

# Campagne regionali per la sicurezza dei pazienti: la prevenzione degli errori nella terapia anticoagulante orale

## Raccomandazioni per la prevenzione delle interazioni farmacologiche pericolose con la TAO - Versione 1.0

*Un'iniziativa del Centro Gestione del Rischio Clinico e Sicurezza dei Pazienti, Regione Toscana  
In collaborazione con: AIPA, ARS, Consulta dei Farmacisti, FCSA, SIFO, SIMG.*

### 1. La prevenzione degli errori di terapia

Gli errori di terapia sono tra le prime cause di eventi avversi nell'erogazione di servizi sanitari. I più autorevoli rapporti internazionali sugli errori in sanità riportano dati allarmanti a proposito dei danni provocati ai pazienti da problemi connessi con il processo terapeutico (IOM 1999, 2006; NPSA 2005).

Il Centro per la Gestione del Rischio Clinico della Regione Toscana ha avviato una campagna per la prevenzione degli errori di terapia (DGRT 1287/2004), che prevede l'attuazione di una serie di progetti mirati a migliorare la sicurezza dei pazienti nelle diverse fasi dei processi terapeutici.

Una delle aree di intervento riguarda la prevenzione delle reazioni avverse dovute all'uso dei farmaci, utilizzati da soli o in politerapia.

Il problema è di vaste dimensioni per le possibilità di interazioni tra farmaci, farmaci e alimenti e/o integratori e/o medicinali di origine vegetale, specie nella popolazione anziana o nei pazienti affetti da patologie croniche. La complessità dei percorsi terapeutici di alcuni pazienti, seguiti anche da specialisti pubblici e privati, i ricoveri o gli accessi per emergenza alle strutture ospedaliere e le possibilità di automedicazione, possono inoltre ampliare le fonti di rischio.

### 2. La terapia anticoagulante orale

La terapia anticoagulante orale (TAO), utilizzata per la prevenzione di eventi tromboembolici in pazienti con fibrillazione atriale cronica, protesi cardiache valvolari, tromboembolismo venoso e arteriopatia coronaria, è in costante aumento nel corso degli ultimi anni.

Ad oggi, in Toscana circa l'1% dei cittadini (35mila pazienti) sono in trattamento con farmaci anticoagulanti orali.

L'attenzione su questi farmaci (*warfarin* o Coumadin<sup>®</sup>, *acenocumarolo* o Sintrom<sup>®</sup>) è dovuta per la necessità di conoscere bene benefici e rischi (primariamente il rischio di sanguinamento ed emorragie cerebrali) che in alcuni casi documentati hanno provocato la morte del paziente.

Il warfarin e l'acenocumarolo possono interagire con altri farmaci, cibi o erbe medicinali provocando eventi avversi anche molto gravi, come le emorragie cerebrali, che in alcuni casi documentati hanno provocato la morte del paziente.

L'efficacia e la sicurezza della TAO sono correlate alla misurazione e valutazione del valore di INR (International Normalized Ratio), valore che esprime l'intervallo terapeutico in un range

numerico compreso tra 1 (valore che si ha in un soggetto che non prende anticoagulanti, quindi indice di rischio trombotico) e maggiore o uguale a 6 (valore che si ha in un soggetto con eccessiva coagulazione e a rischio emorragico)

Il controllo di questo parametro, mediante specifico esame del sangue, e gli aggiustamenti di dose del farmaco sono frequentemente richiesti, essendo il valore di INR influenzato da cambiamenti in terapie concomitanti, dieta, consumo di alcol, eventi acuti, patologie epatiche e fattori ignoti.

Per garantire l'efficacia e la sicurezza della TAO è quindi fondamentale la conoscenza dei rischi da parte dei pazienti e la conoscenza della terapia in atto da parte degli operatori.

Nell'ambito del progetto farmamemo, per la prevenzione dei rischi nella TAO, sono previste una serie di iniziative, destinate ai pazienti, ai medici di famiglia ed alle aziende sanitarie.

Con il presente documento, si intende fornire ai medici di famiglia le informazioni più aggiornate per la prevenzione delle interazioni pericolose con altri farmaci, cibi ed erbe medicinali, al fine di potenziarne il ruolo nella prevenzione dei rischi per i pazienti in TAO.

### **3. Conoscere e prevenire le interazioni farmacologiche con gli anticoagulanti orali**

La letteratura riporta numerosissime segnalazioni di interazioni farmacologiche con warfarin. Si tratta in larga misura di segnalazioni basate su singoli casi o studi di farmacocinetica condotti su volontari sani. Nelle pratiche cliniche quotidiane, la prescrizione di un farmaco si associa ad una condizione patologica che, soprattutto se acuta, rappresenta spesso di per sé un elemento di variabilità nella risposta agli AO. Pertanto, deve essere sempre valutata e monitorata con attenzione la variabilità di risposta individuale ai farmaci, soprattutto nei soggetti anziani.

E' inoltre molto importante che il paziente sia educato ad assumere autonomamente solo farmaci senza interazioni documentate con gli AO e senza azione antiplastrinica. La complessità dei percorsi terapeutici di alcuni pazienti può infatti diventare una fonte di rischi, se il paziente non è adeguatamente informato sui pericoli delle interazioni tra farmaci.

Per potersi orientare in una così ampia e talvolta contraddittoria quantità di informazioni sulle interazioni tra farmaci e per poter comunicare con chiarezza e precisione con i pazienti in TAO, è essenziale stabilire la qualità dell'informazione ed i criteri che si utilizzano per classificare i **livelli di causalità e la severità dell'interazione**.

Sia criteri di severità e causalità come pure le tabelle di seguito riportate sono tratte da una recente revisione sistematica della letteratura di Holdbrook et al [Archives of Internal Medicine 2005; 165: 1095-1106], che ha raccolto e valutato i dati provenienti dalla letteratura sulle interazioni tra warfarin e cibi o erbe medicinali e dal sito <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/051130-05.asp>.

### 3.1 Severità

Il tipo di interazione è stato in primo luogo classificato in effetto di potenziamento o di inibizione dell'attività anticoagulante. Successivamente le interazioni sono state classificate in base alla gravità delle possibili conseguenze in: maggiori, moderate, minori, senza effetto clinicamente rilevante. Come già detto, **in qualunque caso di terapie concomitanti è raccomandato che vengano intensificati i controlli di laboratorio, in modo da poter valutare la dose di warfarin più corretta da utilizzare.** In tal senso è utile ricordare che la gran parte delle interazioni è dovuta ad un effetto sul metabolismo epatico degli AO che si evidenzia dopo alcuni giorni di trattamento e può persistere altrettanto dopo la sospensione del farmaco interferente. Si deve infine segnalare che farmaci che agiscono su altri aspetti del sistema coagulativo come gli antiaggreganti piastrinici o l'eparina non determinano variazione del metabolismo degli AO o variazioni del INR, ma si associano ad un aumento del rischio emorragico in virtù della loro specifica azione farmacologica.

#### *EFFETTO DI POTENZIAMENTO*

- *Maggiore:* evidenza di casi di morte o emorragia severa o necessità di interrompere interamente la terapia con warfarin e/o con il farmaco interagente.
- *Moderato:* (1) variazione nei livelli di INR con necessità di aggiustare il dosaggio con warfarin oppure (2) l'INR risulta maggiore di 5 oppure (3) l'incremento nell'INR è superiore a 1,5 unità.
- *Minore:* aumento nei livelli di INR che non necessita un aggiustamento nei dosaggi di warfarin.
- *Senza evidenze cliniche:* variazione nei valori ematici di warfarin senza variazioni dell'INR.

#### *EFFETTO DI INIBIZIONE*

- *Maggiore:* insorgenza di eventi trombotici.
- *Moderata:* (1) variazione nei livelli di INR con necessità di aggiustare il dosaggio con warfarin oppure (2) l'INR risulta minore di 1,5 oppure (3) la diminuzione è superiore a 1,5 unità.
- *Minore:* diminuzione nei livelli di INR che non necessita un aggiustamento nei dosaggi di warfarin.
- *Senza evidenze cliniche:* variazione nei valori ematici di warfarin senza variazioni dell'INR.

### 3.2 Causalità

Di seguito sono riportate le domande necessarie a stabilire i criteri di causalità.

- A. *Esiste una relazione temporale che consente di stabilire un grado di plausibilità nell'interazione farmacologica?* In studi su pazienti il warfarin deve essere stato assunto alle dosi consigliate e prima dell'assunzione del farmaco interagente. In studi su volontari sani il soggetto può avere assunto il warfarin in combinazione con il farmaco interagente, ma tale farmaco deve avere raggiunto adeguate concentrazioni plasmatiche.
- B. *Gli esami di laboratorio (INR/PT) supportano l'ipotesi di un'interazione?* In studi su pazienti i parametri di coagulazione possono essere fuori range terapeutico, mentre su volontari un'alterazione del 20% è richiesta.
- C. *Sono state accuratamente considerate tutte le altre cause (es. disfunzioni epatiche ed ipertiroidismo) che possono influenzare il metabolismo del warfarin?*

- D. Il paziente ha avuto effetti simili in seguito ad una precedente esposizione con il farmaco interagente?
- E. Esistono evidenze di una relazione dose-risposta?
- F. Dopo interruzione del farmaco interagente si è verificato l'evento nel caso in cui il paziente abbia assunto nuovamente il fattore di interazione (rechallenge)?
- G. Le conclusioni degli autori che riportano l'evidenza di interazione sono supportate da evidenze obiettive?

Da queste sette domande sono riportati quattro livelli di causalità.

Livello di causalità	Criteri richiesti
Altamente probabile	A,B,C, e almeno un criterio 1 da D a G
Probabile	A,B e almeno un criterio 1 da C a G
Possibile	A e almeno un criterio 1 da B a G
Altamente improbabile	A da solo

### 3.3 Tabelle

Di seguito sono riportate le tabelle sulle interazioni farmaco-farmaco, farmaco-cibo, e farmaco-erbe medicinali. Le interazioni farmaco-farmaco sono ulteriormente suddivise in base alla categoria terapeutica. La severità delle interazioni è stata rappresentata utilizzando le seguenti chiavi:

- Interazioni maggiori: **Corsivo/Grassetto**
- Interazioni moderate: **Grassetto**
- Interazioni minori: *Corsivo*
- Interazioni senza evidenza clinica: normale

Da notare che lo stesso farmaco può avere sia un effetto di potenziamento che di inibizione dell'attività anticoagulante.

## INTERAZIONI FARMACO-FARMACO

**Tabella 1.** Interazioni (farmaco-farmaco) fra warfarin ed antiinfettivi

Altamente probabile	Probabile	Possibile	Altamente improbabile
<b>Interazione con effetto di potenziamento (rischio di sanguinamento)</b>			
Ciprofloxacina J01MA02	<b><u>Co-amoxiclav</u></b> J01CR02	<b><u>Amoxicillina</u></b> J01CA04	Cefamandolo J01DA07
Co-trimossazolo J01EE01	<b><u>Azitromicina</u></b> J01FA10	<b>CLORAMFENICOLO</b> J01BA01	Cefazolina J01DA04
Eritromicina J01FA01	<b>CLARITROMICINA</b> J01FA09	<b><u>Miconazolo (gel topico)</u></b> D01AC02	
Fluconazolo J02AC01	Itraconazolo J02AC02	Ac. Nalidissico J01MB02	
Isoniazide (600 mg>/die) J04AC01	<b>LEVOFLOXACINA</b> J01MA12	Norfloxacina J01MA06	
Metronidazolo A01AB17, D06BX01, J01XD01, G01AF01, J01XD01, P01AB01	<b>RITONAVIR</b> J05AE03	<b><u>Ofloxacina</u></b> J01MA01	
Miconazolo (gel orale) A01AB09	Tetraciline J01AA	<b>SAQUINAVIR</b> J05AE01	
<b>Miconazolo (ovuli)</b> G01AF04		<b>TERBINAFINA</b> D01AE15, D01BA02	
<b>Voriconazolo</b> J02AC03			
<b>Interazione con effetto di inibizione (rischio di trombosi)</b>			
Griseofulvina D01BA01	<b>RITONAVIR</b> J05AE03	<b>TERBINAFINA</b> D01AE15, D01BA02	<b>TEICOPLANINA</b> J01XA02
<b>RIBAVIRINA</b> J05AB04			
Rifampicina J04AB02			

**Tabella 2.** Interazioni (farmaco-farmaco) fra warfarin e farmaci cardiovascolari

Altamente probabile	Probabile	Possibile	Altamente improbabile
<b>Interazione con effetto di potenziamento (rischio di sanguinamento)</b>			
<b>Amiodarone (tossicosi)</b> C01BD01	<b>Aspirina<sup>°</sup></b> B01AC06 , N02BA01	Disopiramide C01BA03	<b>Bezafibrato</b> C10AB02
Diltiazem C08DB01	<b>Fluvastatina</b> C10AA04	<b>Gemfibrozil</b> C10AB04	<b>Eparina<sup>°</sup></b> B01AB*
<b>Fenofibrato</b> C10AB05	Chinidina C01BA01	Metolazone C03BA08	
Propafenone C01BC03	<i>Simvastatina</i> C10AA01		
Propranololo C07AA05			
Sulfpirazone* B01AC49			
<b>Interazione con effetto di inibizione (rischio di trombosi)</b>			
Colestiramina C10AC01		<i>Telmisartan</i> C09CA07	<b>Furosemide</b> C03CA01

\* Effetto bifasico con inibizione tardiva; ° dati da Micromedex

**Tabella 3.** Interazioni (farmaco-farmaco) fra warfarin e analgesici, antiinfiammatori ed immunologici

Altamente probabile	Probabile	Possibile	Altamente improbabile
<b>Interazione con effetto di potenziamento (rischio di sanguinamento)</b>			
Piroxicam M01AC01, M02AA07, S01BC06	<b>Aspirina<sup>°</sup></b> B01AC06, N02BA01	<b>Indometacina</b> M01AB01	<b>Metilprednisolone</b> H02AB04
	<b>Celecoxib*</b> M01AH01	Leflunomide L04AA13	<b>Nabumetone</b> M01AX01
	D-Propossifene N02AC04	Sulindac M01AB02	
	<b>Interferoni</b> L03AB		
	<b>Paracetamolo</b> N02AA59		
	<b>Tramadolo</b> N02AX02		
<b>Interazione con effetto di inibizione (rischio di trombosi)</b>			
<b>Mesalamina</b> A07EC02	<b>Azatioprina</b> L04AX01	<b>Sulfasalazina</b> A07EC01	

\* a seconda degli studi il farmaco risulta classificato anche come possibile; ° dati da Micromedex

**Tabella 4.** Interazioni (farmaco-farmaco) fra warfarin e farmaci del Sistema Nervoso Centrale

<i>Altamente probabile</i>	<i>Probabile</i>	<i>Possibile</i>	<i>Altamente improbabile</i>
<b>Interazione con effetto di potenziamento (rischio di sanguinamento)</b>			
Alcool *	Disulfiram N07BB01	Felbamato N03AX10	Quetiapina N05AH04
<i>Citalopram</i> N06AB04	<b>Fluvoxamina</b> N06AB08		
<i>Entacapone</i> N04BX02	Fenitoina** N03AB02		
<i>Sertralina</i> N06AB06			
<b>Interazione con effetto di inibizione (rischio di trombosi)</b>			
Barbiturici N03AA*			<b>Propofol</b> N01AX10
Carbamazepina N03AF01			
Clordiazepossido N05BA02			

\* se è presente anche una patologia epatica; \*\* bifasica con inibizione tardiva.

**Tabella 5.** Interazioni (farmaco-farmaco) fra warfarin e farmaci dell'apparato gastroenterico.

<i>Altamente probabile</i>	<i>Probabile</i>	<i>Possibile</i>	<i>Altamente improbabile</i>
<b>Interazione con effetto di potenziamento (rischio di sanguinamento)</b>			
Cimetidina A02BA01			
Omeprazolo A02BC01		<u>Orlistat</u> A08AB01	
<b>Interazione con effetto di inibizione (rischio di trombosi)</b>			
Sucralfato A02BX02			

**Tabella 6.** Interazioni (farmaco-farmaco) fra warfarin e farmaci antitumorali o appartenenti a diverse categorie terapeutiche.

<i>Altamente probabile</i>	<i>Probabile</i>	<i>Possibile</i>	<i>Altamente improbabile</i>
<b>Interazione con effetto di potenziamento (rischio di sanguinamento)</b>			
Steroidi anabolizzanti A14A*	<u>Fluorouracile</u> L01BC02	<u>Acarbosio</u> A10BF01	<u>Etoposide/carboplatino</u> L01CB01/L01XA02
	<u>Gemcitabina</u> L01BC05	<u>Ciclofosfamide/metotrexato/fluorouracile</u> L01AA01/L01BA01/ L01BC02	<u>Levonorgestrel</u> G03AC03
	<u>Paclitaxel</u> L01CD01	<u>Danazolo</u> G03XA01	
	Tamoxifene L02BA01	<u>Trastuzumab</u> L01XC03	
	<u>Tolterodina</u> G04BD07		
<b>Interazione con effetto di inibizione (rischio di trombosi)</b>			
<u>Mercaptopurina</u> L01BB02	Vaccino influenzale J07BB	Ciclosporina L04AA01	
	Multivitaminici A11A, A11B	<u>Ubidicarenone</u> C01EB09	
	Raloxifene G03XC01		

## INTERAZIONI FARMACO-CIBO/ERBE MEDICINALI

<i>Altamente probabile</i>	<i>Probabile</i>	<i>Possibile</i>	<i>Altamente improbabile</i>
<b>Interazione con effetto di potenziamento (rischio di sanguinamento)</b>			
<b>Boldo – fieno greco</b>	<b>Dong quai</b>	<b>Salvia miltorriza/metilsalicilato</b>	
<b>Mango</b>	<b>Liciun barbarum L</b>	Succo mirtillo	
<b>Olio di pesce</b>	<b>PC-Spes</b>		
<b>Quilinggao</b>	<b>Salvia miltorriza</b>		
	<b>Succo pompelmo</b>		
<b>Interazione con effetto di inibizione (rischio di trombosi)</b>			
Avocado	<b>Ginseng</b>	<b>Sushi contenente alghe</b>	
Cibi contenenti elevati quantitativi di vit. K	<i>Latte di soja</i>		<b>Tè verde</b>