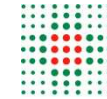


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



università di ferrara  
DA SEICENTO ANNI GUARDIAMO AVANTI.



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale  
Coordinamento di Farmacovigilanza

## FARMACOVIGILANZA



# Le interazioni tra farmaci nei pazienti cronici della provincia di Ferrara

Ospedale del Delta  
Lagosanto  
17 aprile 2013

*Marcello DELFINO*  
*Farmacista*  
*Angela BENINI*  
*Responsabile di Farmacovigilanza*

# Interazioni tra Farmaci (DDIs)

Fenomeno che si verifica quando gli effetti, terapeutici o tossici, di un farmaco sono modificati dalla precedente o concomitante assunzione di altri agenti farmacologicamente attivi



Aumento della tossicità del farmaco



Riduzione dell'attività terapeutica

**Il 6-30% di tutte le reazioni  
avverse è causato da una DDIs**

# Anziani e Interazioni

**La probabilità dell'esposizione ad un'interazione clinicamente rilevante è risultata essere più alta nei pazienti con età superiore a 65 anni.**

*Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2008) 33, 141-151

ORIGINAL ARTICLE

**Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy**

J. J. Gagne\* PharmD, V. Maio\* PharmD, MS, MSPH and C. Rabinowitz† BS

*Department of Health Policy and †Center for Research in Medical Education and Health Care, Jefferson College, Philadelphia, PA, USA*



**Anziani ( $\geq 65$  anni) impiegano contemporaneamente numerosi farmaci (attenzione automedicazione):**

**più del 40% assume 5 o più farmaci differenti,  
il 12% ne impiega 10 o più.**

**Un anziano, che assume 5 o più farmaci, ha un 35% di probabilità di sviluppare un' ADR.**

# Anziani e Interazioni dimensioni del problema

## PROBLEMI LEGATI ALLA FRAGILITA' DELL'ANZIANO

- Modificazioni fisiologiche
- Polipatologie
- Politerapie
- Trattamento cronico

**1/3 dei ricoveri ospedalieri nei pazienti anziani è legato a DDIs,  
che sono state stimate essere la quinta causa di morte tra i  
pazienti ricoverati** ( J Am Geriatr Soc, 2001-J Am Geriatr Soc, 2002 )

Laroche et al. (2006) suggeriscono la riduzione del numero di farmaci concomitanti come primo step per la riduzione della frequenza di ADR

## Obiettivi dello studio

- ridurre le "potenziali" interazioni farmacologiche (IF) note, presenti nella scheda tecnica dei farmaci ed in letteratura;
- individuare i pazienti a maggior rischio di IF;
- minimizzare i rischi delle terapie;
- condividere le conoscenze.

## Interazioni farmacologiche (IF)

**\*Controindicata** - i Farmaci sono controindicati per l'utilizzo contemporaneo.

**Maggiore** - l'interazione può essere una minaccia per la vita e/o richiedere intervento medico per ridurre o prevenire seri effetti avversi.

**Moderata** - l'interazione può produrre un aggravamento delle condizioni del paziente e/o richiedere una modifica della terapia.

**Minore** - l'interazione può avere effetti clinici limitati. Le manifestazioni possono includere un incremento della frequenza o della gravità degli effetti avversi ma generalmente non è richiesta una rilevante modifica della terapia.

*(Micromedex Drug-Reax ® di Thomson Reuter)*



Classificazione di Micromedex delle interazioni in base alla gravità.

# Integrazione di banche dati per la rilevazione delle potenziali interazioni (IF) note

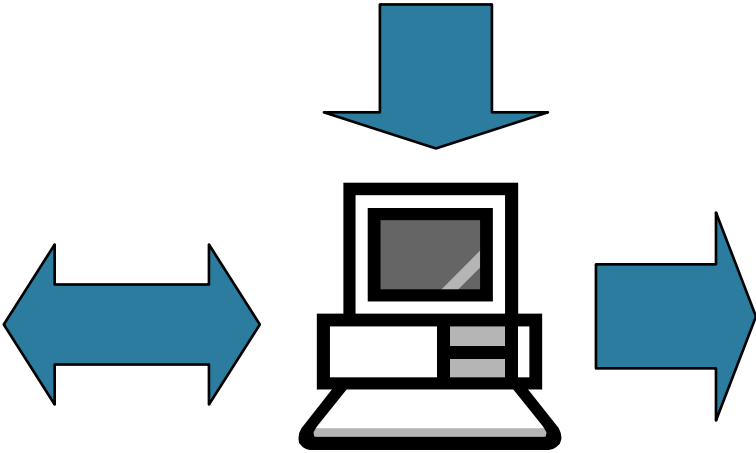
Sono state rilevate tutte le IF relative ai farmaci consegnati dalle farmacie nell'arco di 30 giorni.



**Archivio prescrizioni:**  
AFT + DPC + ED

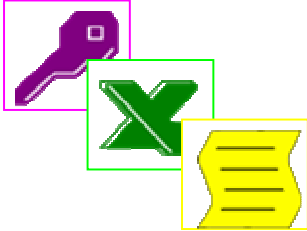


**Drug-Reax (Micromedex®)**




**Incrocio automatico archivio prescrizioni con la banca dati interazioni (Applicativo)**

Esportazione dei files



# Potenziali interazioni farmacologiche facsimile report MMG

(pazienti cronici con  $\geq 5$  farmaci)

<b>Ferrara I semestre 2011 - Report IF assistiti per medico</b>				
[ NOME MEDICO ]		Periodo : 01.01.2011 - 30.06.2011. Interaz. su 30 gg: Contr., Magg		
[ NOME ASSISTITO ]				
<b>Farmaci coinvolti (3 ripetizioni):</b> COUMADIN*30CPR 5MG	MEIPO*28CPR RIV 20MG	<b>Gravità:</b> Maggiore	<b>Insorgenza:</b> Ritardato	<b>Documentazione:</b> Eccellente
<b>Descrizione:</b> La contemporanea assunzione di SIMVASTATINA e WARFARIN può portare ad un maggior rischio di sanguinamento e ad un aumentato rischio di rabdomiolisi.		<b>Meccanismo:</b> competizione per il metabolismo mediato dall'isoforma 3A4 del citocromo P450		
<b>Consiglio clinico:</b> Nei pazienti in terapia anticoagulante orale con warfarin, il tempo di protrombina o il tempo di protrombina internazionale standardizzato (INR) dovrebbe essere frequentemente monitorati all'aggiunta, variazione di dose o sospensione di simvastatina ed essere rilevati periodicamente durante l'intera terapia (Prod Info Zocor, 2004). Aggiustamenti della dose di warfarin possono risultare necessari per mantenere il livello desiderato di anticoagulazione. Inoltre, monitorare i pazienti circa segni e sintomi di miopatia o rabdomiolisi (dolore muscolare, debolezza o affaticamento). Monitorare inoltre i livelli plasmatici di creatinasi (CK) e interrompere il trattamento se i livelli di CK mostrano un marcato aumento o vi sia sospetto o diagnosi di miopatia o rabdomiolisi.				
[ NOME ASSISTITO ]				
<b>Farmaci coinvolti (5 ripetizioni):</b> CARDIOASPIRIN*30CPR GAST 100MG	CYMBALTA*28CPS GASTROR 60MG	<b>Gravità:</b> Maggiore	<b>Insorgenza:</b> Non specificato	<b>Documentazione:</b> Buona
<b>Descrizione:</b> La contemporanea assunzione di DULOXETINA e AGENTI ANTIAGGREGANTI può portare ad un maggior rischio di sanguinamento.		<b>Meccanismo:</b> sconosciuto		
<b>Consiglio clinico:</b> Quando duloxetina e un farmaco antiaggregante vengono impiegati contemporaneamente, monitorare il paziente per segni di aumentato sanguinamento ( Prod Info CYMBALTA® capsule orali a rilascio modificato, 2008).				
[ NOME ASSISTITO ]				
<b>Farmaci coinvolti (5 ripetizioni):</b> NIFEDIPINA DOROM*50CPS 20MG RP	TEGRETOL*30CPR 200MG R.M.	<b>Gravità:</b> Controindicato	<b>Insorgenza:</b> Ritardato	<b>Documentazione:</b> Discreta
<b>Descrizione:</b> L'utilizzo concomitante di CARBAMAZEPINA e di NIFEDIPINA può diminuire l'esposizione alla nifedipina.		<b>Meccanismo:</b> induzione del metabolismo della nifedipina CYP3A4-mediato		
<b>Consiglio clinico:</b> La cosomministrazione di nifedipina e di carbamazepina può ridurre considerevolmente l'efficacia della nifedipina, perciò la nifedipina e i potenti induttori enzimatici del CYP3A, come la carbamazepina, non dovrebbero essere utilizzati contemporaneamente. Bisognerebbe considerare un trattamento antiipertensivo alternativo ( Prod Info ADALAT® CC extended-release oral tablets, 2008).				



# Coorte Selezionata

COORTE età  $\geq$  65 anni

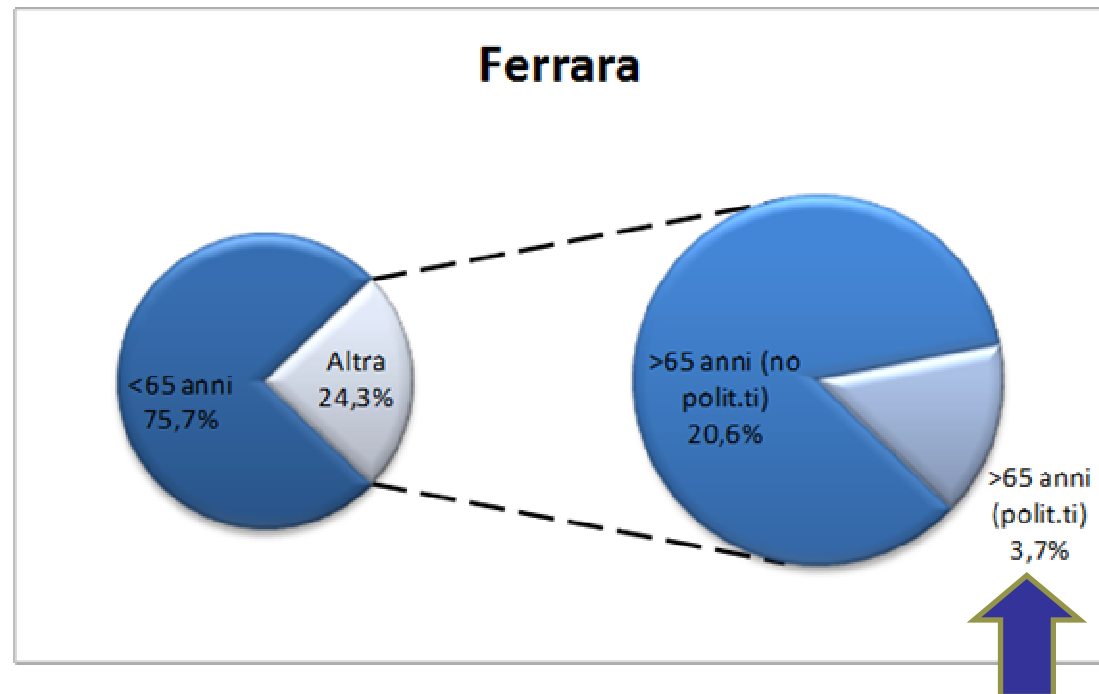
politrattati in trattamento cronico con 5 o più farmaci

**Popolazione Provincia di Ferrara**  
(all'1/01/2011)

**359.994**

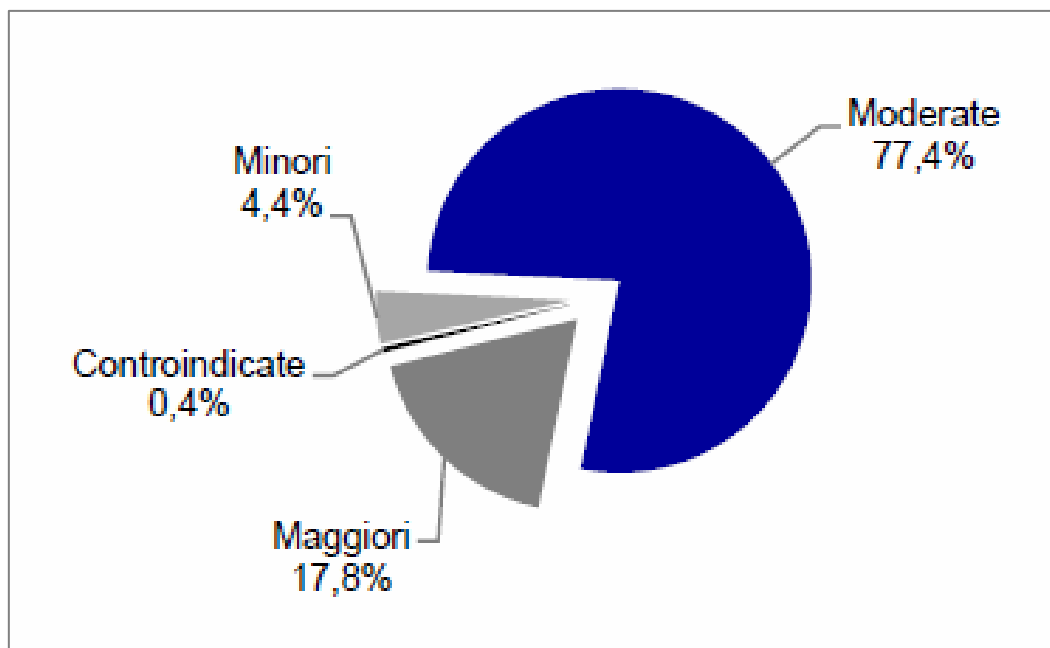
➤ > 65 anni: **87.449**

➤ > 65 anni politrattati: **13.301**



# Interazioni farmacologiche (IF) rilevate

AUSL FE - 2011



Tipologia Interazioni Farmacologiche (IF) rilevate AUSL FE - Anno 2011

# Gruppi Terapeutici con maggiore incidenza su totale interazioni

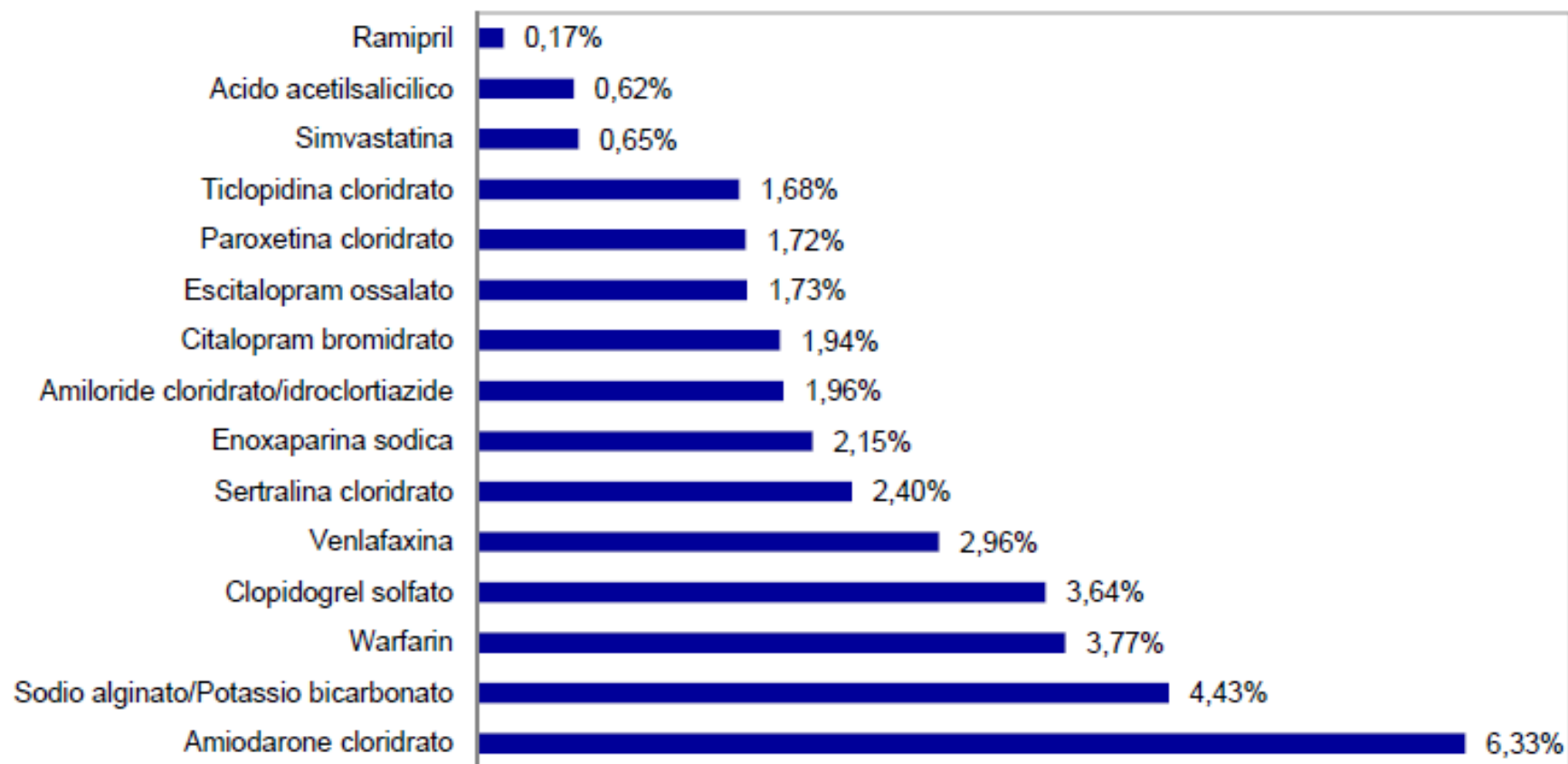
AUSL FE - 2011

Classi farmacologiche ATC II	% su totale interazioni
B01 - Antitrombotici	18,6%
N06 - Psicoanalettici	15,2%
C09 - Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina	8,2%
C01 - Terapia cardiaca	6,1%
C07 - Betabloccanti	5,8%
C03 - Diuretici	5,5%
M01 - Farmaci antinfiammatori e antireumatici	4,5%
J01 - Antibatterici per uso sistemico	4,1%
N02 - Analgesici	4,1%
A02 - Farmaci per i disturbi correlati alla secrezione acida	3,9%
Altre classi	24,0%

Classi Farmacologiche ATC II livello con maggiore frequenza % su totale interazioni

# Primi 15 farmaci: rapporto potenziali interazioni/DDD prescritte

AUSL FE - Anno 2011



**Quattro farmaci la causa di due terzi dei ricoveri per eventi avversi ovvero  
Budnitz colpisce ancora**

D. S. Budnitz, et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans N Engl J Med 2011; 365:2002-2012



**Quattro farmaci o classi di farmaci sono responsabili del 67% delle circa 100mila ospedalizzazioni per eventi avversi che ogni anno avvengono in USA in persone con oltre 65 anni di età.**

Si tratta di:

Anticoagulanti orali

Antiaggreganti piastrinici

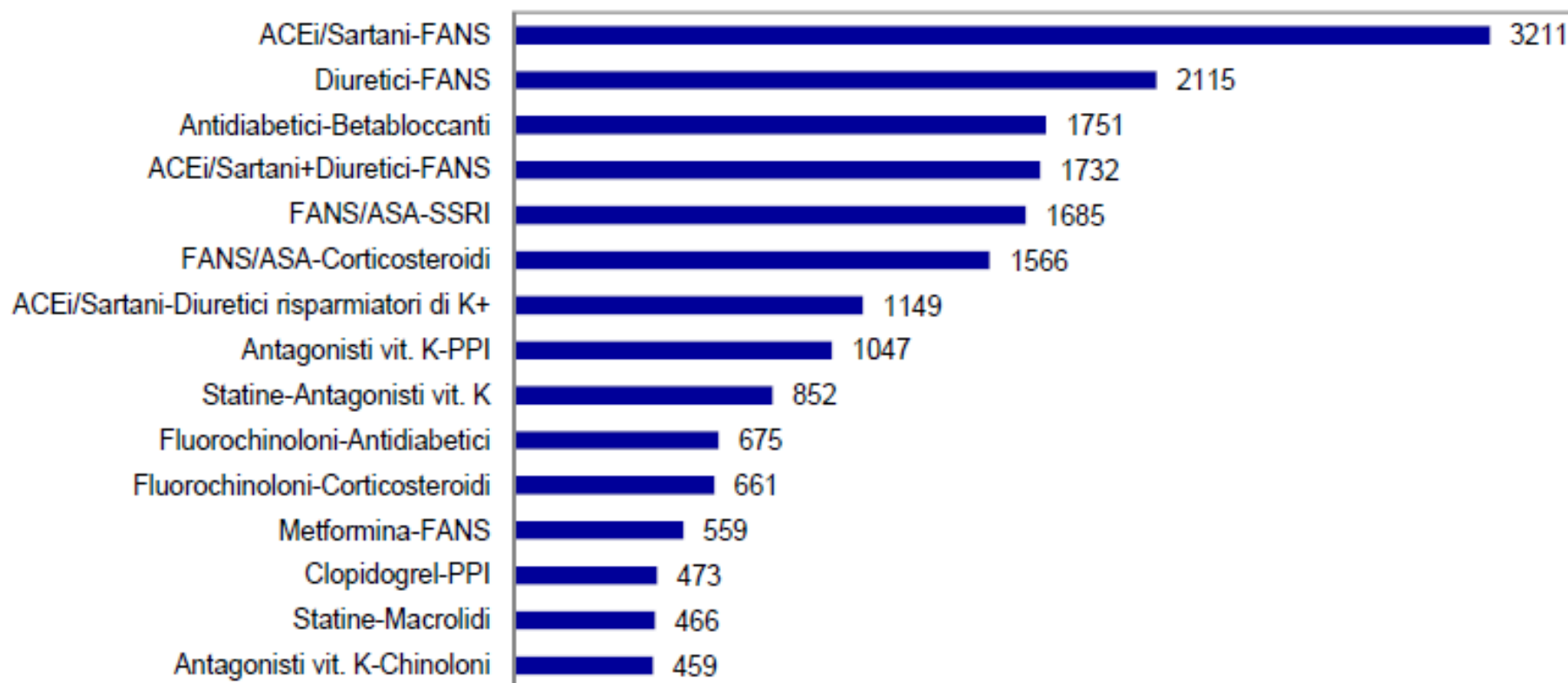
Insuline

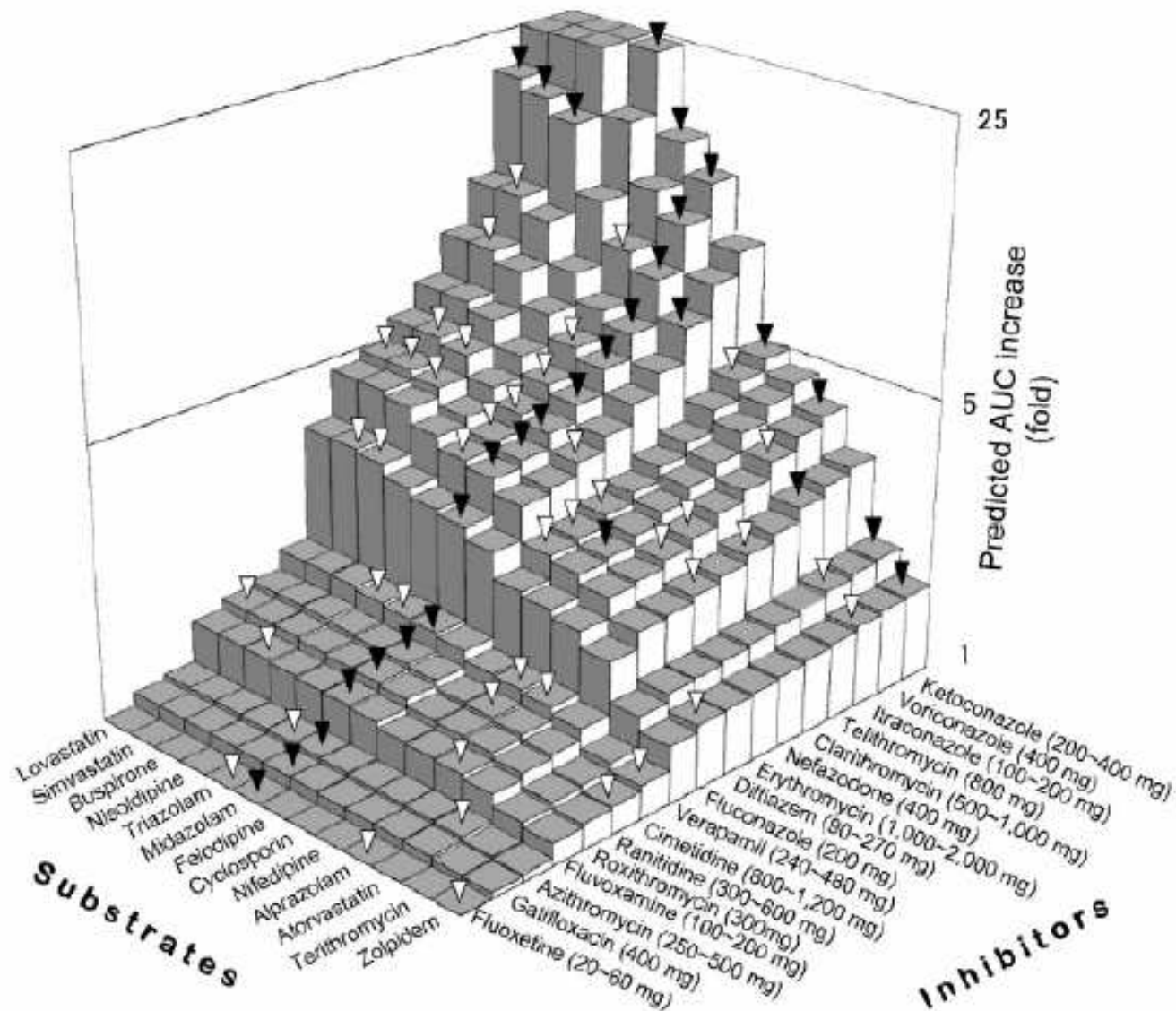
Ipoglicemizzanti orali

Da SIMGNEWS 28 novembre 2011

# Prime 15 potenziali interazioni clinicamente rilevanti

AUSL FE - Anno 2011





Theoretical Considerations on Quantitative Prediction of Drug-Drug Interactions

Drug Metab. Pharmacokinet. 25 (1): 48-61 (2010).

**Farmaci metabolizzati dall citocromo P450 (www.drug-interactions.com)**

**Georgetown University Medical Center**

<b>1 A 2</b>	<b>2 C 19</b>	<b>2 C 9</b>	<b>2 D 6</b>	<b>2 E 1</b>	<b>3 A</b>
Clozapina	Amitriptilina	Celecoxib	Amitriptilina	Paracetamolo	Alprazolam
Ciclobenzaprina	Citalopram	Diclofenac	Clomipramina	Clorzozone	Astemizolo
Fluvoxamina	Clomipramina	Fenitoina	Codeina	Dapsone	Buspirone
Aloperidolo	Clopidogrel *	Flurbiprofene	Desipramina	Etanolo	Bloccanti canali del calcio
Imipramina	Diazepam	Ibuprofene	Destrometorfano	Enflurano	Carbamazepina
Mexiletina	Fenitoina	Losartan	Imipramina	Alotano	Cisapride
Olanzapina	Imipramina	Naprossene	Metoprololo	Isoflurano	Ciclosporina
Pentazocina	Lansoprazolo	Piroxicam	Nortriptilina		Clopidogrel *
Propranololo	Nelfinavir	Torseamide	Ossicodone		Inibitori delle proteasi HIV
Tacrina	Omeprazolo	Tolbutamide	Paroxetina		Lovastatina (NO Pravastatina)
Teofillina		Warfarin	Propranololo		Simvastatina
			Risperidone		Midazolam
			Tioridazina		Pimozide
			Timololo		Tacrolimus
			Venlafaxina		Triazolam

**INIBITORI**

Cimetidina	Cimetidina	Amiodarone	Aloperidolo	Disulfiram	Amiodarone
Ciprofloxacina	Felbamato	Fluconazolo	Amiodarone		Cimetidina
Eritromicina	Fluoxetina	Fluoxetina	Chinidina		Succo di pompelmo
Fluvoxamina	Fluvoxamina	Fluvastatina	Fluoxetina		Inibitori delle proteasi HIV
Ofloxacina	Ketoconazolo	Metronidazolo	Indinavir		Itraconazolo
	Lansoprazolo	Paroxetina	Paroxetina		Ketoconazolo
	Omeprazolo	Zafirlukast	Sertralina		Antibiotici Macrolidi (NO Azitromicina)
	Paroxetina		Terbinafina		Nefazodone
	Ticlopidina		Ticlopidina		

**INDUTTORI**

Carbamazepina	Carbamazepina	Fenobarbitale		Etanolo (cronico)	Carbamazepina
Rifampicina	Noretindrone	Rifampicina		Isoniazide	Rifabutina
Tabacco	Rifampicina	Secobarbitale		Tabacco	Rifampicina
					Ritonavir
					Iperico
	Assente nel 15-30% degli Asiatici	Assente in ~ 1% dei	Assente in ~ 7% dei		

\* The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions 2009.



## Le prime interazioni farmacologiche *controindicate*

La contemporanea assunzione di **KETOROLAC** e **ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI** compreso ASA può portare ad effetti avversi gastrointestinali seri (ulcere peptiche, emorragia e/o perforazione gastrointestinale).

**METOCLOPRAMIDE** con **ESCITALOPRAM** o **ALTRI SSRI**, con **ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI** o con **ANTIPSICOTICI**, può aumentare il rischio di reazioni extrapiramidali o di sindrome neurolettica maligna.

La contemporanea assunzione di **ITRACONAZOLO** (potente inibitore enzimatico) e **STATINE** può portare ad un aumento del rischio di miopatia o rabdomiolisi.

La contemporanea assunzione di **NIFEDIPINA** e **CARBAMAZEPINA** (potente induttore enzimatico CYP 3A4) può ridurre l'effetto terapeutico di Nifedipina.

# Le prime interazioni farmacologiche *maggiori*

La contemporanea assunzione di **DIURETICI RISPARMIATORI DI POTASSIO** e **ACE-INIBITORI** può causare iperkaliemia.

L'utilizzo concomitante di **ESCITALOPRAM** (o altri **SSRI**) e di **ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI** può aumentare il rischio di sanguinamento.

La contemporanea assunzione di **FLUOROCHINOLONI** e **ANTIDIABETICI** può portare a variazioni transitorie della glicemia (maggior rischio di ipoglicemia o iperglicemia).

La contemporanea assunzione di **CLOPIDOGREL** e **PPI** può portare ad un aumentato rischio di trombosi.

La contemporanea assunzione di **BLOCCANTI BETA-ADRENERGICI** e **BETA-2 AGONISTI** può portare ad una diminuzione di efficacia del beta-bloccante e/o del beta-2 agonista.

La contemporanea assunzione di **SIMVASTATINA** e **WARFARIN** può portare ≥ rischio di sanguinamento e > rischio di rabdomiolisi.

# Interazioni tra classi di farmaci

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	Aumento intervallo QT, torsioni di punta, arresto cardiaco, tachicardia	Preferire altri antibiotici con spettro d'azione e indicazione appropriata
2	Antiarritmici classe I				e l'impiego di pressivi alle loro dosi maggiori
3	digossina				preferire altri antibiotici con spettro d'azione e indicazione appropriata 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.	2. Combinare i tiazidici con diuretici risparmiatori di potassio (NO aldosterone) 3. Considerare supplementi di K+

**Studio sulle interazioni farmacologiche nel paziente anziano politrattato**  
**Gruppo di lavoro InterASL - CReVIF - RER**  
**2012-2013**



Giornale italiano di Farmacia clinica, 26, 4, 2012

**Interazioni tra farmaci nei pazienti cronici:  
strumenti e proposte per l'appropriatezza  
e il corretto utilizzo delle terapie  
nella provincia di Ferrara**

Marcello Delfino<sup>1</sup>  
Angela Benini<sup>1</sup>  
Marcella Barotto<sup>1</sup>  
Sofia Castellani<sup>1</sup>  
Anna Campi<sup>1</sup>



Gli elenchi delle interazioni farmacologiche controindicate e maggiori sono consultabili al link:

<http://www.ausl.fe.it/azienda/dipartimenti/dipartimento-interaziendale-gestionale-farmaceutico/farmacovigilanza>

o nel Sito web Aziendale dedicato alla Medicina Generale, al link  
*Farmacovigilanza*

*Grazie per l'attenzione !*