



49th ASHP Midyear Clinical Meeting & Exhibition  
Anaheim, California | December 7–11, 2014

## *Recommendations to combat Drug Interaction Alert Fatigue*

---

**Carmen García Muñoz**  
**Hospital Universitario 12 de Octubre**

### **Defining Clinically Relevant Drug Interactions**

JohnR. Horn, University of Washington  
Jeremiah Momper, University of California

### **Evidence that the DDI System is Broken**

Daniel C Malone The University of Arizona

### **Call for National Oversight for DDI CDS**

Gerald McEvoy, AHFS DI, ASHP

### **Optimizing DDI Alert Content, Presentation, and Timing**

Bruce W. Chaffee, The University of Michigan

# Introducción

---

- Los médicos reconocen **carecer de conocimientos** sobre interacciones farmacológicas (IF). Encuesta a médicos: **42,7%** de IF clasificadas correctamente. **Las alertas por IF resultan útiles\***.
- Los sistemas de alerta por IF integrados en el sistema de soporte a la decisión clínica (CDS) **deben mejorar la seguridad** del paciente.

*\*Ko et al. Prescribers' Knowledge of and Sources of Information for Potential Drug-Drug Interactions. Drug Saf 2008; 31(6):525-36*

# Motivos para cambiar enfoque

## *Sin embargo...*

- **Ausencia de evidencia** que apoye su eficacia.
- **Variación amplia\*** entre sistemas (cada empresa incluye unas alertas, y usa sus propios sistemas de clasificación).

Interacciones en 4 de 4 fuentes: 2,2% (9/406)

Interacciones en 1 de 4 fuentes: 71,7% (291/406)

**Coefficiente de correlación: -0.092**

*\*Abarca J et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. J Am Pharmacist Assn 2003; 44:136-41*



# Fatiga por alertas

- Causada por **demasiadas alertas irrelevantes.**
- Actitud **conservadora** de proveedores CDS: **razones legales/marketing.**
- Seguir ficha técnica, **mala evaluación** de la **gravedad** de la IF.

**“The current Drug-Drug Interaction alert system is broken”**



*Hatton RC, Rosenberg AF, Morris CT, McKelvey RP, Lewis JR. Evaluation of contraindicated drug-drug interaction alerts in a hospital setting. Ann Pharmacother. 2011;45(3):297-308.*

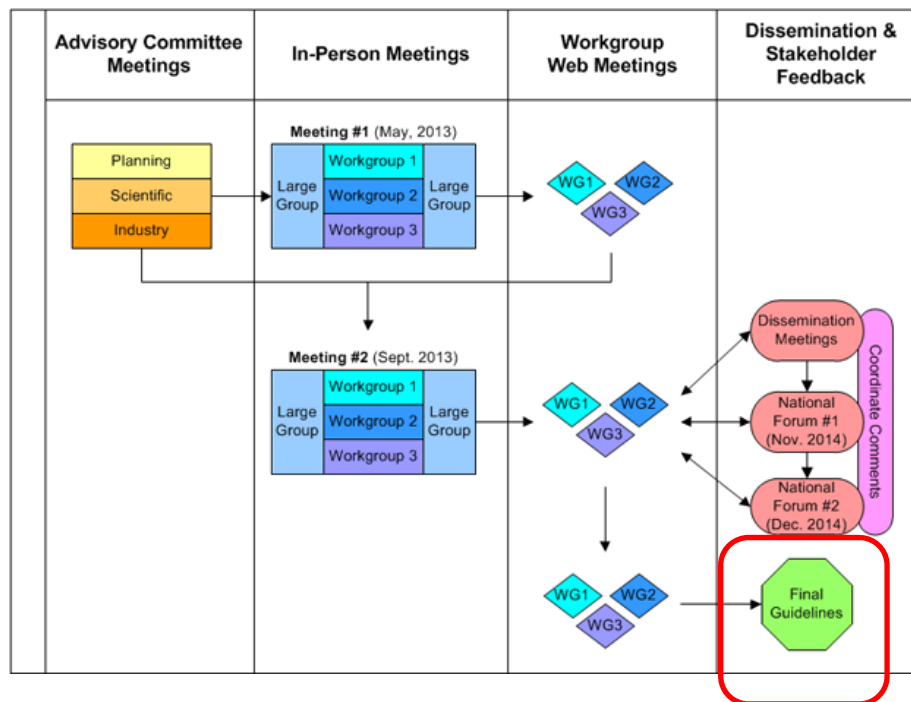
# Motivos para cambiar el enfoque

---

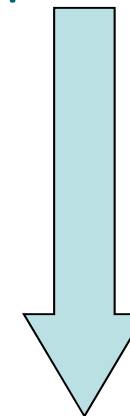
## *¿Qué necesitamos?*

- Principios para unas alertas **coherentes** basadas en la **evidencia**, clínicamente **relevantes**, con mayor **facilidad de uso** (no incluir todo, sólo lo clínicamente relevante).
- Evidencia de su **efectividad**.
- ¿Cómo elegir las alertas de mayor impacto?

# Plan Nacional: AHRQ Conference Series



Reunión de **grupos de expertos**: recomendaciones basadas en el consenso. **Evidencia, Contenido, “Usabilidad”**.



3 años:  
(30/9/12 -29/9/15)

**Objetivo:** desarrollar un proceso estructurado para **mejorar la calidad** de los sistemas de alertas de IF usados por el sistema de salud y por tanto, **mejorar la seguridad** del paciente.

# Grupo Evidencia

---

**18 Miembros:** Expertos en IF, farmacología clínica, información de fármacos, evaluación de la evidencia, informática biomédica, y CDS (clinical decision support).

**¿Cuál es el mejor abordaje para evaluar la evidencia de interacciones?**

**¿Qué evidencia se requiere para que una interacción sea extrapolable a toda la clase farmacológica?**

**¿Cómo se debería validar un método estructurado de evaluación de la evidencia?**

# Grupo Evidencia

## ¿Cuál es el mejor abordaje para evaluar la evidencia de interacciones?

- Nuevo instrumento para evidencia de las interacciones: **DRIVE (DRug Interaction Evidence Evaluation)**.
- Drug Interaction Probability Scale (**DIPS**) para **casos clínicos\*** (mejor que Naranjo).
- Información de **ficha técnica** no avalada por estudios **PK o PD** es evidencia insuficiente: no introducir en CDS.
- Interacciones basadas en la clase farmacológica sólo cuando la evidencia lo apoye ( o pueda ser **extrapolada razonablemente**) a toda la clase: rara vez se apoya en PK.

\* *Horn et al. Ann Pharmacother 2007;41:674-80.*



# Grupo Evidencia (DRIVE)

Category	Evidence
<p><b>Sufficient</b> <i>Sufficient evidence to evaluate a clinically relevant drug interaction</i></p>	<p>One or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Well-designed and executed prospective controlled studies</li> <li>• Well-designed and executed retrospective controlled studies</li> <li>• Case reports or series demonstrating probable or highly probable causality of an interaction (DIPS score of 5-10)*</li> <li>• Reasonable extrapolation on the basis of:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studies of drugs with similar pharmacologic properties</li> <li>• Studies with in vitro <u>substrate</u> data</li> <li>• Human genetic polymorphism studies</li> </ul> </li> </ul>

\* Drug Interaction Probability Scale; Horn et al. Ann Pharmacother 2007;41:674-80.

# Grupo Evidencia

Definir una **terminología consistente** (Glosario de términos)

*Clinically relevant potential DDI*

**Vs**

*Potencial drug-drug interaction  
(PDDI)*

*Seriousness (capacidad de dañar)*

**Vs**

*Severity (intensidad de la reacción  
en el sujeto)*

*En el futuro...*

- **Evaluar** la herramienta **DRIVE**: usabilidad, **concordancia** con sistemas similares. Analizar casos clínicos con DIPS.
- Identificar o desarrollar un sistema para evaluar y comunicar la fuerza de la evidencia de interacciones: ejemplo **GRADE modificado** (Universidad de Liverpool).

# Grupo contenido

---

**Objetivo:** recomendaciones para la **inclusión** de las IF en las alertas de seguridad. Podría conducir a la creación de un **conjunto estandarizado de alertas** para incluir en los CDS. 17 miembros.

¿Qué proceso debería usarse para desarrollar y mantener un conjunto estandarizado de interacciones?

¿Qué información debería incluirse en una base de conocimiento sobre interacciones?

¿Podría/debería hacerse una lista de pares de fármacos contraindicados?

# Grupo contenido

Source	Purpose	Systematic Review	Expert Panel	Consensus Process
Classen 2011 / Leapfrog List	Verify whether an inpatient COPE system has the potential to intercept critical DDIs	Unknown	Unknown	Unknown
CMS FTag 329- Unnecessary Medications	Medications requiring increased involvement from consultant pharmacists.	Unknown	Yes	Unknown
Malone 2004	To develop a list of clinically important DDIs in outpatient setting	Yes; primary literature and tertiary references	Yes	Modified Delphi process
Phansalkar 2012 / ONC List	To reduce alert fatigue and describe the most clinically significant high-priority DDIs	Unclear	Yes	Mixed approach
Pharmacy Quality Alliance	Evaluate prescription drug plans and ambulatory/community pharmacists	No	No	Yes
van Roon 2005 / G-standard	Dutch database for CDS in Netherlands	Yes	Yes	Yes

Appendix B. Overview of Methods for Drug-drug interaction (DDI) Selection

# Grupo contenido

## ¿Qué información debería incluirse en una base de conocimiento sobre interacciones?

- Clasificación gravedad (**3 categorías**: interrumpe, informa, no aparece).
- **Consecuencias clínicas**. Ej: consecuencias de la intoxicación.
- **Frecuencia del daño y exposición**. Usar clasificación EMA. Si no se conoce frecuencia informar al médico.
- Factores **modificadores**. Si no se conocen indicarlo.
- **Mecanismo** de la interacción (PK vs PD).
- Acción recomendada (medir niveles, ajustar dosis o bien suspender)
- **Evidencia**.

# Grupo contenido

## ¿Podría/debería hacerse una lista de pares de fármacos contraindicados?

- **Contraindicado:** no se han descrito situaciones en las que los beneficios de la combinación superen los riesgos.
- Hatton: la **mayoría** de contraindicaciones **no son contraindicaciones reales**, pudiendo ser apropiada una combinación en determinadas situaciones. Ej: sildenafil y nitratos pueden usarse de forma intermitente separando las tomas 24 horas o monitorizando TA.
- Pocas asociaciones contraindicadas. **NO usar una categoría llamada “contraindicado”**. En caso de coadministración contraindicada, indicarlo en apartado recomendaciones.

# Grupo “usabilidad”

El neologismo **usabilidad** <sup>1 2</sup> (del inglés *usability* -facilidad de uso-) se refiere a la facilidad con que las personas pueden utilizar una herramienta particular o cualquier otro objeto fabricado por humanos con el fin de alcanzar un objetivo concreto. La usabilidad también puede referirse al estudio de los principios que hay tras la eficacia percibida de un objeto. La **usabilidad** es un término que no forma parte del diccionario de la Real Academia Española (RAE), aunque es bastante habitual en el ámbito de la informática y la tecnología.

PARA NAVEGAR . . .  
NO ME HAGAS PENSAR



# Grupo “usabilidad”

---

¿Qué, cómo, dónde y cuándo debe presentarse la interacción en el CDS?

¿Debería cambiar la presentación de la alerta en función de los roles clínicos?

¿Cómo se debe medir la efectividad de la alerta en el CDS?



# Efectividad de las alertas

---

- **Efectividad:** es el producto del valor medido y del percibido para alcanzar los resultados deseados.
  - *Medido:* ajuste de dosis, petición de valores analíticos, prescripción interrumpida.
  - *Percibido:* influido por los **conocimientos, experiencias** pasadas, “usabilidad”, contenido y evidencia.

## Ej: Amiodarona + Warfarina

-La alerta se ignora en el 96% de los casos\* (de las 1000 veces que aparece, se ignora 960 veces).

*\*van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. J Am Med Inform Assoc. 2006 2006 Mar-Apr;13(2):138-47.*

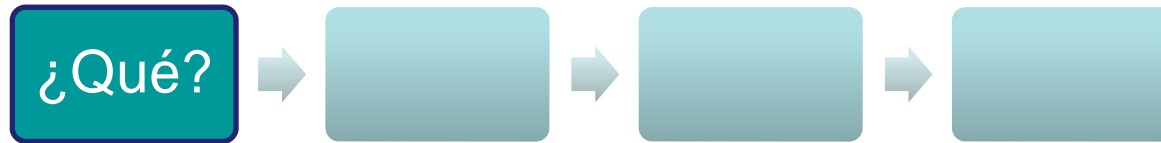
# Efectividad de las alertas

- Sensibilidad=  $TP/(TP+FN)= 96,4\%$
- Especificidad=  $TN/(TN+FP)= 2,8\%$

		Relevant to Patient	
		+	-
Presented to Clinician	+	40 - doses adjusted 30 - doses listed 1 - <b>TP</b> errors	8 - <b>FP</b> errors (1 - error)
	-	5 - an <b>FN</b> PTA,	25 - a <b>TN</b> PTA, dose INR therapeutic

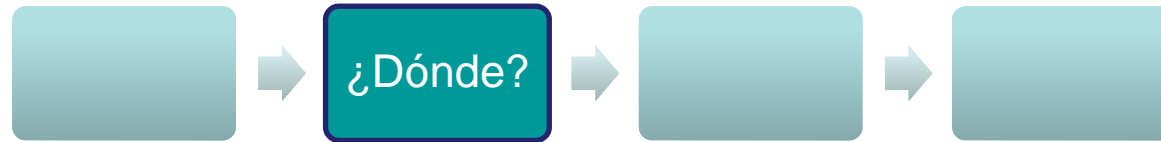
Establecer *feedback* entre usuarios finales y los proveedores de CDS para mejorar efectividad de alertas.

# Grupo usabilidad



- Farmacos involucrados: **nombre genérico**
- **Categoría** gravedad.
- **Consecuencias clínicas** adversas y frecuencia (si se conoce).
- **Mecanismo** de la interacción.
- Factores **modificadores** (que mitigan o agravan la interacción).
- **Acciones** recomendadas.
- Nivel de **evidencia**

# Grupo “usabilidad”

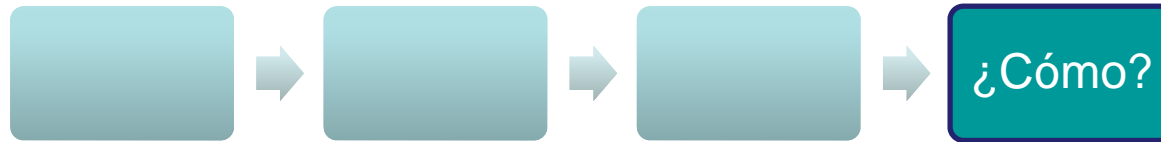


- En la **interfaz primaria** sólo la información más **crítica**.
- Enlace a **info adicional** desde la interfaz primaria a través de un **link**.



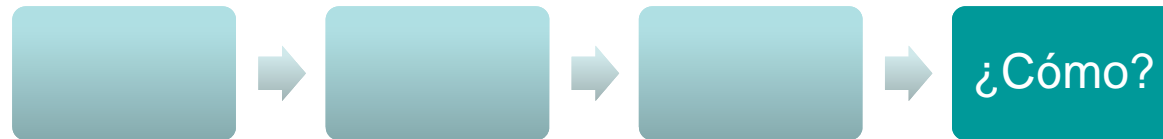
- Cuando el clínico deba tomar la decisión de prescribirlo.
- Disminuir la carga de la alerta: **opciones limitadas**, proceso guiado de selección.
- **No grave = No interrumpe prescripción**

# Grupo “usabilidad”



- **Estandarizar** el formato de presentación.
- Utilizar **símbolos universalmente reconocibles**: los mismos para todos los proveedores de CDS.
- Utilizar diferentes **colores** y formas para cada **categoría** de gravedad.
- Letras grandes y **poco texto**.
- LAS MAYUSCULAS DIFICULTAN LA COMPRESIÓN DEL TEXTO

## 5. Grupo usabilidad



- ¿Cómo resolver la alerta?
- Con opciones accionables desde el cuadro de alerta. **Mínimos movimientos.** “Click” del mouse..
- **Acciones concretas, no respuestas genéricas:** suspender, interrumpir, modificar dosis, pedir pruebas al laboratorio.
- Los **resultados** se registran en la historia del paciente y son **investigables.**
- **Transparente:** Un clínico debe saber que otro clínico ha visto la alerta y si ha tomado alguna acción o respuesta.

# Puntos Clave

---

## ***Problema:***

- Poca concordancia entre bases de datos de interacciones.
- Exposición a interacciones potenciales es común.
- El sistema actual no funciona.

## ***Solución:***

- Desarrollo y mantenimiento de una base de datos de interacciones nacional.
- Proceso controlado por una institución que asegure la transparencia. Guiado por la evidencia y la revisión sistemática.
- “Feedback” de los usuarios finales.



49th ASHP Midyear Clinical Meeting & Exhibition  
Anaheim, California | December 7–11, 2014

## *Recommendations to combat Drug Interaction Alert Fatigue*

---

Carmen García Muñoz  
Hospital Universitario 12 de Octubre



[cgarciam@salud.madrid.org](mailto:cgarciam@salud.madrid.org)



@carzoide