

Reazioni avverse ed inappropriatezza

Graziano Onder

Centro Medicina dell'Invecchiamento
Università Cattolica del Sacro Cuore

Reazioni Avverse a Farmaci (ADR)

Le reazioni avverse a farmaci (ADR) rappresentano un importante problema medico ed economico, in quanto determinano:

- 3-5% di tutti i ricoveri ospedalieri;
- 5-10% dei costi ospedalieri;
- sostanziale incremento di morbidità e mortalità.

Trattamento in base alle linee guida di una paziente di 79 anni con ipertensione, diabete mellito, osteoporosi, osteoartrite e BPCO

Time	Medications†	Other
7:00 AM	Ipratropium metered dose inhaler 70 mg/wk of alendronate	Check feet Sit upright for 30 min on day when alendronate is taken Check blood sugar
8:00 AM	500 mg of calcium and 200 IU of vitamin D 12.5 mg of hydrochlorothiazide 40 mg of lisinopril 10 mg of glyburide 81 mg of aspirin 850 mg of metformin 250 mg of naproxen 20 mg of omeprazole	Eat breakfast 2.4 g/d of sodium 90 mmol/d of potassium Low intake of dietary saturated fat and cholesterol Adequate intake of magnesium and calcium Medical nutrition therapy for diabetes‡ DASH‡
12:00 PM		Eat lunch 2.4 g/d of sodium 90 mmol/d of potassium Low intake of dietary saturated fat and cholesterol Adequate intake of magnesium and calcium Medical nutrition therapy for diabetes‡ DASH‡
1:00 PM	Ipratropium metered dose inhaler 500 mg of calcium and 200 IU of vitamin D	
7:00 PM	Ipratropium metered dose inhaler 850 mg of metformin 500 mg of calcium and 200 IU of vitamin D 40 mg of lovastatin 250 mg of naproxen	Eat dinner 2.4 g/d of sodium 90 mmol/d of potassium Low intake of dietary saturated fat and cholesterol Adequate intake of magnesium and calcium Medical nutrition therapy for diabetes‡ DASH‡
11:00 PM	Ipratropium metered dose inhaler	
As needed	Albuterol metered dose inhaler	

Potenziabili interazioni farmacologiche

Type of Disease	Medications With Potential Interactions	Type of Interaction		
		Medication and Other Disease	Medications for Different Diseases	Medication and Food
Hypertension	Hydrochlorothiazide, lisinopril	Diabetes: diuretics increase serum glucose and lipids*	Diabetes medications: hydrochlorothiazide may decrease effectiveness of glyburide	NA
Diabetes	Glyburide, metformin, aspirin, and atorvastatin	NA	Osteoarthritis medications: NSAIDs plus aspirin increase risk of bleeding Diabetes medications: glyburide plus aspirin may increase the risk of hypoglycemia; aspirin may decrease effectiveness of lisinopril	Aspirin plus alcohol: increased risk of gastrointestinal tract bleeding Atorvastatin plus grapefruit juice: muscle pain, weakness Glyburide plus alcohol: low blood sugar, flushing, rapid breathing, tachycardia Metformin plus alcohol: extreme weakness and heavy breathing Metformin plus any type of food: medication absorption decreased
Osteoarthritis	NSAIDs	Hypertension: NSAIDs: raise blood pressure†; NSAIDs plus hypertension increase risk of renal failure	Diabetes medications: NSAIDs in combination with aspirin increase risk of bleeding Hypertension medications: NSAIDs decrease efficacy of diuretics	NA
Osteoporosis	Calcium, alendronate	NA	Diabetes medications: calcium may decrease efficacy of aspirin; aspirin plus alendronate can cause upset stomach Osteoporosis medications: calcium may lower serum alendronate level	Alendronate plus calcium: take on empty stomach (>2 h from last meal) Alendronate: avoid orange juice Calcium plus oxalic acid (spinach and rhubarb) or phytic (bran and whole cereals): eating these foods may decrease amount of calcium absorbed (>2 h from last meal)
Chronic obstructive pulmonary disease	Short-acting β-agonists	NA	NA	NA

Abbreviations: NA, no interaction is known; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

*Thiazide-type diuretics may worsen hyperglycemia, but effect thought to be small and not associated with increased incidence of cardiovascular events.

†This interaction is noted to be particularly relevant for individuals with diabetes; no recommendation for treatment is given.

GI FA database

- Dati sul oltre 32.000 pazienti ammessi in centri ospedalieri e universitari in Italia tra il 1988 ed il 1998
- Oltre 300.000 prescrizioni intraospedaliere
- Oltre 4000 reazioni avverse valutate con l'algoritmo di Naranjo
- Valutazione stato funzionale, cognitivo, parametri laboratoristici.

Fattori di Rischio per ADR in Pazienti Ospedalizzati

Uso + 4 farmaci

Degenza > 14 gg.

Reparto MI (vs. Geriatria)

4 o + patologie

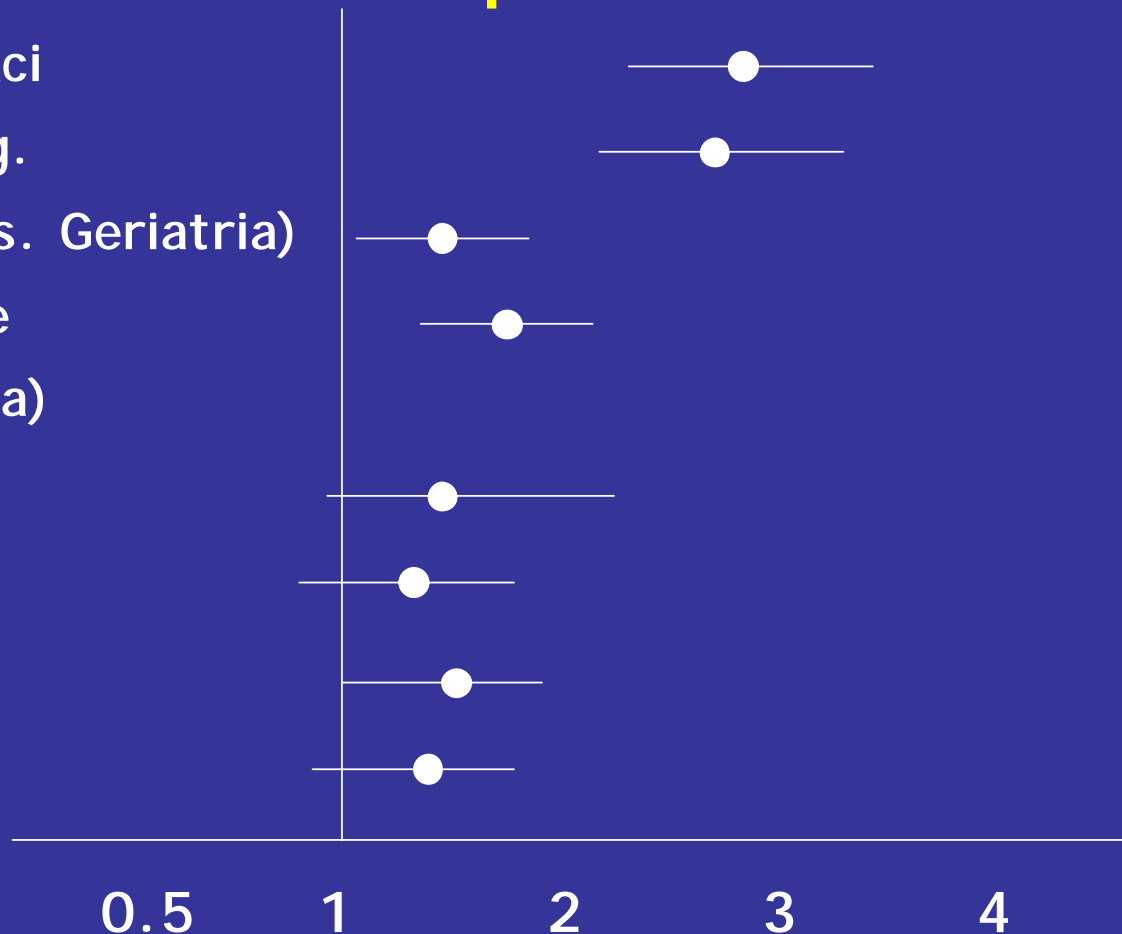
Età (vs. <50 aa)

50-59 aa

60-69 aa

70-79 aa

80+ aa



Odds Ratio

0.5

1

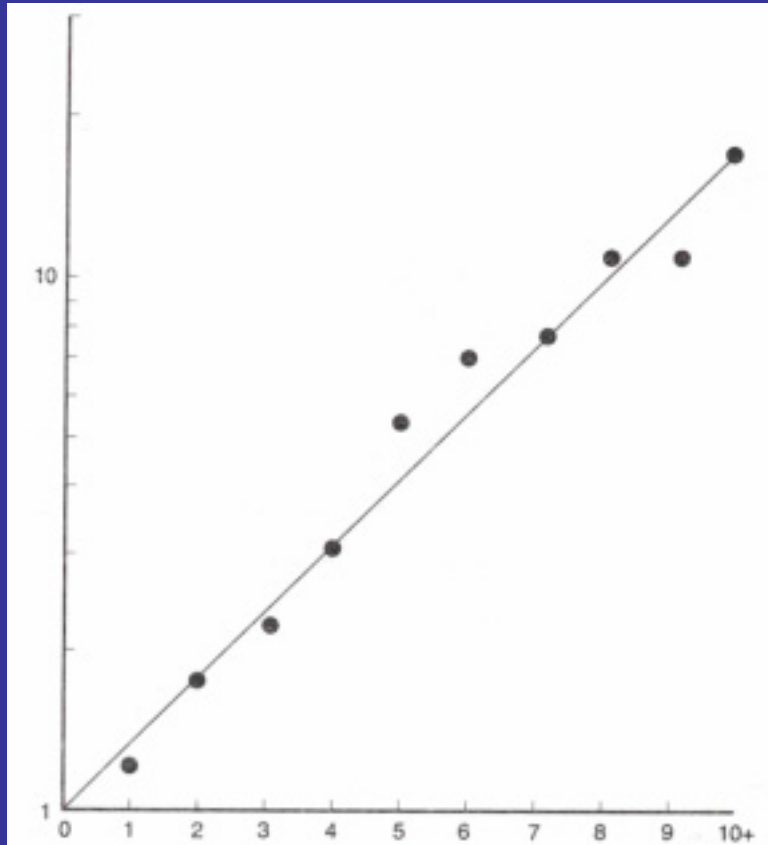
2

3

4

Numero prescrizioni e ADR

Incidenza Reazioni Avverse



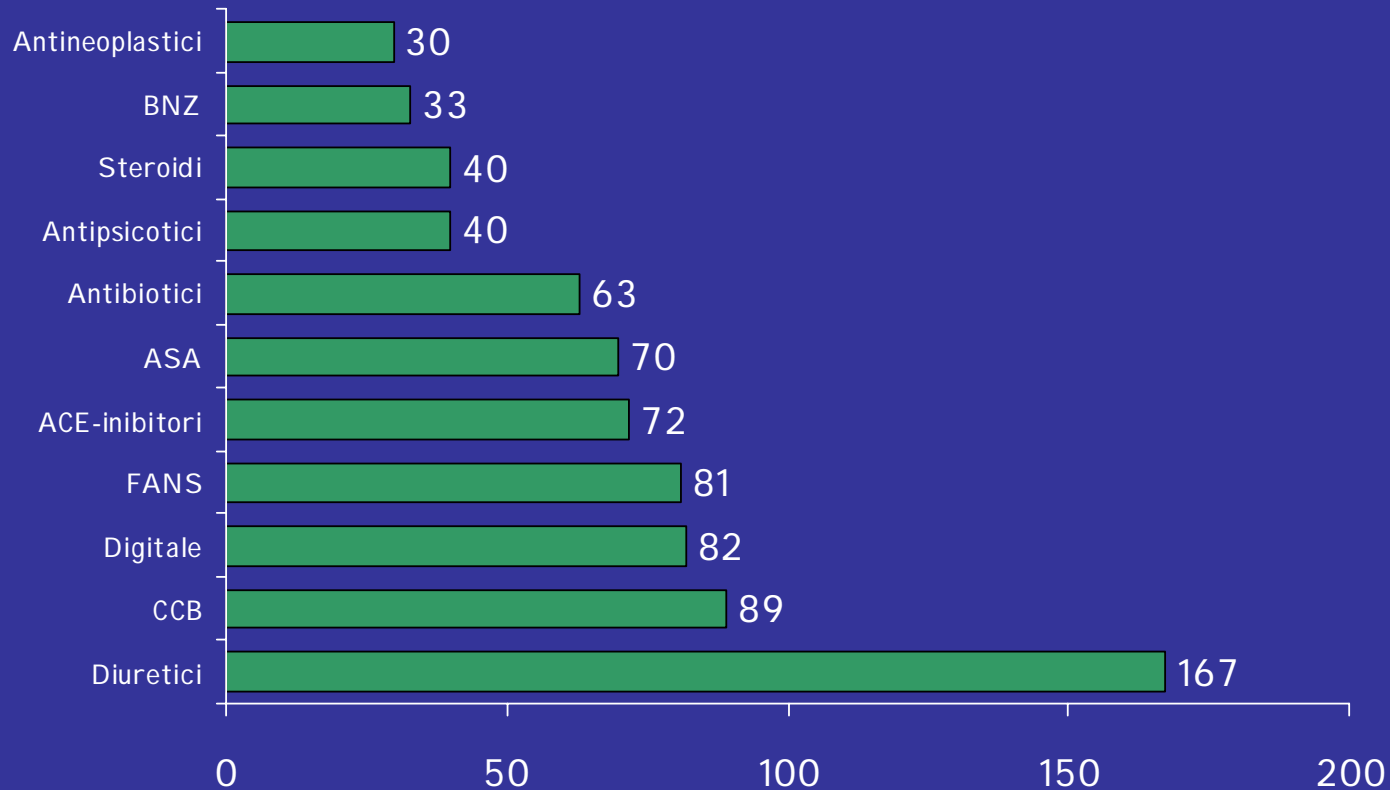
Numero Prescrizioni

Considerando globalmente tutte le ADR, non è tanto l'età quanto il numero di prescrizioni ad essere correlato con il rischio di ADR.

Predittori di ammissione per ADR

	Tutte ADRs (<i>n</i> =964)	ADRs severe (<i>n</i> =187)
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Età (anni)		
< 65	1	1
65-79	1.05 (0.90-1.23)	1.50 (1.00-2.23)
≥ 80	0.91 (0.76-1.09)	1.53 (1.01-2.33)
Sesso femminile	1.30 (1.10-1.54)	1.35 (0.91-2.00)
Uso di alcolici	1.39 (1.20-1.60)	0.92 (0.67-1.25)
Fumo	0.96 (0.81-1.14)	1.32 (0.90-1.95)
Indice di Charlson (1 punto)	0.99 (0.95-1.03)	1.12 (1.05-1.20)
N di farmaci (1 farmaco)	1.24 (1.20-1.27)	1.18 (1.11-1.25)

Farmaci responsabili di ADR: Risultati dello studio GI FA



Numero di ADR

Onder G et al. JAGS 2002

Trattamento in base alle linee guida di una paziente di 79 anni con ipertensione, diabete mellito, osteoporosi, osteoartrosi e BPCO

... current
 appropriate
 for asse
 adults w
 ... the re
 the patie
 treatme
 self-man

Time	Medications†	Other
7:00 AM	Ipratropium metered dose inhaler 70 mg/wk of alendronate	Check feet Sit upright for 30 min on day when alendronate is taken Check blood sugar
8:00 AM	500 mg of calcium and 200 IU of vitamin D 12.5 mg of hydrochlorothiazide 40 mg of lisinopril 10 mg of gaburide 81 mg of aspirin 850 mg of metformin 250 mg of naproxen 20 mg of omeprazole	Eat breakfast 2.4 g/d of sodium 90 mmol/d of potassium Low intake of dietary saturated fat and cholesterol Adequate intake of magnesium and calcium Medical nutrition therapy for diabetes‡ DASH‡
12:00 PM		Eat lunch 2.4 g/d of sodium 90 mmol/d of potassium Low intake of dietary saturated fat and cholesterol Adequate intake of magnesium and calcium Medical nutrition therapy for diabetes‡ DASH‡
1:00 PM	Ipratropium metered dose inhaler 500 mg of calcium and 200 IU of vitamin D	
7:00 PM	Ipratropium metered dose inhaler 850 mg of metformin 500 mg of calcium and 200 IU of vitamin D 10 mg of lovastatin 250 mg of naproxen	Eat dinner 2.4 g/d of sodium 90 mmol/d of potassium Low intake of dietary saturated fat and cholesterol Adequate intake of magnesium and calcium Medical nutrition therapy for diabetes‡ DASH‡
11:00 PM	Ipratropium metered dose inhaler	
As needed	Albuterol metered dose inhaler	

an
 tion
 present
 nt
 ficult

Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER RCT

No meds
review

Meds
review

Risk Ratios:

Ospedalizzazione	1	1.30 (1.07-1.58)
Morte	1	0.75 (0.52-1.10)
Ricovero in RSA	1	1.00 (0.74-1.35)

Come 'rispondono' i
medici a questo
problema?

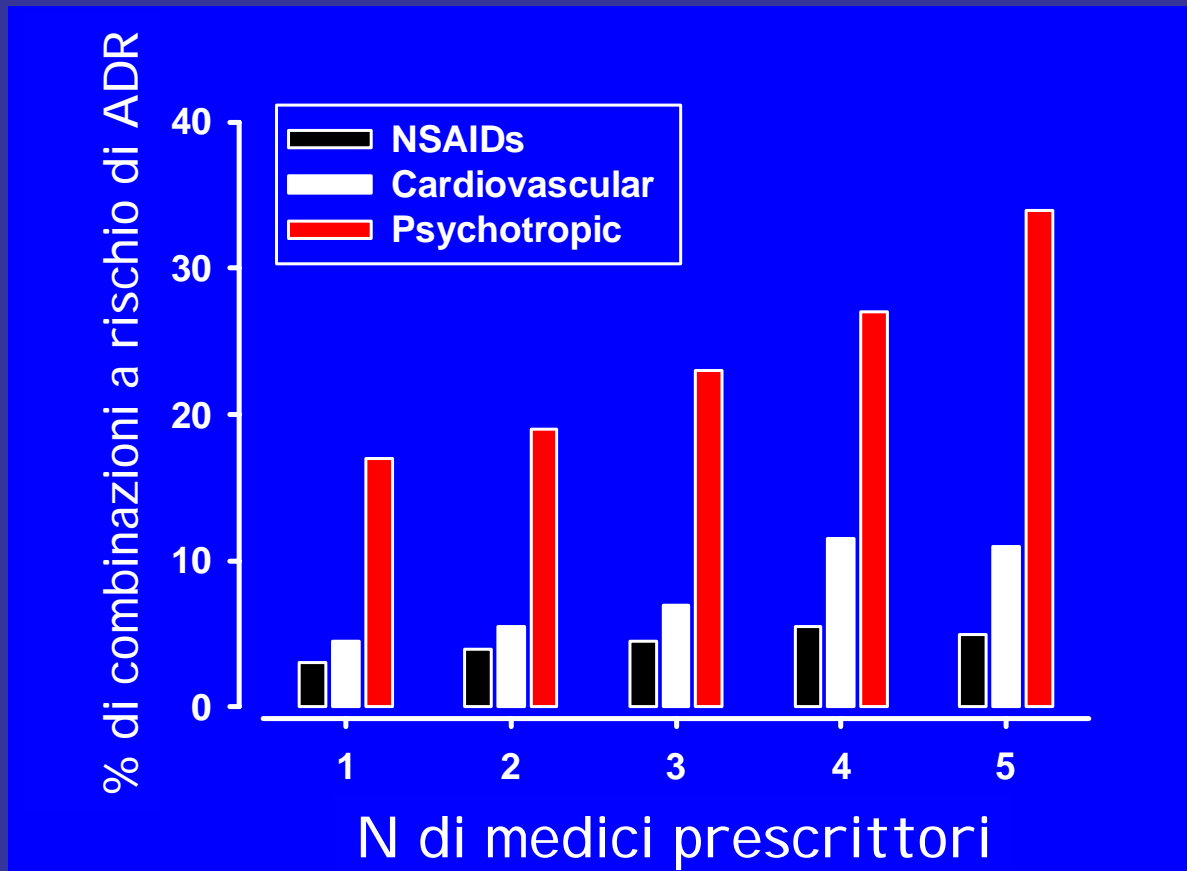
Predittori del trattamento dell'osteoporosi

	OR	95% CI
Età (10 anni)	0.86	0.73-0.99
Sesso maschile	0.67	0.44-0.99
N di patologie		
0-3	1	-
4-5	0.66	0.47-0.91
6 o più	0.47	0.31-0.72
Fratture femore o vert.	2.10	1.12-3.93
N di farmaci	0.92	0.85-0.99
Uso di steroidi	2.00	1.05-3.80

Predittori dell'incremento nel numero degli antipertensivi

	OR	95% CI
Età (10 anni)	0.93	0.86-0.98
SCC	2.60	1.96-3.44
Indice di Charlson	0.94	0.88-0.99
PAS (10 mmHg)	1.27	1.23-1.31
PAD (5 mmHg)	1.19	1.15-1.23
N di farmaci (vs. 0-2)		
3-5	0.79	0.64-0.97
6 o più	0.93	0.74-1.16

Numero di medici prescrittori e rischio di effetti collaterali



Development and Validation of a Score to Identify older Adults at Risk of ADR

'... study aimed to develop and validate among in-hospital older adults in Europe a practical, efficient and simple method to identify pts. at increased risk of an ADR.'

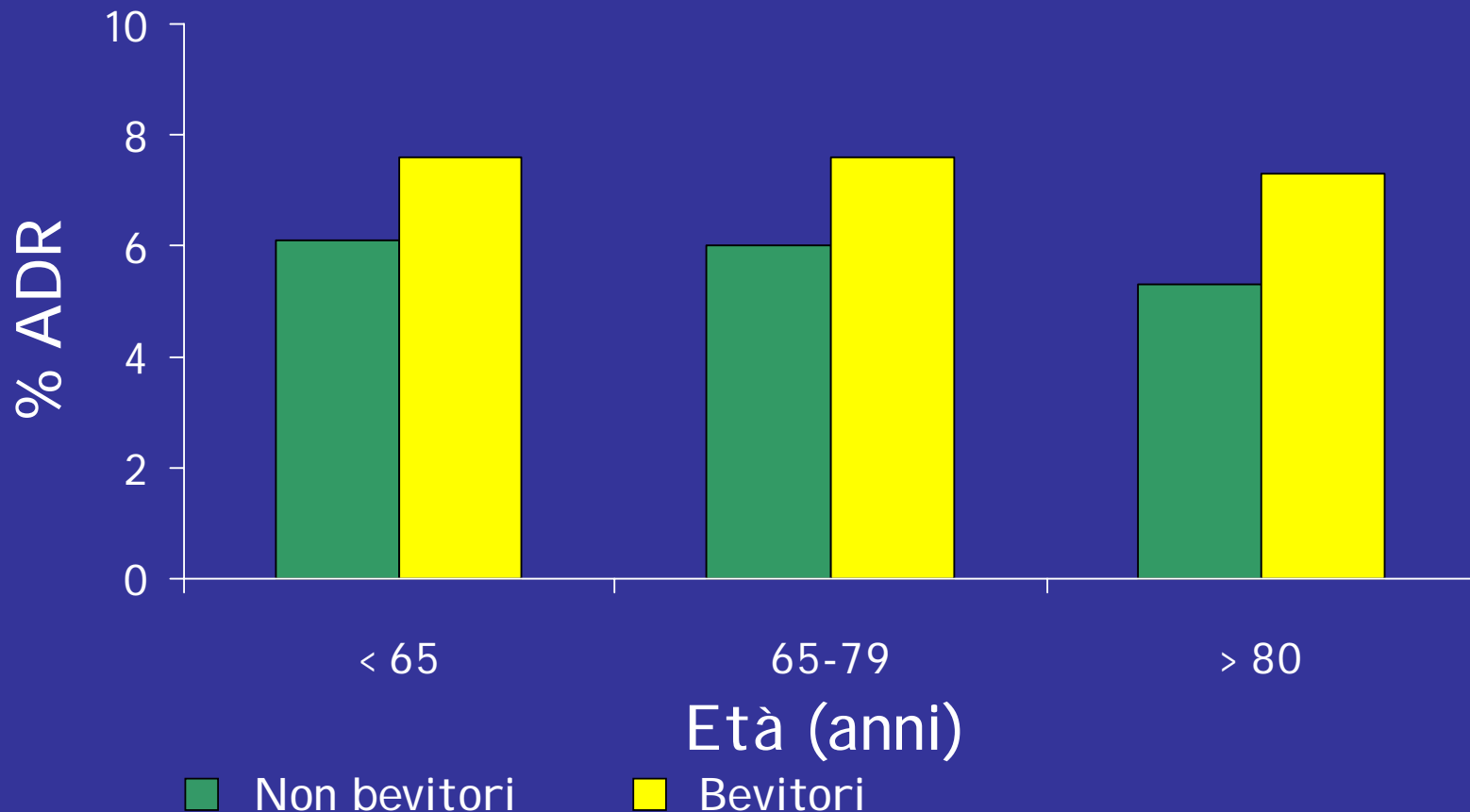
Participants:

1. UCSC, Rome, IT;
2. Erasmus University, Rotterdam, NL;
3. Ghent University Hospital, Ghent, B.

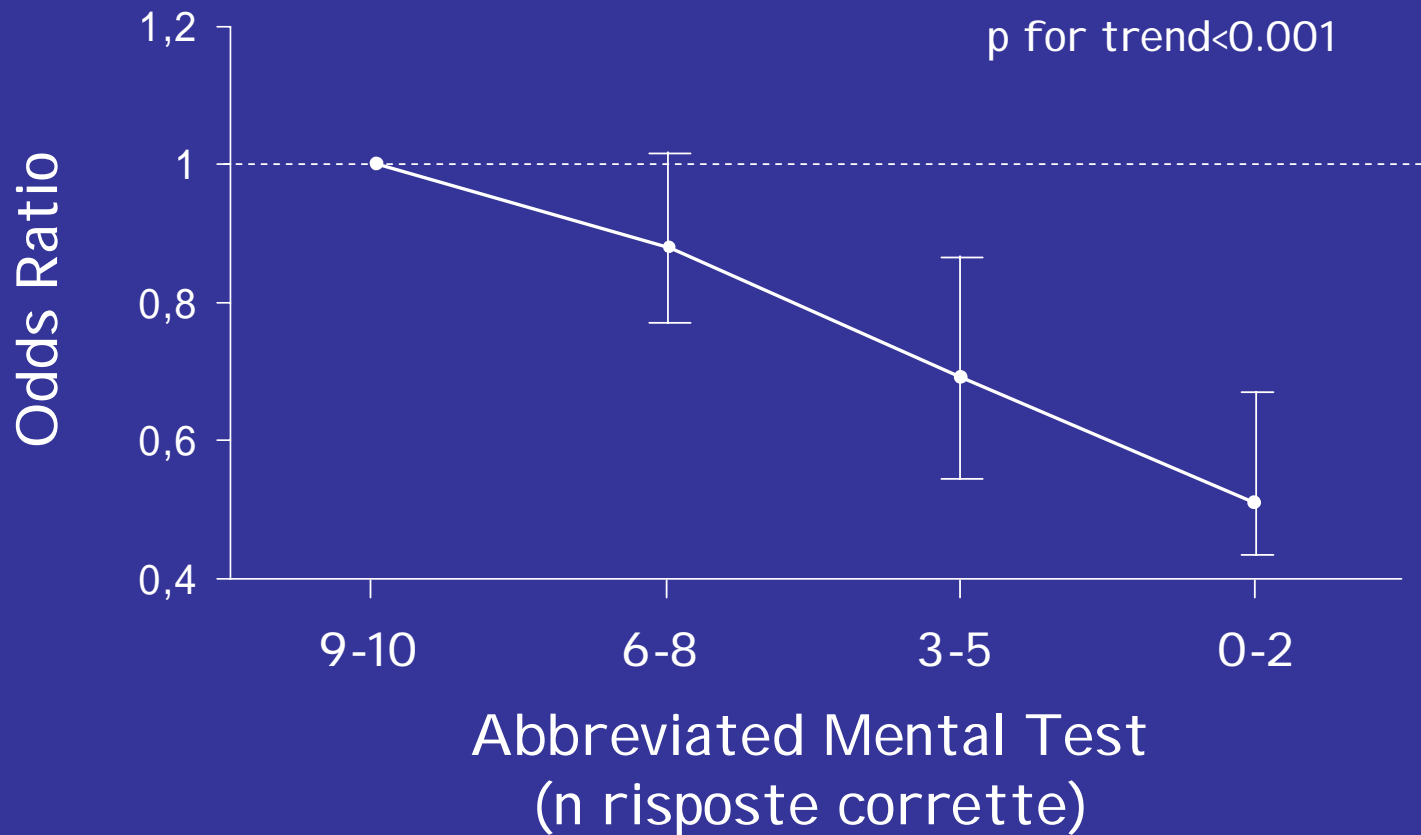
Development and Validation of a Score to Identify older Adults at Risk of ADR

Phase I : an ADR risk score will be developed, based on data available in the medical literature and on secondary analysis of the GIFA database .

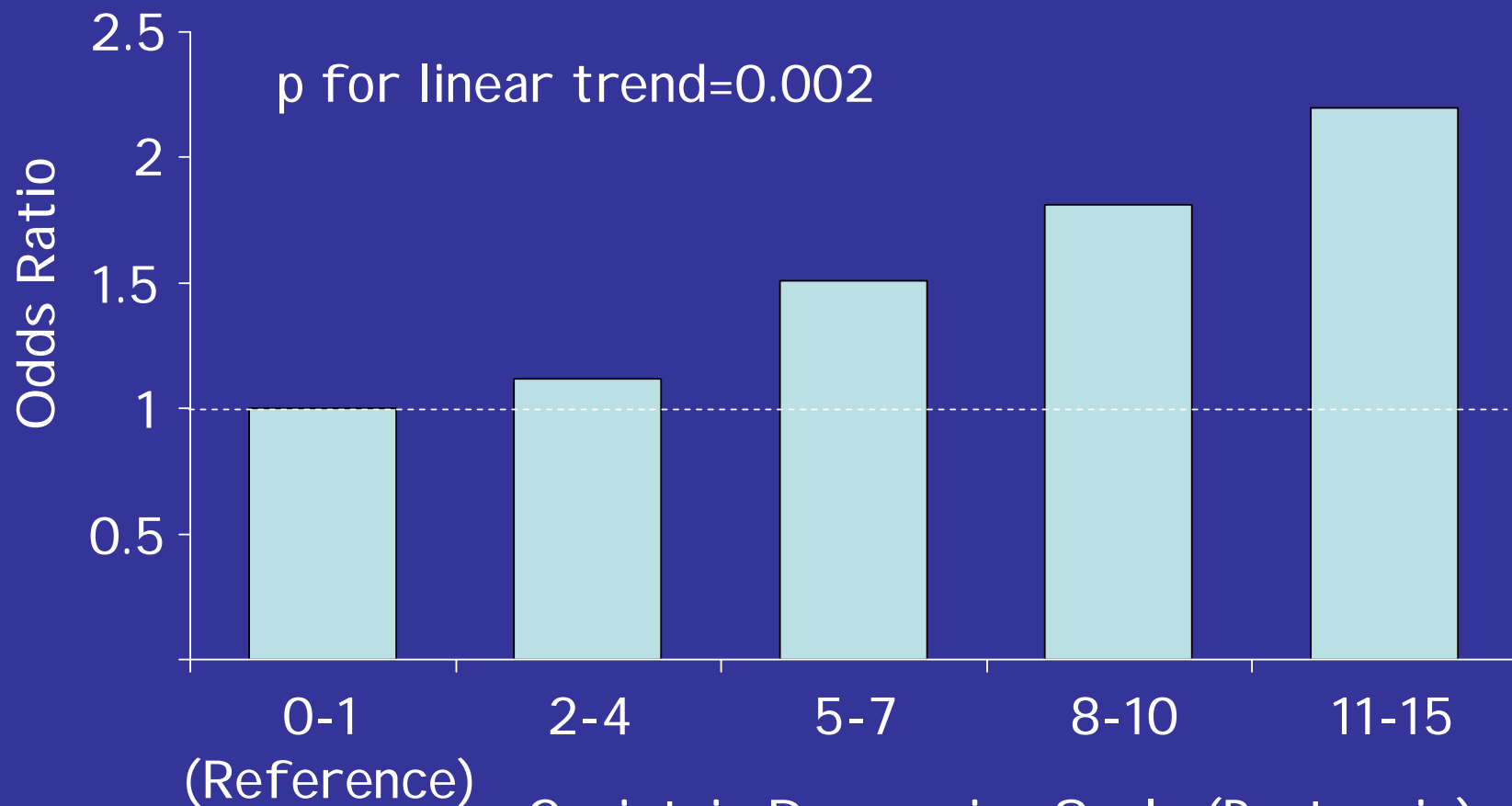
Uso di alcool e ADRs nelle donne



Punteggio AMT e ADRs



ADRs e punteggio GDS



Geriatric Depression Scale (Punteggio)

Onder G et al. Arch Intern Med 2003

Development and Validation of a Score to Identify older Adults at Risk of ADR

Phase I : an ADR risk score will be developed, based on data available in the medical literature and on secondary analysis of the GIFA database;

Phase II : the score will be validated among in-hospital older adults in Europe. This is necessary to extend the validity of the score to an in-hospital European population.

Development and Validation of a Score to Identify older Adults at Risk of ADR

'This approach ... may be useful to identify a population that can benefit from interventions aimed to reduce drug related illness.'

Farmaci inappropriati

L'uso di complessi regimi terapeutici espone la popolazione anziana ad elevato rischio di ricevere trattamenti farmacologici **inappropriati**, definiti come le terapie i cui rischi superano i potenziali benefici, e di conseguenza di sviluppare reazioni avverse.

Farmaci inappropriati

- Fin dal 1991 Beers e colleghi hanno sviluppato dei criteri per definire l'uso di farmaci inappropriati.
- Nonostante questi criteri non possano sostituirsi al giudizio del medico derivato da un'attenta valutazione clinica, essi possono essere utilizzati per valutare la qualità della prescrizione medica.

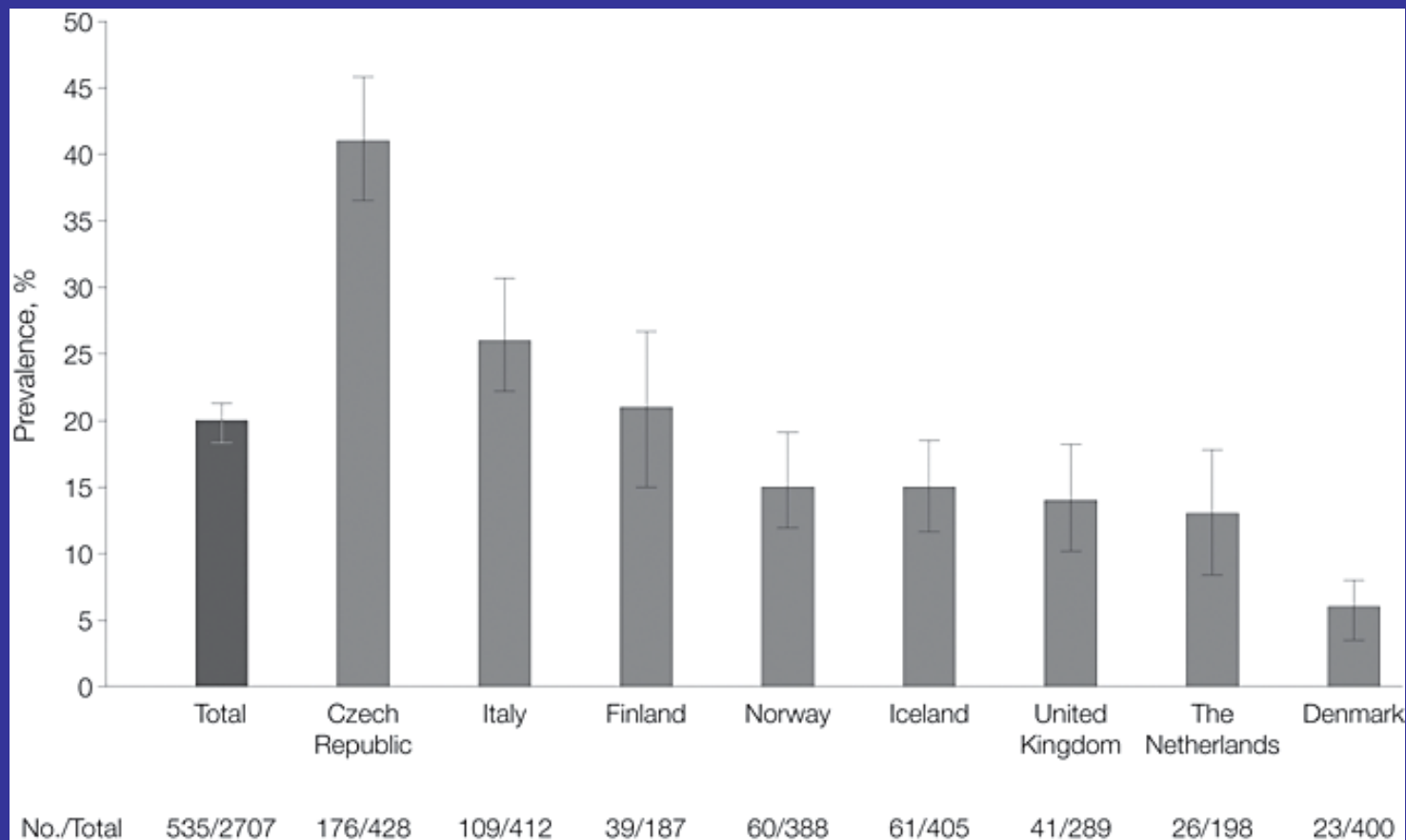
Criteri di Beers - 2003

- Indometacina
- Fenilbutazone
- Pentazocina
- Mio-rilassanti
- Flurazepam
- Amitriptilina
- Clordiazepossido
- Digitale > 125 mg/die*
- Ferro > 325 mg/die**
- Dipiridamolo
- Metildopa
- Reserpina
- Clorpropamide
- Ticlopidina
- Diazepam
- Meperidina
- GI antispastici
- Disopiramide

Farmaci inappropriati

Reference	Setting	Scope (sample size)	Study Design	Data Sources (year of data collection)	Prevalence (%)
Beers et al. (1992) ⁸	skilled nursing home residents	Los Angeles area (1106)	prospective, cohort	prescription orders (1990–91)	40.3%
Stuck et al. (1994) ⁴	community elderly	Santa Monica community (414)	retrospective, cross-sectional	interview (1989–90)	14.0%
Spore et al. (1997) ¹²	elderly residents of board and care facilities	10 states (2054)	retrospective, cross-sectional	interview (1993)	24.1% 17.9%
Willcox et al. (1994) ¹⁴	community-dwelling elderly	national (6171)	retrospective, cohort	NMES (1987)	23.5%
GAO Report (1995) ¹³	Medicare recipients	national (9182)	retrospective, cohort	MCBS (1992)	17.5%
Aparasu and Fliginger (1997) ¹⁰	ambulatory elderly patients (in physician offices)	national (8713) ^f	retrospective, cross-sectional	NAMCS (1992)	5.0% ^f
Aparasu and Sitzman (1999) ¹¹	ambulatory elderly patients (in outpatient departments)	national (4202) ^f	retrospective, cross-sectional	NHAMCS (1994)	2.9% ^f
Gupta et al (1996) ⁹	Medicaid patients in intermediate nursing homes	Louisiana (19 932)	retrospective, cohort	Medicaid (1994)	

Prevalenza d'uso di farmaci inappropriati: studio AdHoc



Criteri di Beers – GI FA

- In una popolazione di 5734 pazienti di età oltre i 65 anni ospedalizzati nel 1997 e 1998 partecipanti allo studio GI FA, 886 (15.5%) hanno ricevuto una o più prescrizioni inappropriate

Fattori associati ad inappropriata prescrizione

	OR	95% CI
Età (anni)		
65-74	1	-
75-84	0.85	0.71-1.00
≥ 85	0.58	0.46-0.73
Deficit cognitivo	0.77	0.64-0.94
Disabilità nelle ADL	0.86	0.72-1.03
N di farmaci		
<5	1	-
5-8	2.20	1.72-2.82
≥9	3.68	2.86-4.73

Interpretazione

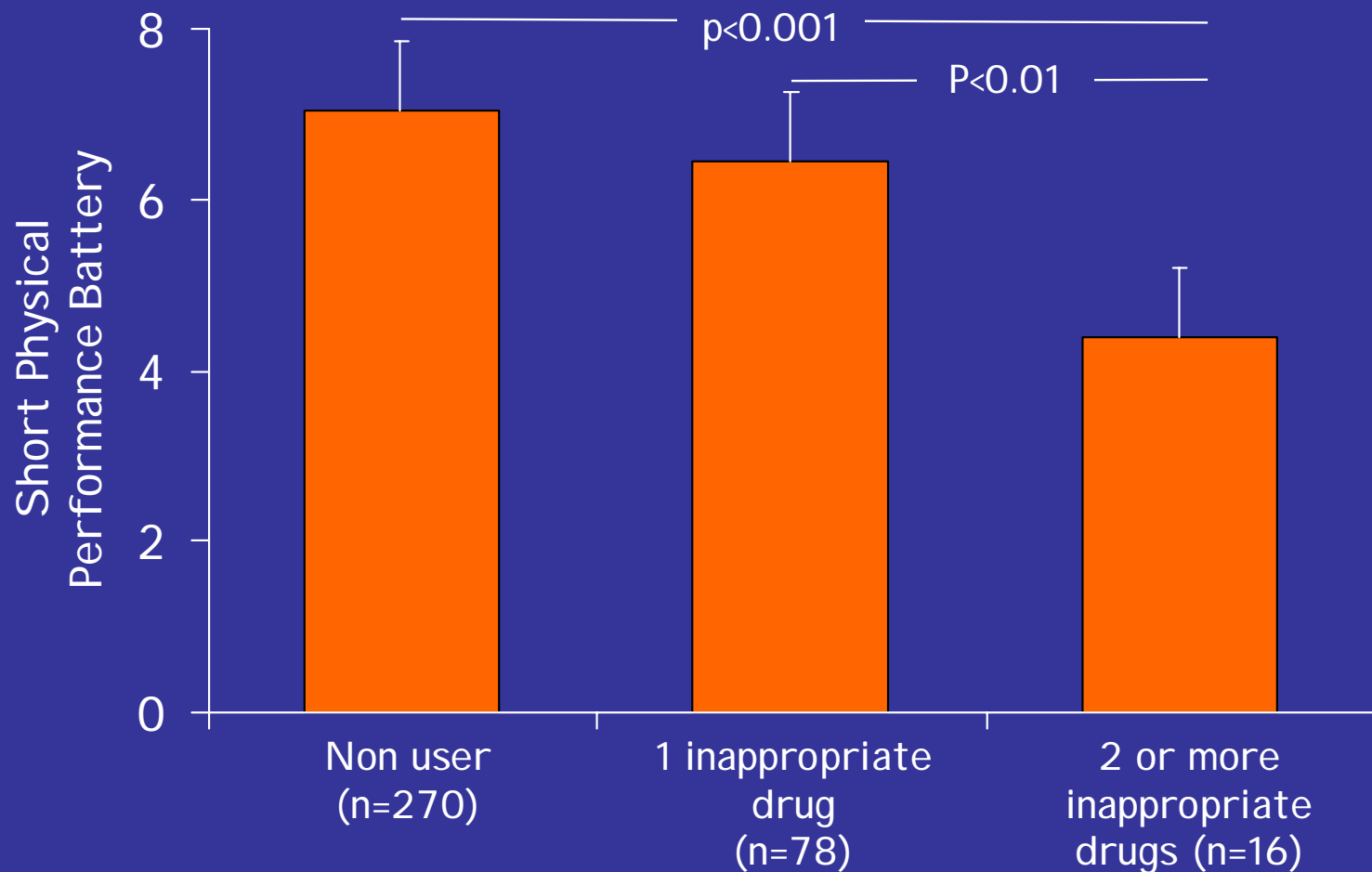
Questi risultati possono indicare:

1. una maggiore attenzione alla prescrizione farmacologica nei soggetti più fragili;
2. un maggior bisogno di farmaci con indubbi effetti benefici nei soggetti più fragili.

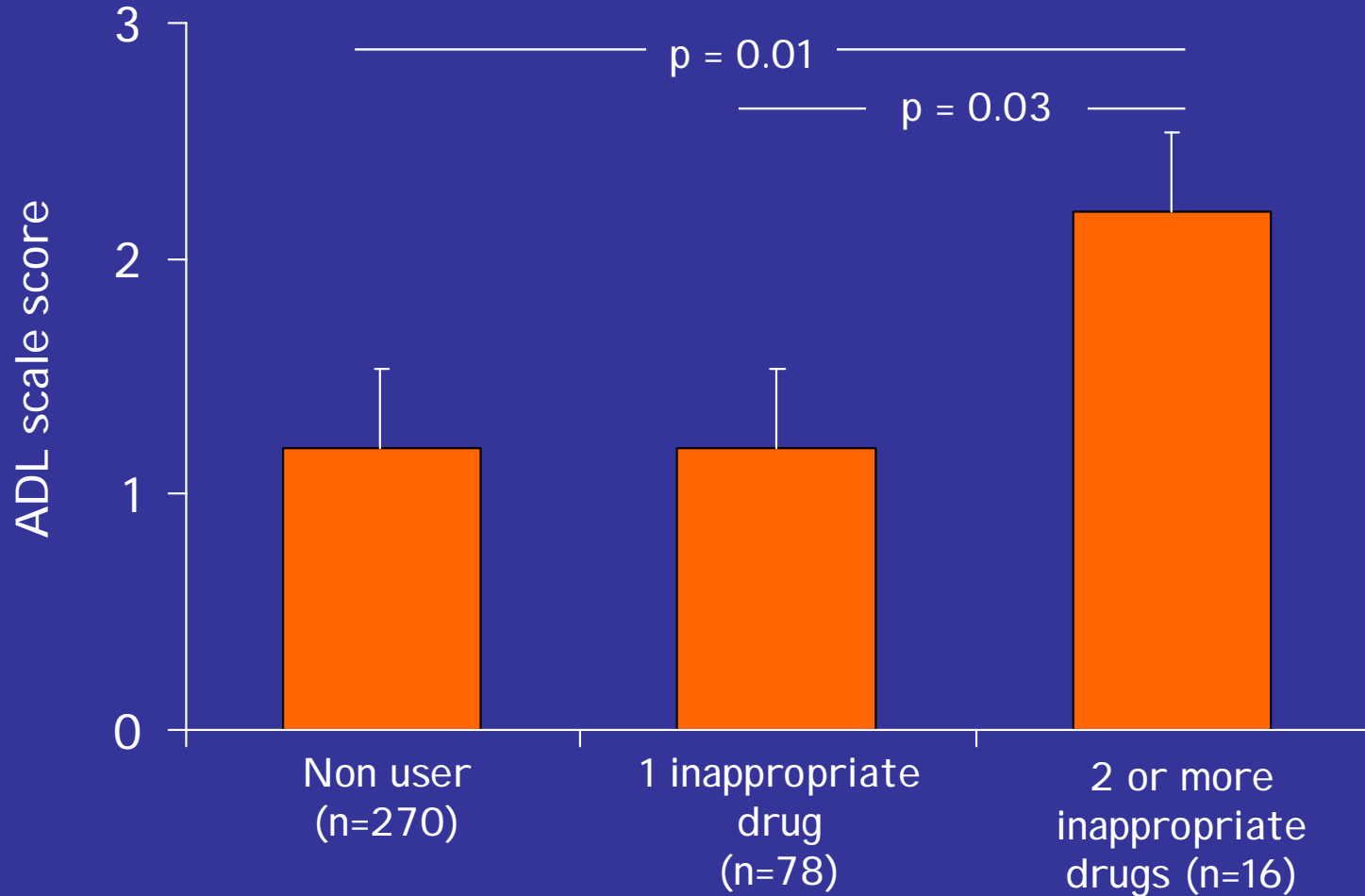
Limitazioni dei criteri di Beers

- Non trasferibilità tra nazioni
- Criteri non basati sull'evidenza
- Non sostituiscono il giudizio del medico
- Criteri non validati

PI e performance fisica: iISI RENTE study



PI e ADL: iISI RENTE study



'...the effect (of interventions aimed to reduce IP) on important health-care costs still needs to be proven ... this process is a challenging task that will need the implementation of multicentre studies with large samples and outcome measures that are clinically relevant ...'

Proposal AI FA

Bando AI FA 2007, AREA 3, tematica 5:
'studi sull'efficacia della formazione a
distanza nel determinare dei cambiamenti
di appropriatezza della prescrizione dei
farmaci'

Titolo: 'Effetto di un intervento di e-learning, centrato sulla VMD e sulla farmacologia clinica geriatrica, nella riduzione della prescrizione di farmaci inappropriati in pazienti anziani ricoverati in unità per acuti'

Partecipanti: SI GG, SI GO, SI MI, FADOI, Istituto Mario Negri

Coordinatore scientifico: Prof. R. Bernabei

Disegno

Disegno: RCT

Outcome primario: riduzione della Prescrizione Inappropriata (PI);

Outcome secondario: Utilizzo di risorse (valutare se la riduzione della PI si traduce in un minor consumo di risorse nel FU → **Database longitudinale**)

Conclusioni

- La polifarmacoterapia è un importante determinante del rischio di ADR;
- Per tale ragione l'utilizzo di molteplici farmaci simultaneamente per quanto possibile va evitato;
- Dare una priorità patologie e relativo trattamento;
- Evitare farmaci inappropriati o per cui non sia stato provato un effetto benefico



"Your numerous prescriptions really have improved my love life. I'm dating my pharmacist."

Grazie per l'attenzione