Mediante **regressione logistica multipla** si è ottenuta una stima del Rischio Relativo con IC al 95%.
- Per le interazioni statisticamente significative sono state eseguite le **curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier)**.
- Mediante **regressione di Cox** sono stati valutati eventuali fattori determinanti della manifestazione dell'esito clinico.



Accenni di risultati

Interazione	Acei/Sartani	ACEi/Sartani + Renale				
	HR raw	95 CI	p	HR adj	95 CI	p
Interazione Si vs No	0.79	0,85-1,11	0.00	0.79	0,70-0,91	0.00
Sesso M vs F (1 vs 2)	1.11	1,03-1,19	0.00	1.22	1,13-1,32	0.00
Eta 71-75 vs 65-70 (2 vs 1)	1.17	1,02-1,33	0.00	1.10	0,97-1,26	0.13
Eta 75-80 vs 65-70 (3 vs 1)	1.41	1,24-1,59	0.00	1.26	1,12-1,43	0.00
Eta >80 vs 65-70 (4 vs 1)	1.74	1,55-1,95	0.00	1.51	1,34-1,70	0.00
N ATC =>10 vs <10	3.26	3,00-3,53	0.00	3.19	2,93-3,47	0.00
Diuretici Si vs No	1.66	1,51-1,81	0.00	1.33	1,21-1,65	0.00
Metformina Si vs No	0.80	0,72-0,88	0.00	0.81	0,74-0,90	0.00

Sembrerebbe che nei soggetti che aggiungono FANS ad ACE-inibitori si riduca il rischio di danno renale ...



Pensieri:

«Il prescrittore applica in autonomia l'appropriatezza (anche grazie alle numerose attività delle Autorità regolatorie), canalizzando alla potenziale interazione solo i pazienti a più basso rischio.»



RICONOSCIMENTI

Carlo Piccinni (assegno di Ricerca)

Milo Gatti (tesi di Laurea in Medicina)

Susanna Domenichini (tesi di Laurea in Farmacia)



Elisabetta Poluzzi
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC)
Università di Bologna

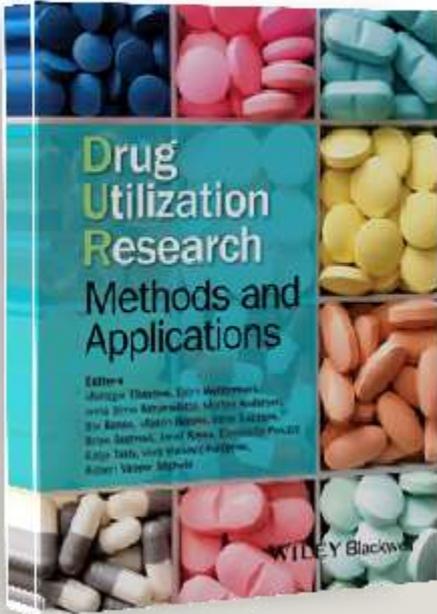
elisabetta.poluzzi@unibo.it



Drug Utilization Research Methods and Applications

Monique Elseviers, Björn Wettermark, Anna Birna Almarsdóttir, Morten Andersen, Ria Benko, Marion Bennie, Irene Eriksson, Brian Godman, Janet Kraska, Elisabetta Poluzzi, Katja Taxis, Vera Vlahovic-Palcevski, Robert Vander Stichele

Drug Utilization Research (DUR) is an eclectic scientific discipline, integrating descriptive and analytical methods for the quantification, understanding and evaluation of the processes of prescribing, dispensing and consumption of medicines and for the testing of interventions to enhance the quality of these processes. The discipline is closely related and linked mainly to the broader field of pharmacoepidemiology, but also to health outcomes research, pharmacovigilance and health economics.



May 2016 | 9781118949788 | 536 pages | Hardback

£99.99 • €145.00 • \$159.95

www.wiley.com/buy/9781118949788



Available digitally for download onto your computer, laptop, or mobile device. Explore the possibilities on Wiley.com or visit your preferred eBook retailer.

WILEY