



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2010-2011

Monitoraggio delle reazioni avverse da farmaco nei Pronto Soccorso lombardi

Stefano Stabile, Filomena Di Sessa, Lucia Prestini, Federica Rotondo, Giuseppe Vighi

Ospedale Niguarda Ca'Granda, Milano

PAROLE CHIAVE

Pharmacovigilance
Adverse drug events
Adverse drug reactions
Emergency department
Hospitalization

Abstract

Background: In U.S.A and Europe, over the past decade, much has been done to improve the post-marketing drug surveillance and pharmacovigilance systems. Adverse drug events (ADEs) have a considerable negative impact on healthcare costs. In western countries, ADEs cause 3% to 5% of all hospital admission and are responsible for about 5% to 10% of in-hospital costs.

Objective: The aim of this study was to analyze the impact of ADEs on Emergency-department accesses, using data from MEREAFaPS project. This could help in minimizing ADEs incidence in the population and in increasing awareness about drug safety.

Results: Elderly patients were the most exposed group to ADEs, the same as women. Gastrointestinal disorders were the most common severe ADEs. Acetylsalicylic acid and warfarin were the two drugs most involved in severe cases. Furthermore, 22.23% of severe ADEs and 33.33% of ADEs-related deaths were classified as avoidable.

Conclusion: Old age is the major risk factor for ADEs. Pharmacokinetics changes, polytherapy, and comorbidity in elderly are probably the causes of this higher susceptibility, highlighting the need of more careful drug use. Moreover, an improvement of practitioners and health professionals knowledge on drug safety is warranted.

Introduzione

La farmacovigilanza oltre a garantire la sorveglianza continua dei farmaci in commercio con l'obiettivo di ridurre l'incidenza delle reazioni avverse a farmaci (ADR), gioca un ruolo molto importante nell'educare a un corretto utilizzo dei farmaci sia la popolazione generale che gli operatori sanitari quali i medici prescrittori. Sulla spinta dei casi *cerivastatina*, *rofecoxib* e *rosiglitazone* nella passata decade, sia negli Stati Uniti che in Europa molto è stato fatto a livello organizzativo nonché legislativo per migliorare i servizi e le reti di farmacovigilanza sul territorio [1]. Tali miglioramenti hanno permesso di garantire un costante monitoraggio del rapporto rischio/beneficio per ogni farmaco, controllando che questo sia effettivamente sempre a favore della popolazione. Occorre inoltre sottolineare come le ADR abbiano un forte impatto negativo sulla società, sia in termini di salute dei pazienti che sui costi sanitari [2]. Infatti, secondo dati EMA (*European Medical Agency*) relativi al 2011, è stato stimato che il costo sociale derivante dalle ADR in tutta la comunità europea si aggiri attorno ai 79 miliardi di

Corrispondenza: Stefano Stabile, e mail: stefano.stabile1@studenti.unimi.it, qualita@ospedaleniguarda.it

euro l'anno. Da questo punto di vista, la farmacovigilanza consente di ridurre l'impatto sociale delle ADR sia migliorando il benessere dei pazienti che riducendo i costi e ottimizzando le spese in sanità.

Secondo la definizione EMA contenuta in Eudralex Vol. 9 e ripresa dalla normativa italiana 219/2006 in materia di farmacovigilanza rivolta a prodotti medicinali ad uso umano, per *evento avverso da farmaco (ADE)* si intende un "qualsiasi evento medico non desiderato che insorga in un paziente o in un soggetto incluso in uno studio clinico a cui venga somministrato un medicamento, che non necessariamente abbia una relazione di causalità con il trattamento" (articolo 2(m) della direttiva 2001/20/EC). Ne risulta dunque come possa essere considerato un ADE un "qualsiasi segno (per esempio alterazione di un parametro di laboratorio), sintomo o patologia sfavorevole e indesiderato associato temporalmente con l'utilizzo di un medicamento, che sia o meno considerato correlato al medicamento stesso". Questa definizione comprende dunque una vasta gamma di incidenti che possono occorrere durante una terapia farmacologica quali errori medici, traumatismi, sovradosaggi di farmaco. Sempre da Vol.9A per "reazione avversa a farmaco" si intende invece una "reazione nociva e non intenzionale a un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinare, correggere o modificare le funzioni fisiologiche". Ne deriva dunque come in questo caso vi debba essere, in accordo con le linee guida ICH-E2A, quantomeno un legittimo dubbio di causalità intercorrente tra l'utilizzo del farmaco e l'evento avverso riportato. L'eventuale utilizzo *off-label* dei farmaci è dunque compreso in quest'ultima definizione.

Secondo le più recenti stime il numero di individui over-60 a livello mondiale è destinato a raddoppiare nel giro di pochi anni, passando dagli attuali 756 milioni di persone a 1.400 milioni nel 2030. In Italia la popolazione di over-65 è attualmente stimata a circa il 19% del totale e con la prospettiva futura di un continuo ed inesorabile aumento [3, 4]. In particolare è stimato come nel 2050 il 34,6% circa della popolazione totale si concentrerà nella fascia d'età sopra i 65 anni [4].

I soggetti anziani sono colpiti da più patologie che richiedono l'uso contemporaneo di più farmaci: la politerapia è un importante fattore di rischio per l'insorgenza di ADR, specialmente in soggetti con alterazioni fisiologiche o patologiche che possono comportare modifiche nella farmacocinetica dei farmaci [5] assunti anche a scopo preventivo e/o profilattico. Ne deriva una maggiore possibilità di interazione tra farmaci con possibili effetti inaspettati o indesiderati sul paziente. Inoltre, secondo i rapporti OSMED pubblicati da AIFA nel 2008, 2009 e 2010, in Italia vi è una costante e continua crescita del consumo di farmaci e, di conseguenza, della spesa farmaceutica. In particolare quest'ultima è passata da 24,4 miliardi di euro nel 2008 a oltre 26 miliardi di euro nel 2010 (*report OSMED 2008 & 2010*). Dunque, parallelamente all'aumentare dell'aspettativa di vita e quindi del consumo di farmaci, negli ultimi dieci anni è stato evidenziato un aumento delle reazioni avverse a farmaco con un trend in costante crescita sia in Italia che in UE [6, 7].

Nei paesi occidentali è stimato che le ADR causano dal 3 al 5% di tutti i ricoveri ospedalieri [8, 9] e rappresentano dal 5 al 10% dei costi intraospedalieri [6]. Questi dati suggeriscono la necessità di risvegliare una maggiore attenzione da parte degli operatori sanitari mediante l'attuazione di training formativi in merito alle interazioni tra farmaci e all'appropriatezza prescrittiva, specie per le fasce di popolazione più a rischio quali i pazienti anziani o in età pediatrica.

Scopo dello studio

Negli ultimi anni diversi studi condotti sia negli Stati Uniti che in Italia hanno cercato di valutare l'impatto delle ADR negli accessi in Pronto Soccorso (PS): gli accessi in PS dovuti a ADE sono compresi tra lo 0,86 e il 5,9%, con una maggiore incidenza nella fascia di età over-65 [5-10]. Queste osservazioni hanno stimolato vari centri ospedalieri di diverse regioni italiane a riunirsi nel Progetto **MEREAFaPS** (Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni ed Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso) allo scopo di raccogliere in modo omogeneo e completo le segnalazioni di ADR in PS convogliandole in un unico Database.

Questo studio si è posto in primo luogo l'obiettivo di effettuare un'analisi descrittiva

approfondita sull'impatto delle reazioni avverse da farmaci raccolte nei pronto soccorso aderenti al progetto MEREAFaPS sfruttando il database appositamente creato, in maniera tale da ridurre l'entità e l'impatto economico delle reazioni avverse a farmaci. Il Pronto Soccorso rappresenta infatti un osservatorio privilegiato delle ADR sul territorio, tenendo comunque presente che risulta difficile stimare la quantità effettiva delle ADR poiché non tutti i pazienti con reazioni avverse accedono a un PS. Questo studio può comunque aiutare a capire quali siano le strategie migliori da mettere in atto per contribuire a minimizzare l'impatto delle ADR sulla popolazione individuando, mediante l'analisi dei dati, i principi attivi più coinvolti e il tipo di segnalazioni più frequenti e acquisendo una maggiore coscienza sul reale impatto delle reazioni avverse a farmaci nella popolazione italiana.

Materiali e metodi

Il progetto MEREAFaPS

Il progetto è partito nel giugno 2006 con lo scopo di analizzare la percentuale di visite in Pronto Soccorso dovute ad ADR e di valutare il tipo e la frequenza di reazioni maggiormente coinvolte ed i farmaci più implicati.

Nelle prime fasi dello studio sono state arruolate 8 Aziende ospedaliere lombarde per un totale di 15 Pronto Soccorso (PS), con una copertura stimata di circa il 20% della popolazione della regione Lombardia (corrispondente nel 2008 a 9.635.744 soggetti, secondo l'ISTAT). Nel giugno 2009 lo studio è stato rifinanziato con un ulteriore ampliamento a 27 Aziende ospedaliere su tutto il territorio nazionale, di cui ben 16 in Lombardia.

L'individuazione di eventuali ADR è stata condotta direttamente nei PS da personale sanitario appositamente formato, in collaborazione con i medici del dipartimento stesso. Sono stati presi in considerazione solo gli ADE con ragionevole sospetto di causalità tra evento e farmaco (cioè le ADR).

Per garantire l'uniformità delle segnalazioni e una raccolta comune e completa di informazioni, è stata utilizzata una scheda di reporting standard appositamente studiata e creata per il progetto MEREAFaPS e la cui compilazione è stata affidata a specifici operatori sanitari qualificati (medico, farmacista, infermiere o altre figure professionali in ambito medico-sanitario). In questa scheda sono riportati come campi obbligatori i dati anagrafici del paziente e la data di insorgenza dell'evento avverso, che riveste notevole importanza per effettuare una corretta valutazione del nesso temporale tra assunzione del farmaco sospetto e insorgenza della reazione segnalata. Vengono riportati obbligatoriamente anche dosaggio, intervallo di somministrazione, indicazioni d'uso del farmaco sospetto e conseguenze dell'evento avverso sul paziente; devono essere infine segnalate possibili cause patogenetiche alternative all'ipotesi iatrogena. Gli operatori sono stati istruiti al fine di effettuare una corretta valutazione della diagnosi fornita dal medico del PS basandosi su tutti questi elementi e sull'esistenza di possibili interazioni tra farmaci. Per tutti i casi classificati come gravi è stato inoltre effettuato un follow-up. In un secondo passaggio tutte le schede di segnalazione compilate sono state inserite in un apposito database per permettere l'analisi descrittiva e statistica delle ADR segnalate. Durante le operazioni di data-entry tutti i farmaci sono stati classificati mediante *ATC Code (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)*. Le diagnosi di PS e tutti gli eventi clinici sono stati registrati, dal giugno 2006 al maggio 2009, mediante codifica ICD-9 (*International Classification Of Disease 9th Version*), mentre a partire dal giugno 2009 si è passati alla codifica mediante MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) [11] anche per allinearsi alle procedure sia della *Rete Nazionale di Farmacovigilanza AIFA* che di *VigiBase (database dell'OMS)* ed *Eudravigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance)*. Tutte le fasi dello studio sono state svolte in ottemperanza al decreto legislativo n.196/2003 (*Codice in materia di protezione dei dati personali*) attualmente in vigore in Italia.

Raccolta dei dati

In questo studio sono stati analizzati i dati raccolti nell'ambito del progetto MEREAFaPS dal giugno 2006 al maggio 2009. Allo scopo, anche gli eventi clinici segnala-

ti, inizialmente codificati mediante ICD-9, sono stati ricodificati mediante MedDRA al fine di permettere un'analisi delle reazioni per SOC (*System Organ Class*) e PT (*Preferred Term*) [11]. Sono stati inclusi nelle analisi tutti i farmaci utilizzati sotto prescrizione medica, i farmaci utilizzati senza prescrizione medica e i vaccini. Non sono invece stati presi in considerazione prodotti farmaceutici utilizzati nell'ambito di sperimentazioni cliniche in corso o che non hanno ancora ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dalle autorità competenti. Per tutti i farmaci sospetti sono stati obbligatoriamente segnalati nome del farmaco (Nome Commerciale oppure, ove non possibile, il principio attivo), dose, posologia, indicazione terapeutica e durata dell'esposizione farmacologica. Una sezione speciale è stata riservata per segnalare un eventuale uso concomitante di prodotti erboristici, fitoterapici, integratori alimentari o prodotti omeopatici. Anche l'eventuale assunzione di alcolici, fumo o sostanze illecite da parte del paziente sono state segnalate sulla scheda al fine di consentire una migliore analisi del nesso di causalità. Infine gli eventi avversi in cui non è stato riscontrato alcun ragionevole nesso temporale con un farmaco non sono stati considerati [5, 12].

Per tutti le segnalazioni effettuate sono state inoltre riportate obbligatoriamente le conseguenze dell'evento avverso (es. ospedalizzazione, pericolo di vita, decesso, anomalie congenite/patologie a carico del neonato, nessuna conseguenza) nonché l'esito (es. miglioramento, risoluzione completa, invalidità permanente, decesso, esito non noto). Particolare attenzione è stata posta ai casi di decesso con ulteriori follow-up conoscitivi per accertare le cause di morte del paziente.

Si è deciso di considerare come gravi tutte le reazioni che hanno comportato un'ospedalizzazione, cioè un periodo di osservazione di almeno 4 ore (a partire dalla prima visita di PS e non dall'assegnazione del triage) e che abbiano previsto come azione intrapresa almeno una somministrazione farmacologica per via parenterale.

Analisi dei dati

Le ADR sono state classificate in base alle caratteristiche anagrafiche dei pazienti e in base al tipo di evento clinico descritto. Tutti i prodotti farmaceutici segnalati sono stati analizzati e raggruppati per principio attivo (PA) omettendone il nome commerciale. Tutti gli eventi clinici e i tipi di ADR, le diagnosi e i sintomi sono stati invece analizzati e raggruppati per SOC (*System Organ Class*) e PT (*Preferred Term*).

Alla fine dei processi di inserimento della segnalazione nell'apposito database gli operatori sanitari, appositamente istruiti, hanno classificato ogni report come potenzialmente evitabile o non evitabile in base alla valutazione della presenza di eventuali errori di prescrizione (per esempio di dosaggio, posologia e indicazione terapeutica, specie in relazione all'età e alla storia medica del paziente) oppure errori di somministrazione o di assunzione da parte del paziente.

Risultati

Per questo studio sono state analizzate 5553 segnalazioni di ADR in PS, raccolte nell'ambito del progetto MEREAFaPS a partire dal giugno 2006 fino al 31 maggio 2009. Dall'analisi dei dati risulta che 3062 di queste segnalazioni (55,14%) erano a carico di individui di sesso femminile. La differenza tra sessi appare comunque ridursi se si considerano solo i casi gravi, in cui le femmine rappresentavano il 51,54% contro il 48,46% dei maschi (**Tabella 1**).

Il 37,56% delle segnalazioni totali analizzate risultava a carico di pazienti over-65, mentre la fascia pediatrica under-15 rappresentava l'8,27% del totale. D'altro canto, se analizzando solo le ADR gravi, il 59,19% di esse erano a carico di pazienti over-65 mentre solo il 4,10% era carico della fascia under-15 (**Tabella 1**). Queste due fasce d'età sono state mediamente le più esposte ad ADR, in accordo con la letteratura scientifica [7, 8, 13, 14]. Sono stati inoltre osservati 15 casi di reazioni avverse a farmaci che hanno determinato il decesso del paziente: di questi l'80% è avvenuta nella fascia d'età over-65 e con un rapporto tra sessi di 2:1 in favore degli individui di sesso femminile.

Dall'analisi della gravità delle reazioni raccolte, si evince come 4.557 reazioni su 5.553 (82,42%) siano state classificate come non gravi, mentre le rimanenti 976 sono state catalogate come gravi (17,58%). Queste ultime comprendevano 15 decessi

Tabella 1 Analisi stratificata per sesso, età ed evitabilità delle ADR riportate in merito al progetto MEREAFaPS da giugno 2006 a giugno 2009

Caratteristiche	Totali		Gravi		Decessi	
	N. report	%	N. report	%	N. report	%
Sesso						
Femmine	3062	55,14%	503	51,54%	10	66,66%
Maschi	2491	44,86%	473	48,46%	5	33,33%
TOT	5553	-	976	-	15	-
Età						
<15 anni	459	8,27%	40	4,10%	0	0,00%
15-64 anni	3008	54,17%	350	35,86%	3	20,00%
≥65 anni	2086	37,56%	577	59,12%	12	80,00%
Evitabilità						
Non Evitabile	4556	82,06%	697	71,41%	9	60,00%
Evitabile	814	14,67%	217	22,23%	5	33,33%
Non Classificata	183	3,27%	62	6,35%	1	6,66%

(0,27% sul totale e 1,50% sulle gravi) e 133 casi di pericolo di vita (2,40% sul totale e 13,63% sulle gravi) (**Tabella 1**).

Dall'analisi degli esiti delle ADR segnalate risulta come nel 51,40% dei casi (2.854 report) vi sia stato un miglioramento delle condizioni cliniche, nel 23,63% (1312 report) una risoluzione completa del quadro clinico evidenziatosi, mentre nell'11,36% (631 report) la reazione era rimasta invariata o addirittura è peggiorata. Per 731 segnalazioni non è stato possibile effettuare un follow-up sull'esito dell'ADR (in quanto i pazienti erano stati direttamente dimessi dal PS).

In merito all'assegnazione dell'evitabilità dei casi, è risultato come l'82,06% dei casi totali (4.556 report) siano stati classificati come non evitabili, mentre il 14,67% dei casi (814 report) è stato considerato evitabile, dovuto a errori di prescrizione medica o del paziente stesso nella gestione della terapia farmacologica (**Tabella 1**). In 183

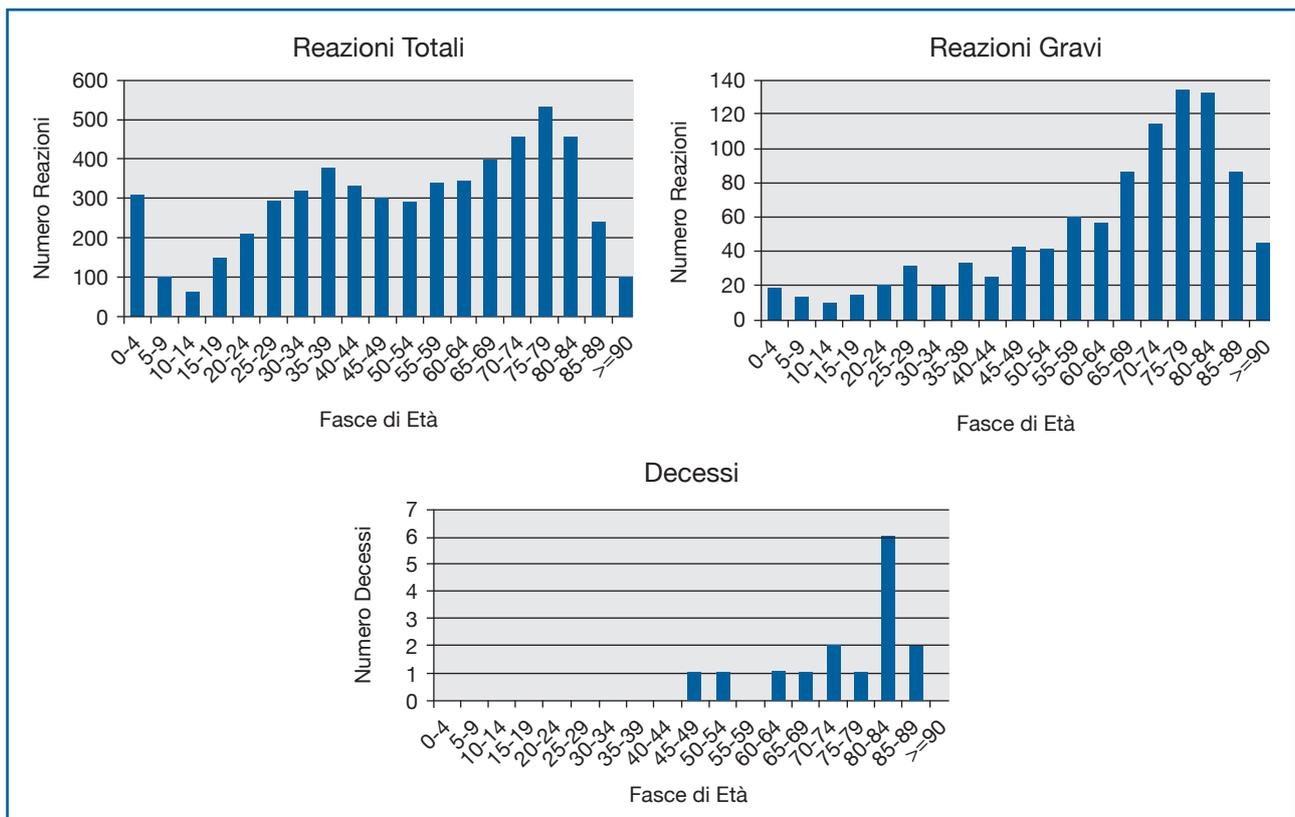
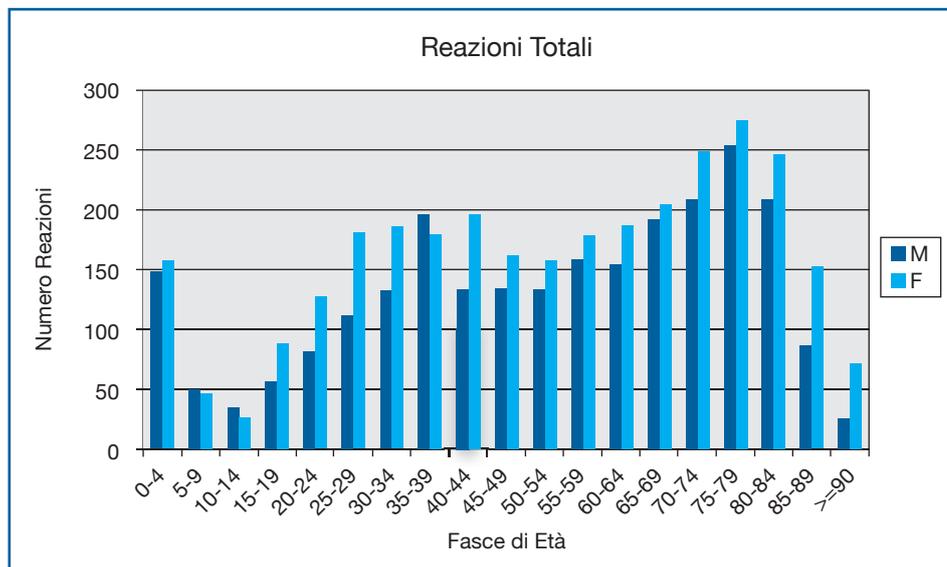


Figura 1 Distribuzione per fasce di età delle reazioni avverse analizzate

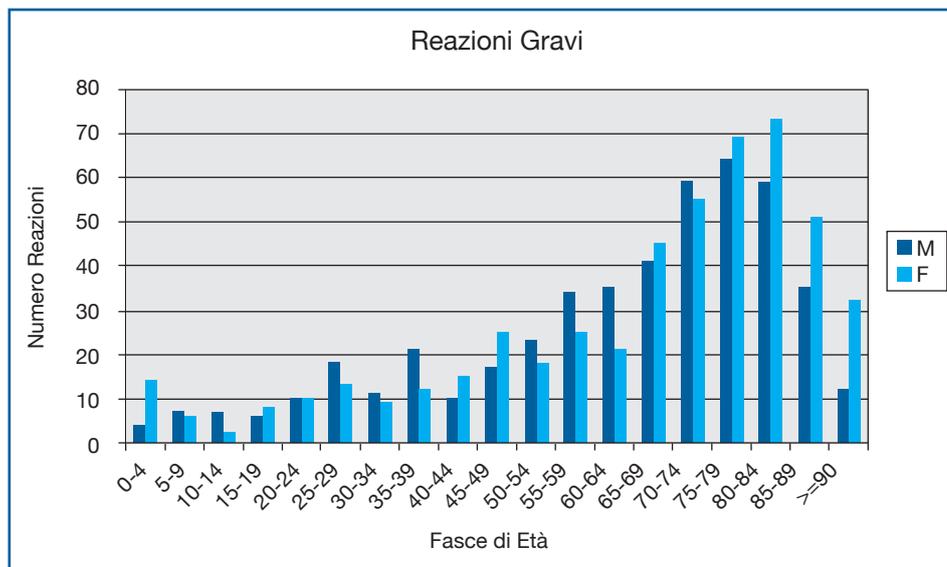
Figura 2
Distribuzione delle ADR totali
stratificata per fasce di età e
per sesso



casi, pari al 3,27% del totale, non è stato possibile assegnare un giudizio in merito all'evitabilità della reazione. Analizzando solo le reazioni considerate gravi, il giudizio di evitabilità saliva al 22,23% (217 report) contro il 74,41% di reazioni non evitabili (697 report) ed il 6,35% di reazioni non classificate. Infine, il 33,33% dei decessi, dopo un'analisi più approfondita della reazione avversa motivata dall'estrema gravità dell'esito, veniva considerato come evitabile (**Tabella 1**).

Dall'analisi delle ADR stratificata per fasce d'età di 5 anni ciascuna, è stato osservato che i pazienti over-65 erano la classe più esposta al rischio di insorgenza di reazioni avverse da farmaci (**Figure 1 e 2**). In particolare, analizzando le reazioni totali, si possono evidenziare 3 picchi sulla curva di distribuzione: il primo picco per la fascia d'età 0-4, il secondo picco nella fascia 35-39 anni, ed infine il terzo picco nella fascia d'età over-65 con apice nei 75-79 anni. Si può inoltre notare come per la fascia 35-39 sia evidente un forte aumento di ADR specie in individui di sesso maschile, in particolare se si tiene conto del trend naturale della curva di distribuzione (**Figura 2**). Considerando solo le reazioni severe si può ancor meglio vedere come la distribuzione delle ADR gravi nella popolazione non sia omogenea, ma si concentri soprattutto a carico di pazienti anziani, con un primo lieve rialzo della curva già a partire dai 55-59 anni (**Figura 3**). La distribuzione per fasce d'età delle ADR esitate in un decesso è ancora più

Figura 3
Distribuzione delle ADR gravi
stratificata per fasce di età e
per sesso



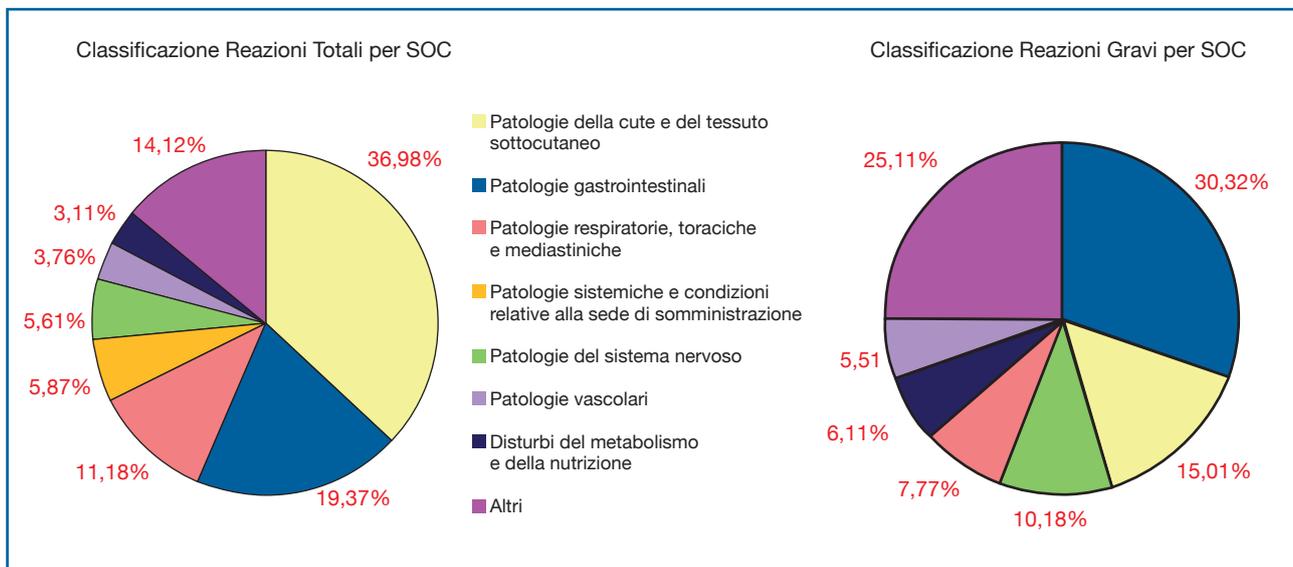


Figura 4 Reazioni totali e gravi analizzate per System Organ Class (SOC)

emblematica da questo punto di vista: l'80% dei decessi sono stati infatti registrati negli over-65, con un picco massimo per la fascia d'età 80-84 anni (**Figura 1**).

I pazienti che nella loro storia clinica avevano già manifestato una qualsiasi ADR pregressa erano il 12,70% del totale e il 17,30% dei casi segnalati sono stati giudicati evitabili. Considerando solo le reazioni di tipo severo, i pazienti con una pregressa storia di ADR erano il 13,01% e il 25,20% era evitabile.

L'analisi delle ADR per SOC ha evidenziato come le reazioni avverse più frequenti, nonché le più segnalate, erano quelle a carico della cute e del tessuto sottocutaneo, con una quota del 36,98% sulle reazioni totali, seguite al secondo e terzo posto, con il 19,37% sulle segnalazioni totali, dalle patologie dell'apparato gastrointestinale e dalle patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche che rappresentano l'11,18%. Con percentuali tra il 6 ed il 3% sulle reazioni totali analizzate seguivano poi patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, patologie del sistema nervoso, patologie vascolari e patologie o disturbi del metabolismo e della nutrizione (**Figura 4**).

Se si analizzano solo le reazioni gravi, le patologie della cute scendono al secondo posto con una percentuale del 15,01%, sorpassate come frequenza dalle patologie del tratto gastrointestinale che rappresentano il 30,32% delle ADR severe. Le patologie del sistema nervoso risultavano essere, in questo caso, il 10,18%, seguite dalle patologie dell'apparato respiratorio con il 7,77% (**Figura 4**).

L'analisi per *Preferred Term* (PT) conferma i risultati ottenuti nell'analisi per SOC, evidenziando come al primo posto nelle ADR totali segnalate vi sia l'orticaria da farmaci, con il 13,26% delle reazioni complessive. L'epistassi si trova al secondo posto con il 7,52% delle segnalazioni, seguita ancora da tutta una serie di patologie a carico della cute per lo più su base allergica, quali dermatiti (5,16%), prurito (4,59%) ed eritema (4,47%) (**Tabella 2A**). Analizzando i PT solo delle reazioni severe si vede invece come le patologie a carico del tratto gastrointestinale, per lo più su base emorragica, siano ai primi posti come segnalazioni. Infatti la melena è stata segnalata nel 6,03% delle ADR gravi, l'emorragia del retto nel 5,66%, mentre l'emorragia del tratto gastrointestinale nel 4,83%. Le orticarie da farmaci si sono presentate invece nel 5,88% delle segnalazioni di reazioni avverse severe a farmaci, mentre l'ipoglicemia nel 4,45% dei casi (**Tabella 2B**).

La causa più frequente dei decessi correlati a reazioni avverse a farmaci risulta essere l'emorragia cerebrale, con ben 6 casi su 15 (40%); mentre in generale le patologie su base emorragica ricorrono in ben 8 casi su 15. L'ipoglicemia risulta essere invece la seconda causa di morte in seguito ad ADR con 2 casi riportati (**Tabella 2C**).

Sono stati inoltre analizzati i PT più segnalati in merito ad ADR occorse nella fascia pediatrica 0-4 anni, con una netta prevalenza delle reazioni di ipersensibilità a farmaci e dunque su base verosimilmente allergica. Le orticarie sono state registrate nel 22,95% dei casi, gli eritemi nel 14,75% e le dermatiti nell'8,50% (**Tabella 2D**).

Infine, il picco di ADR registrato per le reazioni totali in individui di sesso maschile nella fascia 35-39 anni risulta anch'esso avere una forte componente di reazioni allergiche a farmaci.

I dati ottenuti evidenziavano una media di 1,97 farmaci per persona, comprendendo nelle analisi sia i farmaci sospetti che quelli concomitanti. Il valore medio tende ad aumentare per le fasce d'età più anziane e dunque molto più soggette a politerapia.

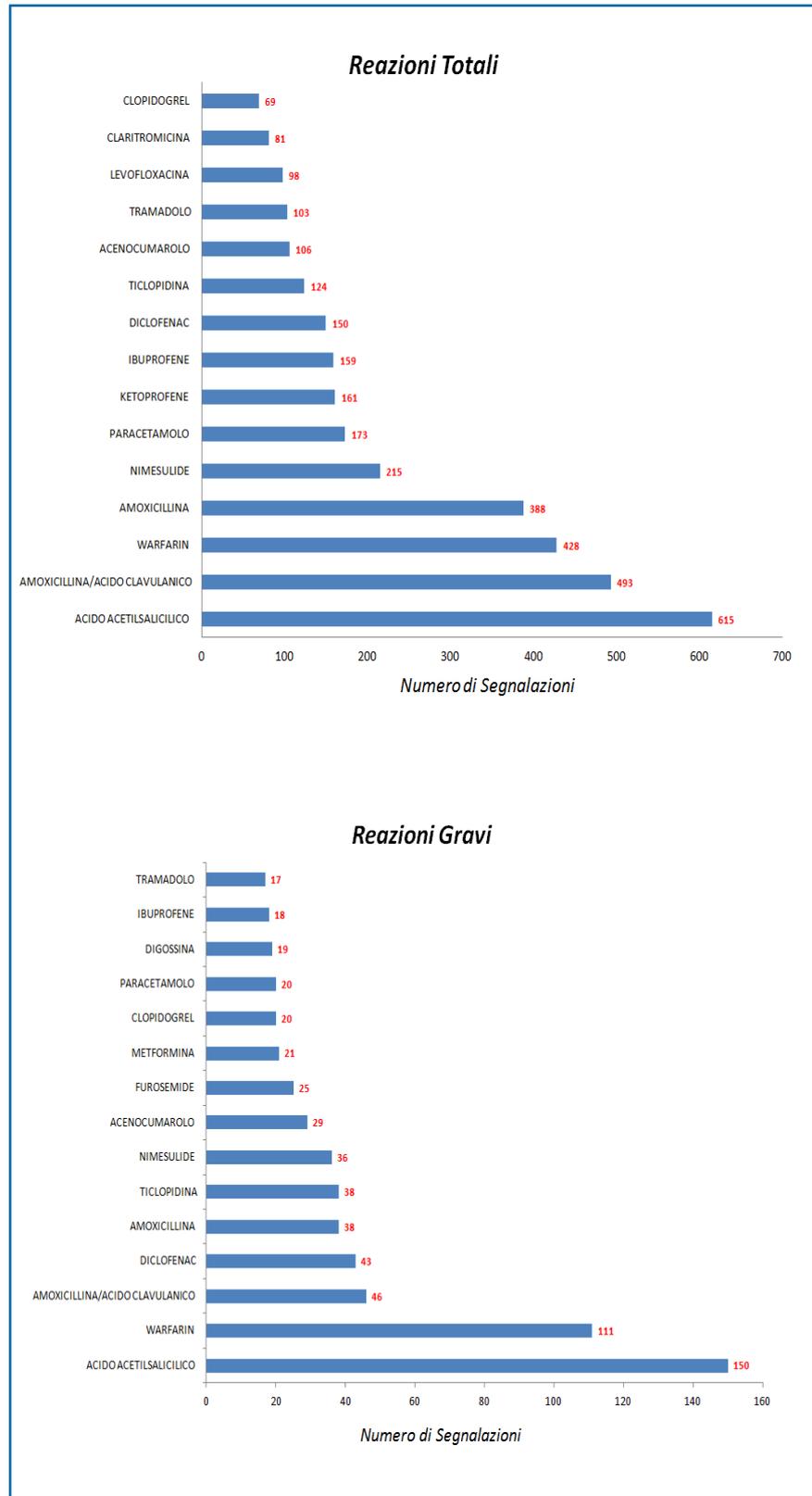
Il principio attivo più segnalato come farmaco sospetto risultava essere l'acido acetilsalicilico per l'8,47% delle ADR totali ed il 10,18% delle ADR gravi (**Figura 5**). L'amoxicillina in associazione con l'acido clavulanico è stata segnalata invece nel 6,79% delle ADR totali, seguita da warfarin (5,90%), amoxicillina (5,34%) e diverse molecole della classe dei FANS quali nimesulide (2,96%), paracetamolo (2,38%), ketoprofene (2,22%) e ibuprofene (2,19%). Analizzando solo le reazioni gravi, dopo l'acido acetilsalicilico, il secondo principio attivo più segnalato risultava essere il warfarin (7,53%) seguito a distanza di diversi punti percentuale da amoxicillina/clavulanato (3,12%) (**Figura 5**). La ticlopidina, segnalata solo nell'1,71% delle ADR totali, sale invece al 2,58% per le gravi.

Analizzando i principi attivi più segnalati in merito a ADR gravi nei pazienti over-65 è evidente come anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici siano la categoria più rappresentata. Infatti al primo posto come numero di segnalazioni vi è l'acido acetilsalicilico

Tabella 2 Lista dei più frequenti Preferred Term segnalati in merito alle ADR Totali (A), ADR Gravi (B), Decessi (C) e ADR Totali riportate per la fascia d'età 0-4 anni

A - ADRs TOTALI				B - ADRs GRAVI			
PREFERRED TERM - MedDRA		N.	%	PREFERRED TERM - MedDRA		N.	%
1	Orticaria	938	13,26	1	Melena	80	6,03
2	Epistassi	532	7,52	2	Orticaria	78	5,88
3	Dermatite	365	5,16	3	Emorragia del retto	75	5,66
4	Prurito	325	4,59	4	Emorragia gastrointestinale	64	4,83
5	Eritema	316	4,47	5	Ipoglicemia	59	4,45
6	Vomito	205	2,90	6	Shock anafilattico	32	2,41
7	Dolore addominale superiore	196	2,77	7	Vomito	32	2,41
8	Ipoglicemia	168	2,37	8	Emorragia cerebrale	31	2,34
9	Edema delle labbra	136	1,92	9	Epistassi	30	2,26
10	Emorragia del retto	122	1,72	10	Dispnea	27	2,04
11	Esantema eritematoso	122	1,72	11	Collasso circolatorio	25	1,89
12	Melena	120	1,70	12	Ipotensione	23	1,73
13	Edema della faccia	112	1,58	13	Coma ipoglicemico	22	1,66
14	Eruzione cutanea	111	1,57	14	Intossicazione da agente terapeutico	21	1,58
15	Angioedema	107	1,51	15	Ematemesi	19	1,43
C - DECESSI				D - REAZIONI TOTALI NELLA FASCIA 0-4 ANNI			
PREFERRED TERM - MedDRA		N.	%	PREFERRED TERM - MedDRA		N.	%
1	Emorragia cerebrale	6	40,00	1	Orticaria	81	22,95
2	Ipoglicemia	2	13,33	2	Eritema	52	14,73
3	Anemia aplastica	1	6,67	3	Dermatite	30	8,50
4	Anemia aplastica con aplasia midollare febbrile	1	6,67	4	Piressia	19	5,38
5	Ematemesi	1	6,67	5	Eruzione cutanea	16	4,53
6	Insufficienza respiratoria ...acuta	1	6,67	6	Prurito	16	4,53
7	Pancitopenia	1	6,67	7	Esantema eritematoso	11	3,12
8	Rettorragia	1	6,67	8	Vomito	11	3,12
9	Shock non specificato	1	6,67	9	Diarrea	8	2,27
				10	Edema delle labbra	6	1,70
				11	Edema periferico	5	1,42
				12	Eritema in sede di vaccinazione	5	1,42
				13	Eruzione cutanea generalizzata	5	1,42

Figura 5
 Numero di reazioni avverse a farmaci segnalate per Principio Attivo sia per le ADR totali che gravi (sono stati riportati i primi 15 PA risultati dalle analisi effettuate)



(12,5%) seguito dal warfarin (9,96%) e dalla ticlopidina (3,71%). Questi tre principi attivi assieme rappresentano il 26,17% del totale. Al quarto posto vi è il diclofenac con 28 segnalazioni (2,97%), seguito da un altro anticoagulante orale, acenocumarolo (2,97%), e dalla furosemide (2,54%) (**Tabella 3**).

Nelle ADR totali nella fascia d'età 0-4 anni, la più colpita da reazioni avverse a farmaci in ambito pediatrico, l'amoxicillina, con o senza associazione con l'acido clavulanico, rappresenta più del 35% delle segnalazioni. L'ibuprofene e il vaccino pentavalente

Tabella 3 Numero di segnalazioni di ADR gravi nei pazienti over-65 analizzate per principio attivo (sono stati riportati i primi 13 principi attivi maggiormente coinvolti)

	Principio Attivo	N.	%
1	Acido Acetilsalicilico	118	12,5
2	Warfarin	94	9,96
3	Ticlopidina	35	3,71
4	Diclofenac	28	2,97
5	Acenocumarolo	25	2,65
6	Furosemide	24	2,54
7	Nimesulide	20	2,12
8	Digossina	19	2,01
9	Metformina	17	1,8
10	Clopidogrel	16	1,69
11	Amiodarone	15	1,59
12	Enalapril	12	1,27
13	Metformina e sulfonamidi	11	1,17

Tabella 4 Numero di segnalazioni di ADR gravi nei pazienti nei pazienti under-4 analizzate per principio attivo (sono stati riportati i primi 11 principi attivi maggiormente coinvolti)

	Principio Attivo	N.	%
1	Amoxicillina	62	17,61
2	Amoxicillina / Acido Clavulanico	62	17,61
3	Ibuprofene	28	7,95
4	Vaccino Pentavalente (tetano, hbv, difterite, polio & pertosse)	28	7,95
5	Paracetamolo	26	7,39
6	Cefacloro	19	5,4
7	Azitromicina	11	3,13
8	Claritromicina	11	3,13
9	Cefixima	6	1,70
10	Nimesulide	6	1,70
11	Vaccino Meningococcico E.Eptavalente	5	1,42

Tabella 5 Numero di segnalazioni di ADR gravi classificate come Evitabili stratificate per principio attivo

	Principio Attivo	N.	%
1	Warfarin	32	8,51
2	Acido Acetilsalicilico	30	7,98
3	Furosemide	10	2,66
4	Diclofenac	8	2,13
5	Insulina Umana	8	2,13
6	Amiodarone	7	1,86
7	Amlodipina	7	1,86
8	Digossina	7	1,86
9	Insulina ad azione rapida	7	1,86
10	Nimesulide	7	1,86
11	Gliclazide	6	1,60
12	Metformina	6	1,60
13	Spironolattone	6	1,60

(per tetano, HBV, difterite, poliomelite e pertosse) sono stati segnalati entrambi in 28 casi (7,95%) seguiti dal paracetamolo (7,39%) (**Tabella 4**).

Gli anticoagulanti e antiaggreganti orali risultavano anche essere i più segnalati nei casi di ADR esitate con il decesso del paziente (warfarin, acido acetilsalicilico, ticlopidina e acenocumarolo). In particolare in 7 decessi segnalati su 15, pari al 46,67% dei casi, i pazienti erano in terapia con warfarin. Nell'analisi delle ADR gravi classificate come evitabili, warfarin e acido acetilsalicilico risultavano essere rispettivamente al primo e secondo posto, seguite dalla furosemide, diclofenac ed insulina umana (**Tabella 5**).

Discussione

In questo studio è stata condotta un'analisi dei casi di pazienti giunti in PS per ADR, basandosi sui dati raccolti dal 1 giugno 2006 al 31 maggio 2009 nei 15 PS lombardi aderenti al progetto MEREAFaPS. Tale analisi è stata resa possibile dalla creazione di un apposito database che ha permesso una raccolta puntuale e precisa di tutte le segnalazioni.

In accordo con la letteratura scientifica, il sesso femminile sembra essere un fattore di rischio per l'insorgenza di ADR [15-17]. I dati di questo studio, similmente a quanto già segnalato da Budniz et al. [7] e da Capuano et al. [10], mostrano come effettivamente il 55,14% delle segnalazioni totali siano riferibili a soggetti di sesso femminile che sono quindi più a rischio, anche se tale dato potrebbe essere una semplice conseguenza della prevalenza del sesso femminile nella popolazione generale, soprattutto nelle fasce d'età più avanzata che sono maggiormente soggette ad ADR. Se si considerano invece soltanto le ADR gravi, la percentuale di pazienti femmine scende al 51,54%. Interessante inoltre evidenziare come nei 15 casi di decesso segnalati nel database vi sia un rapporto di 2:1 in favore del sesso femminile. Occorre però considerare come questa analisi per sesso sia soggetta ad un bias dato dalla differente aspettativa di vita media di uomini e donne in Italia (76,8 anni per i maschi e 82,9 per le femmine [18]). Ciò può spiegare la differenza tra sessi, specie per quanto riguarda le segnalazioni di ADR nei pazienti over-80. È inoltre ipotizzabile come la differenza di suscettibilità alle ADR tra maschi e femmine sia dovuta a caratteristiche fisiologiche, quali peso, velocità di transito intestinale e percentuale di massa grassa, così come a differenze di tipo genetico/metaboliche e ormonali [17]. La difformità tra il quadro ormonale maschile e femminile, che per esempio influenza i canali ionici a livello cardiaco (specie i canali del potassio) favorendo nelle donne un allungamento dell'intervallo QT, può infatti contribuire a spiegare perché la differenza dell'incidenza delle ADR tra maschi e femmine si faccia più marcata solo a partire dalla fascia d'età 15-19 anni, mentre risulta praticamente nulla per i pazienti under-14.

Diversi studi presenti in letteratura suggeriscono come anche l'età influisca molto sulla suscettibilità alle ADR [7, 10, 13, 19, 20], infatti i pazienti anziani sono spesso soggetti a due importanti fattori di rischio cioè la politerapia e la presenza di più patologie concomitanti, che possono modificare i profili di sicurezza del farmaco e favorire interazioni tra specie medicinali differenti. Oltre il 59% delle reazioni gravi risulta essere a carico di pazienti over-65, così come l'80% dei decessi. La curva per fasce d'età della distribuzione delle ADR severe mostra inoltre un primo incremento già a partire dalla fascia d'età 55-59. La fascia d'età 75-79 anni risulta essere in assoluto la più a rischio di reazioni avverse a farmaci. Nella fascia pediatrica le ADR più frequenti risultano essere reazioni su base allergica e non gravi. I pazienti più a rischio sono gli under-4, senza particolari differenze tra sessi. Cohen et al. [14] nel 2008 evidenziò come, negli Stati Uniti, quasi la metà (49,4%) dei pazienti pediatrici con ADE fosse concentrata nella fascia d'età 0-4. Simili risultati sono stati ottenuti anche da Priyadharsini et al. [21] nel 2011.

Dall'analisi dell'evitabilità delle ADR si evince come il 22,23% delle reazioni gravi siano state classificate come evitabili (più di 1 su 5). Inoltre, la percentuale di reazioni evitabili aumenta al 33,33% per le ADR a esito fatale. Questi dati, nonostante risentano di una minima variabilità dovuta alla soggettività dell'operatore sanitario che ha trattato la segnalazione, si rifanno a criteri predefiniti e danno un'idea della proporzione delle ADR evitabili e dunque del potenziale benefico per la salute dei pazienti che si otterrebbe con una prevenzione mirata.

Le patologie a carico della cute e del tessuto sottocutaneo, prevalentemente su base allergica/immunitaria, sono le più coinvolte nelle ADR totali. Infatti 4 dei primi 5 *Preferred Terms*, in termini di frequenza, sono a carico della cute: orticaria (13,26%), dermatite (5,16%), prurito (4,59%) ed eritema (4,47%). Sono inoltre particolarmente colpiti da patologie da ipersensibilità ed allergia a farmaci i pazienti pediatrici, con un picco nella fascia d'età 0-4, e la popolazione di mezz'età (20-39 anni). I FANS e gli antibiotici, quali acido acetilsalicilico, nimesulide, paracetamolo e amoxicillina (con e senza associazione con acido clavulanico), sono i farmaci più spesso coinvolti nell'insorgenza di queste reazioni su base allergica. D'altro canto le patologie dell'apparato gastrointestinale sono le più frequenti, con il 30% su tutte le reazioni gravi segnalate. Sempre analizzando solo le ADR severe, le patologie su base emorragica, quali emorragia rettale, emorragia gastrointestinale e melena, risultano essere le più segnalate; questi dati assumono ancora più solidità se si tiene conto che i PA decisamente più segnalati per le reazioni gravi sono l'acido acetilsalicilico e il warfarin. Gli anticoagulanti e gli antiaggreganti risultano essere inoltre i più implicati anche negli eventi fatali registrati, che per oltre il 50% sono dovuti a eventi emorragici (emorragia cerebrale su tutti). In particolare, in 7 casi di decesso su 15 (46,67%), il paziente era in terapia con warfarin. Questi dati suggeriscono dunque come per i farmaci antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti orali occorra una speciale attenzione e monitoraggio della terapia. Nonostante ciò, se si valuta la lista dei PA più segnalati in merito ad ADR severe evitabili, in cima alla lista troviamo nuovamente warfarin e acido acetilsalicilico (**Tabella 5**), dato che sottolinea le difficoltà nella gestione delle terapie con questi farmaci e che ribadisce l'importanza di una prescrizione razionale accompagnata dal monitoraggio dell'efficacia/sicurezza.

Come già ampiamente discusso la prescrizione delle terapie farmacologiche a carico di pazienti anziani necessita una maggiore attenzione [13, 22-24]. Sono numerose le evidenze che documentano una scarsa appropriatezza prescrittiva a carico di pazienti over-65 in base ai criteri di Beers [22-24] e di *STOPP/START* [25-27] (criteri standardizzati, basati su evidenze cliniche, che guidano l'appropriata prescrizione dei farmaci negli anziani). Dall'analisi dei PA maggiormente coinvolti in ADR severe nei pazienti over-65 risulta infatti come tra i primi 11 farmaci segnalati ve ne siano 3 controindicati secondo i criteri precedentemente segnalati, tra cui la ticlopidina coinvolta in 35 ADR gravi in anziani e l'amiodarone coinvolto in 15 casi (controindicati nei pazienti over-65 con un elevato livello di gravità secondo i criteri di *Beers*) e la digossina (controindicata a dosaggi superiori a 0,125 mg/die sia secondo *Beers* che secondo *STOPP/START*).

L'uso concomitante di prodotti erboristici o integratori alimentari, così come l'assunzione di bevande alcoliche o di fumo, nonostante la predisposizione nella scheda di segnalazione di campi appositi, sono stati estremamente sottosegnalati e dunque non è possibile stimare il reale utilizzo nella popolazione. In particolare, per quanto riguarda i prodotti erboristici, sono stati riportati come concomitanti solo nell'1,02% dei casi totali. È ormai ben noto e confermato da numerosi lavori in letteratura come i prodotti naturali possano interagire sia con la farmacocinetica che farmacodinamica dei farmaci alterandone l'efficacia o il profilo di sicurezza [28-31] sfociando in reazioni avverse indesiderate. D'altra parte l'utilizzo di questi prodotti è ormai radicato nella popolazione, con percentuali di uso concomitante con i farmaci convenzionali stimate del 14-31% dei pazienti [32]. Occorrerebbe dunque una maggiore attenzione da parte dei medici e del personale sanitario in generale nei confronti dell'utilizzo di questi prodotti.

L'utilizzo concomitante di droghe/sostanze illecite (0,13% delle ADR totali e 0,41% delle ADR gravi), fumo (2,95% delle totali ed il 4,41% di severe sotto-riportato rispetto alla letteratura [8]) e alcool (1,1% delle segnalazioni totali e 2,25% delle segnalazioni gravi) costituisce un ulteriore importante fattore di rischio per l'insorgenza di ADR.

Conclusioni

Le reazioni avverse da farmaci rappresentano un importante problema sia per il loro costo economico a carico della società che per il profilo di sicurezza delle terapie farmacologiche e dunque per la salute dei pazienti. In accordo con numerosi altri studi,

il sesso femminile e l'età anziana risultano essere i due più importanti fattori di rischio per le ADR.

Poiché i farmaci anticoagulanti, quali il warfarin o antiaggreganti piastrinici risultano essere i più implicati nelle ADR severe e nei decessi correlati a reazioni avverse a farmaco, è necessario mantenere una maggiore attenzione e un costante monitoraggio del paziente da parte del medico prescrittore. L'inappropriatezza prescrittiva è spesso un altro problema correlato all'insorgenza di ADR. La prima infanzia e la terza età risultano essere le classi più colpite da questo fenomeno, anche per le speciali precauzioni e accortezze che occorre adottare prima di instaurare una terapia in questi pazienti. La percentuale di eventi classificati come evitabili, specie in relazione alle reazioni gravi ed ai decessi, così come il numero di reazioni negli over-65 dovute a farmaci controindicati nei criteri di *Beers* e di *STOPP/START*, non fanno altro che confermare e rafforzare questa tesi.

Il costo stimato delle ADR giunte in PS per l'anno 2007 (disponibili i dati di accesso in PS di tutta la Lombardia) calcolato semplicemente come costo di trattamento in PS e costo DRG in caso di ricovero, è stato di € 20.178.000; all'interno di questi vi è il costo delle ADR evitabili stimato in circa 3.228.000 (*dati non pubblicati degli Autori*). Questo ci fa capire come una maggiore conoscenza della natura delle ADR, così come l'attuazione di strategie per minimizzarne l'impatto, possano portare a benefici sia dal punto di vista economico che del welfare dei pazienti.

Bibliografia

- [1] Härmark L, Van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008; 64: 743-52.
- [2] Rodriguez-Monguio R, Otero M, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics*, 2003; 21: 623-50.
- [3] Agenzia Sanità Pubblica Regionale Lazio. Quali tutele per la salute degli anziani del Lazio? Rapporto sullo stato di salute della popolazione anziana del Lazio. Roma, 18 ottobre 2005.
- [4] De Luca d'Alessandro E, Bonacci S, Giraldi G. Aging populations: the health and quality of life of the elderly. *Clin Ter* 2011; 162:e13-8.
- [5] Trifirò G, Calogero G, Ippolito FM, et al. Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2005; 14: 333-40.
- [6] Tierney WM. Adverse outpatient drug events: a problem and an opportunity. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1587-9.
- [7] Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National Surveillance of Emergency Department for Outpatient Adverse Drug Events. *JAMA* 2006; 296: 1858-66.
- [8] Onder G, Pedone C, Landi F, et al. Adverse Drug Reactions as Cause of Hospital Admissions Results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *J Am Geriatr Soc*, 2002; 50: 1962-8.
- [9] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 1998; 279: 1200-5.
- [10] Capuano A, Irpino A, Gallo M, et al. Regional surveillance of emergency-department visits for outpatient adverse drug events. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009; 65: 721-8.
- [11] Brown EG. Methods and Pitfalls in Searching Drug Safety Databases Utilising the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). *Drug Saf*, 2003; 26: 145-58.
- [12] Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1556-1564.
- [13] Ventura MT, Laddaga R, Cavallera P, et al. Adverse drug reactions as the cause of emergency department admission: focus on elderly. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2010; 32: 426-9.
- [14] Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, et al. National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events in Children and Adolescents. *J Pediatr*, 2008; 152: 416-21.
- [15] MD Drici, N Clément. Is gender a risk factor for Adverse Drug Reactions? The example of drug induced long QT syndrome. *Drug Saf*, 2001; 24: 575-85.
- [16] Hofer-Dueckelmann C, Prinz E, Beindl W, et al. Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions – elderly female patients are at highest risk. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2011; 49: 577-86.
- [17] Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex Differences in Drug Disposition. *J Biomed Biotechnol*, 2011; 2011: 187103.
- [18] Franceschi C, Motta L, Motta M. The extreme longevity: The state of the art in Italy. *Exp Gerontol*, 2008; 43: 45-52.
- [19] Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *Am Geriatr Soc*, 2004; 52: 1349-54.
- [20] Boobis A, Watelet JB, Whomsley R, et al. Drug interactions. *Drug Metab Rev*, 2009; 41: 486-527.
- [21] Priyadharsini R, Surendiran A, Adithan C, et al. A Study of adverse drug reactions in pediatric patients. *J Pharmacol Pharmacother*, 2011; 2: 277-80.
- [22] Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Intern Med*, 2007; 147: 755-65.
- [23] Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med*, 1991; 151: 1825-32.
- [24] Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*, 1997; 157: 1531-6.
- [25] Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011; 67: 1175-88.

- [26] Lam MP, Cheung BM. The use of STOPP/START criteria as a screening tool for assessing the appropriateness of medications in the elderly population. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2012; 5: 187-97.
- [27] Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, et al. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*, 2011; 171: 1013-9.
- [28] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 1998; 279: 1200-5.
- [29] Harris RZ, Jang GR, Tsunoda S. Dietary effects on drug metabolism and transport. *Clin Pharmacokinet*, 2003; 42: 1071-88.
- [30] Hofer-Dueckelmann C, Prinz E, Beindl W, et al. Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions – elderly female patients are at highest risk. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2011; 49: 577-86.
- [31] Ministero della Salute: Commissione Unica per la Dietetica e la Nutrizione. Uso di prodotti naturali come tisane ed integratori alimentari da parte dei gruppi più vulnerabili della popolazione come bambini, donne in gravidanza o durante l'allattamento. Pubblicazione in data 26-03-2012.
- [32] Colalto C. Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacol Res*, 2010; 62: 207-27.