



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2015-2016

PREVENIBILITÀ DELL'IPOGLICEMIA GRAVE INDOTTA DA GLICLAZIDE: UNO STUDIO RETROSPETTIVO BASATO SU DATI REALI DI SICUREZZA PROVENIENTI DALL'ITALIA

Preventability of gliclazide-induced serious hypoglycaemia: a retrospective study based on real safety data from Italy

Corrado Ferrara, Francesco Tescione¹

Progetto di stage svolto presso¹ L. Molteni & C. dei F.lli Alitti S.p.A.

Parole chiave

Hypoglycaemia
Gliclazide
Preventability
P-method

Abstract

Background: Hypoglycaemia is the most common side effect related to antidiabetic therapy; responsible of serious negative clinical outcomes, both in the short term and in the long term. In addition to the clinicians' concerns, the social and economic impacts of serious hypoglycaemias are considerable too.

Objective: To assess the preventability of gliclazide-induced serious hypoglycaemia based on real world safety data from Italy, by P-method, an innovative preventability assessment method, introduced by WHO and aiming to the identification of risk factors that increase the likelihood of ADRs.

Results: Sixty-nine ICSRs were considered: 4 life-threatening cases (5.8%); 45 cases (65.2%) with outcome of hospitalisation; 20 cases (29.0%), reported as medically relevant. The patient age average was 81 years; the concomitant drugs average, excluding gliclazide, was >4 for patient. Fifty ICSRs were evaluated as preventable (72.5%), 13 ICSRs as non-preventable (18.8%), 6 cases (8.7%) as non-assessable. The preventable hypoglycaemias were mainly related to employment of contraindicated drugs, incorrect dosages or an inappropriate choice of antidiabetic in view of the patient's clinical conditions or patient non-compliance.

Conclusions: A significant rate of serious hypoglycaemias are preventable and are often related to inappropriate prescription or non-compliance to the treatment by the patient. A thoroughly and continuous medication review, combined with an adequate patient education can significantly improve both patient and HCP awareness. The benefits would be clinical, social and economic, considering the relative rates of hospitalisation and the related costs.

Introduzione

Le reazioni avverse da Farmaco (ADR) sono una causa rilevante di mortalità e morbilità nella pratica clinica, con un impatto significativo sulle risorse sanitarie [1, 2]. È stato stimato che circa il 5% delle ospedalizzazioni risulta correlato ad ADR.

Il rischio non è uguale per tutti i soggetti: uno studio ha dimostrato che il rischio di ospedalizzazione per ADR era 4 volte più alto negli anziani rispetto ai più giovani [3], indicativo di come questa sottopopolazione sia particolarmente vulnerabile alle ADR.

Corrispondenza: Corrado Ferrara. E-mail: corrado88_2@libero.it

Molte di esse potrebbero essere evitate. Fino all'88% delle ADR correlate ad ospedalizzazione erano prevenibili e, inoltre, la grande maggioranza delle ospedalizzazioni prevenibili interessavano maggiormente gli anziani [3]. Uno studio osservazionale di Howard, nel 2003, ha rilevato che morbilità correlate ad ADR potenzialmente prevenibili erano associate al 4,3% dei ricoveri ospedalieri totali. Nel 91% dei casi tali ricoveri erano correlati a difetti di prescrizione, monitoraggio, o aderenza [4]. In Italia, un recente studio ha evidenziato come il 42% delle ADR era probabilmente o sicuramente prevenibile, di cui il 46,4% era grave e il 1,5% aveva esito fatale. Il costo totale associato con la gestione di ADR prevenibili è stato stimato a 5,184,270 €, con un costo medio per paziente pari a 585 €. Concordemente agli autori, l'85% di tali costi era da considerarsi come evitabile [5].

L'ipoglicemia è la più comune reazione avversa correlata alla terapia antidiabetica ed è usualmente iatrogena, responsabile di circa il 94,7% dei ricoveri d'emergenza provocati da farmaci per il sistema endocrino [6]. La probabilità di insorgenza di ipoglicemia è doppia nelle donne, proporzionalmente all'età delle pazienti e alla durata della terapia [7], ed è incrementata anche da alimentazione irregolare, anzianità, insufficienza renale o epatica ed interazioni tra farmaci [8].

In questo studio, l'obiettivo era di valutare la prevenibilità delle ipoglicemie gravi in pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattato con gliclazide, in Italia.

Metodi

Ricerca dei dati ed analisi

Sono stati selezionati ed attentamente analizzati tutti i report di sicurezza provenienti da segnalazioni spontanee, studi clinici o casi di letteratura, avvenuti in Italia tra l'1 gennaio 2012 e il 31 dicembre 2016, che soddisfacessero la *Standard MedDRA Query* (SMQ) "ipoglicemia". In particolare, sono stati investigati quei report che soddisfacessero i criteri di gravità, ossia quelli descrittivi casi correlati ad ospedalizzazione o giudicate dal reporter come ' clinicamente significativi '. La prevenibilità di ciascuna ADR è stata stabilita tramite impiego del *P-method*, un innovativo sistema di valutazione, di ampio utilizzo specialmente nei Centri pubblici di Farmacovigilanza al fine di identificare eventuali fattori di rischio che possano incrementare la probabilità di insorgenza della ADR [9]. Il *P-method* include 20 criteri appositi, tramite cui è valutabile la prevenibilità della ADR, con la possibilità inoltre di classificare ciascuna ADR prevenibile in tre principali categorie causali; 'pratica clinica professionale' (criteri 1-16), 'comportamento del paziente' (criteri 19 e 20) e 'qualità del farmaco' (criteri 5, 6, 17 e 18). Se almeno uno di questi criteri è soddisfatto, l'evento è da considerarsi come 'prevenibile'. Una ADR 'prevenibile' implica l'esistenza di una causa nota e consente l'identificazione di ulteriori 'criteri critici' potenzialmente coinvolti nell'insorgenza della ADR.

Risultati

Caratteristiche dei pazienti

Sessantanove report hanno soddisfatto i criteri di inclusione, 45 report (65,2%) sono stati considerati gravi dal segnalatore in quanto causa di ricovero o di prolungamento di ospedalizzazione, 20 casi (29,0%) erano clinicamente significativi e 4 hanno messo a repentaglio la vita del paziente (*life-threatening*) (5,8%). Non sono stati rilevati casi fatali. Come previsto, la maggioranza dei soggetti interessati era costituita da anziani (età media: 81 anni), trattati concomitantemente con altri farmaci (in media >4 per ciascun paziente, escludendo la gliclazide). La maggioranza dei report riguardava pazienti femminili (n=42; 60,9%) (**Tabella 1**).

La terapia antidiabetica era costituita da gliclazide in monoterapia (36 casi) o in combinazione con altri ipoglicemizzanti (33 casi), come metformina (n=17), insulina (n=6), insulina/metformina (n=3), pioglitazone (n=1), insulina/pioglitazone/metformina (n=1), vildagliptin/metformina (n=2), acarbosio (n=2), acarbosio/sitagliptin (n=1).

Prevenibilità delle ADR

Dall'analisi di prevenibilità mediante *P-method* è emerso che 50 ICSR (72,5%) potevano essere considerati come 'prevenibili', 13 ICSR (18,8%) come 'non prevenibili'

Tabella 1 Profilo dei pazienti (età e sesso) e criteri di serietà soddisfatti.

Sesso	N	%
F	42	60,9
M	27	39,1
<i>Totale</i>	<i>69</i>	<i>100,0</i>
Fascia d'età	N	%
Anziani	67	97,1
Adulti	2	2,9
<i>Totale</i>	<i>69</i>	<i>100,0</i>
Criteri di gravità	N	%
Altra condizione clinicamente significativa	20	29,0
Life-threatening	4	5,8
Ospedalizzazione	45	65,2
<i>Totale</i>	<i>69</i>	<i>100,0</i>

e 6 casi (8,7%) come 'non valutabili', per insufficienza di informazioni (**Tabella 2**). Incrociando il dato di prevenibilità delle ADR e i criteri di gravità, risultavano prevenibili 3 casi su 4 (75,0%) di ipoglicemie *life-threatening*, 32 ipoglicemie con ospedalizzazione su 45 (71,1%) e 15 ipoglicemie clinicamente significative su 20 (75,0%). In riferimento alle principali categorie considerate nell'analisi di prevenibilità, 42 casi (84,0% delle ADR prevenibili complessive) soddisfacevano i criteri correlati alla 'pratica clinica professionale', 8 (16,0% delle ADR prevenibili complessive) invece i criteri correlati a condotta del paziente (**Tabella 3**). Nessun report era associato a difetti di qualità del farmaco (criteri 5, 6, 17 e 18).

Tabella 2 Risultati della valutazione di prevenibilità delle ADR.

Valutazione prevenibilità	N casi	%
Prevenibile	50	72.5
Non prevenibile	13	18.8
Non valutabile	6	8.7
<i>Totale</i>	<i>69</i>	<i>100.0</i>

Tabella 3 Valutazione dei fattori di rischio delle ADR e criteri di serietà soddisfatti.

Fattore di rischio	Life-threatening	Ospedalizzazione	Altra condizione clinicamente significativa	Totale
Pratica clinica professionale (dose-correlato)	3	25	14	42
Interazione farmaco-farmaco specificata in RCP e FI	2	20	11	33
Controindicazione farmaco-malattia specificata in RCP e FI	1	4	2	7
Errore di somministrazione	-	-	1	1
Errore di prescrizione	-	1	-	1
Comportamento del paziente	-	7	1	8
Problemi di dieta e nutrizionali	-	6	-	6
Errore di somministrazione	-	-	1	1
Stile di vita non adeguato	-	1	-	1
<i>Totale</i>	<i>3</i>	<i>32</i>	<i>15</i>	<i>50</i>

Pratica clinica professionale

Tutti i casi di ipoglicemia grave giudicati prevenibili e soddisfacenti i criteri inclusi nella categoria 'pratica clinica professionale' erano correlati al dosaggio del farmaco. Il più comune fattore esplicativo della prevenibilità delle ADR era l'interazione farmaco-farmaco specificata nei documenti tecnici (RCP e foglietto illustrativo) (n=33; 66,0%), uso inappropriato del farmaco in pazienti con particolari condizioni cliniche (n=7; 14,0%). Errori di dosaggio (n=1; 2,0%) e duplicazione terapeutica (n=1; 2,0%) erano riportati in misura marginale. In particolare, le interazioni note farmaco-farmaco includevano 2 casi *life-threatening*, 20 ospedalizzazioni e 11 casi 'clinicamente significativi'. Le interazioni più comuni erano quelle con salicilati (n=14), β -bloccanti (n=10) e antibiotici (n=6). Inoltre, interazioni erano riportate con FANS (n=1), gemfi-

Tabella 4 Fattori di rischio correlati a pratica clinica professionale e a comportamento del paziente.

Fattore di rischio	Totale
Pratica clinica professionale (dose-correlato)	42
Interazione farmaco-farmaco specificata in etichetta	33
Uso concomitante di salicilati	14
Uso concomitante di β -bloccanti	10
Uso concomitante di claritromicina	2
Uso concomitante di levofloxacina	2
Uso concomitante di sulfamidici	1
Uso concomitante di gemfibrozil	1
Uso concomitante di azitromicina	1
Uso concomitante di pentossifillina	1
Uso concomitante di FANS	1
Controindicazione farmaco-malattia specificata in RCP e FI	7
Paziente con insufficienza renale	7
Errore di somministrazione	1
Errore di posologia	1
Errore di prescrizione	1
Duplicazione terapeutica	1
Comportamento del paziente	8
Problemi di dieta e nutrizionali	6
Farmaco assunto a stomaco vuoto	6
Errore di somministrazione	1
Errore di posologia	1
Stile di vita non adeguato	1
Scarsa aderenza del paziente alla terapia medica	1
Totale	50

brozil (n=1) and pentossifillina (n=1). Sette report, comprendenti 1 caso *life-threatening*, 4 ospedalizzazioni e 2 casi clinicamente significativi, riguardavano pazienti con condizione clinica documentata di insufficienza renale (categoria: controindicazione farmaco-malattia indicata nei documenti tecnici), una nota controindicazione per la terapia antidiabetica con gliclazide (**Tabella 4**).

Comportamento del paziente

Otto casi di ipoglicemia grave (16,0% dei casi prevenibili totali) sono stati valutati come riconducibili a particolare condotta del paziente. La netta maggioranza dei casi era rappresentata da una non adeguata corrispondenza tra regime terapeutico prescritto dal medico e terapia sostenuta nella pratica dal paziente (non-compliance), ad esempio assunzione del medicinale antidiabetico a stomaco vuoto (n=6), errore di posologia (n=1) o scarsa aderenza al trattamento (non ulteriormente specificato) (n=1). Degli 8 casi considerati, 7 avevano causato ospedalizzazione, 1 caso era ' clinicamente significativo'.

Discussione

L'ipoglicemia è la più comune complicazione della terapia antidiabetica; ciascun paziente diabetico, nel lungo decorso della malattia, rischia di incorrere in un episodio ipoglicemico. L'incidenza di ipoglicemia grave in Italia è stata stimata a circa il 9%/anno [10], con un incremento fino al 14,9%/anno negli anziani, la cui gestione è complicata da comorbidità, mortalità, terapie concomitanti e indebolimento cognitivo. L'ipoglicemia ha conseguenze negative gravi, sia nel breve termine che nel lungo termine, come tachicardia, disordini neurologici e minore aspettativa di vita. In aggiunta alle conseguenze cliniche, problemi addizionali sono rappresentati da una peggiore percezione dello stato di salute da parte del paziente, peggioramento dello stato psicologico e un maggiore timore di ricorrenze dell'ADR.

In Italia, il 60% dei pazienti diabetici intervistati in un'indagine del 2013 si è dichiarato preoccupato relativamente alla possibilità di occorrenza di ipoglicemie. L'indagine

ha mostrato che tale timore era condiviso dai familiari, con una percentuale del 64% di intervistati che ha manifestato preoccupazione relativamente al rischio di occorrenza di episodi ipoglicemici a danno dei loro cari [11, 12]. L'ipoglicemia è una spada di Damocle, un rischio da tenere sempre in considerazione una volta che il trattamento antidiabetico è stato iniziato, e richiede una costante e attenta vigilanza per tutto il corso della terapia. Il primo aspetto da considerare nel trattamento dei pazienti diabetici è la promozione di uno stile di vita sano. Molti pazienti hanno la percezione che elementi chiave della loro cura, come ansia e dieta, non siano sufficientemente ed esaurientemente discussi con il proprio medico curante, e che non sia prestata un'adeguata attenzione agli aspetti psicologici conseguenti alla condizione di malato, limitando così la possibilità che gli stessi pazienti possano svolgere un ruolo più attivo nella gestione della loro terapia [13].

L'impatto economico dell'ipoglicemia è altresì considerevole: un singolo ricovero costa quanto un intero anno di terapia antidiabetica [14]. I dati mostrano che i costi complessivi per un'ipoglicemia grave in Italia sono pari circa a 22.772.316 €; la quota maggiore della spesa annua totale è da correlare ai costi di ammissione ospedaliera (20.919.736 €), con un costo medio per ogni episodio ipoglicemico grave di 1911 € [15].

Alcuni casi di ipoglicemia grave potrebbero essere anche correlati a errori dei medici o dei pazienti, o anche al semplice regime terapeutico impiegato. Per tali ragioni, cliniche, economiche e sociali, è da ritenersi importante un'indagine che consenta di analizzare le possibili cause e di scoprire se eventualmente le ipoglicemie sono eventi potenzialmente prevenibili.

Questo studio retrospettivo ha valutato la prevenibilità di ipoglicemie correlate all'uso di gliclazide, sulla base di dati reali provenienti dall'Italia. Lo studio rivela che il 72,5% delle ipoglicemie gravi correlate a gliclazide, riportate in Italia nel quinquennio 2012-2016, poteva essere evitato. Considerando esclusivamente le ipoglicemie prevenibili, si è evidenziato che una percentuale dell'84% era dovuta a impiego di farmaci controindicati, dosaggi non corretti o una inappropriata scelta dell'antidiabetico alla luce delle condizioni cliniche del paziente; pertanto queste ADR erano valutabili come conseguenza di errori medici. La non-compliance del paziente al trattamento terapeutico era correlato al 16% delle ipoglicemie prevenibili.

Limitazioni dello studio sono costituite, in particolare, dalla possibilità che alcune informazioni sui casi siano incomplete e dalla impossibilità di disporre di dati di follow-up, considerando la metodologia retrospettiva dello studio.

Inoltre, i risultati dello studio potrebbero essere influenzati da un possibile *underreporting*, nell'ambito del sistema di segnalazione spontanea delle ADR.

I risultati evidenziano che una netta maggioranza delle ipoglicemie gravi considerate poteva essere evitata. Perché questo? L'uso di farmaci controindicati in concomitanza a gliclazide o l'utilizzo in pazienti con insufficienza d'organo suggeriscono una limitata conoscenza da parte del medico delle specifiche di sicurezza del farmaco e/o delle caratteristiche del paziente. La non-compliance potrebbe essere conseguenza di una insufficiente consapevolezza del paziente sui rischi associati a una scarsa aderenza alle indicazioni mediche, talvolta derivante da una scarsa comunicazione con il medico, o a errori o dimenticanze, nei casi di assunzione inavvertita di dosi di farmaco in eccesso o a stomaco vuoto.

Da questo studio retrospettivo scaturiscono molteplici spunti. Principalmente, noi riteniamo che la comunicazione medico-paziente svolga un ruolo decisivo nella prevenzione di queste ADR. I pazienti andrebbero stimolati e maggiormente educati a mettere al corrente i loro medici curanti di tutti i farmaci di cui fanno uso e a descrivere accuratamente la loro storia medica.

Dall'altro lato, i professionisti sanitari dovrebbero ponderare attentamente tutte le alternative terapeutiche disponibili per il trattamento del diabete ed essere capaci di scegliere la terapia migliore sulla base delle caratteristiche dei singoli pazienti. Inoltre, una revisione periodica della terapia da parte del medico è da ritenersi essenziale per la rilevazione di eventuali deviazioni rispetto alla terapia prescritta o di variazioni delle condizioni cliniche del paziente e, soprattutto, per rinforzare la comunicazione con il paziente stesso.

In conclusione, un'adeguata e periodica revisione medica della terapia, combinata ad una migliore educazione del paziente, può accrescere in maniera significativa la consapevolezza di medici e pazienti. I benefici sarebbero clinici, sociali (migliore percezione dello stato di salute e minore timore della malattia, sia per i pazienti che per le loro famiglie) ed economici, considerando i più bassi tassi di ospedalizzazione e dei costi correlati.

Bibliografia

- [1] Nickel CH, Ruedinger JM, Messmer AS, et al. Drug-related emergency department visits by elderly patients presenting with non-specific complaints. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013; 21: 15.
- [2] Rende P, Paletta L, Gallelli G, et al. Retrospective evaluation of adverse drug reactions induced by antihypertensive treatment. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics.* 2013; 4 (Suppl. 1): S47-S50.
- [3] Beijer HJM, De Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): A meta-analysis of observational studies. *Pharmacy World and Science.* 2002; 24(2): 46-54.
- [4] Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: Observational study. *Quality and Safety in Health Care.* 2003; 12(4): 280-285.
- [5] Perrone V, Conti V, Venegoni M, et al. Seriousness, preventability, and burden impact of reported adverse drug reactions in Lombardy emergency departments: A retrospective 2-year characterization. *ClinicoEconomics and Outcomes Research.* 2014; 6: 505-514.
- [6] Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *New England Journal of Medicine.* 2011; 365(21): 2002-2012.
- [7] Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, et al. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. *Acta Diabetologica.* 2015; 52(5): 845-853.
- [8] Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2008; 25(3): 245-254.
- [9] Reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres. Publication WHO 2014.
- [10] Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, et al. HYPOS-1 Study Group. Incidence and correlates of hypoglycaemia in type 2 diabetes. The Hypos-1 study. *J Diabetes Metab.* 2014; 5: 344.
- [11] Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RIG, et al. Diabetes attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabetic Medicine.* 2013; 30(7): 767-777.
- [12] Kovacs Burns K, Nicolucci A, Holt RIG. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): Cross-national benchmarking indicators for family members living with people with diabetes. *Diabetic Medicine.* 2013; 30(7): 778-788.
- [13] Holt RIG, Nicolucci A, Kovacs Burns K, et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): Cross-national comparisons on barriers and resources for optimal care-healthcare professional. *Diabetic Medicine.* 2013; 30(7): 789-798.
- [14] Nicolucci A. Ipoglicemia: dimensioni del problema e impatto sul sistema sanitario. *Giornale italiano di Diabetologia e Metabolismo.* 2015; 35: 173-177.
- [15] Veronese G, Marchesini G, Forlani G. Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycemia. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2016; 26(4): 345-351.