

Le potenziali interazioni tra farmaci: un indicatore di appropriatezza prescrittiva

Elena Tragni¹ *, Maria Albrecht¹, Giampiero Favato², Vasco Pieri¹,
Alberico Marcobelli³, Maria G. Trotta⁴, Alberico L. Catapano¹

¹ SEFAP, Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Università degli Studi di Milano

² School of Projects, Processes and Systems, Henley Management College, UK

³ ASSR Marche

⁴ ASSR Basilicata

PAROLE CHIAVE

Interazioni tra farmaci
Appropriatezza prescrittiva
Farmacoutilizzazione
Database amministrativi

Sommario

PREMESSE Con i termini "interazione tra farmaci" (DDI) si definisce, generalmente, il 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. Nella pratica clinica esso riveste, da un punto di vista epidemiologico, una grande rilevanza; è stato infatti stimato che il 6-30% di tutte le reazioni avverse sia causato da un'interazione tra farmaci. Le DDI rappresentano un indicatore fondamentale di un atteggiamento prescrittivo non appropriato.

SCOPO DELLO STUDIO Dopo una descrizione delle caratteristiche farmacocinetiche, farmacodinamiche ed epidemiologiche delle DDI e dei fattori di rischio che le determinano, vengono illustrati i risultati di uno studio di farmacoutilizzazione condotto dal SEFAP, che ha impiegato i dati ricavati dai database dei servizi farmaceutici delle ASSR Marche e Basilicata. Lo studio è stato realizzato svolgendo due differenti tipi di analisi: (A) analisi per coppie predeterminate (warfarin-levotiroxina, warfarin-itraconazolo, simvastatina-gemfibrozil, simvastatina-claritromicina, atenololo-verapamil) con valutazione della prevalenza delle prescrizioni concorrenti, concomitanti e contemporanee a uno stesso paziente dei due farmaci della coppia potenzialmente interagente, nel periodo 1° gennaio 2004-31 agosto 2005; (B) analisi della prevalenza di prescrizioni concorrenti, concomitanti e contemporanee, relativa all'anno 2004, di farmaci potenzialmente interagenti in una coorte di pazienti in trattamento cronico (warfarin, simvastatina, enalapril).

RISULTATI I dati ottenuti evidenziano una frequenza non trascurabile delle potenziali interazioni tra farmaci, soprattutto negli anziani, sebbene le caratteristiche dello studio non permettano di stimare la reale incidenza di reazioni avverse eventualmente conseguenti alle prescrizioni.

Introduzione

Gli errori connessi all'uso dei farmaci rappresentano un argomento estremamente popolare nell'ambito della letteratura medica, trattandosi, di fatto, di una delle categorie di errori più comunemente commessi nell'esercizio della professione. L'Institute of Medicine stima che, nei soli ospedali, gli errori prevenibili nell'uso dei farmaci causino più di 7.000 morti l'anno [1]. Dalla *Harvard Medical Practice Study* [2], le reazioni avverse da farmaci (*Adverse Drug Reactions*, ADR) emergono come la più comune singola causa di danno per i pazienti ospedalizzati, valutata nell'ordine del 19% di tutte le lesioni iatrogene. Da uno studio condotto nel Regno Unito più della metà degli eventi registrati risulta dovuta a errori legati all'uso dei farmaci e a una gestione clinica in reparto non corretta [3]. Uno studio [4] ha riportato che, in un ospedale universitario, circa il 30% dei danni subiti dai pazienti durante il ricovero in ospedale era stato provocato da ADR pre-

* Corrispondenza:

Elena Tragni, SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, via Balzaretti 9, 20133 Milano,
e-mail: elena.tragni@unimi.it

venibili; tali eventi causano un aumento dei costi sostenuti dall'ospedale valutato in 4.700 dollari, cifra che, estrapolata per l'intera nazione, suggerisce che il danno economico derivante da questi eventi ammonta a circa 2 miliardi di dollari. La situazione non migliora se si considerano i pazienti ambulatoriali: quasi l'8% delle visite mediche degli ultrasessantacinquenni si conclude con una prescrizione potenzialmente inappropriata [5]. Uno studio analogo condotto in Europa [6] ha restituito valori analoghi, con un preoccupante picco del 25,6% registrato in Italia. Ne consegue che appropriatezza prescrittiva e uso razionale dei farmaci siano fondamentali per contrastare tali problemi. Secondo l'OMS [7] *uso razionale* dei farmaci significa che "i pazienti ricevono le medicine appropriate alle loro necessità cliniche, in dosi che rispondono alle loro esigenze individuali, per un periodo di tempo adeguato, e al costo più basso per loro e la comunità". L'uso eccessivo, non sufficiente o scorretto dei farmaci può comportare un aumento di morbilità e mortalità e un consumo evitabile di risorse già limitate. Tale enunciazione è stata in seguito modificata introducendo il concetto di *indicatore generale di qualità di cura*, concepito come "elemento misurabile di performance prescrittiva per il quale esiste evidenza o consenso che possa essere usato per valutare la qualità di cura fornita e le sue variazioni" [8].

La moderna farmacoterapia è caratterizzata dal ricorso a regimi terapeutici che prevedono l'utilizzo di più di un farmaco. Essi rappresentano, per il clinico, un'importante opportunità, che permette di ampliare la portata dell'intervento terapeutico, agendo su più meccanismi patogenetici della malattia in questione e consentendo l'impiego di regimi posologici che prevedono l'utilizzo di dosi submassimali, con l'effetto di preservare, in tale maniera, il paziente dai potenziali effetti avversi dei singoli farmaci o contrastare, con uno dei farmaci, gli effetti collaterali indotti dall'altro.

Peraltro, il ricorso alla polifarmacoterapia diviene una necessità nel momento in cui il paziente da trattare sia affetto da più patologie, ciascuna delle quali richiede una gestione terapeutica con prodotti anche molto diversi tra loro. Inoltre, l'applicazione della *evidence-based medicine* tende ad aumentare il numero di farmaci prescritti per trattare una condizione patologica.

Tale pratica non è tuttavia scevra da pericoli: l'uso di più farmaci significa, *in primis*, anche una maggiore probabilità di incorrere in possibili effetti avversi, oltre a esporre i pazienti al rischio di interazioni. Inoltre regimi terapeutici complessi possono esercitare un effetto negativo sull'aderenza alla terapia da parte del paziente e porre problemi di eccessiva onerosità. Non c'è dubbio che nella pratica clinica le interazioni tra farmaci rivestano, sia da un punto di vista epidemiologico che da un punto di vista clinico, una grande rilevanza (incremento del rischio di ospedalizzazione [9], della durata della degenza [10] e, in generale, della morbilità dei pazienti coinvolti).

La polifarmacoterapia di per sé è spesso impiegata come indicatore di una qualità prescrittiva non ottimale, essendo associata a un incremento del rischio di reazioni avverse, interazioni tra farmaci e uso di medicinali non necessari [11,12]. L'uso contemporaneo di 5 o più farmaci è il cut-off più comunemente utilizzato per definire l'esposizione di un paziente alla pratica della polifarmacoterapia [13].

Sebbene l'incidenza e la prevalenza effettiva degli eventi avversi causati dalle interazioni farmacologiche non siano completamente note, esse rappresentano un rilevante problema sanitario anche se sono generalmente prevenibili. Per esempio, Gurwitz *et al.* [14] hanno riportato che il 13% degli errori prescrittivi evitabili riscontrati nella pratica ambulatoriale è ascrivibile alle interazioni farmacologiche. Lo studio dimostra un aumento nella morbilità e mortalità associate all'iperkaliemia in pazienti anziani con insufficienza cardiaca congestizia.

La polifarmacoterapia di per sé è spesso impiegata come indicatore di una qualità prescrittiva non ottimale.

Interazioni tra farmaci

Con i termini "interazione tra farmaci" viene generalmente definito il 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. Tali alterazioni possono risultare in un aumento della tossicità del farmaco o, viceversa, provocare una riduzione dell'attività terapeutica, privando i pazienti coinvolti degli effetti benefici dei medicamenti assunti. Si dovrebbe parlare di interazione solo quando la risposta alla combinazione è diversa dalla somma algebrica delle singole azioni separate.

Gli esiti che è lecito attendersi in seguito all'associazione di più farmaci possono consistere in: aumento degli effetti terapeutici e/o tossici di uno o più dei farmaci somministrati; riduzione o scomparsa dell'efficacia terapeutica di uno o più dei farmaci somministrati.

Quando invece le risposte sono semplicemente additive, non si tratta di interazioni in senso stretto, in quanto i farmaci non si influenzano reciprocamente. Per esempio, sia corticosteroidi che diuretici tiazidici possono causare ipokaliemia; se somministrati insieme, l'effetto si somma senza che vi sia interferenza. Nonostante ciò, l'esito dell'effetto combinato può egualmente essere dannoso e, per questo motivo, incluso, da un punto di vista pratico, tra le interazioni di cui il clinico deve tenere conto.

Gli esiti che è dunque lecito attendersi in seguito all'associazione di più farmaci possono consistere in: aumento degli effetti terapeutici e/o tossici di uno o più dei farmaci somministrati; riduzione o scomparsa dell'efficacia terapeutica di uno o più dei farmaci somministrati.

Aumento degli effetti terapeutici e/o tossici di uno o più dei farmaci somministrati. È attribuibile ai fenomeni descritti qui di seguito.

- **Sommazione.** La somministrazione contemporanea di due farmaci che producono lo stesso effetto finale, ma con due meccanismi diversi, determinerà la comparsa di un effetto combinato che è il risultato della somma degli effetti singoli.
Esempio: paracetamolo e codeina agiscono con due meccanismi diversi, inducendo un maggiore effetto analgesico finale.
- **Addizione.** Se due farmaci esercitano lo stesso effetto farmacologico per mezzo dello stesso meccanismo, l'effetto finale è definito additivo e non può superare in intensità la risposta massimale ottenibile con dosi adeguate di uno solo dei due farmaci.
Esempio: la somministrazione di due FANS produrrà un effetto complessivo additivo.
- **Sinergismo.** L'effetto finale è superiore alla somma algebrica delle risposte individuali a due farmaci che esercitano lo stesso effetto farmacologico con due meccanismi uguali o diversi.
Esempio: trimetoprim e sulfametossazolo bloccano in due punti diversi la sintesi degli acidi nucleici, producendo un effetto antibatterico finale superiore alla semplice somma dei singoli.
- **Potenziamento.** In questo caso solo uno dei farmaci cosomministrati esercita tutto l'effetto osservato, mentre l'altro è solo in grado di potenziare l'azione del primo.
Esempio: l'acido clavulanico potenzia l'azione dell'amoxicillina, impedendone la degradazione da parte delle beta-lattamasi batteriche.

Riduzione o scomparsa dell'efficacia terapeutica di uno o più farmaci somministrati. Le interazioni in grado di condurre alla riduzione degli effetti individuali dei due farmaci comprendono le seguenti.

- **Neutralizzazione.** Può realizzarsi prima o dopo l'assorbimento e consiste in una diretta interazione chimico-fisica di tipo inattivante tra due farmaci. Se la neutralizzazione si verifica prima ancora della somministrazione, si parla più propriamente di *incompatibilità*; se è intenzionalmente provocata al fine di prevenire un effetto tossico, viene generalmente definita *antidotismo*.
Esempio: l'acido etilendiamminotetracetico (EDTA) blocca l'azione tossica dei metalli pesanti attraverso la formazione di chelati stabili.
- **Degradazione.** È il fenomeno opposto al potenziamento: uno dei due farmaci esercita tutto l'effetto osservato, mentre l'altro ha solamente la proprietà di ridurre o annullare l'azione del primo.
- **Antagonismo.** FISIOLOGICO: entrambi i farmaci agiscono su recettori diversi appartenenti a due sistemi che mediano effetti opposti su uno stesso organo o funzione. RECETTORIALE: il farmaco antagonista si lega al recettore impedendo all'agonista di esplicare il proprio effetto.

Un caso particolare di interazione è l'*inversione*, in cui due farmaci, che singolarmente producono lo stesso effetto, quando somministrati in associazione causano effetti di segno opposto. Un esempio di questo fenomeno è la somministrazione di adrenalina in seguito all'assunzione di ergotamina: si osserverà dilatazione dei vasi, anziché costrizione.

Meccanismi delle interazioni tra farmaci

Le interazioni possono essere distinte in due grandi categorie: interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche. Le prime includono le interferenze che possono verificarsi

durante i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione. Questi processi sono di per sé soggetti a una certa variabilità interindividuale; per tale motivo, la prevedibilità di dette interazioni è limitata, oltre che dalla difficoltà di conoscere il profilo farmacocinetico di tutti i farmaci, anche dall'impossibilità pratica di individuarne a priori l'entità e quindi la reale portata clinica. Le interazioni farmacodinamiche si riferiscono agli effetti risultanti dalle azioni specifiche dei composti e sono, in generale, più prevedibili.

Occorre comunque ricordare che i farmaci, non di rado, interagiscono attraverso meccanismi multipli che si sviluppano in concerto. L'incremento della tossicità della digossina dovuto all'assunzione contemporanea di furosemide ha basi sia cinetiche che dinamiche: la furosemide, oltre a essere un inibitore della secrezione tubulare del glicoside, produce anche un potenziamento della depressione della pompa Na^+/K^+ ATPasi secondario all'effetto ipokaliemizzante comune a tutti i diuretici dell'ansa.

Farmaci a rischio di interazione

Benché siano state descritte numerosissime interazioni tra farmaci, il numero di quelle clinicamente rilevanti è notevolmente più basso.

Le interazioni, generalmente, si manifestano più di frequente all'inizio o alla sospensione della somministrazione del composto interagente. I farmaci coinvolti nello scatenamento di eventi clinici di rilievo sono, di solito, sostanze di largo impiego e interferenti con processi vitali critici. Le probabilità assumono importanza clinica in presenza di:

- *basso indice terapeutico* (rapporto tra la dose tossica e quella terapeutica). Tra i farmaci con questa caratteristica vi sono gli anticoagulanti orali, alcuni antidiabetici (in particolare le sulfaniluree), alcuni anticonvulsivanti, gli antidepressivi triciclici, i farmaci antiaritmici, la digossina, i FANS (incluso l'acido acetilsalicilico), i neurolettici e il litio, molti farmaci per il cancro, gli agenti immunosoppressori e la teofillina;
- *curve dose-risposta ripide*. Un aumento, anche piccolo, della concentrazione del farmaco produce un notevole incremento dell'effetto provocato;
- *metabolismo capacità-dipendente* e quindi saturabile. La velocità di biotrasformazione è limitata dalla ridotta disponibilità enzimatica. È il caso, per esempio, della fenitoina, le cui vie enzimatiche di metabolismo possono essere saturate per dosi di poco superiori a quelle terapeutiche; per tale motivo, un'inibizione metabolica anche modesta può rendere insufficiente la sua ossidazione e causare l'accumulo del farmaco;
- *basso volume di distribuzione*, nel caso di spiazzamento dalle proteine plasmatiche.

Anche la frequenza d'uso di alcune di queste molecole è alla base della loro importanza in relazione all'incidenza delle interazioni che le coinvolgono. I FANS, categoria di farmaci ampiamente prescritta, potrebbero essere causa del 15-35% delle ulcere peptiche complicate [15] e le loro interazioni con corticosteroidi, anticoagulanti e altri FANS (frequentemente cosomministrati, o per decisione medica o per automedicazione) costituiscono un importante problema clinico. Gli ACE-inibitori sono, da anni, in testa alla classifica dei farmaci più prescritti e venduti: non sorprende, quindi, il fatto che, in uno studio condotto negli Stati Uniti nel periodo 1993-1995 [16], i farmaci maggiormente correlati alle ospedalizzazioni fossero gli ACE-inibitori somministrati contemporaneamente a integratori a base di potassio.

Epidemiologia delle interazioni tra farmaci

Non vi è dubbio che nella pratica clinica le interazioni tra farmaci rivestano, da un punto di vista epidemiologico, una grande importanza: è stato stimato che il 6-30% di tutte le ADR sia causato da un'interazione tra farmaci [17]. La valutazione dell'incidenza delle interazioni varia molto da studio a studio. Essa dipende dai pazienti selezionati, dalla loro età e dalla gravità della malattia, ed è in relazione con il tipo di interazioni in studio e con il fatto che si tratti di interazioni potenziali o reali. Non tutte le interazioni potenziali, infatti, si traducono in eventi clinicamente rilevanti.

Un lavoro pubblicato nel 1988 da Grymonpre *et al.* [18] ha costituito una pietra miliare nello studio dell'epidemiologia delle interazioni. Esso ha stimato l'incidenza dei ricoveri probabilmente causati da interazioni nel 2,8%, valore che, in un Paese delle dimensioni degli Stati Uniti, significa 245.280 ricoveri l'anno, con un probabile costo annuo di 1,3 miliardi di dollari. A posteriori, grazie alla migliore abilità di identificazio-

Non tutte le interazioni potenziali si traducono in eventi clinicamente rilevanti.

Diversi studi dimostrano che l'esposizione a potenziali interazioni determina un incremento del rischio di ospedalizzazione, della durata della degenza e, in generale, della morbilità dei pazienti coinvolti.

ne delle interazioni tra farmaci acquisita col tempo, non è irragionevole ritenere che queste stime vadano modificate al rialzo [19].

La variabilità del dato di incidenza che si registra tra uno studio e l'altro risente fortemente anche del tipo di popolazione esaminata: se, considerando la popolazione generale, la percentuale interessata dalla presenza di potenziali interazioni farmacologiche è relativamente bassa, la valutazione dello stesso dato in coorti costituite da soggetti anziani ha portato alla misurazione di livelli di prevalenza fino all'88,8% [20].

Diversi studi dimostrano che l'esposizione a potenziali interazioni determina un incremento del rischio di ospedalizzazione, della durata della degenza e, in generale, della morbilità dei pazienti coinvolti. Per esempio, tra i pazienti trattati con warfarin, la presenza di un farmaco che interagisca con esso comporta una significativa differenza nelle misure di outcome (durata dell'ospedalizzazione, numero di esami di laboratorio e di test eseguiti). I pazienti con il farmaco interagente rimangono in ospedale per 3,14 giorni in più, con un costo compreso tra 799 e 1.005 dollari [10].

Un ampio studio [21], realizzato su 13.062 soggetti arruolati nel database americano Kaiser Permanente, ha evidenziato, nei pazienti sottoposti a trattamento con combinazioni di farmaci potenzialmente pericolose, un rischio di ospedalizzazione eccedente del 34% rispetto a quello dei soggetti non esposti.

L'incidenza delle interazioni è piuttosto difficile da valutare anche a causa di differenze metodologiche. Tale difficoltà nasce, *in primis*, da una notevole confusione di tipo lessicale: gli autori utilizzano, per riferirsi all'uso di due o più farmaci nella stessa cornice temporale, una variegata gamma di termini (*comedicazione, concomitanza, concorrenza, cosomministrazione, polifarmacoterapia*) e attribuiscono a essi diversi significati.

Ulteriori fonti di variabilità sono le caratteristiche dei pazienti selezionati, età e gravità delle malattie da cui questi sono affetti, il setting prescelto, il tipo di interazioni oggetto di studio e il fatto che si tratti di interazioni potenziali o reali. Non tutte le interazioni potenziali, infatti, si traducono in eventi clinicamente rilevanti: la maggior parte fa riferimento non alle interazioni che hanno provocato un problema clinicamente rilevante, ma a quelle potenziali ovvero prevedibili a priori, a partire dalle proprietà farmacologiche note dei farmaci implicati.

L'utilizzo di parametri disomogenei produce altresì differenze statisticamente significative nella stima dell'esposizione della popolazione considerata all'evento oggetto di studio e difficoltà a replicare gli studi farmacoepidemiologici in materia; inoltre rappresenta una complicazione per la realizzazione di revisioni sistematiche e metanalisi.

Fonti informative sulle interazioni

Dal momento in cui il problema delle potenziali interazioni tra farmaci è emerso all'attenzione degli esperti, le conoscenze in questo campo si sono ampliate a dismisura.

Le fonti informative primarie sono di qualità e attendibilità estremamente variabili: la supposta capacità interagente di due farmaci può trarre la sua fonte documentale da studi ben disegnati e condotti su un ampio numero di persone, così come può provenire dalla segnalazione di casi individuali. In quest'ultimo caso è necessario procedere con particolare attenzione prima di effettuare estrapolazioni. A un livello di significatività ancora inferiore si trovano dati provenienti da studi *in vitro* o *in silico* o basati solamente su speculazioni o teorie. Si tratta, inoltre, di uno dei campi della pratica medica in cui è più marcata la distanza tra il livello raggiunto dalle conoscenze teoriche e la reale possibilità di trasferirle nel contesto clinico di tutti i giorni e trarne regole generali da applicare ai pazienti. Il medico che prescrive, generalmente, non entra in contatto con le fonti primarie, ma si informa usando lavori in cui i dati di letteratura sono stati già raccolti e selezionati.

Per un rapido controllo delle interazioni sono disponibili varie tabelle e rappresentazioni grafiche. In questo tipo di lavoro è insito un limite che deriva dalle restrizioni imposte dal formato, che tendono a forzare l'elencazione in termini di famiglie di farmaci. È tuttavia noto che, all'interno di una famiglia di composti, non tutti i membri si comportano allo stesso modo; un esempio in proposito è rappresentato dalla pravastatina che, essendo provvista di un profilo farmacocinetico differente da quello delle altre statine, interagisce con farmaci diversi da quelli che alterano l'attività degli altri componenti della sua classe. Il formato della tabella può inoltre rendere difficoltosa la distinzione

tra interazioni ben documentate e altre che sono state evidenziate in pochi, se non in singoli, pazienti. Per favorire la valutazione del peso da attribuirsi a una particolare interazione sono stati messi a punto vari sistemi di classificazione, che devono tenere conto di almeno due aspetti: severità e frequenza.

Le fonti documentali che riportano le interazioni tra farmaci possono essere sia cartacee che elettroniche. Esistono numerosi testi che elencano le interazioni farmacologiche, sia come unico obiettivo della pubblicazione, sia nell'ambito di una più ampia trattazione su proprietà e caratteristiche d'uso dei medicinali. Il numero delle interazioni registrate è però ormai così elevato da rendere non solo improponibile la memorizzazione delle stesse, ma anche assai difficoltosa la loro consultazione su materiale cartaceo, per quanto organizzato nella maniera più *user friendly* possibile; un ulteriore svantaggio è costituito dal fatto che la velocità di espansione della conoscenza sulla materia tende ad accentuare il ritmo con cui questi testi vanno incontro a senescenza. I database elettronici rappresentano, per tali motivi, lo strumento più comodo e snello per ottenere informazioni sempre aggiornate e hanno perciò costituito la naturale evoluzione dei testi nati con lo stesso obiettivo: lo *Stockley's Drug Interactions* è il riferimento in materia di interazioni tra farmaci, ma, accanto al volume, sono stati messi a punto servizi informatici a supporto degli utenti. Il database realizzato a cura degli editori dello *Stockley* fornisce informazioni rilevanti sul piano clinico in merito alle interazioni tra farmaci riportate non solo con altre sostanze presenti in composizioni medicinali, ma anche con fitoterapici, droghe d'abuso, pesticidi, cibi e bevande. La banca dati copre circa 14.000 interazioni tra farmaci in 3.100 studi monografici e include altre 17.600 referenze.

Micromedex è una banca dati americana articolata in più sistemi (primari e secondari), in grado di offrire una vastissima gamma di informazioni sul farmaco. Il sistema *Drugdex* contiene informazioni sul dosaggio dei farmaci e le interazioni con altre sostanze, le possibili controindicazioni e le applicazioni cliniche. I dati sono generati dalla letteratura medica mondiale e sono relativi a tutti i farmaci approvati dalla Food and Drug Administration, ai farmaci da banco e ai farmaci del mercato non statunitense.

Nel corso della navigazione nel *mare magnum* del materiale informativo relativo alle interazioni, la vera difficoltà risiede nel riuscire a cogliere quali di queste siano veramente importanti e necessitano di essere trasferite dalla teoria alla pratica. Non aiuta, in questo compito, la sostanziale mancanza di concordanza, segnalata da più di un autore [21,22], tra i diversi compendi, non solo nell'attribuzione del livello di importanza, ma anche nella scelta stessa di includere l'interazione. Tali discrepanze sono almeno in parte attribuibili all'adozione di differenti sistemi di rating, alcuni dei quali sono illustrati in **Tab. 1**.

I database elettronici rappresentano lo strumento più comodo e snello per ottenere informazioni sempre aggiornate sulle interazioni tra farmaci e hanno perciò costituito la naturale evoluzione dei testi editi con lo stesso obiettivo.

Fattori di rischio per le interazioni

Una volta stabilito, in base a dati scientifici di portata più o meno rilevante, che due o più farmaci cosomministrati possono interagire tra loro, è tuttavia nozione comune che solo pochi pazienti trattati con gli stessi farmaci e con le medesime modalità manifesteranno segni e sintomi indicativi di un'avvenuta interazione. La variabilità osservata riguarda, inoltre, non solo l'incidenza ma anche l'entità e le caratteristiche delle manifestazioni rilevate. Esistono dunque specifici gruppi di pazienti le cui caratteristiche li rendono più soggetti alle interazioni e/o più prone a subirne le conseguenze.

Le interazioni farmacologiche sono solitamente catalogate e ricordate come coppie di farmaci interagenti. Se i pazienti formassero un gruppo omogeneo, il ragionamento sull'interazione potrebbe fermarsi qui: ciò permetterebbe infatti di trascurare la variabile umana. Purtroppo i pazienti sono un gruppo estremamente eterogeneo: differiscono per età, sesso, stato di salute, peso corporeo, status genetico, dieta, presenza di altre patologie e molte altre caratteristiche. Per questi motivi, l'esito della somministrazione di uno o più farmaci al singolo individuo, per la prima volta, non può essere completamente prevedibile. Un'idea dell'esito più probabile si può basare su quanto osservato in altri pazienti, ma è tuttavia ben nota l'esistenza di una variabilità interindividuale, anche notevole, nell'entità della risposta alla medesima quantità dello stesso farmaco. Oltre a ciò, anche un individuo singolo può non rispondere sempre allo stesso modo a un'uguale dose di farmaco, somministrata con le medesime modalità.

Tabella 1
Sistemi di classificazione delle interazioni tra farmaci in diversi compendi

<i>DIAM – Drug Interactions: Analysis and Management</i>
Utilizza una misura nota come ORCA (<i>OpeRational ClassificAtion</i>), basata su severità e documentabilità, che tiene conto anche della disponibilità di terapie alternative non interagenti e fornisce le raccomandazioni per la gestione dell'interazione: <ol style="list-style-type: none"> 1. Evitare la combinazione 2. Evitare la combinazione nella maggior parte dei casi 3. Minimizzare il rischio 4. Non sono richiesti interventi 5. Non c'è interazione
<i>Micromedex</i>
Micromedex classifica la severità dell'interazione in tre categorie (maggiore, moderata, minore) e il livello di evidenza fornito dalla documentazione in cinque categorie (eccellente, buono, discreto, scarso, improbabile). Non fornisce una misura di rilevanza complessiva che comprenda entrambi i parametri
<i>Vidal Interactions Médicamenteuses</i>
Utilizza quattro livelli di gravità, stabiliti sulla base del tipo di gestione clinica raccomandata: <ul style="list-style-type: none"> • Controindicata • Da evitare (controindicazione relativa) • Da usare con precauzione (l'utilizzo della combinazione è possibile seguendo le raccomandazioni specificate) • Da prendere in considerazione (senza che siano riportate particolari raccomandazioni)
<i>EDI – Evaluations of Drug Interactions (First DataBank)</i>
Valuta le interazioni usando una misura riassuntiva su quattro livelli: <ul style="list-style-type: none"> • Code 1: alto significato clinico • Code 2: moderato significato clinico • Code 3: minimo significato clinico • Code 4: nessun significato clinico

I diversi tentativi di spiegare le ragioni di tale variabilità sono giunti alla conclusione che la "sensibilità" individuale a un farmaco è il frutto di un'interazione complessa tra fattori genetici e ambientali. Inoltre, aumentando il numero di molecole differenti a cui un paziente è esposto, si verifica anche un incremento della probabilità statistica che alcune di queste possano interagire tra loro. Si calcola che, in un trattamento con 6 o più farmaci, la probabilità di interazione si aggiri intorno all'80%. Questo dato, alla luce anche del fatto che il numero medio di farmaci assunti è circa 6 nei pazienti ospedalizzati e 8 negli anziani, offre un'idea della rilevanza che il problema delle interazioni sta assumendo, a causa della diffusione sempre più estesa della polifarmacoterapia, come già ampiamente discusso in precedenza [23].

Diversi studi hanno riportato una generale associazione tra il numero di farmaci assunti e la prevalenza di potenziali interazioni farmacologiche, suggerendo l'esistenza di una relazione, esponenziale secondo alcuni [24], lineare secondo altri [25].

Il numero dei farmaci impiegati aumenta ulteriormente a causa del crescente fenomeno dell'autoprescrizione, per cui il paziente assume di propria iniziativa, e talvolta senza informarne il proprio medico, farmaci da banco, la cui minore restrittività legislativa fornisce ai consumatori un'impropria percezione di innocuità.

Gli anziani e i pazienti affetti da più patologie, situazioni spesso coesistenti, sono gli individui maggiormente a rischio sia di incorrere in potenziali interazioni tra farmaci, che di subirne le conseguenze cliniche. È noto che la prevalenza di malattie croniche nell'anziano (riguardanti soprattutto l'apparato cardiovascolare, il sistema nervoso centrale e l'apparato osteoarticolare) è superiore al 90%. Ciò rende gli anziani grandi consumatori di farmaci: 9/10 soggetti di età superiore a 65 anni sono trattati farmacologicamente almeno una volta la settimana, 2/3 almeno una volta al giorno [26]. Nettissima è anche la prevalenza della polifarmacoterapia: tra gli over 65, il 32% dei consumatori di farmaci ne assume almeno 5 la settimana.

La presenza di patologie concomitanti richiede l'impiego di molti farmaci, con conseguente aumento del rischio di interazioni; le comorbilità, oltretutto, possono compromettere la capacità degli organi emuntori di eliminare i farmaci, rendendo i pazienti più

Gli anziani e i pazienti affetti da più patologie, situazioni spesso coesistenti, sono gli individui maggiormente a rischio sia di incorrere in potenziali interazioni tra farmaci, che di subirne le conseguenze cliniche.

sensibili alle oscillazioni dei livelli plasmatici delle sostanze coinvolte. Infine, uno stato di salute precario determina una minore capacità di compensare un eventuale ulteriore insulto, rendendo il paziente più vulnerabile agli effetti negativi di un'interazione. Indipendentemente dalla presenza di polipatologie, gli anziani sono d'altronde di per sé più sensibili agli effetti tossici dei farmaci, in virtù delle alterazioni sia cinetiche che dinamiche che l'età comporta.

Inoltre, nell'era della specializzazione, i pazienti sono spesso seguiti e curati contemporaneamente da più medici, non di rado all'oscuro delle prescrizioni dei colleghi. In uno studio del 1996, condotto in Irlanda, circa un quarto delle *potential drug-drug interactions* (pDDI) osservate era il risultato dell'intervento di più di un prescrittore [27]. Nei dati raccolti è stata altresì rivelata la presenza di una relazione di tipo esponenziale tra numero di prescrittori e prevalenza delle pDDI, particolarmente accentuata tra i pazienti in cura con farmaci attivi sul sistema nervoso.

L'incremento delle conoscenze sul genoma umano ha permesso di evidenziare l'influenza che il genotipo di un individuo può esercitare nella risposta a un farmaco. I portatori di difetti nel metabolismo dei farmaci geneticamente determinati possono essere più sensibili a efficacia e tossicità e, di conseguenza, anche all'azione antagonista, potenziante o sinergica di sostanze cosomminate.

Le pDDI in Italia: pattern prescrittivo in due regioni italiane

L'epidemiologia delle prescrizioni a rischio di potenziali interazioni (pDDI) e, più in generale, gli studi retrospettivi di farmacoutilizzazione hanno subito una massiccia evoluzione tecnologica: affidati, in origine, a registri cartacei, riportanti le informazioni relative ai farmaci assunti, trovano ora la loro fonte informativa in sistemi computerizzati dotati della capacità di gestire enormi quantità di dati e integrare dati registrati in archivi separati.

Nell'ambito della ricerca sui servizi sanitari grande attenzione è infatti oggi rivolta a valutare la possibilità di utilizzare i database amministrativi per descrivere ed esaminare la qualità dell'assistenza, analizzare l'effetto delle cure e degli interventi di prevenzione e identificare i determinanti di eventi indesiderati.

L'evoluzione di questo nuovo tipo di ricerca epidemiologica è stata favorita dallo sviluppo di tecnologie informatiche tali da consentire la gestione di quantità di dati sempre più grandi in tempi sempre più veloci e, nel contempo, dalla creazione, per lo più per scopi amministrativi, di database computerizzati, contenenti, registrati insieme o su archivi separati, eventi individuali di interesse epidemiologico, dati di esposizione ad alcuni determinanti e, talvolta, l'esito di osservazioni di lungo periodo. Tali database e la loro integrazione costituiscono un potente strumento da affiancare ai metodi classici degli studi epidemiologici. In Nordamerica, la ricerca epidemiologica ha iniziato ad avvalersi dei database amministrativi a partire dagli anni Ottanta, utilizzando basi di dati sanitarie collegate, essenzialmente, alla copertura assicurativa. L'Italia, dove il fornitore di servizi medici e terapie è principalmente lo Stato, ha dovuto attendere l'informaticizzazione della gestione della sanità pubblica. La creazione dei database e il progressivo aumento della completezza e della qualità delle informazioni in essi contenute sono stati favoriti dall'entrata in vigore di norme che vincolano i gestori delle strutture sanitarie all'uso di archivi elettronici. Dalla seconda metà degli anni Novanta si sono sviluppati, a livello regionale o di Azienda Sanitaria Locale, importanti sistemi informativi sanitari dedicati ai principali livelli di assistenza (ricoveri, farmaci, assistenza specialistica). Queste nuove opportunità hanno condotto prima all'uso intensivo di archivi monotematici e poi a un'esplorazione delle potenzialità conoscitive derivanti dall'integrazione di archivi elettronici eterogenei in sistemi informativi strutturati, nei quali tutti gli eventi e tutti gli attributi relativi a uno stesso soggetto, ma distribuiti in fonti informative diverse, sono univocamente riconosciuti e collegati ai dati identificativi del paziente. Questi nuovi strumenti di conoscenza rappresentano un'opportunità di sviluppo non solo per l'epidemiologia, ma anche per la sanità pubblica dal momento che, con qualche cautela e un ragionevole addestramento, sono utilizzabili nelle strutture periferiche del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per l'analisi dei fenomeni locali a fini di programmazione, valutazione e riconoscimento dei bisogni di salute.

Nell'ambito della ricerca sui servizi sanitari grande attenzione è oggi rivolta a valutare la possibilità di utilizzare i database amministrativi per descrivere ed esaminare la qualità dell'assistenza, analizzare l'effetto delle cure e degli interventi di prevenzione e identificare i determinanti di eventi indesiderati.

Vantaggi dei database

- Tempi di studio, risorse umane e costi ridotti.
- Dimensione della popolazione, in grado di aumentare la potenza dello studio.
- Utilizzo di campioni generalmente rappresentativi della popolazione.
- Accertamento sistematico di esposizione ed esiti (storia clinica completa).
- Possibilità di follow-up individuale retrospettivo e prospettico.

Limitazioni dei database

- Incerta qualità dei dati in termini di completezza e validità delle informazioni registrate.
- Limitata disponibilità di dati sui fattori di confondimento.
- Problemi di misurabilità degli end point.
- I database delle prescrizioni documentano la prescrizione (non necessariamente corrispondente all'esposizione) dei soli farmaci rimborsati.
- Problemi di confidenzialità.

Lo studio è stato realizzato conducendo due differenti tipi di analisi: l'analisi per coppie predeterminate di farmaci potenzialmente interagenti e l'analisi dei farmaci in terapia cronica.

A questo filone appartiene lo studio condotto esaminando i dati ricavati dai database dei servizi farmaceutici delle ASSR Marche e Basilicata, contenenti le informazioni relative alle prescrizioni di medicinali in regime di SSN di cui hanno usufruito i 2.047.636 cittadini residenti nelle due regioni e che viene illustrato a fine esemplificativo per le modalità utilizzate e i risultati ottenuti [28].

Lo studio è stato realizzato conducendo due differenti tipi di analisi:

- A) *Analisi per coppie predeterminate*: valutazione della prevalenza della prescrizione, nel periodo di studio (1° gennaio 2004-31 agosto 2005), a uno stesso paziente di coppie, stabilite a priori, di farmaci potenzialmente interagenti.
- B) *Analisi di farmaci in terapia cronica*: determinazione delle dimensioni complessive del fenomeno, relativo all'anno 2004, della prescrizione di farmaci potenzialmente interagenti in una coorte costituita dai pazienti in trattamento con un farmaco utilizzato per terapie croniche.

In questo studio, l'esposizione alle pDDI è stata valutata attraverso l'applicazione di pattern di comedicazione diversamente definiti sulla base della relazione temporale esistente tra le prescrizioni identificate, ottenendo risultati stratificati su più livelli di importanza.

- *Coprescrizione*. Prescrizione di entrambi i farmaci nello stesso giorno. Tale definizione implica il rapporto di associazione temporale in assoluto più stringente; un elevato numero di coprescrizioni depone fortemente a sfavore della qualità prescrittiva dei medici coinvolti.
- *Prescrizione concomitante*. Presenza di almeno un giorno di sovrapposizione nei periodi coperti tra le prescrizioni dei due farmaci considerati, nell'analisi A; prescrizione di uno degli interagenti nei 30 giorni precedenti o successivi alla prescrizione del farmaco studiato, nell'analisi B.
- *Possibile concorrenza delle prescrizioni*. Presenza di almeno una prescrizione di entrambi i principi attivi nel periodo di tempo oggetto dello studio. Il semplice fatto che entrambi i farmaci siano entrati, in un qualsiasi momento, nella disponibilità del paziente costituisce comunque un fattore di rischio: l'assunzione contemporanea può essere infatti la conseguenza anche dell'assunzione di unità di dosaggio avanzate da un trattamento precedente o della riassunzione del medicinale all'insaputa del medico.

Scelta delle coppie di farmaci e risultati

In seguito al processo di selezione basato su rilevanza clinica, qualità delle evidenze a supporto e dati di consumo, sono state individuate le seguenti coppie di farmaci da sottoporre a esame, per indagarne il pattern di cosomministrazione nel campione.

Warfarin-levotiroxina

Effetto: potenziamento dell'effetto anticoagulante del warfarin con aumento del rischio di sanguinamenti.

Tabella 2
Grado di rilevanza e livello di evidenza attribuiti alle coppie dai compendi consultati

Coppia	Rilevanza clinica		Qualità dell'evidenza	
	Micromedex	KMNP	Micromedex	KMNP
Warfarin-levotiroxina	Moderata	NR*	Probabile	NR*
Warfarin-itraconazolo	Moderata	NR*	Probabile	NR*
Simvastatina-gemfibrozil	Maggiore	E	Probabile	3
Simvastatina-claritromicina	Maggiore	E	Probabile	3
Atenololo-verapamil	Maggiore	E	Probabile	3

* Non riportata.
Legenda: KMNP = Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy.

Meccanismo: l'aumento, indotto dagli ormoni tiroidei, del metabolismo dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti può potenziare il deficit di tali proteine causato dal warfarin.

Rilevanza clinica e qualità dell'evidenza a supporto: si veda **Tab. 2**.

Quantità di farmaco definita come dose giornaliera:

- warfarin: DDD (7,5 mg/die);
- levotiroxina: 1 compressa/die (unità posologica).

Warfarin-itraconazolo

Effetto: potenziamento dell'effetto anticoagulante del warfarin con aumento del rischio di sanguinamenti.

Meccanismo: l'itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, può ridurre la clearance del warfarin, esponendo pertanto a un maggior rischio di effetti avversi dose-dipendenti.

Rilevanza clinica e qualità dell'evidenza a supporto: si veda **Tab. 2**.

Quantità di farmaco definita come dose giornaliera:

- warfarin: DDD (7,5 mg/die);
- itraconazolo: DDD (200 mg/die).

Simvastatina-gemfibrozil

Effetto: aumento del rischio di miopatia ed epatotossicità.

Meccanismo: sia le statine che i fibrati possono causare miopatia ed epatotossicità e tale effetto può essere additivo. L'interazione a livello dei meccanismi di glucuronazione, dei CYP2C8 e CYP2C9 e del trasportatore OATP1B1 è responsabile dell'incremento dei livelli di simvastatina circolanti, con conseguente aumento del rischio di effetti avversi dose-dipendenti.

Rilevanza clinica e qualità dell'evidenza a supporto: si veda **Tab. 2**.

Quantità di farmaco definita come dose giornaliera:

- simvastatina: 1 compressa/die (unità posologica);
- gemfibrozil: 900 mg/die per le prescrizioni di compresse da 900 mg; 1.200 mg/die per le prescrizioni di compresse da 600 mg.

Simvastatina-claritromicina

Effetto: aumento del rischio di miopatia ed epatotossicità.

Meccanismo: la claritromicina, potente inibitore del CYP3A4, principale responsabile del metabolismo della statina, può ridurre la clearance epatica, esponendo pertanto a un maggior rischio di effetti avversi dose-dipendenti.

Rilevanza clinica e qualità dell'evidenza a supporto: si veda **Tab. 2**.

Quantità di farmaco definita come dose giornaliera:

- simvastatina: 1 compressa/die (unità posologica);
- claritromicina: 500 mg/die per le prescrizioni di compresse da 250 mg o RM da 500 mg; 1.000 mg/die per le prescrizioni di compresse convenzionali da 500 mg.

Atenololo-verapamil

Effetto: ipotensione, bradicardia, esacerbazione di un'insufficienza cardiaca latente, anomalie della conduzione elettrica.

Meccanismo: addizione degli effetti inotropi negativi.

Rilevanza clinica e qualità dell'evidenza a supporto: si veda **Tab. 2**.

Quantità di farmaco definita come dose giornaliera:

- atenololo: DDD (75 mg/die);
- verapamil: DDD (240 mg/die).

I principali risultati ottenuti sono riportati in **Tab. 3**.

Nell'analisi per coppie predeterminate, una delle interazioni con maggiore prevalenza è quella tra il warfarin e la levotiroxina: la sovrapposizione tra le prescrizioni ha riguardato il 5,5% dei pazienti che assumevano warfarin e l'1,9% dei soggetti trattati con levotiroxina; i due principi attivi sono stati coprescritti, rispettivamente, nel 3,5% e nell'1,2% dei soggetti. Il dato concorda con quanto osservato da Mahmood *et al.* [29], che, analizzando le prescrizioni di una popolazione costituita da 2.795.345 soggetti, hanno identificato nell'interazione tra warfarin e ormoni tiroidei una delle più frequenti in assoluto: le prescrizioni dei due farmaci sono risultate sovrapposte in 20.506 casi, pari all'8,8% dei pazienti trattati con l'anticoagulante e al 6,9% di quelli in terapia con levotiroxina. La somministrazione contemporanea di warfarin e itraconazolo è invece risultata, nel campione, un evento molto meno frequente: la sovrapposizione tra le prescrizioni ha riguardato lo 0,4% dei soggetti che assumevano warfarin; i due farmaci sono stati coprescritti solo nello 0,1% di questi pazienti.

Di tutte le combinazioni esaminate, simvastatina-claritromicina è la coppia per la quale è emerso il maggior numero di casi di pazienti esposti alla possibile concorrenza dei due farmaci e a prescrizioni concomitanti. La prevalenza di soggetti venuti a contatto con entrambi i principi attivi, tra i pazienti trattati con la statina, supera il 10%; tale valore, fortunatamente, è più che dimezzato quando si considerino solo i casi di effettiva sovrapposizione tra i periodi coperti dalle prescrizioni, ma resta a un livello comunque poco confortante, prossimo al 5%. Anche la valutazione delle coprescrizioni restituisce un valore certamente non basso: all'1,6% dei pazienti il medico ha prescritto, nella medesima occasione, sia la statina che l'antibiotico. La notevole frequenza con cui questa pDDI si è presentata nel campione esaminato conferma un'attitudine prescrittiva già rilevata da uno studio condotto su un gruppo campano di medici di Medicina Generale [30], dal quale è risultato che il 63,5% aveva somministrato contemporaneamente macrolidi e statine ai propri pazienti almeno una volta.

La prevalenza della somministrazione della coppia simvastatina-gemfibrozil è risultata, come prevedibile, bassa, ma non nulla, nonostante i dati esaminati si riferiscano al 2004, quando i rischi connessi alla somministrazione contemporanea di statine e gemfibrozil erano già ampiamente noti. È emersa l'esposizione a entrambi i farmaci di 164 pazienti, 63 dei quali hanno ricevuto le due terapie in sovrapposizione. In 23 casi, la prescrizione avvenuta nello stesso giorno indica l'intenzione del medico di combinare le due terapie. Il valore di prevalenza risulta comunque abbastanza alto, se riferito alla popolazione trattata con gemfibrozil (prescrizioni concomitanti e coprescrizioni riguardano, rispettivamente, il 3,0% e l'1,2% della coorte), mentre rappresenta una quota residuale (0,2% e 0,1%) del gruppo dei pazienti a cui è stata prescritta la statina. Anche altri lavori, riferiti a intervalli di tempo successivi a questo, mostrano come, se pur in misura limitata, i medici continuino a prescrivere la combinazione: uno studio americano [31], condotto su una popolazione di circa 20 milioni di soggetti, ha rilevato

Di tutte le combinazioni esaminate, simvastatina-claritromicina è la coppia per la quale è emerso il maggior numero di casi di pazienti esposti alla possibile concorrenza dei due farmaci e a prescrizioni concomitanti.

Tabella 3
Prevalenza delle pDDI per le cinque coppie di farmaci a rischio di interazione

Coppia	Possibile concorrenza			Concomitanza			Coprescrizione		
	N	(%) ¹	(%) ²	N	(%) ¹	(%) ²	N	(%) ¹	(%) ²
Warfarin-levotiroxina	1.442	6,5	2,2	1.223	5,5	1,9	788	3,5	1,2
Warfarin-itraconazolo	325	1,5	0,8	98	0,4	0,2	33	0,1	0,1
Simvastatina-gemfibrozil	164	0,4	7,2	69	0,2	3,0	23	0,1	1,2
Simvastatina-claritromicina	4.951	11,2	2,7	2.016	4,6	1,1	700	1,6	0,4
Atenololo-verapamil	458	1,5	3,4	242	0,8	1,8	60	0,2	0,4

¹ Prevalenza dell'interazione nella coorte costituita dagli assuntori del primo membro della coppia.

² Prevalenza dell'interazione nella coorte costituita dagli assuntori del secondo membro della coppia.

Tabella 4 Farmaci potenzialmente interagenti con la simvastatina

Classe terapeutica	Farmaco	Rilevanza	Evidenza	Meccanismo	Effetti
Anticoagulanti	Warfarin Acenocumarolo	Maggiore Maggiore	Stabilità Probabile	Competizione tra i farmaci a livello degli enzimi di metabolismo	Aumento del rischio di emorragia e di tossicità da simvastatina
Antiaggreganti	Clopidogrel	Non nota	Teorica	Ridotta bioattivazione di clopidogrel secondaria a competizione per il CYP3A4	Possibile riduzione dell'effetto antiaggregante
Antiarritmici	Amiodarone Chinidina	Maggiore Non nota	Stabilità Teorica	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione, da parte di amiodarone, del CYP3A4, responsabile del metabolismo di simvastatina	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità
Calcioantagonisti non diidropiridinici	Verapamil Diltiazem	Maggiore Moderata	Probabile Stabilità	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione del CYP3A4	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità
Calcioantagonisti diidropiridinici	Nifedipina Lacidipina	Non nota	Teorica	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione del CYP3A4	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità
Fibrati	Gemfibrozil Bezafibrato Fenofibrato	Maggiore Maggiore	Probabile Teorica	Sia le statine che i fibrati possono causare miopatia ed epatotossicità e l'effetto può essere additivo. All'interazione a livello dei meccanismi di glucuronazione, dei CYP2C8/9 e del trasportatore OATP1B1 sono da attribuirsi gli aumentati livelli di statina provocati da gemfibrozil	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità. Il rischio è notevolmente superiore nel caso del gemfibrozil (> 15 volte)
Glicosidi cardiaci	Digossina	Moderata	Probabile	Inibizione della glicoproteina P, responsabile dell'escrezione renale di digossina, da parte di simvastatina	Aumento del rischio di tossicità da digossina (nausea, vomito, aritmia). Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi in seguito alla cosomministrazione
Antibiotici macrolidi	Claritromicina Eritromicina Telitromicina	Maggiore	Probabile	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione del CYP3A4	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità
Antimicobatterici	Rifampicina	Moderata	Probabile	Induzione del CYP3A4, con conseguente aumento del metabolismo di simvastatina	Diminuzione dell'efficacia di simvastatina
Antimicotici	Itraconazolo Ketoconazolo Fluconazolo	Maggiore	Probabile	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione del CYP3A4	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità
Immunosoppressori	Ciclosporina	Maggiore	Stabilità	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione del CYP3A4 e della glicoproteina P	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità
Antiepilettici	Fenitoina Carbamazepina Oxcarbazepina	Moderata	Probabile	Induzione del CYP3A4, con conseguente aumento del metabolismo di simvastatina	Diminuzione dell'efficacia di simvastatina
Antipsicotici	Risperidone	Maggiore	Probabile	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione competitiva del CYP3A4	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità
Antigonadotropine	Danazolo	Maggiore	Probabile	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione del CYP3A4	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità
Antigottosi	Colchicina	Non nota	Teorica	Aumento dei livelli di simvastatina secondari all'inibizione del metabolismo	Aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità

l'avvenuta sovrapposizione (definita come intervallo massimo di 3 settimane tra le prescrizioni) di una terapia con fibrati nell'1,4% dei pazienti trattati con statine.

Scelta dei farmaci in terapia cronica

Al momento di decidere quali molecole sottoporre all'analisi sui farmaci somministrati in cronico, la scelta è caduta su tre molecole di largo impiego: enalapril, simvastatina (di seguito verranno riportati i risultati relativi) e warfarin.

L'ipocolesterolemizzante simvastatina occupa stabilmente, ormai da anni, le prime posizioni dei principi attivi a maggiore consumo in regime di SSN; pur avendo ceduto all'atorvastatina il ruolo di leader della classe terapeutica, il suo utilizzo è aumentato ancora dal 2004, anno oggetto dello studio, a oggi, passando da 16,0 a 18,8 DDD per 100.000 abitanti. La sicurezza di impiego di questo farmaco, generalmente ben tollerato, rischia di essere fortemente compromessa in caso di somministrazione contemporanea di farmaci potenzialmente interagenti: l'incidenza di gravi eventi avversi, in particolare miopia e rhabdmiolisi, molto bassa se si considera la popolazione generale, sale infatti considerevolmente in presenza di principi attivi interferenti. Le simvastatina, inoltre, è a sua volta in grado di interferire con l'attività di altri farmaci. La **Tab. 4** riporta le interazioni della simvastatina identificate in seguito al lavoro di revisione e divenute oggetto del presente studio.

La quantità di farmaco definita come dose giornaliera, ai fini del calcolo dell'aderenza, è stata considerata pari alla dose presente in una compressa della specialità prescritta. Nel 2004, 37.148 assistiti delle ASSR Marche e Basilicata hanno ricevuto almeno una prescrizione di simvastatina.

L'analisi delle prescrizioni ha rivelato una diffusione piuttosto importante del fenomeno della cosomministrazione di farmaci potenzialmente interagenti e, più in generale, della polifarmacoterapia. Il grado di coinvolgimento e le caratteristiche generali delle sottopopolazioni coinvolte sono riassunti nelle **Tabb. 5 e 6**.

L'analisi delle prescrizioni ha rivelato una diffusione piuttosto importante del fenomeno della cosomministrazione di farmaci potenzialmente interagenti e, più in generale, della polifarmacoterapia.

Caratteristiche della popolazione che ha assunto simvastatina. La popolazione dei soggetti che nel 2004 hanno assunto simvastatina è formata in prevalenza da femmine. La rappresentanza femminile, pari al 51,1% del campione, rispecchia all'incirca la distribuzione generale della popolazione italiana.

L'età del campione si discosta dal dato generale, risultando, come prevedibile, più avanzata: l'età media (\pm DS) è 63,9 anni (\pm 14,35). La distribuzione per età è differente tra i due sessi: le donne sono mediamente più anziane (età media \pm DS: F: 65,6 \pm 14,10; M: 62,2 \pm 14,41; $p < 0,001$); la prevalenza della popolazione anziana è più marcata tra le donne: oltre il 62% delle pazienti ha più di 65 anni, mentre, nella controparte maschile, gli anziani rappresentano poco più del 50%.

Alta è la prevalenza della polifarmacoterapia: la simvastatina risulta come unico farmaco rimborsato solo nel 2,8% dei casi. Tutti gli altri hanno ricevuto almeno un altro principio attivo, in media (\pm DS) 8,3 (\pm 4,94) a persona; al 77,5% dei pazienti sono stati prescritti almeno 5 farmaci diversi. Da questo punto di vista non ci sono differenze significative tra femmine e maschi, mentre è notevole il divario osservato tra anziani e non: per gli ultrasessantacinquenni il numero medio (\pm DS) di farmaci per paziente è 9,4 (\pm 5,03), significativamente ($p < 0,001$) superiore ai 6,8 (\pm 4,40) registrati per i soggetti di età inferiore. La distribuzione in funzione del numero di principi attivi prescritti mostra un andamento simile nei due sessi, mentre è osservabile, tra i pazienti con più di 65 anni, un maggiore spostamento verso valori superiori rispetto ai soggetti di età inferiore. Sono 9.459 (25,5% del campione) i pazienti a nome dei quali risulta un'unica prescrizione di simvastatina; per questi pazienti non è lecito definire "cronica" l'assunzione del farmaco. Tra coloro che, invece, hanno rinnovato la prescrizione, l'aderenza, calcolata sulla durata effettiva del trattamento, e assumendo che la dose giornaliera fosse pari all'unità posologica, è risultata superiore al 65% nel 27,1% dei casi e all'80% nel 17,7%. Le terapie diverse dalla simvastatina sono rappresentate principalmente da farmaci per l'apparato cardiovascolare: l'81,2% dei pazienti assume, infatti, almeno un altro farmaco la cui classificazione ATC al primo livello è C. Seguono, per frequenza, i farmaci che agiscono su sangue e organi emopoietici (B) e su apparato gastrointestinale e metabolismo.

Tabella 5
Prevalenza delle pDDI
nella popolazione esaminata

Pazienti con	N (%)
Prescrizioni di altri farmaci	36.101 (97,2)
Prescrizioni con possibile concorrenza	12.765 (34,4)
Prescrizioni concomitanti	10.362 (29,0)
Coprescrizioni	7.341 (19,8)

Tabella 6
Caratteristiche generali
della popolazione

	Simvastatina	Concorrenza	Concomitanza	Coprescrizioni
Sesso (% M)	48,9	51,6	52,5	53,7
Età				
• Media \pm DS (anni)	63,9 \pm 14,35	66,7 \pm 12,99	66,7 \pm 11,81	68,4 \pm 11,26
• \geq 65 anni (%)	56,9	65,0	67,6	69,8
N di farmaci				
• Media \pm DS	8,3 \pm 4,94	10,8 \pm 5,35	10,8 \pm 5,25	10,8 \pm 5,09
• \geq 5 (%)	77,5	92,7	93,6	93,7

Prendendo in esame le singole sostanze, i 10 farmaci più prescritti sono risultati:

Principio attivo	N pazienti (%)
Acido acetilsalicilico	16.554 (44,6)
Nimesulide	6.211 (16,7)
Amoxicillina/acido clavulanico	5.019 (13,5)
Diclofenac	4.931 (13,3)
Omeprazolo	4.917 (13,2)
Furosemide	4.762 (12,8)
Amlodipina	4.661 (12,5)
Principio attivo	N pazienti (%)
Nitroglicerina	4.545 (12,2)
Ramipril	4.437 (11,9)
Amoxicillina	3.938 (10,6)

Possibile concorrenza con altri principi attivi. Nel 2004, 12.765 tra i pazienti individuati (34,4%) hanno ricevuto la prescrizione di un principio attivo potenzialmente interagente. Il gruppo di pazienti coinvolti è, a differenza della coorte di origine, costituito in prevalenza da maschi (51,6%). L'età media (\pm DS) è significativamente superiore a quella generale dei pazienti in simvastatina (66,7 \pm 12,99; $p < 0,001$), con una prevalenza di anziani del 67%. In questo sottogruppo si conferma un'età media più avanzata delle donne rispetto agli uomini (età media \pm DS: M: 65,3 \pm 12,90; F: 68,1 \pm 12,94; $p < 0,001$), con una prevalenza di ultrasessantacinquenni nettamente superiore (F: 70,7%; M: 58,9%).

Nella popolazione interessata si rileva una polifarmacoterapia ancora più marcata, con una prescrizione media (\pm DS) di 10,8 (\pm 5,35) per paziente; per oltre 9 pazienti su 10 (92,7%) risultano almeno 5 principi attivi diversi. Anche in questo caso la poliprescrizione non differisce significativamente tra i due sessi, mentre gli anziani sono tendenzialmente più esposti: la distribuzione dei pazienti in funzione del numero di farmaci prescritti appare simile per maschi e femmine, mentre nei soggetti di età maggiore di 65 anni si nota un andamento più spostato verso valori superiori, se paragonato a quello osservabile negli individui più giovani.

L'analisi di regressione logistica ha rivelato che il principale fattore di rischio per l'esposizione è costituito dalla polifarmacoterapia, seguito, a distanza, dall'età superiore a 65 anni e dall'appartenenza al genere maschile.

Il principale fattore di rischio è costituito dalla polifarmacoterapia, seguito, a distanza, dall'età superiore a 65 anni e dall'appartenenza al genere maschile.

Fattori di rischio	Odds ratio (intervallo di confidenza al 95%)
N principi attivi prescritti \geq 5	5,559 (5,174-5,974)
Età \geq 65 anni	1,671 (1,599-1,747)
Sesso maschile	1,178 (1,129-1,230)

Il fenomeno della concomitanza, identificato da una distanza massima di 30 giorni tra le prescrizioni, ha coinvolto, in almeno un'occasione il 27,9% della coorte dei pazienti.

Concomitanza. Il fenomeno della concomitanza, identificato da una distanza massima di 30 giorni tra le prescrizioni, ha coinvolto, in almeno un'occasione, 10.362 pazienti (27,9% della coorte).

Questo sottogruppo di esposizione risulta ancora una volta formato in prevalenza da maschi (52,5%) e da anziani, che costituiscono quasi il 68% del campione, concentrati soprattutto nella fascia d'età compresa tra 65 e 79 anni; l'età media (\pm DS) è 66,7 (\pm 11,81) anni.

Le donne risultano ancora una volta mediamente più anziane rispetto agli uomini (età media \pm DS: F: 69,3 \pm 11,60; M: 66,3 \pm 11,63; $p < 0,001$).

Aumenta ancora la prevalenza della polifarmacoterapia: il 93,6% della popolazione risulta esposto a 5 o più farmaci, in media 10,8 \pm 5,25; il fenomeno si conferma di entità significativamente più marcata nell'età avanzata, mentre non sono osservabili differenze rilevanti tra i generi: la distribuzione dei pazienti in funzione del numero di farmaci prescritti appare simile per uomini e donne, mentre nei soggetti con più di 65 anni si nota un andamento maggiormente spostato verso valori superiori.

I fattori di rischio si confermano gli stessi anche in questo sottogruppo:

Fattori di rischio	Odds ratio (intervallo di confidenza al 95%)
N principi attivi prescritti \geq 5	5,864 (5,398-6,370)
Età \geq 65 anni	1,866 (1,779-1,957)
Sesso maschile	1,122 (1,168-1,279)

I singoli episodi di sovrapposizione tra le prescrizioni sono stati 93.362, con una media (\pm DS) di 9,0 (\pm 10,13) per paziente. Tali episodi hanno visto coinvolti, in media (\pm DS) 1,3 (\pm 0,54) farmaci interagenti per paziente.

La determinazione dell'esposizione a prescrizioni concomitanti – effettuata supponendo che gli assistiti con aderenza superiore all'80% abbiano assunto il farmaco in maniera continuativa per tutto il periodo di studio e che, pertanto, qualunque prescrizione dell'anno di un potenziale interagente andasse a sovrapporsi alla terapia cronica – ha indotto a considerare esposti 3.872 dei 6.590 pazienti con tale caratteristica (58,8%), laddove il calcolo basato sull'intervallo massimo di 30 giorni tra le prescrizioni ha portato a classificare come tali solo 3.464 (52,6%) di essi.

Coprescrizione. Sono 7.341, pari al 19,8% della coorte in simvastatina, i pazienti per i quali è stata registrata almeno una coprescrizione con un farmaco potenzialmente interagente. Anche questo sottogruppo di esposizione è formato in prevalenza da maschi (53,7%) e da anziani (69,8%; età media \pm DS: 68,4 \pm 11,26). Le donne risultano ancora una volta mediamente più anziane rispetto agli uomini (età media \pm DS: F: 70,2 \pm 10,9; M: 66,8 \pm 11,31; $p < 0,001$): la prevalenza delle over 65 tra le donne è del 76,9%, maggiore di quella registrata tra gli uomini, ove supera di poco il 60%.

Si conferma alta la prevalenza della polifarmacoterapia: il 93,7% della popolazione è risultato esposto a 5 o più farmaci, in media (\pm DS) 10,8 (\pm 5,09) per paziente. Ancora una volta il fenomeno è decisamente più marcato tra gli anziani (96,0% vs 86,8%), senza differenze di genere. L'andamento assunto dalle curve di distribuzione in funzione del numero di principi attivi prescritti è analogo a quello osservato per concomitanza e concorrenza.

Dall'analisi di regressione emerge che anche i fattori di rischio rimangono in linea con quanto rilevato per possibile concorrenza e concomitanza.

Fattori di rischio	Odds ratio (intervallo di confidenza al 95%)
N principi attivi prescritti \geq 5	5,325 (4,831-5,870)
Età \geq 65 anni	1,991 (1,885-2,103)
Sesso maschile	1,271 (1,207-1,338)

Gli episodi di coprescrizione individuati sono stati 32.130, con una media (\pm DS) di 5,1 (\pm 5,02) per paziente e hanno visto coinvolti in media (\pm DS) 1,2 (\pm 0,45) farmaci potenzialmente interagenti per assistito.

Tabella 7 Coinvolgimento dei singoli principi attivi nella pDDI

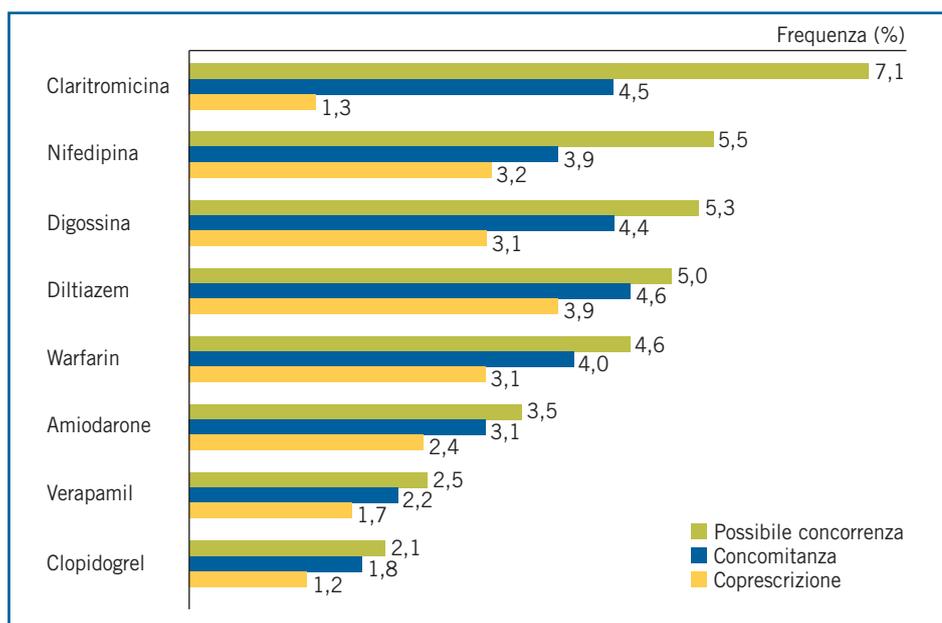
Farmaco	Rilevanza clinica	Livello di evidenza	Numero di pazienti con:		
			Possibile concorrenza	Concomitanza	Coprescrizione
Warfarin	Maggiore	Stabilita	1.709	1.492	1.143
Amiodarone	Maggiore	Stabilita	1.292	1.138	904
Ciclosporina	Maggiore	Stabilita	82	67	43
Acenocumarolo	Maggiore	Probabile	119	107	82
Verapamil	Maggiore	Probabile	929	808	630
Gemfibrozil	Maggiore	Probabile	95	53	16
Claritromicina	Maggiore	Probabile	2.637	1.657	485
Eritromicina	Maggiore	Probabile	108	61	16
Telitromicina	Maggiore	Probabile	254	148	39
Fluconazolo	Maggiore	Probabile	479	293	114
Ketoconazolo	Maggiore	Probabile	18	10	2
Itraconazolo	Maggiore	Probabile	474	280	105
Rifampicina	Moderata	Probabile	62	32	14
Danazolo	Maggiore	Probabile	8	4	3
Risperidone	Maggiore	Probabile	35	25	6
Bezafibrato	Maggiore	Teorica	56	39	11
Fenofibrato	Maggiore	Teorica	300	155	32
Diltiazem	Moderata	Stabilita	1.868	1.711	1.439
Digossina	Moderata	Probabile	1.980	1.648	1.152
Carbamazepina	Moderata	Probabile	339	277	191
Oxcarbazepina	Moderata	Probabile	78	59	42
Fenitoina	Moderata	Probabile	72	63	50
Clopidogrel	Non nota	Teorica	767	678	460
Nifedipina	Non nota	Teorica	2.038	1.434	1.175
Lacidipina	Non nota	Teorica	731	615	453
Diidrochinidina	Non nota	Teorica	120	98	69
Chinidina	Non nota	Teorica	3	2	1
Colchicina	Non nota	Teorica	140	94	39

L'analisi condotta su tutti i pazienti che hanno ricevuto simvastatina ha rivelato che per oltre 1/3 dei pazienti considerati si è verificato almeno un contatto con principi attivi potenzialmente in grado di interagire con la statina.

Principi attivi. I risultati dell'esame dei singoli farmaci potenzialmente interagenti, sono riportati in **Tab. 7**.

L'analisi condotta su tutti i pazienti che hanno ricevuto simvastatina ha rivelato che per oltre 1/3 dei pazienti considerati (N = 37.148) si è verificato almeno un contatto con principi attivi potenzialmente in grado di interagire con la statina; l'esame della relazione temporale ha confermato una prevalenza piuttosto alta del fenomeno, evidenziando come prescrizioni concomitanti e coprescrizioni abbiano interessato, rispettivamente, il 30 e 20% della popolazione in questione. L'analisi condotta sui singoli principi attivi (**Fig. 1**) ha mostrato un ampio coinvolgimento della claritromicina, prescritta al 7,1% degli individui in studio. Il suo ruolo è risultato tuttavia fortemente ridimensionato al momento di esaminare l'effettiva sovrapposizione delle terapie o la coprescrizione, avvenute, invece, nel 4,5% e 1,5% dei soggetti. In termini di prescrizioni concomitanti, i più frequentemente chiamati in causa sono stati il diltiazem, la già citata claritromicina, la digossina, il warfarin e la nifedipina. In testa alla lista dei più coprescritti svetta ancora una volta il diltiazem, seguito da nifedipina, digossina, warfarin e amiodarone. In generale, si osserva che l'applicazione di criteri temporali più stringenti riduce notevolmente la prevalenza delle pDDI con i farmaci antimicrobici, mentre si mantengono comunque alti i valori relativi a principi attivi a somministrazione cronica. La notevole frequenza con cui la pDDI claritromicina-simvastatina si è presentata nel nostro campione è confermata, come già detto in precedenza, da uno studio campano

Figura 1
Principi attivi
a maggiore coinvolgimento
nell'interazione con
la simvastatina



Gli effetti negativi delle interazioni tra farmaci non vanno ricercati solo in eventi clinici eclatanti, come la comparsa di miopatia e rhabdomiolisi, ma anche in eventi quali la mancanza di compliance e l'abbandono della terapia da parte del paziente.

[30] che ha inoltre evidenziato che l'11,9% dei pazienti ai quali è stata somministrata la combinazione ha, nei 3 mesi successivi, interrotto il trattamento con statine. Tale dato richiama l'attenzione sul fatto che gli effetti negativi delle interazioni tra farmaci non vanno ricercati solo in eventi clinici eclatanti, come la comparsa di miopatia e rhabdomiolisi, ma anche in eventi quali la mancanza di compliance e l'abbandono della terapia da parte del paziente.

La prevalenza di questa combinazione è invece risultata inferiore negli studi condotti all'estero: 0,4% secondo Rätz Bravo *et al.* [32], 0,5% nel lavoro di Tirkkonen *et al.* [33]; Stang *et al.* [31] hanno individuato la prescrizione concomitante di claritromicina nell'1,6% dei pazienti in statina.

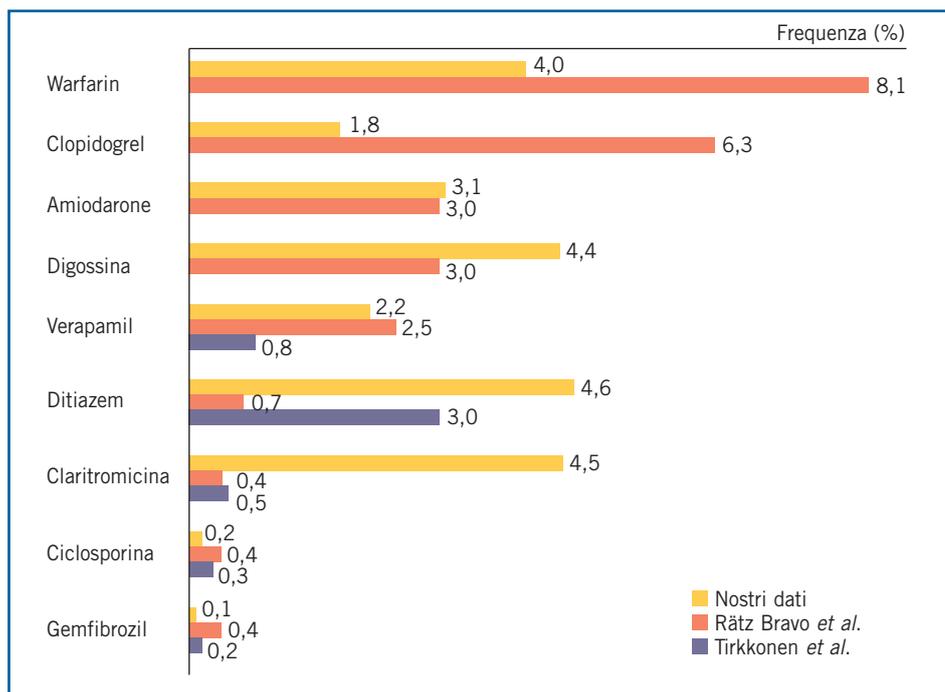
Il confronto dei dati con quelli ottenuti in studi analoghi è reso, in questo caso, assai ostico dalle discrepanze, anche notevoli, che si notano tra i diversi lavori nella scelta dei farmaci giudicati potenzialmente interagenti. Per esempio, Lafata *et al.* [34] stimano nel 17,8% la prevalenza delle prescrizioni concomitanti e nell'8,4% quella delle coprescrizioni; Stang *et al.* [31] hanno rilevato prescrizioni concomitanti nel 19% dei pazienti in statina, 1/3 delle quali rappresentato da coprescrizioni; in entrambi i casi, tuttavia, l'elenco dei principi attivi sottoposti a esame ne include alcuni non presi in considerazione in questa sede per circostanze di forza maggiore (inibitori della proteasi) e ne esclude molti altri la cui possibile interazione con la simvastatina non è, onestamente, trascurabile, né in termini di rilevanza clinica, né dal punto di vista della prevalenza in più occasioni registrata (per esempio amiodarone, warfarin, macrolidi).

Anche il valore trovato da Rätz Bravo *et al.* [32] è decisamente più basso: le pDDI hanno interessato il 6,9% dei soggetti dislipidemici trattati con statine esaminati. Tuttavia, da questo studio emerge come la prevalenza del fenomeno sia decisamente più alta tra i pazienti in simvastatina (12,0%) rispetto a coloro che ricevono altri inibitori della HMGCoA-reduttasi, in particolare fluvastatina (3,8%) e pravastatina (0,3%). Il valore trovato da Tirkkonen *et al.* [33] è simile: il 6,9% dei pazienti ambulatoriali trattati con simvastatina o lovastatina è stato esposto a una pDDI.

In controtendenza è il dato emerso da un'analisi [35], riferita al 1998, condotta sulla popolazione irlandese, in cui la prevalenza delle pDDI tra i pazienti trattati con simvastatina è risultata addirittura del 34%.

La distribuzione tra i vari principi attivi ricavata nel presente studio, ricalca, all'incirca, quanto osservato nei diversi lavori precedentemente citati (Fig. 2): il diltiazem, che quanto a responsabilità nei casi di rhabdomiolisi segnalati all'ADRAC è secondo solo al gemfibrozil, è il farmaco più frequentemente coinvolto negli studi di Tirkkonen *et al.* [33] (3%), Lafata *et al.* [34] (9,2%), Heerey *et al.* [35] (13,7%). Si discostano da questa gerarchia i dati di Rätz Bravo *et al.* [32], che a fronte di un basso coinvolgimento

Figura 2
Confronto
con i dati di prevalenza
di Rätz Bravo *et al.*, 2005
e Tirkkonen *et al.*, 2008



del diltiazem e degli altri calcioantagonisti rilevano un'alta prevalenza della coprescrizione di fencoprumone (l'anticoagulante orale usato in Svizzera al posto del warfarin). Purtroppo molti di tali lavori non hanno esaminato le interazioni con amiodarone, warfarin e digossina, i cui valori di prevalenza sono risultati, nel nostro campione, assai significativi.

Conclusioni

Le conseguenze di un'interazione tra farmaci, benché coinvolgano una quota minoritaria di pazienti, possono essere anche gravi. L'interazione può provocare, specie nei pazienti più sensibili, la comparsa di tossicità da farmaci o, viceversa, annullare gli effetti della terapia, esponendo coloro che ne sono interessati ai rischi di una copertura minore o nulla. Può capitare anche che gli effetti tossici di un farmaco, secondari a un'interazione, siano malinterpretati e scambiati per una nuova patologia. Ciò può comportare una cascata prescrittiva, potenzialmente latrice di nuove conseguenze e virtualmente infinita.

Nonostante la mole raggiunta dal background teorico sia ormai poderosa, gli studi epidemiologici, incluso il presente, condotti in ambito sia ospedaliero che ambulatoriale, segnalano che la prevalenza delle pDDI è comunque più elevata e diversi lavori mostrano una tendenza all'incremento. L'aumento della complessità della farmacoterapia ha costituito sicuramente il principale determinante di questo fenomeno, accompagnato da una scarsa consapevolezza da parte dei medici sulle possibili interazioni. In un'indagine, realizzata su 233 specialisti in vari campi, i medici consultati sono stati in grado di riconoscere il 53% delle interazioni moderate e gravi e solamente il 54% di quelle potenzialmente fatali [36]. A una cultura farmacologica spesso limitata va talvolta a sovrapporsi una scarsa conoscenza del paziente, della sua storia clinica e dei trattamenti in corso, magari assunti dietro prescrizione specialistica.

Occorre tuttavia ricordare, a parziale difesa dei prescrittori, che non è ipotizzabile ricordare tutte le possibili interazioni, la cui numerosità ha ormai raggiunto proporzioni enormi, e che i supporti informativi, teoricamente destinati ad aiutare i medici a destreggiarsi nella materia, risultano spesso dispersivi e di difficile impiego nella pratica. Va inoltre segnalato che le fonti informative primarie sono di qualità e attendibilità estremamente variabili: la supposta capacità interagente di due farmaci può trarre la

In un'indagine realizzata su 233 specialisti in vari campi, i medici consultati sono stati in grado di riconoscere il 53% delle interazioni moderate e gravi e solamente il 54% di quelle potenzialmente fatali.

sua fonte documentale da studi ben disegnati e condotti su un ampio numero di persone, così come provenire dalla segnalazione di casi individuali.

I programmi automatici, progettati per avvertire della presenza di una pDDI, sono affetti da un esiziale difetto: il rumore di fondo è tale che la forza dei segnali importanti è difficilmente avvertibile. Alcuni autori hanno dimostrato che tali sistemi informatici hanno una limitata capacità di identificare le DDI clinicamente rilevanti e che la scarsa specificità con cui i segnali d'allarme compaiono a video induce spesso i medici a ignorare tali avvertenze, a causa di quello che è stato definito "affaticamento da segnali" (*alert fatigue*), o addirittura a disattivare il sistema [37,38]. In tale circostanza, il processo prescrittivo passa oltre l'avvertimento del sistema senza che il medico abbia veramente preso in considerazione la potenziale interazione, con possibili ricadute, anche gravi, sul buon esito del trattamento.

L'aumento della consapevolezza della possibilità di interazione può condurre a reazioni estreme tra i medici, entrambe ugualmente sbagliate. Un'ansia eccessiva può negare al paziente farmaci utili: secondo alcuni autori [39], la polifarmacoterapia è correlata a un aumento del rischio non solo di ADR e di pDDI, ma anche di sottotrattamento di talune condizioni che richiederebbero un intervento, forse proprio a causa del timore di prescrivere altri farmaci a pazienti già sottoposti a terapie multiple. All'estremo opposto vi sono coloro che, avendo incontrato pochi casi di interazione, ritengono che l'argomento sia trattato con inutile allarmismo e, pertanto, trascurano l'evenienza che essi si verifichino, rischiando, così, di mettere in pericolo i propri pazienti.

Secondo quanto pubblicato nel 2004 da Bergk *et al.* [40], oltre il 75% delle interazioni di rilevanza maggiore è gestibile per mezzo di interventi clinici appropriati. In pratica, quindi, le combinazioni controindicate in assoluto sono poche, mentre la maggior parte dei farmaci virtualmente interagenti può essere assunta in contemporanea in modo sicuro, a patto di adottare le opportune precauzioni: tutto dipende dall'atteggiamento che il terapeuta saprà assumere e dagli aggiustamenti posologici che apporterà.

Gli eventi avversi provocati dallo scorretto uso dei farmaci, di cui le pDDI sono un aspetto, oltre influire negativamente sul benessere degli individui coinvolti, rappresentano un problema anche per la collettività, sulla quale gravano i costi per le spese sanitarie aggiuntive che esso provoca.

L'articolo 32 della Costituzione italiana tutela la salute come diritto fondamentale dell'individuo e interesse della collettività. È dunque compito delle autorità sanitarie garantire la tutela di tale diritto, consentendo ai cittadini la qualità e l'appropriatezza delle cure, l'equità di accesso ai servizi, nonché l'economicità nell'impiego delle risorse. Il perseguimento di tale obiettivo deve passare necessariamente anche attraverso un processo di allocazione razionale delle risorse, limitate, a disposizione della sanità pubblica e non si può permettere l'ulteriore dispendio di mezzi che le conseguenze dell'uso improprio dei farmaci possono provocare. Un sistema sanitario che ponga al centro la sicurezza del paziente e la gestione ottimale delle risorse dovrà dunque farsi carico di monitorare l'attinenza dei prescrittori ai criteri di qualità previsti e identificare le situazioni di uso inappropriato dei medicinali, in grado di condurre a conseguenze indesiderabili. In tale contesto, l'allestimento di un insieme di indicatori di appropriatezza prescrittiva, validati e riconosciuti, potrà servire da strumento per l'identificazione di criticità verso cui indirizzare interventi mirati di politica sanitaria e, a posteriori, valutarne l'efficacia e le ricadute in termini di salute.

Le combinazioni di farmaci controindicate in assoluto sono poche, mentre la maggior parte dei farmaci virtualmente interagenti può essere assunta in contemporanea in modo sicuro, a patto di adottare le opportune precauzioni.

Bibliografia

- [1] Kohn L, Corrigan J, Donaldson M, et al. To err is human: building a safer health system. Washington, DC: Institute of Medicine, 1999.
- [2] Brennan TA, Leape LL. Adverse events, negligence in hospitalized patients: results from the Harvard Medical Practice Study. *Perspect Healthc Risk Manage* 1991;11(2):2-8.
- [3] Woloshynowych M, Neale G, Vincent C. Adverse events in hospitalised patients: a pilot study and preliminary findings. *Clin Gov Bull* 2000;1(2):2-3.
- [4] Bates DW, Gawande AA. Error in medicine: what have we learned? *Minn Med* 2000;83(7):18-23.
- [5] Goulding MR. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Arch Intern Med* 2004;164(3):305-12.
- [6] Fialová D, Topinková E, Gambassi G, et al; AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005;293(11):1348-58.

- [7] World Health Organization. The rational use of drugs. Report of the Conference of Expert. Geneva: WHO, 1985.
- [8] Lawrence M, Olesen F. Indicators of quality of health care. *Eur J Gen Pract* 1997;3:103-8.
- [9] Roblin DW, Juhn PI, Preston BJ, et al. A low-cost approach to prospective identification of impending high cost outcomes. *Med Care* 1999;37(11):1155-63.
- [10] Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Saf* 1993;9(1):51-9.
- [11] Colley CA, Lucas LM. Polypharmacy: the cure becomes the disease. *J Gen Intern Med* 1993;8(5):278-83.
- [12] Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(10):1516-23.
- [13] Royal College of Physicians of London. Medication for older people 1997. London: Royal College of Physicians of London, 1997.
- [14] Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289(9):1107-16.
- [15] Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996;6(3):489-504.
- [16] Hamilton RA, Briceland LL, Andritz MH. Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in a Medicaid population. *Pharmacotherapy* 1998;18(5):1112-20.
- [17] Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991;266(20):2847-51.
- [18] Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1988;36(12):1092-8.
- [19] Sandson N. Drug-drug interactions: the silent epidemic. *Psychiatr Serv* 2005;56(1):22-4.
- [20] Straubhaar B, Krähenbühl S, Schlienger RG. The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. *Drug Saf* 2006;29(1):79-90.
- [21] Fulda TR, Valuck RJ, Zanden JV, Parker S, Byrns PJ. Disagreement among drug compendia on inclusion and rating of drug-drug interactions. *Curr Ther Res* 2000;61(8):540-8.
- [22] Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc* 2004;44(2):136-41.
- [23] Begg EJ. *L'essenziale in farmacologia clinica*. Ed. it. cura di De Ponti F, Strahinja P. Roma: EMSI, 2006.
- [24] Cadieux RJ. Drug interactions in the elderly. How multiple drug use increases risk exponentially. *Postgrad Med* 1989;86(8):179-86.
- [25] Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci* 2006;9(3):427-33.
- [26] Gambassi G, Pedone C, Antonelli Incalzi R, et al. I limiti della farmacologia tradizionale. *G Gerontol* 2006;54:170-85.
- [27] Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Laprise R. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *CMAJ* 1996;154(8):1177-84.
- [28] Favato G, Mariani P, Mills RW, et al. ASSET (Age/Sex Standardised Estimates of Treatment): a research model to improve the governance of prescribing funds in Italy. *PLoS ONE* 2007;2(7):e592.
- [29] Mahmood M, Malone DC, Skrepnek GH, et al. Potential drug-drug interactions within Veterans Affairs Medical Centers. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(14):1500-5.
- [30] Piacentini N, Trifiró G, Tari M, Moretti S, Arcoraci V, UVEC Group. Statin-macrolide interaction risk: a population-based study throughout a general practice database. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(8):615-20.
- [31] Stang P, Morris L, Kempf J, Henderson S, Yood MU, Oliveria S. The coprescription of contraindicated drugs with statins: continuing potential for increased risk of adverse events. *Am J Ther* 2007;14(1):30-40.
- [32] Rätz Bravo AE, Tchambaz L, Krähenbühl-Melcher A, Hess L, Schlienger RG, Krähenbühl S. Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with dyslipidaemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *Drug Saf* 2005;28(3):263-75.
- [33] Tirkkonen T, Rynänen A, Vahlberg T, et al. Frequency and clinical relevance of drug interactions with lovastatin and simvastatin: an observational database study. *Drug Saf* 2008;31(3):231-40.
- [34] Lafata JE, Schultz L, Simpkins J, et al. Potential drug-drug interactions in the outpatient setting. *Med Care* 2006;44(6):534-41.
- [35] Heerey A, Barry M, Ryan M, Kelly A. The potential for drug interactions with statin therapy in Ireland. *Ir J Med Sci* 2000;169(3):176-9.
- [36] Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care* 2002;40(12):1161-71.
- [37] Gaikwad R, Sketris I, Shepherd M, Duffy J. Evaluation of accuracy of drug interaction alerts triggered by two electronic medical record systems in primary healthcare. *Health Informatics J* 2007;13(3):163-77.
- [38] Peterson JF, Bates DW. Preventable medication errors: identifying and eliminating serious drug interactions. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001;41(2):159-60.
- [39] Kuijpers MA, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA; OLDY (OLd people Drugs & dYsregulations) Study Group. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(1):130-3.
- [40] Bergk V, Gasse C, Rothenbacher D, Loew M, Brenner H, Haefeli WE. Drug interactions in primary care: impact of a new algorithm on risk determination. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(1):85-96.