L'uso dei farmaci nel paziente anziano al domicilio

Interazioni farmacologiche più frequenti

Dr.ssa Carmelinda Ruggiero

30 Novembre 2013

Interazione Farmacologica

Definizione

"A measurable modification (in magnitude or duration) of the action of one drug (object or victim drug) by prior or concomitant administration of another substance (precipitant or perpetrator).

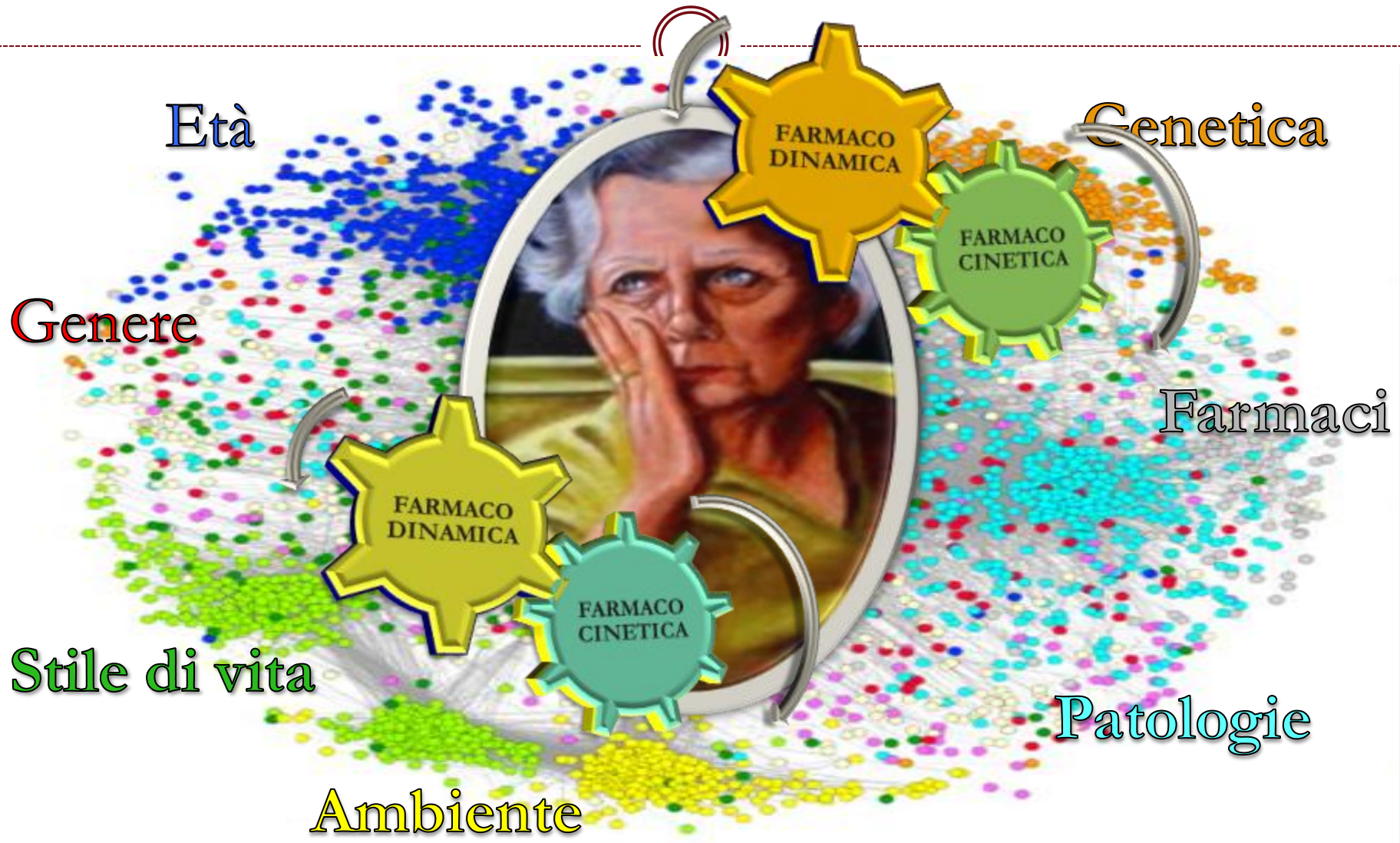
- Drug –drug (drug prescription, over-the-counter, herbal);

- Drug-food, drug-alcohol;

- Drug-lab, drug-disease, drug-chemical."

Wright 1992. Drug Interactions. In: Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology

Meccanismi di Interazione Farmacologica

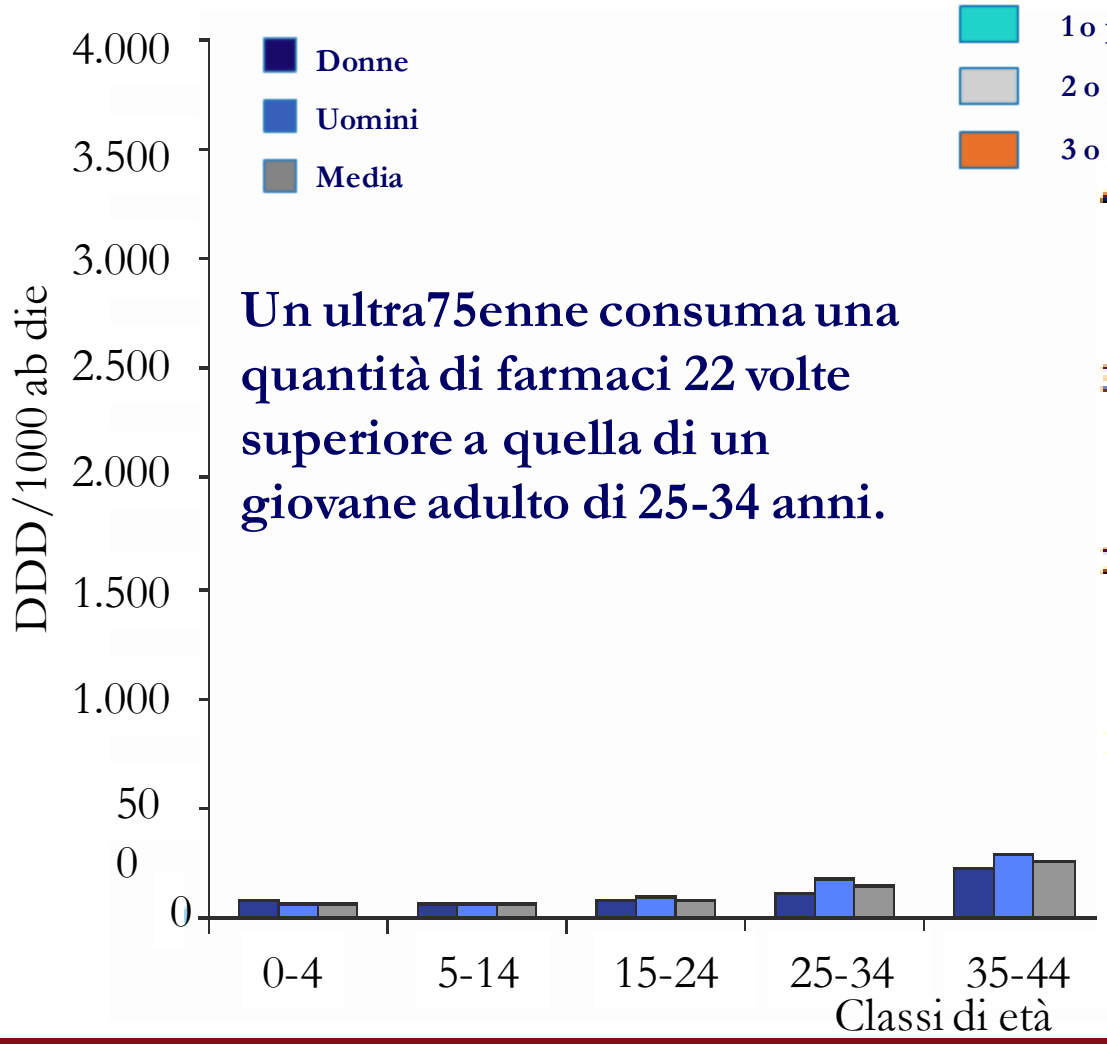


Interazioni farmacologiche più frequenti

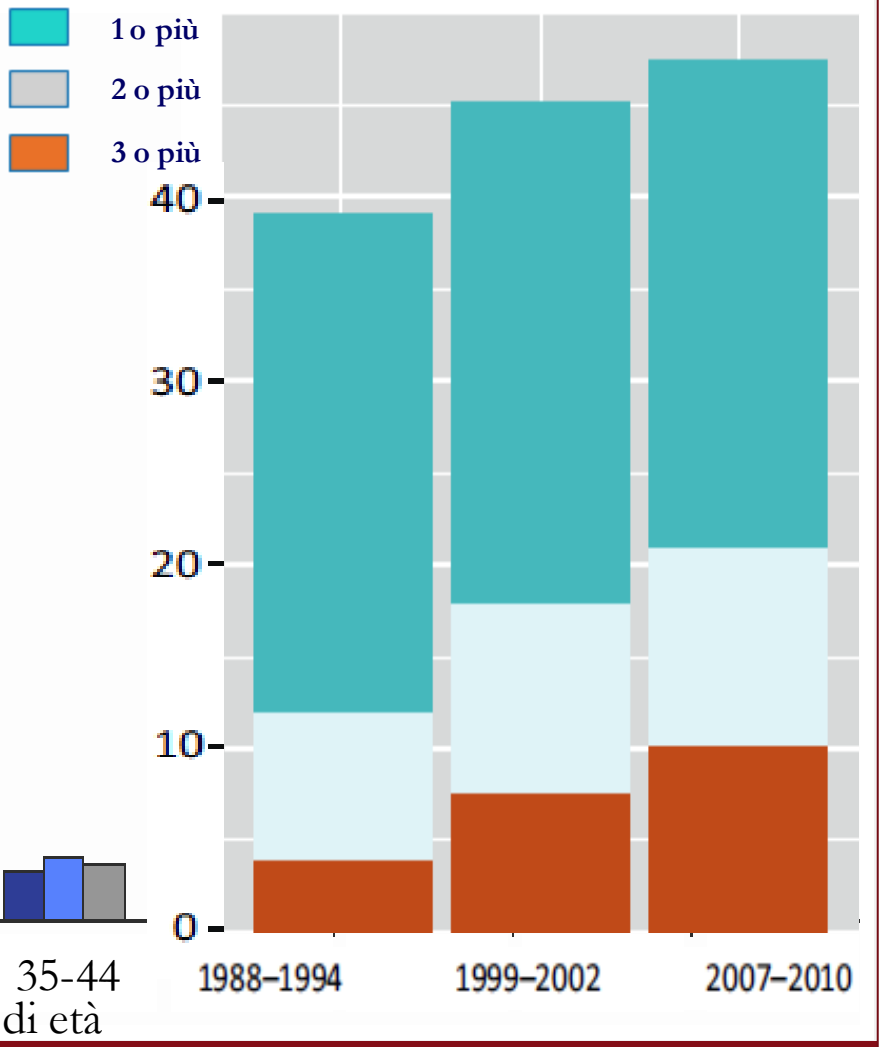
Aspetti da considerare

- Perché le interazioni farmacologiche in geriatria?
- Difficile connubio tra interazioni effettive (Actual) e potenziali (Potential)
  - il punto di vista del clinico
  - il punto di vista del farmacologo: quale applicabilità clinica?
- Il possibile ruolo dell'invecchiamento
- Quali strategie

Interazioni farmacologiche più frequenti

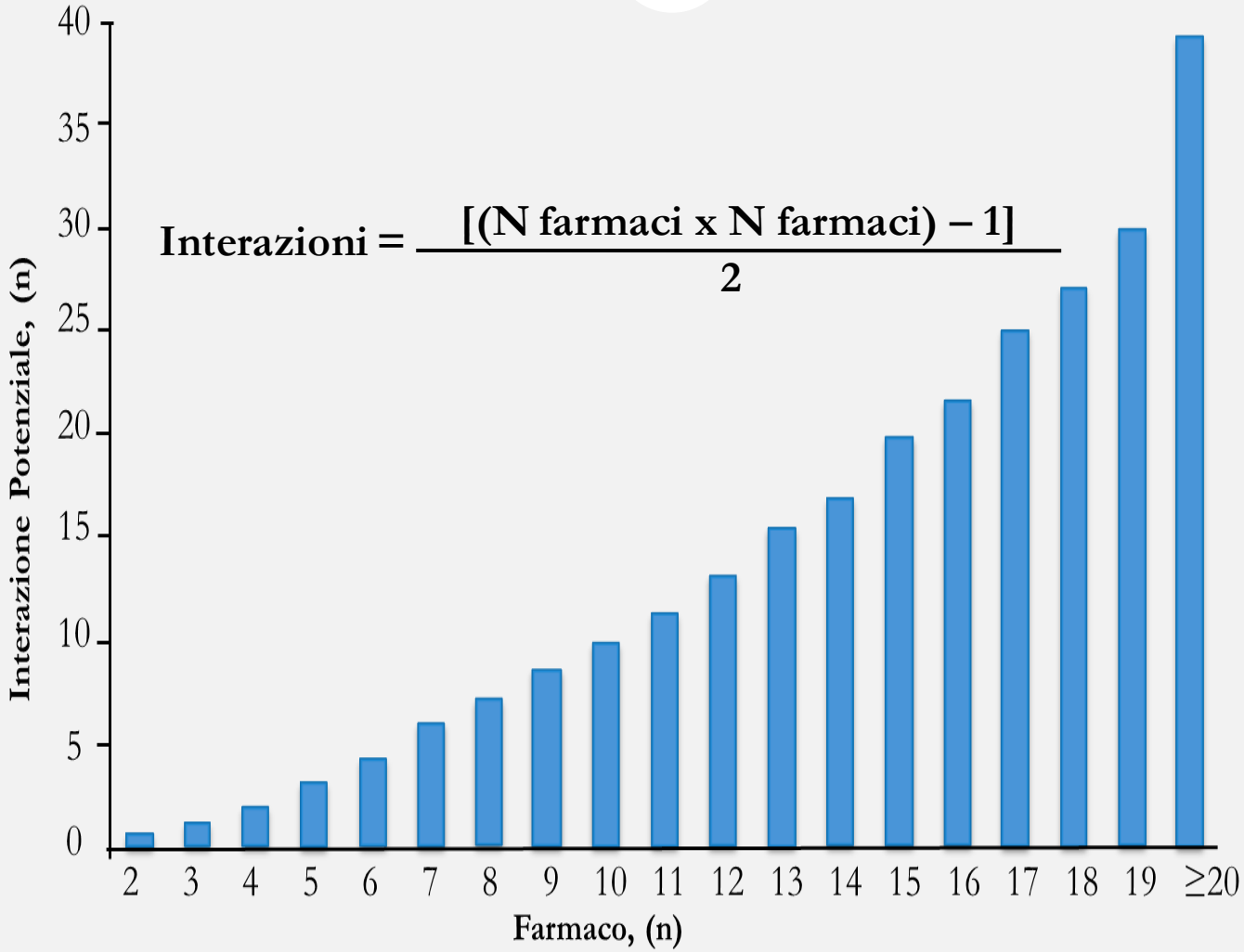


Un ultra75enne consuma una quantità di farmaci 22 volte superiore a quella di un giovane adulto di 25-34 anni.



Percha P et al, 2012

Interazioni farmacologiche più frequenti



Johnell K et al, 2007

Implicazioni cliniche di un'interazione

EFFETTI

Benefici	*Dannosi*
La combinazione di antipertensivi (es. ACEi+β-Bloc.) aumenta l'efficacia, riduce l'incidenza di effetti avversi, aumenta l'aderenza e riduce i costi sanitari.	L'associazione del[illegible] digossina [illegible] **REAZIONE AVVERSA**

Interazioni farmacologiche più frequenti

Incidence and Preventability of Adverse Drug Events Among Older Persons in the Ambulatory Setting

Jerry H. Gurwitz, MD
Terry S. Field, DSc
Leslie R. Harrold, MD, MPH
Jeffrey Rothschild, MD, MPH
Kristin Debellis, PharmD
Andrew C. Seger, RPh
Cynthia Cadoret
Leslie S. Fish, PharmD
Lawrence Garber, MD
Michael Kelleher, MD
David W. Bates, MD, MSc

La prescrizione di un farmaco di cui sia ben nota e clinicamente importante l'interazione con un altro farmaco è risultata pari al 13.3 %

JAMA 2003

Interazioni farmacologiche più frequenti

National Hospital Discharge Survey: 2007 Summary

by Margaret Jean Hall, Ph.D.; Carol J. DeFrances, Ph.D.; Sonja N. Williams, M.P.H.; Aleksandr Golosinskiy, M.S.; and Alexander Schwartzman, Division of Health Care Statistics

Interazione Farmacologica

- **195.000 accessi in Pronto Soccorso**
- **74.000 ricoveri ospedalieri**

Interazioni farmacologiche più frequenti

Aspetti da considerare

- Perché le interazioni farmacologiche in geriatria?
- Difficile connubio tra interazioni effettive (Actual) e potenziali (Potential)
  - il punto di vista del clinico
  - il punto di vista del farmacologo: quale applicabilità clinica?
- Il possibile ruolo dell'invecchiamento
- Quali strategie

Interazioni effettive vs potenziali

CLINICO

Effettive

Evento Clinico → → Plausibilità biologica

"Patients who experience a specific clinical outcome and are identified at risk for potential DDIs specific for that event (i.e., hypotension, hypoglycemia). Causality could not be established, the potential clinical manifestation of a multi-drug treatment plan (which may be a cause of a DDI) warrants validations in the clinical setting."

FARMACOLOCO

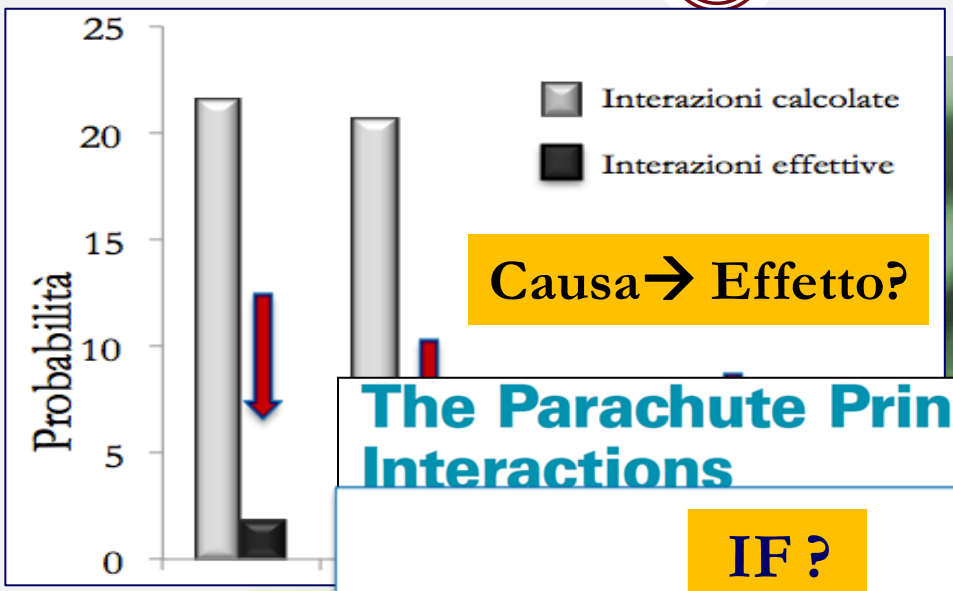
Potenziali

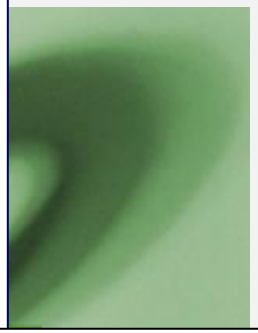
Cinetica e dinamica farmaco → Interazione → Evento clinico

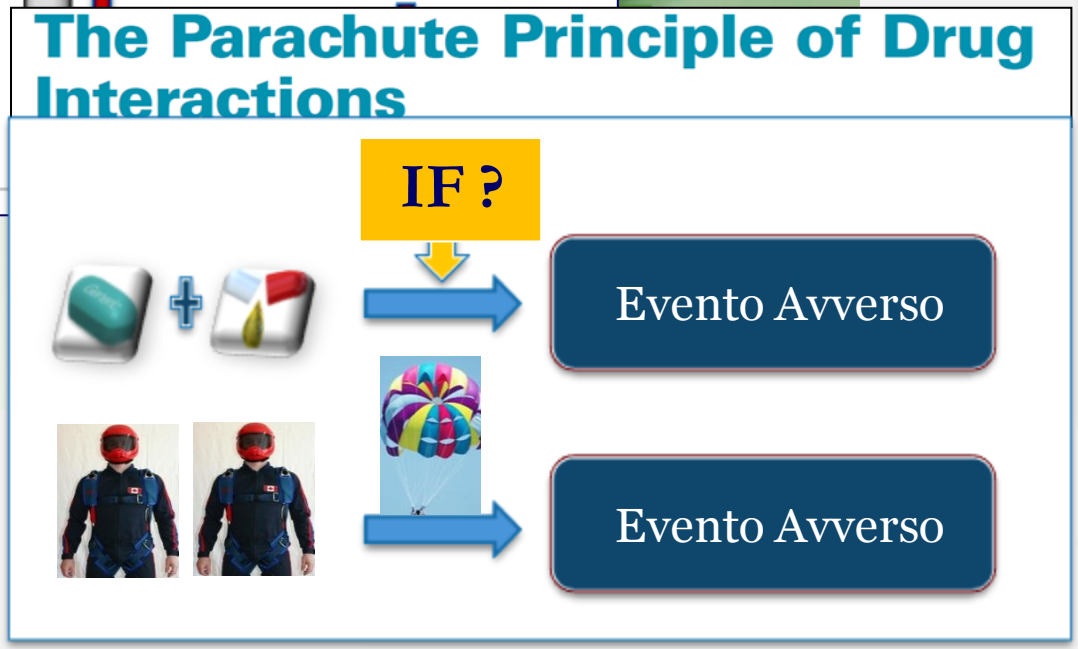
"DDIs reported as "potential" interactions are based on retrospective chart reviews and no attempt is made to show clinical evidence of the actual interaction. Establishing a cause and effect relationship between a potential DDI and an observed clinical effect is difficult."

Interazioni effettive vs potenziali

CLINICO







FARMACOLOCO

Interazioni farmacologiche più frequenti

Aspetti da considerare

- Perché le interazioni farmacologiche in geriatria?
- Difficile connubio tra interazioni effettive (Actual) e potenziali (Potential)
  - il punto di vista del clinico
  - il punto di vista del farmacologo: quale applicabilità clinica?
- Il possibile ruolo dell'invecchiamento
- Quali strategie

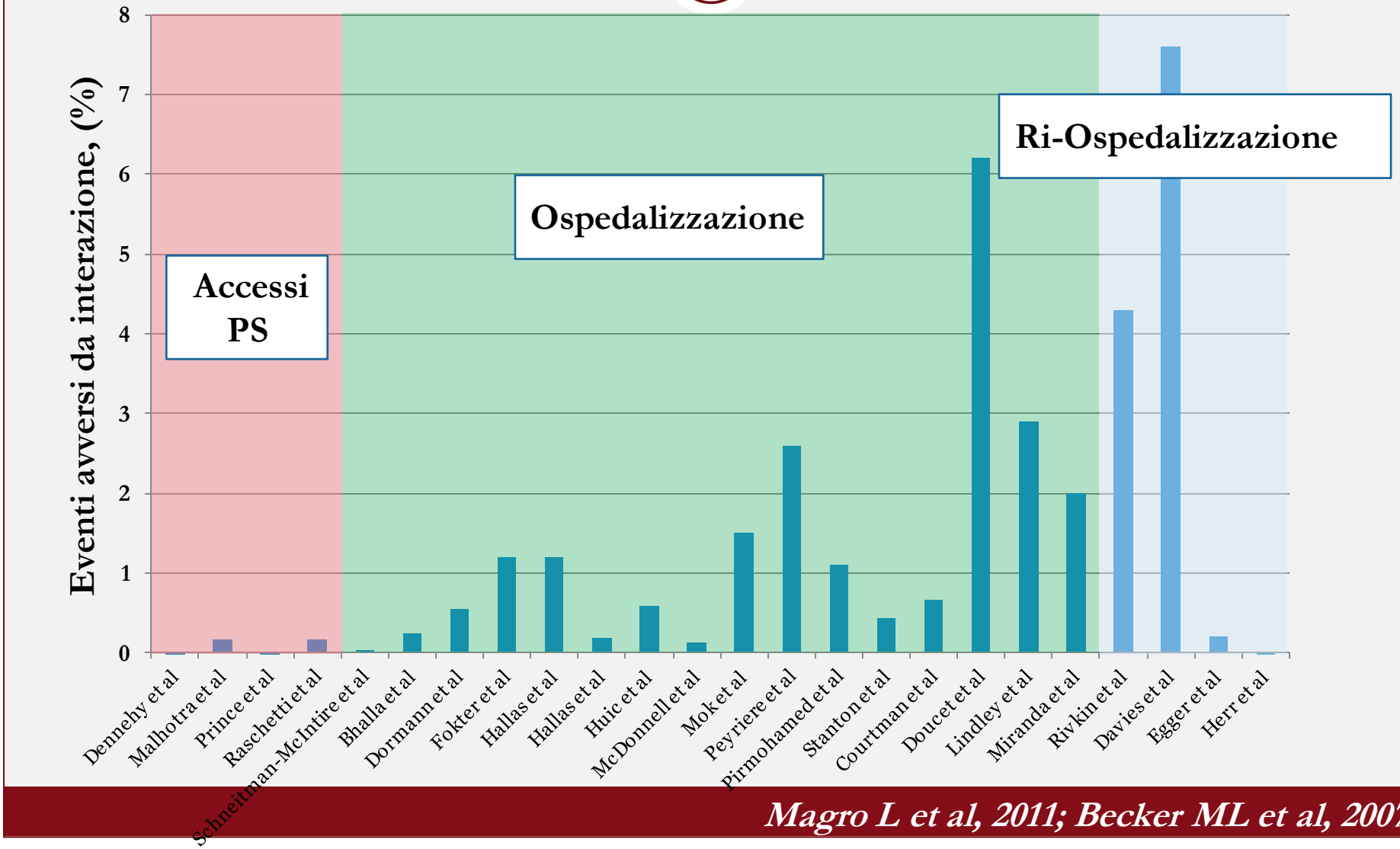
Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity

JAMA® The Journal of the American Medical Association

Ipoglicemia	**Adj. OR (IC 95%) 1° settimana**	**Adj. OR (IC 95%) 3° settimana**
Gliburide/Cotrimossazolo	**6,6 (4,5-9,7)**	**4,9 (3,6-6,6)**
Gliburide/Amoxicillina	1,5 (0,8-2,9)	1,2 (0,8-1,9)
Iperkaliemia	**Adj. OR (IC 95%) 1° settimana**	**Adj. OR (IC 95%) 3° settimana**
ACEi/Diuretici Risp.-K	**20,3 (13,4-30,7)**	**31,9 (23,9-42,6)**
ACEi/Indapamide	2,6 (0,8-8,5)	1,2 (0,5-3,2)
Tossicità digitalica	**Adj. OR (IC 95%) 1° settimana**	**Adj. OR (IC 95%) 3° settimana**
Digossina/Claritromicina	**11,7 (7,5-18,3)**	**8,5 (6,2-11,6)**
Digossina/Cefuroxime	1,3 (0,4-4,1)	0,9 (0,4-2,3)

Juurlink DN et al, 2003

Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review†



Magro L et al, 2011; Becker ML et al, 2007

Potentially Harmful Drug–Drug Interactions in the Elderly: A Review

	Interazione	Meccanismo	Evento avverso
2003	**ACEi / Diuretici risp. di K**	FC	Iperkaliemia
2003	**Digossina / Macrolidi (Claritromicina, Eritromicina, Azitromicina)**	FC	Tossicità digitalica
2003	**Gliburide / Cotrimoxazolo**	FC	Ipoglicemia
2004	**Litio / Diuretici dell'ansa, ACEi**	(Deplezione di Na?)	Tossicità da litio
2005	**Warfarin / FANS, COX-2 Inibitori**	FC e FD	Sanguinamento GI
2008	**Warfarin / Cotrimoxazolo, Fluconazolo , Ciprofloxacina**	FC	Sanguinamento GI
2010	**ACEi, ARBs / Cotrimossazolo**	FD	Iperkaliemia

FC: farmacocinetico; FD: farmacodinamico

Hines LE et al., 2011

Potentially Harmful Drug–Drug Interactions in the Elderly: A Review

	Interazione	Meccanismo	Evento avverso
2010	**Glipizide,Gliburide /Claritromicina, Levofloxacina, Fluconazolo e Ciprofloxacina***	FC	Ipoglicemia
2010	**Tamoxifene /Paroxetina**	FC	Mortalità k. mammario
2011	**Teofillina / Ciprofloxacina**	FC	Tossicità da teofillina
2011	**Alprazolam, Lorazepam, Zolpidem / Inib CYP3A4**	FC + FD	Fratture di femore
2011	**Ca-Antagonisti/Eritromicina, Claritromicina**	FC	Ipotensione e shock
2011	**Fenitoina/Cotrimoxazolo**	FC	Tossicità digitalica

FC: farmacocinetico; FD: farmacodinamico

Hines LE et al., 2011

Combinazioni «inappropriate» più recenti

Statin Toxicity From Macrolide Antibiotic Coprescription

A Population-Based Cohort Study

Annals of Internal Medicine

Established in 1927 by the American College of Physicians

	Interazione	Meccanismo	Evento avverso
2013	**Lovastatina, Simvastatina, Atorvastatina/Eritromicina,Claritromicina**	FC (CYP450 3A4)	Rabdomiolisi Iperkaliemia Mortalità

Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study

BMJ

	Interazione	Meccanismo	Evento avverso
2013	**Diuretici/ACEi, ARBs/FANS**	FD	Insufficienza renale acuta

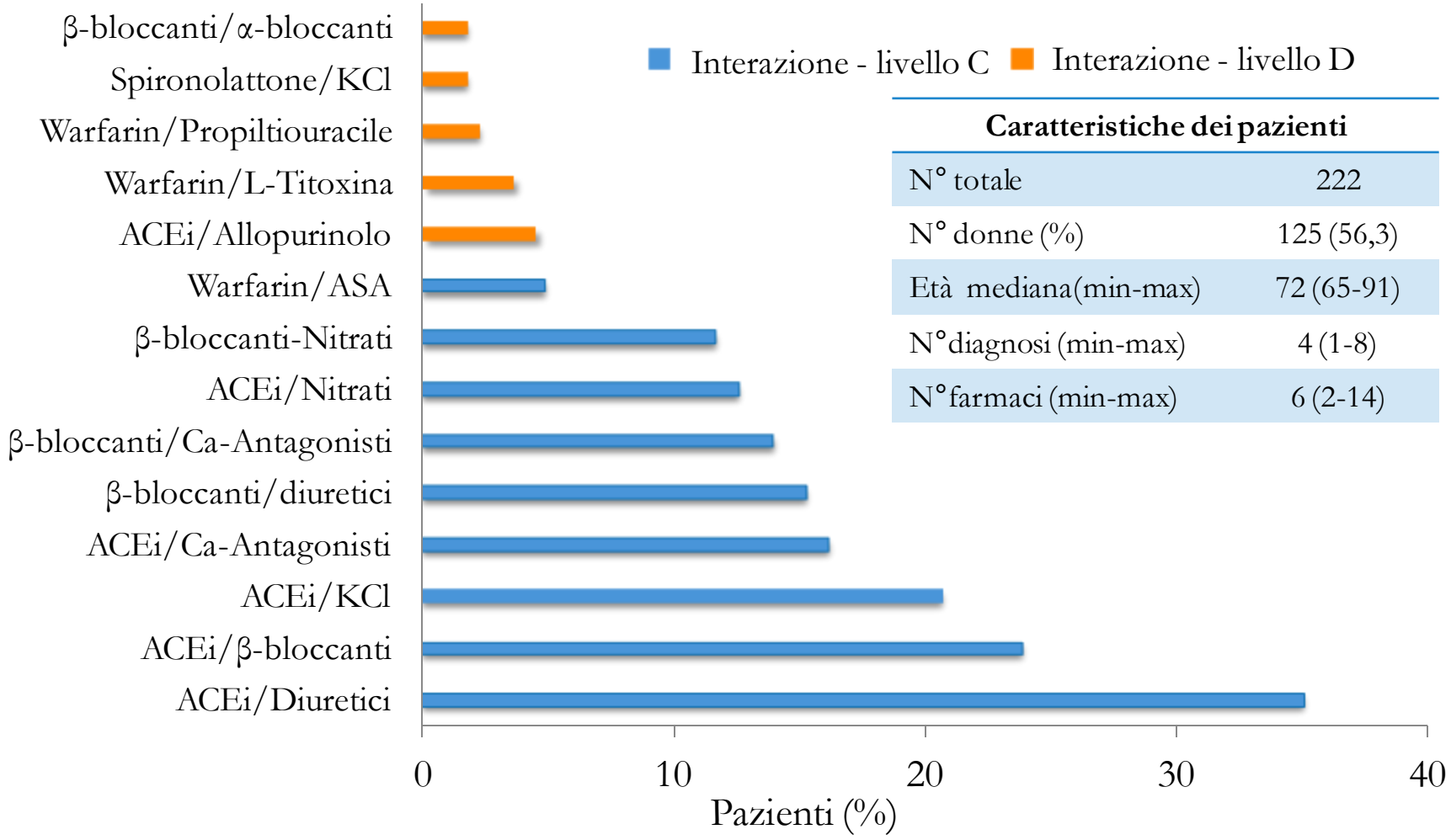
FC: farmacocinetico; FD: farmacodinamico

Interazioni farmacologiche più frequenti

Aspetti da considerare

- Perché le interazioni farmacologiche in geriatria?
- Difficile connubio tra interazioni effettive (Actual) e potenziali (Potential)
  - il punto di vista del clinico
  - il punto di vista del farmacologo: quale applicabilità clinica?
- Il possibile ruolo dell'invecchiamento
- Quali strategie

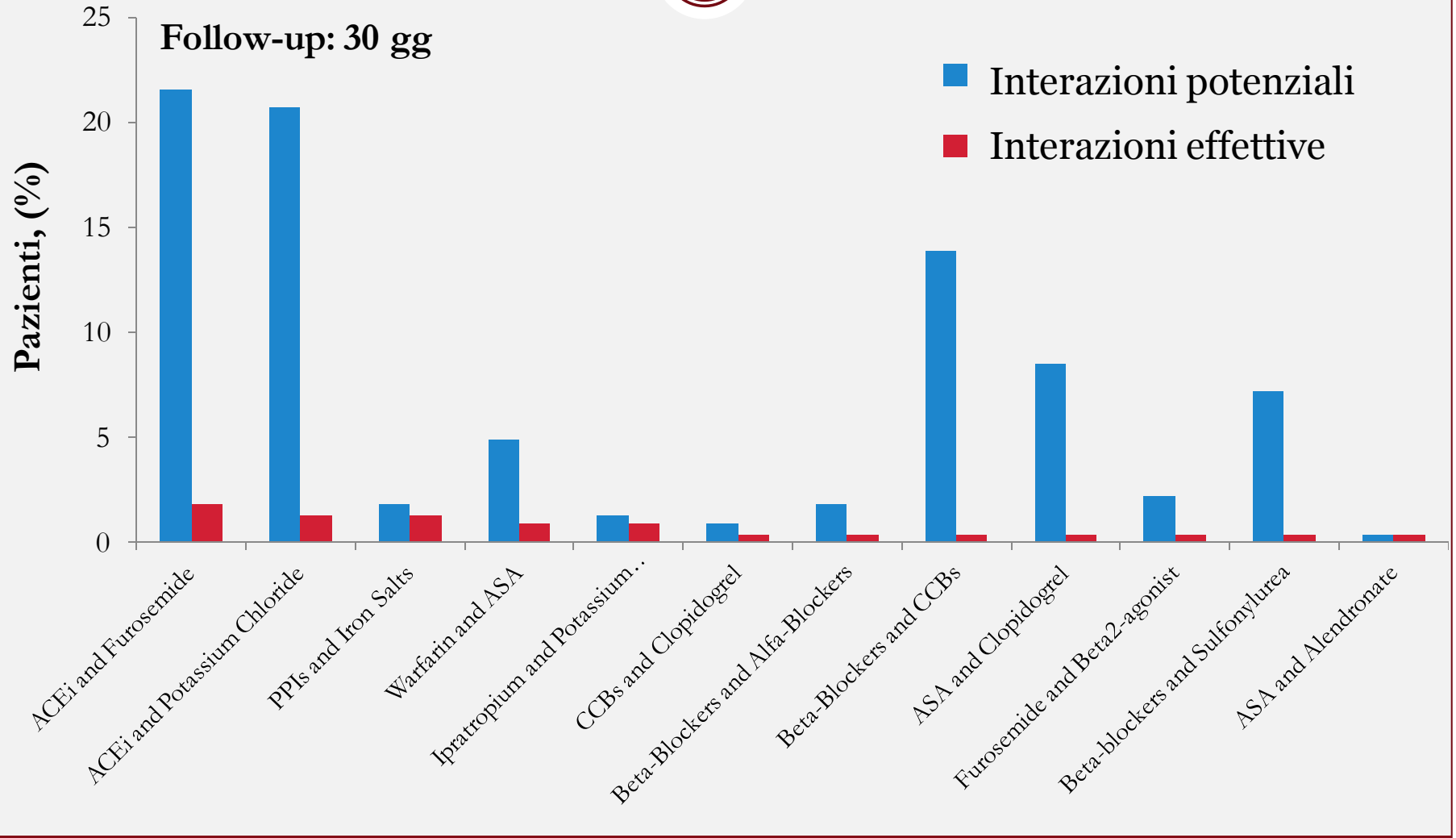
Actual drug–drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study



Caratteristiche dei pazienti	
N° totale	222
N° donne (%)	125 (56,3)
Età mediana(min-max)	72 (65-91)
N°diagnosi (min-max)	4 (1-8)
N°farmaci (min-max)	6 (2-14)

Marusic S et al, 2013

Actual drug–drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study



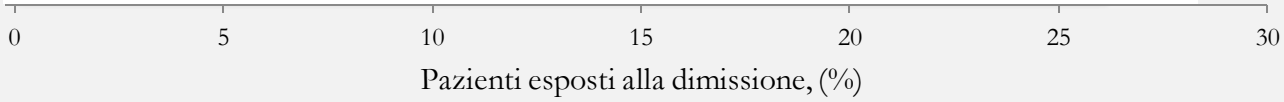
Marusic S et al, 2013

Drug–drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients†

PDS Pharmacoepidemiology & Drug Safety

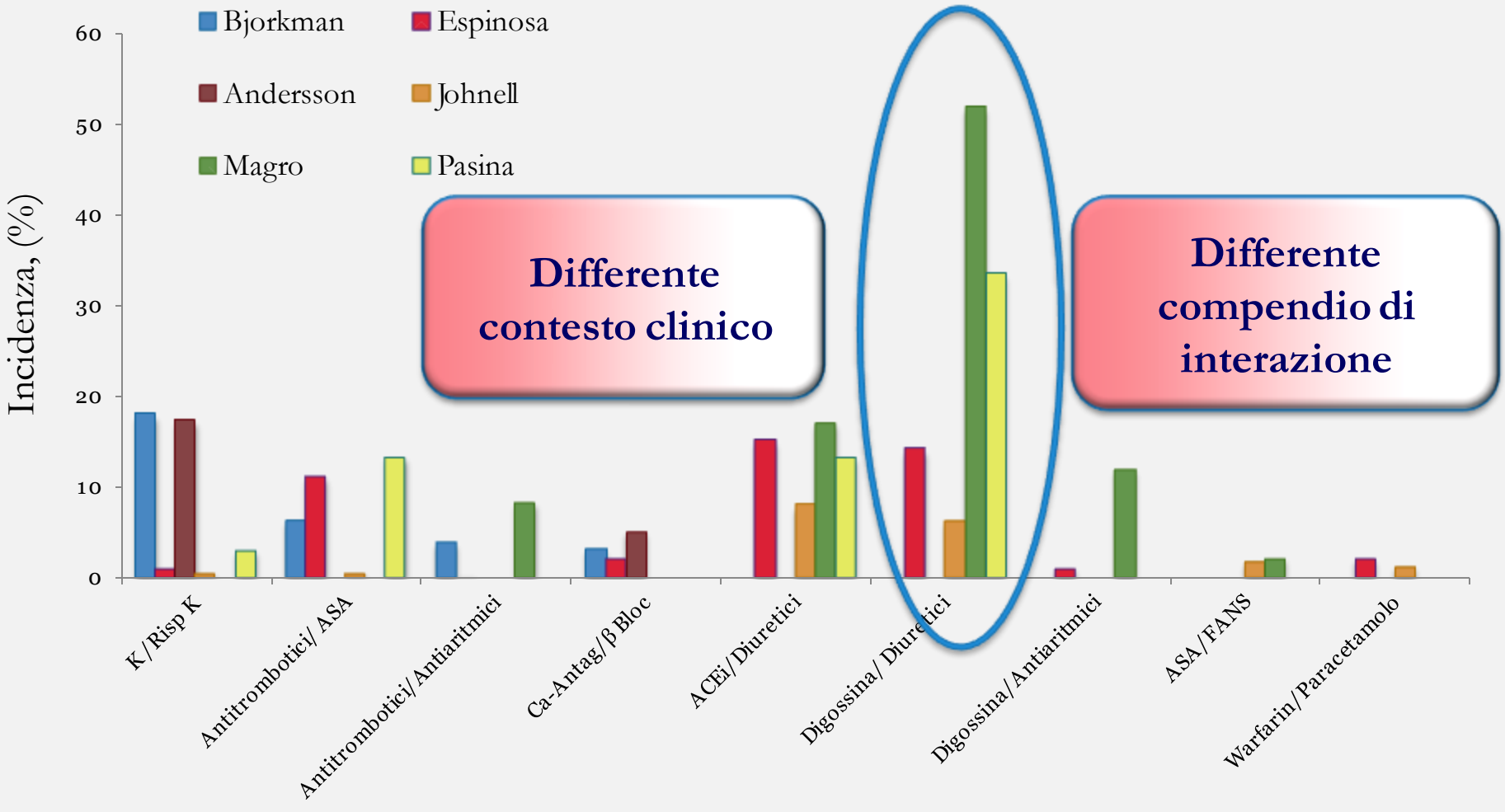
β-bloccanti/α-bloccanti
Spironolattone/KCl
Warfarin/Propiltiouracile
Potassio/Risp. K
Digossina/HCT
Simvastatina/Amiodarone
Allopurinolo/Enalapril
Clopidogrel/PPI
Digossina/Spironolattone
Amiodarone/β-bloccante
Statina/Ca-Antagonista
ASA/Clopidogrel, Ticlopidina
Risp. K + ACEi
Digossina/Furosemide

	INTERAZIONI FARMACOLOGICHE	
Analisi Univariata	OR (IC 95 %)	p-value
Eventi avversi clinici	1,25 (0,69-2,27)	0,46
Re-ospedalizzazione	1,56 (0,94-2,57)	0,08
Mortalità	1,31 (0,68-2,54)	0,41
Analisi Multivariata	OR (IC 95 %)	p-value
Eventi avversi clinici	1,41 (0,68-2,54)	0,41
Re-ospedalizzazione	1,37 (0,79-2,38)	0,26
Mortalità	1,14 (0,48-2,72)	0,76



Pasina L et al., 2013

Variabile individuazione dell'interazione



Computerized Drug Interaction Programs: How Reliable?

JAMA
The Journal of the American Medical Association

Kraftet KE et al., 1996

Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia.

Compendio	N. Interazioni farmacologiche «MAGGIORI»		Concordanza su Interazioni Farmacologiche «MAGGIORI»
Drug-Reax	275	Interazioni in 4/4	2.2% (9/406)
EDI	64	Interazioni in 3/4	8.6% (35/406)
DIAM	94	Interazioni in 2/4	17.4% (71/406)
DIF	141	Interazioni in 1/4	71.7% (291/406)
Totale	406*	ICC	- 0. 092

Abarca J., 2003

Comparative assessment of four drug interaction compendia.

BJCP — BPS BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY

allopurinol	ciprofloxacin	fluoxetine	metformin	sibutramine
amiloride	clozapine	furosemide	methadone	sildenafil
amiodarone	co-trimoxazole	gentamycin	methotrexate	spironolactone
atenolol	cyclosporine	glibenclamide	nevirapine	sumatriptan
azathioprine	diclofenac	hydrochlorothiazide	omeprazole	theophylline
bromocriptine	digoxin	imipramine	pethidine	tramadol
captopril	disulfiram	itraconazole	phenobarbital	valproate
carbamazepine	erythromycin	lamotrigine	phenytoin	verapamil
cefamandole	ethinyloestradiol	lithium	pravastatin	vincristine
cimetidine	flecainide	isocarboxazid*	ritonavir	warfarin

50 farmaci con più alta probabilità di interazione

VIDAL (Ref)	BNF	DIF	MICROMEDEX
Interazioni "**AVOIDED**"	**57 (24.7%)**	**(43.9%)**	64 (25.3%)
BNF (Ref)	**VIDAL**	**DIF**	**MICROMEDEX**
Interazioni "**HAZARDOUS**"	**282 (42.2%)**		**82 (27.4%)**

Vitry AI et al, 2007

Evaluation of drug interaction microcomputer software: an updated comparison.

hospital pharmacy

	DIF	DTSS	Medical letter	PDR	Rx triage	DIC	SOAP
Carbamazepina-Fluoxetina	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Itraconazolo-Rifampicina	NO	NO	SI	SI	NO	SI	SI
Cisapride-Cimetidina	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI
Lovastatina-Ciclosporina	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI
Warfarin-Omeprazolo	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI

Poirer TI et al, 1995

Evaluation of frequently used drug interaction screening programs

	Precision Analysis (30 clinically important and 30 clinically unimportant DDIs)		Analysis of patient profiles (Stockley's used ad gold standard)			
Programma	**Sensibilità**	**Specificità**	**Sensibilità**	**Specificità**	**PPP**	**PPN**
Drug Interaction Fact	0.63	1	0.71	0.99	0.69	0.99
Drug-Reax	0.83	0.9	0.71	0.98	0.61	0.99
Lexi-Interact	1	0.8	0.71	0.95	**0.36**	0.99
Pharmavista	0.83	0.83	0.86	0.98	**0.67**	0.99

Vonbach P et al, 2008

A sistematic review of medication safety outcomes related to drug interaction software

- **Objectives.** To systematically review the literature on DIS in preventing adverse drug events and determine the effectiveness and cost-effectiveness of DIS.

- **Results** Of 5848 citations, only four studies met our inclusion criteria. A Bayesian meta-analysis of these studies showed **no significant difference in event rate between intervention and control groups (relative risk 0.66, 95% CI 0.33 to 1.18).** The posterior median Isquared was 52%.

- **Conclusion.** No good quality studies address the specific benefits and harms or cost-effectiveness of drug interaction software on medication safety or clinical outcomes. **The evidence at present does not support a benefit for these systems or support any policy to widely disseminate their use.**

Wong K, 2010

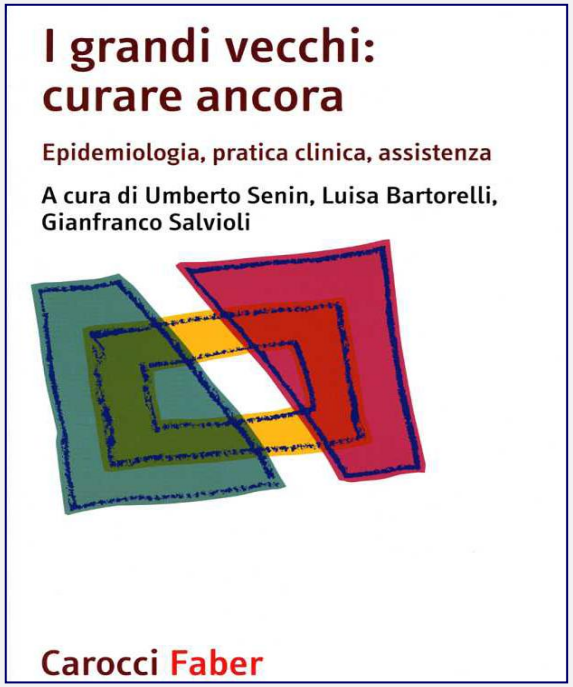
Interazioni farmacologiche più frequenti

Aspetti da considerare

- Perché le interazioni farmacologiche in geriatria?
- Difficile connubio tra interazioni effettive (Actual) e potenziali (Potential)
  - il punto di vista del clinico
  - il punto di vista del farmacologo: quale applicabilità clinica?
- Il possibile ruolo dell'invecchiamento
- Quali strategie

Invecchiamento ed Interazioni Farmacologiche

- Non esistono evidenze scientifiche
- Carenza conoscitiva su modificazioni cinetiche e dinamiche dei singoli principi: *nessuno studio su ultra85enni!*
- Alcuni autori ipotizzano il ruolo di
  - Invecchiamento estremamente avanzato
  - Invecchiamento associato a patologia
  - Fragilità



Interazioni farmacologiche più frequenti

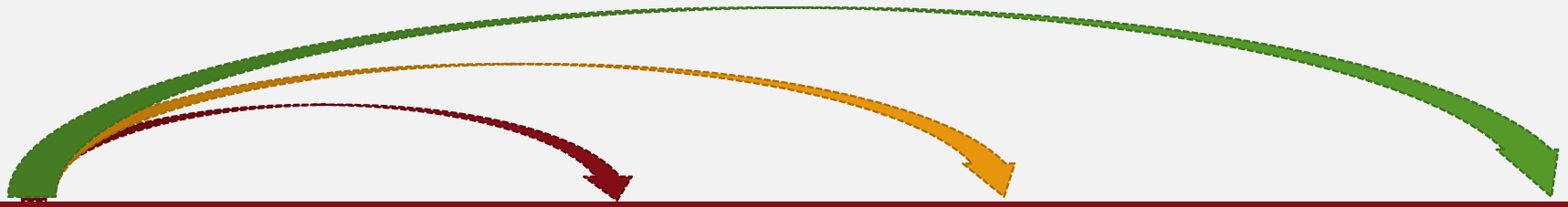
Aspetti da considerare

- Perché le interazioni farmacologiche in geriatria
- Difficile connubio tra interazioni effettive (Actual) e potenziali (Potential)
  - il punto di vista del clinico
  - il punto di vista del farmacologo: quale applicabilità clinica?
- Il possibile ruolo dell'invecchiamento
- Quali strategie

Gestione dell'interazione tra farmaci

A BREVE TERMINE

- Maggiore sensibilizzazione della comunità medica
- Diffusione della cultura geriatrica
- Incentivare la segnalazione di eventi avversi



Consigli pratici nell'approccio al paziente

1. Conoscere tutti i farmaci ed altri prodotti assunti
2. Valutare l'opportunità di interventi non farmacologici
3. Controllare le possibili interazioni su scheda tecnica
4. Valutare aggiustamento del dosaggio e degli intervalli di somministrazione
5. Effettuare stretto monitoraggio
6. Rivalutare sistematicamente la necessità di trattamenti farmacologici cronici
7. Favorire l'implementazione di sistemi informatici di prescrizione e di segnalazione di interazioni farmacologiche
8. Instaurare un rapporto di collaborazione con i farmacisti ed essere aggiornati sulle fonti

Hanlon T.H, 2005

L'importanza di segnalare reazioni avverse

VigiBase - WHO International Drug Monitoring Programme (1968)

EUDRAVIGILANCE

AIFA
Rete nazionale di farmacovigilanza

Azienda Farmaceutica

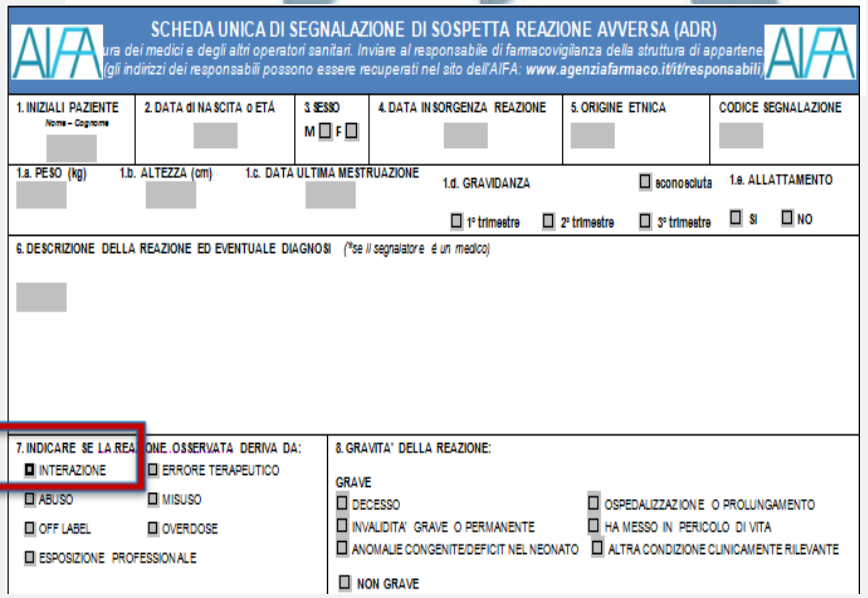
Responsabile del servizio di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza (elenco accessibile dal sito AIFA)

scheda elettronica o cartacea (accessibili dal portale dell'AIFA)

forme alternative

MMG, Medico ospedaliero, Medico specialista, Medico del distretto, Infermiere, Farmacista, CAV

Pazienti



SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

ura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartene
(gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: www.agenziafarmaco.it/it/responsabili)

1. INIZIALI PAZIENTE (Nome – Cognome) | 2. DATA di NASCITA o ETÁ | 3. SESSO M ☐ F ☐ | 4. DATA INSORGENZA REAZIONE | 5. ORIGINE ETNICA | CODICE SEGNALAZIONE

1.a. PESO (kg) | 1.b. ALTEZZA (cm) | 1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE | 1.d. GRAVIDANZA ☐ sconosciuta | 1.e. ALLATTAMENTO

☐ 1° trimestre ☐ 2° trimestre ☐ 3° trimestre | ☐ SI ☐ NO

6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI (*se il segnalatore è un medico)

7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA:
- ☐ INTERAZIONE
- ☐ ERRORE TERAPEUTICO
- ☐ ABUSO
- ☐ MISUSO
- ☐ OFF LABEL
- ☐ OVERDOSE
- ☐ ESPOSIZIONE PROFESSIONALE

8. GRAVITA' DELLA REAZIONE:

GRAVE
- ☐ DECESSO
- ☐ OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO
- ☐ INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE
- ☐ HA MESSO IN PERICOLO DI VITA
- ☐ ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO
- ☐ ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE

☐ NON GRAVE

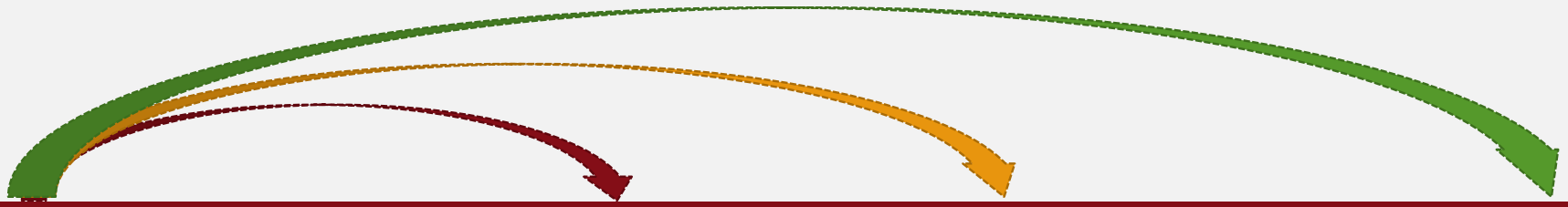
Gestione dell'interazione tra farmaci

A BREVE TERMINE:

- Maggiore sensibilizzazione della comunità medica
- Diffusione della cultura geriatrica
- Incentivare la segnalazione di eventi avversi

A MEDIO TERMINE

- Promuovere lo sviluppo di studi clinici post-marketing
- Incentivare le aziende farmaceutiche a studiare le DDI in fase di sviluppo
- Promuovere studi clinici di validazione



Recommendations for Generating, Evaluating, and Implementing Drug-Drug Interaction Evidence

Lisa E. Hines, Pharm.D., Daniel C. Malone, Ph.D., and John E. Murphy, Pharm.D., FCCP, FASHP

Action Items

1. The International Society for Pharmacoepidemiology, the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, and other professional societies must highlight the need for population-based DDI research.
2. The National Institutes of Health and AHRQ need to support prospective clinical trials and pharmacoepidemiologic research on DDIs.
3. The FDA should encourage the pharmaceutical industry to conduct prospective phase IV clinical trials and other postmarketing studies to identify possible patient-level risk factors for potential DDIs.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Action Items

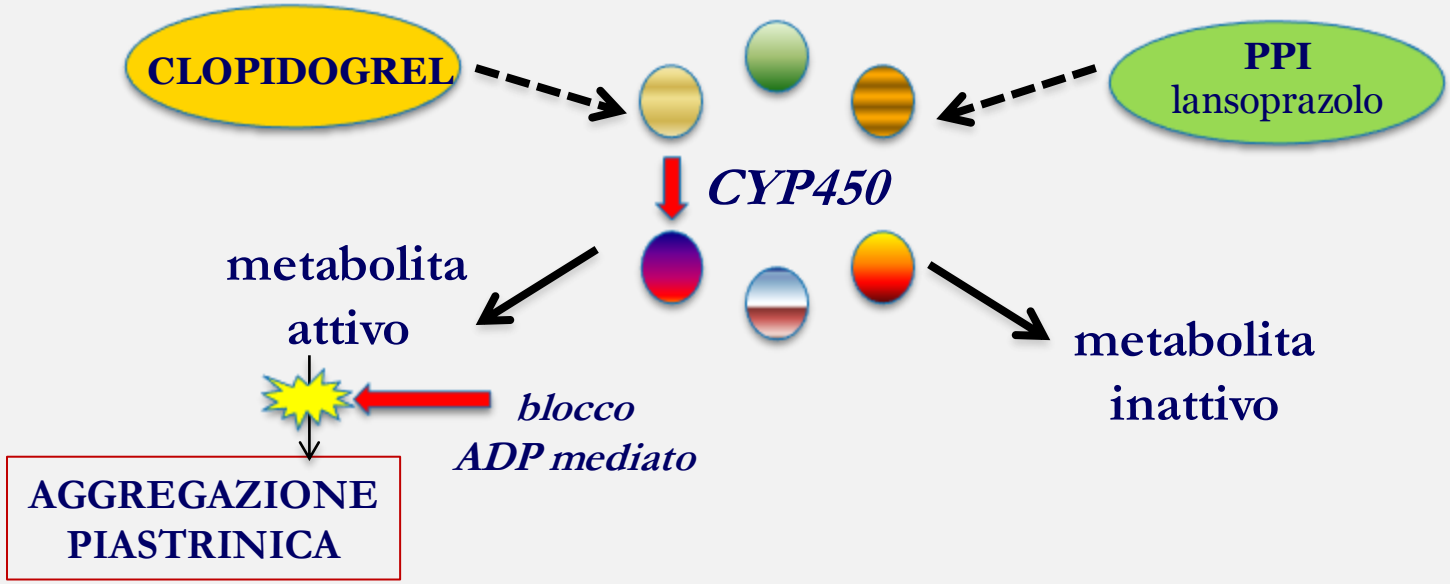
1. Stakeholders need to collaborate to establish standards for DDI evidence evaluation criteria for consistent use by tertiary drug reference and knowledge base vendors. Key stakeholders may include developers and vendors of DDI compendia and databases, health care providers, academia, and government agencies.
2. Researchers and other stakeholders need to validate existing or newly developed instruments for appraising the quality of individual DDI studies and the overall strength of evidence for a particular DDI.
3. Stakeholders—such as editors, developers, and end users of CDS software and compendia—should require consistent application of transparent and systematic methods to assess DDI evidence.
4. Purchasers and end users of DDI information should take responsibility for understanding DDI evidence evaluation criteria and the editorial processes used to categorize the risk of a DDI.

Guidance for Industry

Drug Interaction Studies — Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations

Drug–drug interactions: is there an optimal way to study them?

Rimane incerto l'effetto degli inibitori di pompa protonica sull'attivazione metabolica del clopidogrel e sulla compromissione dei suoi effetti antiaggreganti. Solo un trial clinico randomizzato potrà risolvere il dibattito.



Lewis LD, 2010

Gestione dell'interazione tra farmaci

A BREVE TERMINE:

- Maggiore sensibilizzazione della comunità medica
- Diffusione della cultura geriatrica
- Incentivare la segnalazione di eventi avversi

A MEDIO TERMINE

- Promuovere lo sviluppo di studi clinici post-marketing
- Incentivare le aziende farmaceutiche a studiare le DDI in fase di sviluppo
- Promuovere studi clinici di validazione

A LUNGO TERMINE

- Sviluppare metodologie più adeguate

Il futuro

Sviluppare metodologie di integrazione ed analisi delle informazioni più efficaci nell'indicare a partire dal rischio teorico di una interazione l'effettivo impatto di quel potenziale evento sul singolo paziente.

Interazioni farmacologiche più frequenti

Take Home Message

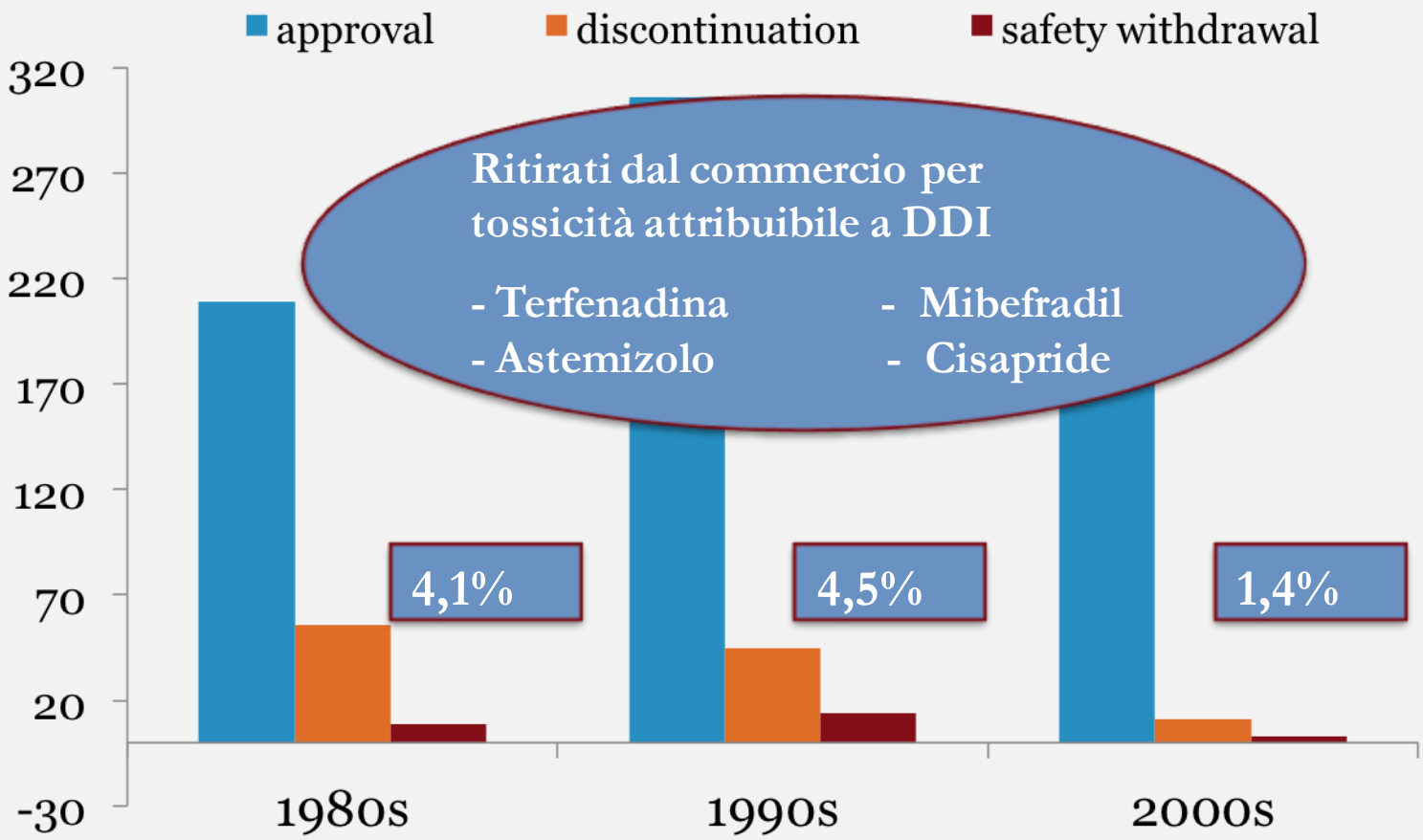
- Le interazioni farmacologiche sono causa di eventi avversi nell'anziano al domicilio, principalmente in rapporto alla polifarmacoterapia
- Nonostante il dibattito presente nella comunità scientifica tra interazioni farmacologiche effettive e potenziali, sono state individuate alcune «combinazioni terapeutiche inappropriate» nell'anziano al domicilio
- E' necessario che la comunità scientifica riconosca che i farmaci vadano studiati nell'anziano: la «cultura del sospetto» non è più accettabile

E quindi … riusciremo ….a riveder le stelle

(Inferno XXXIV, 139)

Market withdrawal of new molecular entities approved in the United States from 1980 to 2009

PDS Pharmacoepidemiology & Drug Safety



Quershi et al 2011

Farmaci maggiormente causa di interazioni