



## Pronto soccorso e segnalazione spontanea

Elisa De Rosa<sup>1</sup>, Valentina Perrone<sup>1</sup>, Carla Carnovale<sup>1</sup>, Stefania Antoniazzi<sup>1</sup>, Giuseppe Vighi<sup>2</sup>, Emilio Clementi<sup>1</sup>, Sonia Radice<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servizio di Farmacovigilanza, U.O. di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliera Luigi Sacco Polo Universitario, Milano

<sup>2</sup>Farmacovigilanza e Farmacologia clinica, Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Milano

### PAROLE CHIAVE

Emergency department  
Adverse drug reactions  
Under-reporting  
Spontaneous reporting system

### Abstract

**Background:** Adverse drug reactions (ADRs) are a public health emergency often underestimated. The incidence of ADRs has been estimated to be about 4-6% in the Emergency Department, and in the US fatal ADRs appear to be the fourth cause of death, amounting to 106,000 deaths annually, after cancer (529,904 deaths/year) and cerebral vascular disease (150,108 deaths/year). Spontaneous reporting of adverse drug reactions is an important method for pharmacovigilance, but under-reporting and poor quality of reports are major limitations.

**Aims:** To examine drug-related Emergency Department (ED) accesses; to underline the main problems in the spontaneous reporting system of the ED of L. Sacco Hospital; to assess the phenomenon of under-reporting.

**Methods:** A retrospective study was conducted over a 6-month period at the ED of L. Sacco Hospital. The visits were analyzed and drug-related visits were stratified into the following four categories:

- a) ADRs;
- b) treatment failures;
- c) excessive pharmacological activity;
- d) incongruous assumption,
- e) non compliance.

The ED visits were evaluated from ED records contained in the Isolabella database, in order to assess drug-related problems. ADRs, analyzed and evaluated by ED physicians, were added in a database containing all reports of MEREAFaPS project that allows collection and analysis of ED-reported ADRs.

**Results:** In a total of 25,802 patients who visited the ED during the study period, 423 were evaluated. Patients without adequate documentation of the ED visit were excluded. Of all the patients evaluated, 59.00% were women. Elderly population was 45.15%, of whom 62.30% were women. The ADRs reporting rate in the ED was 2.25 per thousand ED visits; women was 67.24% and elderly people only 17.24%, and there were no significant differences between genders in this age group.

**Conclusions:** In the L. Sacco Hospital ED, ADRs-related admission is 2.25 per thousand. There are not direct correspondence in ADRs reported between advancing age and increased likelihood incurring in ADRs. Elderly-related under-reporting is confirmed, as people aged 65 years and older are almost half of people who access the ED for reasons related to the drug, in addition to the reported ADRs. Hospitalization after an ED visit due to ADRs reported affects mainly women: antimicrobial reactions play an important role in long hospital stay. Some types of reactions present in the ED such as type F reactions and some type A reactions, even if present in the analyzed records, have not been reported as ADRs.

Corrispondenza: elisa\_edr@hotmail.com

## Introduzione

La segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse a farmaci (*Adverse Drug Reactions*, ADR) da parte degli operatori sanitari costituisce uno dei migliori metodi per generare segnali relativi ad ADR inattese e non comuni e rappresenta tuttora la base dello studio del profilo di rischio di un farmaco. Prima che un prodotto sia commercializzato, i dati del suo profilo di sicurezza e della sua efficacia sono limitati ai trial clinici che rivelano per lo più ADR comuni e frequenti. Alcune reazioni importanti invece possono impiegare un periodo estremamente lungo per svilupparsi oppure si verificano raramente. Inoltre, i pazienti arruolati nei trial clinici vengono trattati in condizioni controllate (per esempio, sotto diretto controllo medico senza esposizioni significative ad altri prodotti e/o malattie fondamentali) e non riflettono necessariamente il modo in cui la molecola sarà usata nella vita reale una volta messa in commercio [1]. Pertanto, un monitoraggio post-marketing delle ADR è essenziale per continuare ad avere un profilo completo della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci.

La sottosegnalazione rappresenta la maggiore limitazione del sistema di segnalazione spontanea, si stima infatti che venga segnalato solo il 6% di tutte le reazioni avverse [2].

La sottosegnalazione da un lato ostacola la quantificazione del rischio e dall'altro provoca un ritardo nella rilevazione del segnale di allerta con conseguenti ripercussioni sulla salute pubblica. Recenti studi hanno dimostrato che il numero e la qualità delle segnalazioni migliorano quando viene progettato un intervento formativo sulla base delle lacune riscontrate nelle conoscenze e nelle attitudini degli operatori sanitari [3]. Il sistema italiano di segnalazione spontanea, che dal 1965 in avanti è stato oggetto di numerosi interventi legislativi, ha avuto una svolta nel 2001 con la creazione della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, basata sull'inserimento delle segnalazioni in un sistema web-based da parte dei responsabili di farmacovigilanza di ASL, Aziende Ospedaliere e IRCCS. Un sistema così decentrato (i punti di inserimento delle segnalazioni sono oltre 400) offre dei vantaggi, come ad esempio uno stretto contatto con i segnalatori, ma anche degli svantaggi, legati in particolare alla sua eccessiva parcellizzazione, che si riflette sulla qualità dell'inserimento dei dati e sulla codifica dei diversi termini (farmaci, reazioni, patologie).

Molti eventi avversi correlati all'uso di farmaci (*Adverse Drug Events*, ADE) non vengono identificati fino a quando il paziente non li segnala ad un medico e spesso il primo punto di contatto per tali segnalazioni è rappresentato quindi dal pronto soccorso (PS) ospedaliero. Tra i fattori che sembrano incrementare le visite di PS vi sono: età, patologie, mancata compliance, inappropriately prescrittiva, numero di farmaci assunti dal paziente e ADR [4, 5].

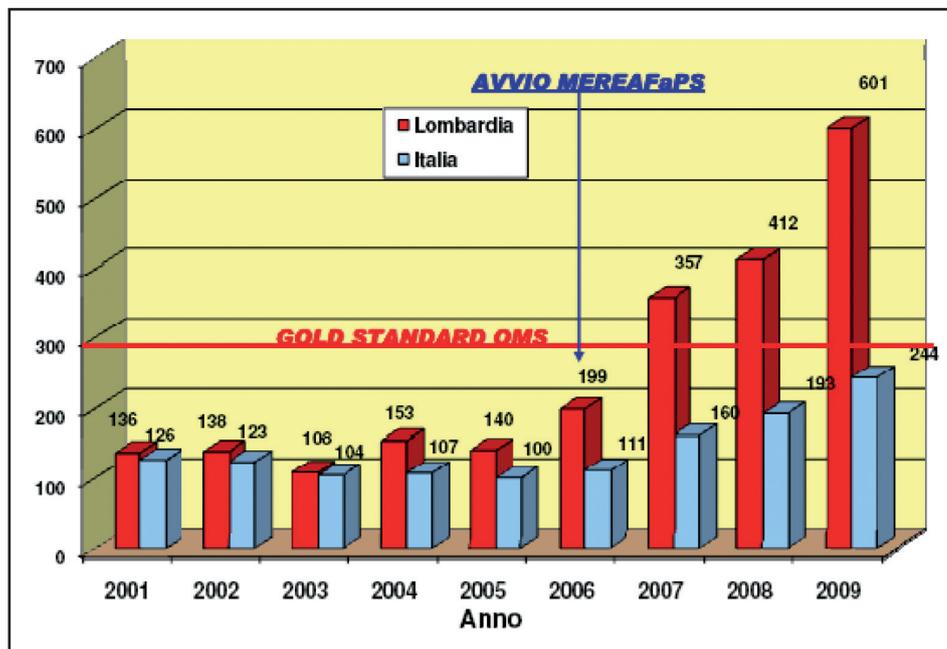
Le ADR sono state definite nel 1969 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come "qualsiasi risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avvenga alle dosi normalmente utilizzate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una patologia, o per modificare una funzione fisiologica" [6].

Un efficace sistema di farmacovigilanza capace di individuare le reazioni avverse e di informare efficacemente gli operatori sanitari può diminuire la morbilità e la mortalità da ADR ottenendo contemporaneamente un importante risparmio sulla spesa sanitaria. Il progetto MEREAFaPS, coordinato dall'Ospedale di Niguarda, è iniziato nel giugno 2006 grazie alla disponibilità di alcuni ospedali lombardi (8 con 15 PS nella prima fase del progetto, 16 con 33 PS nella fase attuale) di creare una rete di farmacovigilanza con l'obiettivo finale di analizzare gli accessi al PS attribuibili ad ADR e a reazioni evitabili da farmaci.

I risultati ottenuti nel primo biennio sono stati tanto significativi da determinare un incremento delle segnalazioni di ADR, che ha consentito alla Lombardia già nel 2007 di superare il gold standard OMS di 300 segnalazioni per milione di abitanti per anno e nel 2008 di arrivare a 419 segnalazioni per milione di abitanti per anno (**Figura 1**).

A giugno 2009 il progetto è stato rifinanziato ed è diventato multiregionale riuscendo ad arruolare 33 PS di 16 aziende ospedaliere lombarde e altri 14 PS situati in Abruzzo, Toscana, Campania e Veneto. Il tasso di reazioni giunte in PS è del 3,4 per mille accessi di PS, di poco superiore a quello registrato da Budnitz (2,7 per mille) in una analoga sorveglianza su 61 PS americani. I farmaci maggiormente coinvolti nel provo-

**Figura 1**  
 Numero di segnalazioni  
 per milione di abitanti/anno  
 in Lombardia.



care reazioni avverse sono stati antibiotici, FANS, antiaggreganti e anticoagulanti orali. I farmaci responsabili erano prevalentemente prescritti dal medico.

L'unità di farmacovigilanza dell'A.O. L. Sacco partecipa a numerosi progetti, con l'obiettivo principale di coinvolgere i medici in una discussione costruttiva sulla pratica clinica e sull'appropriatezza d'uso dei farmaci.

L'analisi degli accessi al PS permette sia l'analisi del numero e della qualità delle segnalazioni che una valutazione delle problematiche relative alla valutazione e successiva segnalazione delle ADR.

## Metodi

Gli accessi al PS dell'A.O. L. Sacco sono stati analizzati utilizzando il database Iso-labella. Questo database contiene un verbale per ogni accesso al PS. I singoli verbali contengono i dati anagrafici e i dati relativi alla storia del paziente (età, genere, dati di prescrizione, motivo della visita) e i dati relativi alle prestazioni effettuate in PS (durata dell'ospedalizzazione, farmaci somministrati e test di laboratorio effettuati).

L'analisi dei diversi accessi è stata condotta in due fasi: nella prima fase sono stati selezionati gli accessi al PS in un determinato periodo di tempo (solitamente una settimana) selezionando i codici (ogni accesso al PS è identificato da un codice che corrisponde ad un verbale di PS) delle possibili reazioni ai farmaci, e raccolti in base alle indicazioni che il medico del PS ha riportato nei sintomi; nella seconda fase sono stati analizzati i singoli verbali delle reazioni selezionate per identificare e classificare gli accessi dovuti ai farmaci.

Nello studio retrospettivo sono stati inclusi tutti i pazienti visitati al PS dell'A.O. L. Sacco nel periodo dal primo Ottobre 2010 al 31 Marzo 2011 (6 mesi). I pazienti privi di una documentazione adeguata (mancanza di informazioni che permettano di imputare al farmaco la reazione) sono stati esclusi.

Sono stati inseriti esclusivamente i pazienti che hanno avuto accesso al PS per una causa farmacologica, distinguendo gli accessi in diverse categorie:

- fallimento terapeutico (l'accesso al PS è dovuto alla mancanza di efficacia del farmaco, il farmaco imputato deve essere prescritto dal medico);
- mancata compliance (nel verbale viene specificato che i pazienti deliberatamente non hanno assunto nel modo corretto un farmaco prescritto);
- eccesso effetto farmacologico (l'accesso al PS è dovuto ad una eccessiva azione del farmaco utilizzato a dosi terapeutiche);
- assunzione incongrua (si includono sia le assunzioni accidentali che gli abusi);

- ADR (reazioni avverse ai farmaci segnalate da medici del pronto soccorso e inserite nel database MEREAFaPS).

La rilevazione delle reazioni avverse in PS è stata condotta utilizzando la scheda del progetto MEREAFaPS (diversa da quella ministeriale) in cui sono stati riportati i dati anagrafici del paziente, l'origine etnica, i farmaci in terapia, con la durata e la posologia della stessa, le motivazioni della terapia, il tipo di alterazione patologica riscontrata (clinica e/o di laboratorio) con il grado di gravità (seguendo i criteri dell'EMA), chi ha prescritto la terapia, chi ha riscontrato l'alterazione clinica o di laboratorio, se esiste un'anamnesi personale o familiare per pregresse reazioni avverse ai farmaci. La relazione di causalità è stata assegnata usando l'algoritmo di Naranjo [7].

Gli accessi al PS sono stati analizzati in base alla classe terapeutica dei principi attivi imputati (ATC primo livello), al sesso e alla fascia di età dei soggetti coinvolti. Sono state individuate in particolare tre classi di età: pazienti con meno di 18 anni, pazienti con età compresa tra i 18 e i 65 anni e pazienti con età superiore ai 65 anni. Allo stesso modo, le ADR sono state analizzate in base ai principi attivi imputati, al sesso e all'età dei pazienti coinvolti.

Lo studio ha preso in esame tutte le reazioni che hanno portato all'ospedalizzazione, ovvero ad una degenza in ospedale superiore alle 6 ore, in modo da identificare i principi attivi coinvolti e le categorie interessate (fallimento terapeutico, mancata compliance, eccesso effetto farmacologico, assunzione incongrua e ADR). Anche in questo caso i risultati sono stati stratificati per sesso ed età.

I principi attivi coinvolti sono stati classificati per reazione, considerando l'ATC di I livello negli accessi dovuti ai farmaci non classificati come ADR, e sono stati analizzati singolarmente nelle ADR segnalate; questo ha permesso di rilevare la presenza di combinazioni più frequentemente associate al prolungamento dell'ospedalizzazione per le reazioni non classificate come ADR.

## Risultati

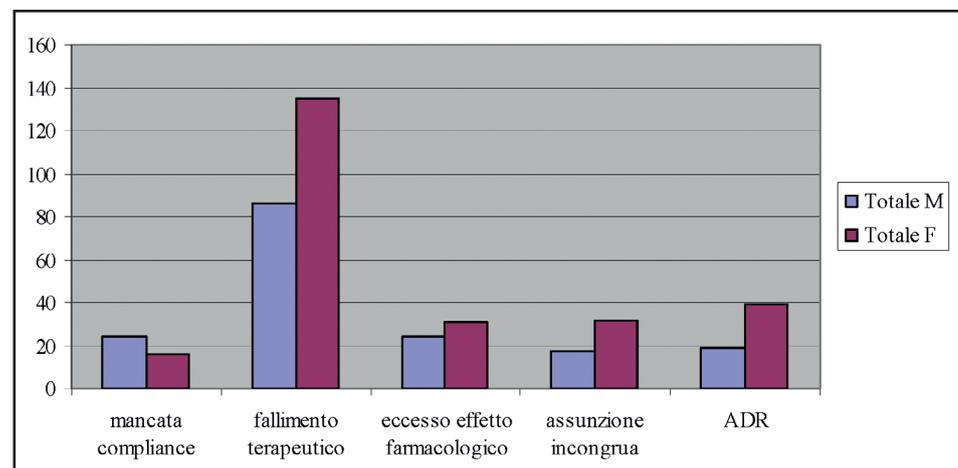
Nel periodo dal 1 ottobre 2010 al 31 marzo 2011 sono stati analizzati 423 accessi dovuti a farmaci (fallimento terapeutico, mancata compliance, eccesso attività farmacologica, assunzione incongrua, ADR), su un totale di 25.802, rappresentando il 16.40 per mille accessi al PS; il 59.00% degli accessi analizzati riguarda le donne (**Figura 2**). Le fasce di età maggiormente rappresentate sono quelle tra i 18 e i 65 anni e quelle che interessano la popolazione over 65 anni (**Figura 3**).

In particolare l'analisi degli accessi selezionati ha evidenziato che la popolazione anziana rappresenta il 45,15%, di cui il 62,30% costituito da donne (**Figura 4**).

I farmaci maggiormente coinvolti negli accessi per mancata compliance sono farmaci del sistema cardiovascolare e farmaci del sistema nervoso e le reazioni più comuni sono psicosi e ipertensione.

Gli accessi per eccesso di effetto farmacologico riguardano soprattutto i farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo (soprattutto ipoglicemizzanti) e quel-

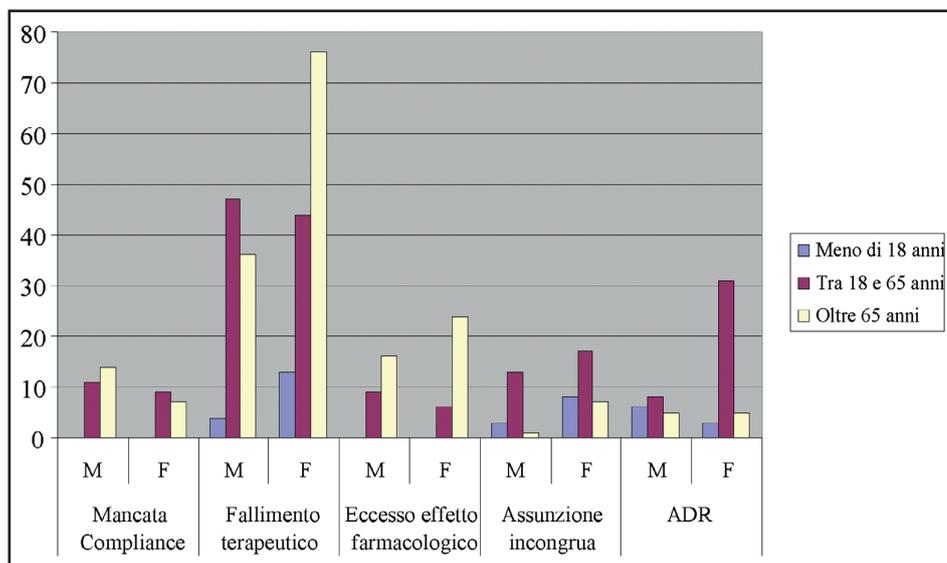
**Figura 2**  
Tipologie di accessi al PS dovuti ai farmaci - distribuzione per sesso.



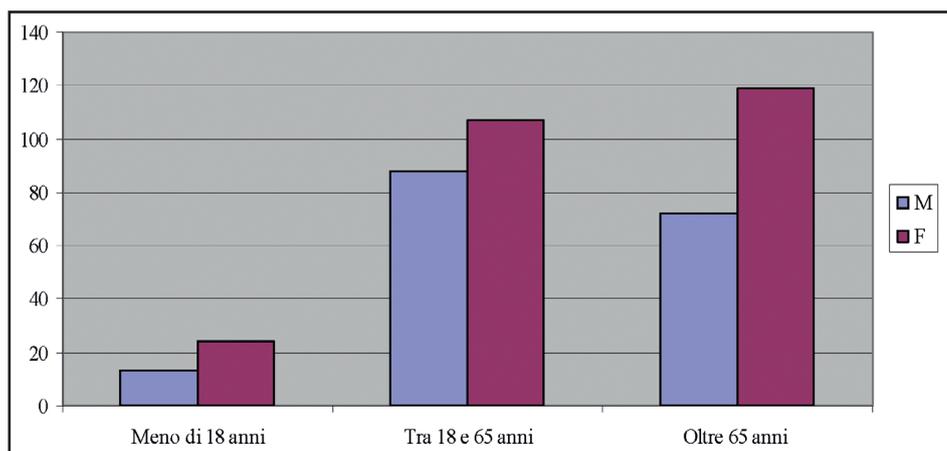
li del sistema cardiovascolare e le reazioni più comuni sono ipoglicemia e ipotensione. L'assunzione incongrua è causata principalmente da farmaci del sistema nervoso, mentre il fallimento terapeutico riguarda i farmaci del sistema cardiovascolare (anti-pertensivi) e del sistema nervoso (**Tabella 1**).

Il tasso di ADR giunte in PS risulta il 2,25 per mille accessi, di questi il 67,24% riguarda donne. Non si osservano differenze di genere rilevanti nell'incidenza di ADR nei soggetti che superano i 65 anni di età (**Figura 5**).

**Figura 3**  
Tipologie di accessi al PS dovuti ai farmaci - distribuzione per sesso ed età.



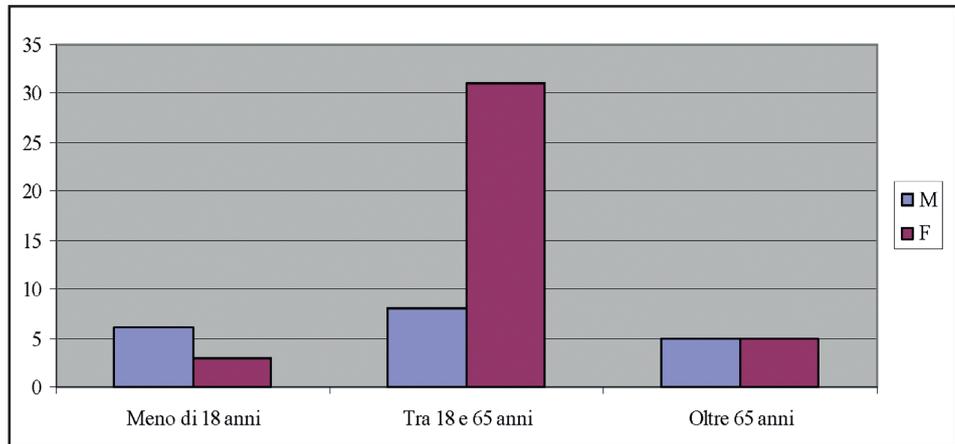
**Figura 4**  
Accessi al PS dovuti ai farmaci - distribuzione per sesso ed età.



**Tabella 1** Visite di PS per Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica (ATC) primo livello.

ATC I livello	Assunzione incongrua	Mancata Compliance	Eccesso di effetto farmacologico	Fallimento terapeutico	ADR	Totale
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	1	4	32	23	3	63
B Sangue ed organi emopoietici			9			9
C Sistema cardiovascolare	5	20	14	125	2	166
D Dermatologici				1		1
G Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	1	1			1	3
H Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali		1		3	1	5
J Antimicrobici generali per uso sistemico	2	2		17	28	49
L Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori					1	1
M Sistema muscolo-scheletrico	1			10	12	23
N Sistema nervoso centrale	37	11		36	17	101
R Sistema respiratorio	2	1		6	1	10
<b>Totale</b>	<b>49</b>	<b>40</b>	<b>55</b>	<b>221</b>	<b>66</b>	<b>431</b>

**Figura 5**  
 Numero di ADR -  
 distribuzione per sesso ed età.



**Tabella 2** Principi attivi imputati nelle ADR, suddivisi per ATC.

	Esomeprazolo	1
<b>A</b>	Glicerolo	1
	Orlistat	1
	<b>Totale</b>	<b>3</b>
<b>C</b>	Atenololo	1
	Enalapril	1
	<b>Totale</b>	<b>2</b>
<b>G</b>	Flavoxato	1
	<b>Totale</b>	<b>1</b>
<b>H</b>	Tiamazolo	1
	<b>Totale</b>	<b>1</b>
<b>J</b>	Amoxicillina	9
	Amoxicillina e acido clavulanico	4
	Ampicillina	1
	Cefixima	1
	Cefonicid	1
	Ceftriaxone	1
	Claritromicina	7
	Efavirenz	1
	Levofloxacina	3
	Moxifloxacina	1
	Sulfamethoxazolo e trimetoprim	1
	Tenofovir diisopropil and emtricitabina	1
	Vaccino (Difterite)	1
	Vaccino (Pneumococco)	1
	Vaccino (Tetano, Difterite, Pertosse, Poliomielite)	1
	Vaccino esavalente	1
	Vaccino trivalente (Morbilli, Parotite, Rosolia)	1
	<b>Totale</b>	<b>36</b>
	<b>L</b>	Leflunomide
<b>Totale</b>		<b>1</b>
<b>M</b>	Acido niflumico	1
	Diclofenac	4
	Ibuprofene	2
	Ketoprofene	5
	Naprossene	1
	Nimesulide	3
	Tiocolchicoside	1
	<b>Totale</b>	<b>17</b>
<b>N</b>	Acido Acetilsalicilico	2
	Citalopram	1
	Duloxetina	1
	Etizolam	1
	Paracetamolo	9
	Paracetamolo e codeina	1
	Propifenazone	1
	Rivastigmina	2
	Topiramato	1
	Tramadolo	3
	Zolpidem	1
<b>Totale</b>	<b>23</b>	
<b>R</b>	Salbutamolo	1
	<b>Totale</b>	<b>1</b>

**Tabella 3** ADR e reazioni coinvolte.

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Ipoglicemia	1
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Agitazione	1
<b>Esami diagnostici</b>	
Aumento pressione arteriosa	1
<b>Patologie cardiache</b>	
Palpitazioni	1
Tachicardia	1
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Trombocitopenia	1
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Artralgia	1
Mialgia	1
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Alterazione stato di coscienza	1
Capogiro	3
Discinesia	1
Parestesia	2
Sincope	1
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Aumento sudorazione (iperidrosi)	1
Edema (angioedema)	2
Edema della bocca	7
Eritema	12
Eruzione cutanea	2
Esantema	15
Esantema maculo-papuloso	5
Gonfiore del viso	4
Orticaria	8
Pomfi	3
Prurito	28
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Metrorragia	1
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Edema delle palpebre	3
Edema periorbitale	1
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Vertigine	1
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Afta (stomatite aftosa)	1
Diarrea	1
Difficoltà alla deglutizione	1
Epigastralgia (dolore addominale superiore)	1
Feci acquose (diarrea)	1
Feci sanguinolente (ematochezia)	1
Gengive sanguinanti (gengivorragia)	1
Nausea	6
Rigonfiamento della lingua aspecifico (lingua tumefatta)	1
Vomito	4
Xerostomia (bocca secca)	2
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Cianosi	1
Difficoltà nella respirazione (dispnea)	2
Dispnea	2
Ostruzione respiratoria (patologia ostruttiva vie aeree)	1
Respiro irregolare	1
Senso di gola stretta (sensazione di soffocamento)	2
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Astenia	1
Brividi	1
Edema periferico	2
Gonfiore esteso dell'arto vaccinato	1
Malessere	1
Rossore sede di iniezione	1
<b>Patologie vascolari</b>	
Iperemia	1
Ipotensione	1
Vampate di calore	1
<b>TOTALE</b>	<b>148</b>

I principali farmaci che hanno causato reazioni avverse sono raggruppati in **tabella 2**. Gli antimicrobici generali per uso sistemico rappresentano il 42,35% dei principi attivi coinvolti (amoxicillina e claritromicina i più frequenti), i farmaci del sistema nervoso centrale il 27,1% (il paracetamolo costituisce il 43,5% delle reazioni di questa classe), i farmaci del sistema muscolo-scheletrico rappresentano il 20% (ketoprofene e diclofenac i più frequenti). Le reazioni maggiormente coinvolte sono le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, che rappresentano più della metà delle reazioni interessate (58,78%) (**Tabella 3**).

## Ospedalizzazioni

L'analisi delle ospedalizzazioni è stata effettuata per tutte le tipologie di accesso al PS per farmaco.

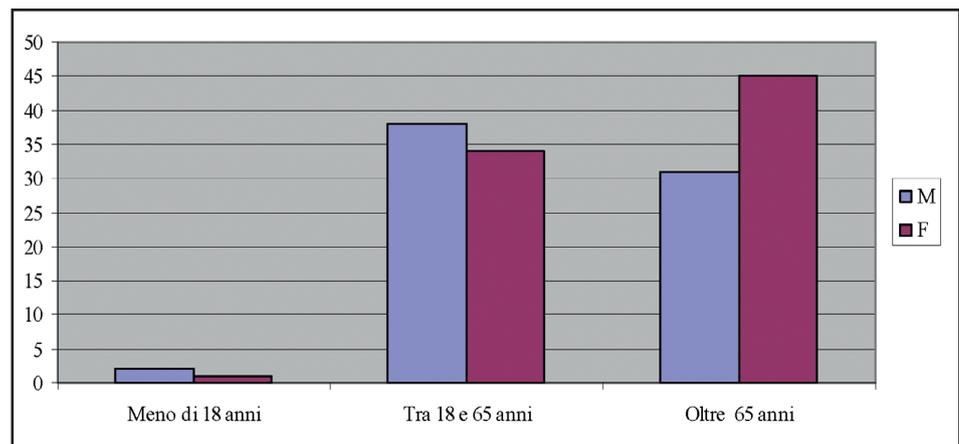
Il 35,7% degli accessi farmaco-indotti ha portato all'ospedalizzazione del paziente interessato (degenza in ospedale superiore alle 6 ore). Le reazioni classificate come eccesso di effetto farmacologico, assunzione incongrua e mancata compliance sono maggiormente coinvolte nell'ospedalizzazione del paziente (**Tabella 4**).

È stata fatta un'analisi per sesso ed età dei soggetti ospedalizzati (**Figura 6**) da cui è emerso che le donne rappresentano il 53% delle ospedalizzazioni totali ma si sono

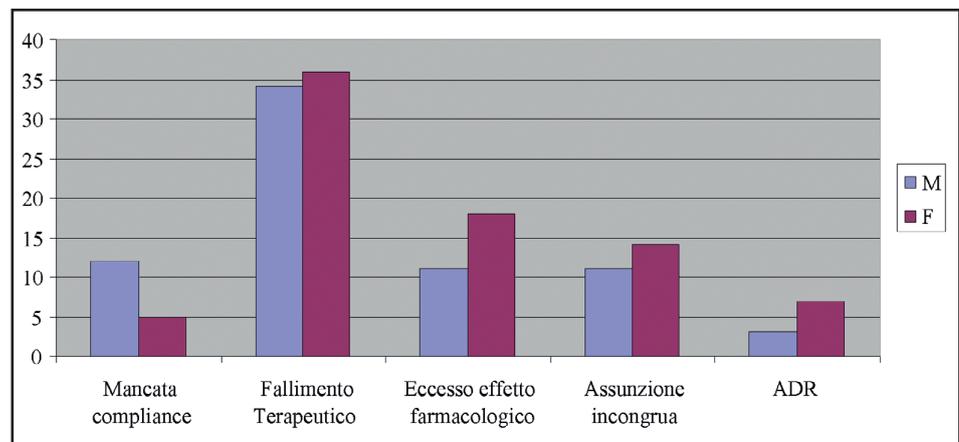
**Tabella 4** Ospedalizzazioni e tipologie di accessi.

Cause	Numero di pazienti	Pazienti ospedalizzati (percentuale del numero di pazienti)
ADR	58	10 (17,24%)
Mancata compliance	40	17 (42,5%)
Eccesso di effetto farmacologico	55	29 (52,7%)
Assunzione incongrua	49	25 (51%)
Fallimento terapeutico	221	70 (32%)
<b>Totale</b>	<b>423</b>	<b>151 (36%)</b>

**Figura 6**  
Ospedalizzazioni - distribuzione per sesso ed età.



**Figura 7**  
Ospedalizzazioni: tipologie di accesso al PS - distribuzione per sesso.

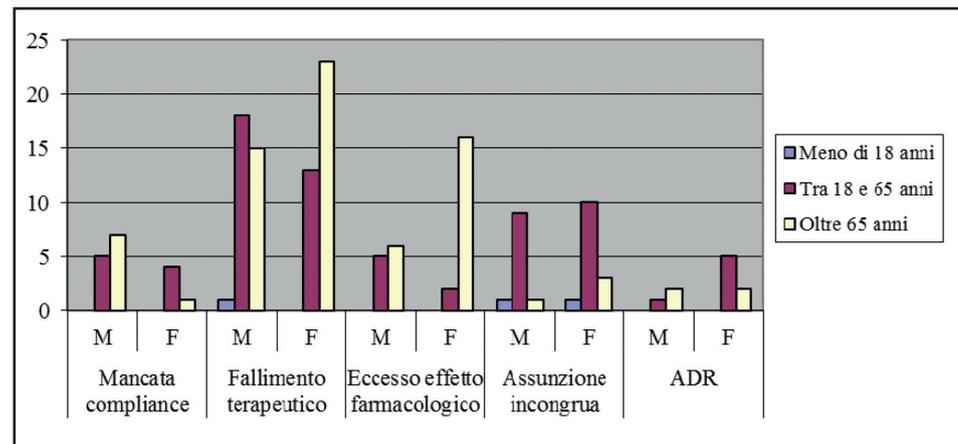


osservate differenze di genere consistenti solo nelle reazioni per eccesso di effetto farmacologico (donne 62%), assunzione incongrua (donne 56%) e mancata compliance (donne 29%) (Figura 7).

I soggetti over 65 ospedalizzati rappresentano il 50,33% delle ospedalizzazioni totali e sono principalmente donne (Figura 8).

Si è rilevato che nel fallimento terapeutico l'ipertensione, la crisi epilettica e l'iperglicemia rappresentano le reazioni più frequenti e spesso causano un prolungamento della degenza. L'ipertensione risulta essere la più frequente delle reazioni, che si verifica principalmente quando vengono utilizzati 3 o più antipertensivi in associazione. Il principio attivo maggiormente coinvolto nelle reazioni iperglicemiche è l'insulina. Le crisi epilettiche non sembrano dipendere in modo significativo dal principio attivo utilizzato (Tabelle 5 e 6). Le ospedalizzazioni da mancata compliance sono dovute principalmente a farmaci che agiscono sul sistema nervoso e agli antipertensivi (Tabelle 7

**Figura 8**  
Ospedalizzazioni:  
tipologie di accesso al PS -  
distribuzione per sesso ed età.



**Tabella 5** Reazioni - Ospedalizzazioni da fallimento terapeutico.

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Iperglicemia	10
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Attacco di panico	1
<b>Patologie cardiache</b>	
Aritmia	4
Scompenso cardiaco (insufficienza cardiaca)	1
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo)</b>	
Contratture muscolari	1
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Cefalea	1
Crisi epilettica (epilessie)	10
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Esantema	1
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Diarrea	1
Vomito	1
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Disuria	1
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Dispnea	1
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Dolore	2
Febbre	1
Infiammazione	1
<b>Patologie vascolari</b>	
Ipertensione	34
<b>TOTALE</b>	<b>71</b>

e **8**). L'ipoglicemia risulta essere la reazione più comune nelle ospedalizzazioni da eccesso di effetto farmacologico e l'insulina è il principio attivo maggiormente coinvolto. È interessante notare che il warfarin è coinvolto nel 21% delle reazioni da eccesso di effetto farmacologico (**Tabella 9 e 10**). Nelle ospedalizzazioni da assunzione incongrua le patologie del sistema nervoso sono le reazioni più comuni e i farmaci maggiormente

**Tabella 6** Principi attivi - Ospedalizzazioni da fallimento terapeutico.

<b>A</b>	Insulina + ipoglicemizzanti orali (metformina + sulfanilurea non specificata)	2
	Insulina aspart + insulina glargine	1
	Insulina non specificata	2
	Insulina umana	1
	Ipeglicemizzanti orali non specificati	1
	Metformina + sulfanilurea non specificata	2
	Metoclopramide + Tietilperazina	1
	<b>Totale</b>	<b>10</b>
<b>C</b>	Antipertensivi in associazione (+ 3 principi attivi)	14
	Atenololo + clortalidone	1
	Bisoprololo	1
	Bisoprololo + valsartan + diuretici non specificati	1
	Carvedilolo + amlodipine	1
	Enalapril	1
	Enalapril + metoprololo	1
	Irbesartan	1
	Irbesartan e idroclorotiazide	2
	Irbesartan e idroclorotiazide + atenololo	1
	Losartan	2
	Metoprololo	1
	Metoprololo + enalapril	1
	Nebivololo	1
	Olmesartan medoxomil + idroclorotiazide	1
	Perindopril	1
	Propafenone	2
	Ramipril	1
	Sotalolo	2
	Diuretico non specificato	1
Valsartan	1	
<b>Totale</b>	<b>38</b>	
<b>J</b>	Ciprofloxacina	1
	Levofloxacina	1
	Rifaximina	1
	<b>Totale</b>	<b>3</b>
<b>M</b>	Celecoxib	1
	Diclofenac + tiocolchicoside	2
	Pridinolo	1
<b>Totale</b>	<b>4</b>	
<b>N</b>	Acido valproico	1
	Acido valproico + lamotrigina	1
	Antiepilettici non specificati in associazione	3
	Carbamazepina	2
	Clonazepam + oxcarbazepina	1
	Diazepam	1
	Levetiracetam	2
	Ossicodone + paracetamolo	1
	Paracetamolo	1
<b>Totale</b>	<b>13</b>	
<b>R</b>	Salbutamolo	1
	<b>Totale</b>	<b>1</b>
<b>A+C</b>	Insulina lispro + lercanidipina + carvedilolo	1
	<b>Totale</b>	<b>1</b>
<b>TOTALE</b>	<b>70</b>	

imputati sono i farmaci attivi sul sistema nervoso centrale che rappresentano l'84% dei farmaci coinvolti (il 78% è costituito da benzodiazepine) (**Tabella 11 e 12**).

L'ospedalizzazione riguarda il 17,24% delle ADR segnalate nell'A.O. L. Sacco e interessa principalmente le donne (**Tabella 13**). Le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo rappresentano il 71,42% delle ADR che hanno portato al prolungamento della degenza con un maggiore coinvolgimento dei farmaci antimicrobici (**Tabella 14**).

## Discussione

Il presente studio ha identificato diverse problematiche relative alla sottosegnalazione **Tabella 7** Reazioni - Ospedalizzazioni da mancata compliance.

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Iperglicemia	1
<b>Patologie cardiache</b>	
Tachicardia	1
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Alterazione stato di coscienza	2
Crisi epilettica	4
Emicrania	1
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Dolore	1
Malessere	1
<b>Patologie vascolari</b>	
Ipertensione	8
<b>TOTALE</b>	<b>19</b>

**Tabella 8** Principi attivi - Ospedalizzazioni da mancata compliance.

<b>A</b>	Insulina glargine + insulina glulisina	1
	<b>Totale</b>	<b>1</b>
<b>B</b>	Anticoagulante non specificato	1
	<b>Totale</b>	<b>1</b>
<b>C</b>	Amlodipina	2
	Antipertensivi in associazione (+ 3 principi attivi)	1
	Antipertensivi non specificati	1
	Nifedipina	1
	Ramipril + idroclorotiazide	1
	Telmisartan	1
	<b>Totale</b>	<b>7</b>
<b>H+M</b>	Betametasona + tiocolchicoside	1
	<b>Totale</b>	<b>1</b>
<b>N</b>	Acido valproico	3
	Carbamazepina	2
	Clonazepam + fenobarbital	1
	Sumatriptan	1
	<b>Totale</b>	<b>7</b>
<b>TOTALE</b>	<b>17</b>	

**Tabella 9** Reazioni - Ospedalizzazioni da eccesso di effetto farmacologico.

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Ipglicemia	14
<b>Esami diagnostici</b>	
Aumento INR (aumento del rapporto internazionale normalizzato)	3
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Melena	1
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Epistassi	1
<b>Patologie vascolari</b>	
Ipotensione	8
Sanguinamento	2
<b>TOTALE</b>	<b>29</b>

nel sistema di segnalazione spontanea di ADR del PS dell'A.O. L. Sacco.

Il tasso di segnalazione del 2,25 per mille per le ADR registrate al PS dell'Ospedale Sacco è inferiore a quello pubblicato da Budnitz (2,7 per mille) [8]. Il dato anomalo si registra per le ADR relative agli anziani (popolazione over 65), che è solo del 17,24%. La sottosegnalazione relativa agli anziani potrebbe essere causata da una maggiore difficoltà nel raccogliere l'anamnesi nel PS e nella maggiore difficoltà nell'individuare le ADR (polifarmacia e interazioni tra farmaci, patologie concomitanti). Gli anziani, inoltre subiscono cambiamenti fisiologici imputabili all'invecchiamento, tra i quali una minore peristalsi gastrointestinale, una ridotta capacità di metabolizzare le sostanze esogene, fino ad una diversa sensibilità recettoriale in risposta allo stimolo farmacologico che rendono più complessa la diagnosi differenziale [9, 10].

Un'ulteriore conferma della sottosegnalazione delle ADR degli anziani viene dall'analisi degli accessi dovuti ai farmaci: la popolazione anziana, infatti, contribuisce per

**Tabella 10** Principi attivi - Ospedalizzazioni da eccesso di effetto farmacologico.

	Glimepiride	1
	Insulina aspart + Insulina lispro	2
	Insulina aspart + Metformina	2
	Insulina glargine	1
<b>A</b>	Insulina glargine + Insulina glulisina	2
	Insulina umana	4
	Metformina	1
	Metformina + Sulfanilurea non specificata	3
	<b>Totale</b>	<b>16</b>
	Ticlopidina	1
<b>B</b>	Warfarin	6
	<b>Totale</b>	<b>7</b>
	Antipertensivi in associazione (+ 3 principi attivi)	1
	Carvedilolo + diuretico non specificato	1
<b>C</b>	Diltiazem + furosemide	1
	Irbesartan + furosemide	1
	Ramipril	2
	<b>Totale</b>	<b>6</b>
<b>TOTALE</b>		<b>29</b>

**Tabella 11** Reazioni - Ospedalizzazioni da assunzione incongrua.

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		
	Ipglicemia	1
<b>Disturbi psichiatrici</b>		
	Sopore	2
<b>Patologie cardiache</b>		
	Tachicardia	1
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
	Alterazione stato di coscienza (disturbo cognitivo)	2
	Cefalea	3
	Rallentamento neurologico (disturbo neurologico)	1
	Sedazione	5
	Sincope	1
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
	Secchezza delle fauci (bocca secca)	1
	Epigastralgia (dolore addominale superiore)	2
	Nausea	1
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
	Febbre	1
	Oppressione toracica (fastidio al torace)	1
	Assunzione incongrua senza conseguenze significative (postumi da assunzione di pillole)	7
<b>Patologie vascolari</b>		
	Ipotensione	1
<b>TOTALE</b>		<b>30</b>

**Tabella 12** Principi attivi - Ospedalizzazioni da assunzione incongrua.

<b>A</b>	Insulina non specificata	1
	<b>Totale</b>	<b>1</b>
<b>C</b>	Atenololo	1
	Verapamil	1
	<b>Totale</b>	<b>2</b>
<b>G</b>	Metilergometrina	1
	<b>Totale</b>	<b>1</b>
<b>N</b>	Acido Valproico	1
	Acido Valproico + Paracetamolo	1
	Alprazolam	2
	Alprazolam + Delorazepam	1
	Antidepressivi - Ansiolitici (non specificati)	2
	Bromazepam	1
	Clonazepam + Quetiapina	1
	Delorazepam	2
	Diazepam	1
	Flurazepam	1
	Lorazepam	2
	Lorazepam + Lormetazepam	1
	Paroxetina	1
	Quetiapina	1
	<b>Totale</b>	<b>18</b>
<b>A + M + N</b>	Domperidone + Acido niflumico+ Zolpidem	1
	<b>Totale</b>	<b>1</b>
<b>M + N</b>	Tizanidina + Flurazepam	1
	<b>Totale</b>	<b>1</b>
<b>N +R</b>	Acido acetilsalicilico + Difenidramina	1
	<b>Totale</b>	<b>1</b>
<b>TOTALE</b>		<b>25</b>

**Tabella 13** Reazioni - Ospedalizzazioni da ADR.

<b>Disturbi psichiatrici</b>		
	Agitazione	1
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
	Discinesia	1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
	Edema	4
	Eritema	2
	Esantema	5
	Prurito	4
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
	Nausea	1
	Vomito	1
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		
	Dispnea	1
	Ostruzione respiratoria	1
<b>TOTALE</b>		<b>21</b>

il 49,59% (22,1% eccesso di effetto farmacologico, 62,4% fallimento terapeutico, 4,4% assunzione incongrua, 11% mancata compliance) a dispetto del basso tasso di segnalazione.

Molte reazioni classificate come eccesso di effetto farmacologico (ad esempio, ipoglicemia da ipoglicemizzanti) o come fallimento terapeutico (crisi epilettiche e ipertensione) potrebbero essere, se descritte in modo più accurato (periodo di esposizione al farmaco, dosaggio, farmaci concomitanti, data di insorgenza della reazione, presenza di fattori predisponenti) delle ADR. I dati disponibili, infatti, non consentono la valutazione della relazione causale tra farmaco ed evento avverso per le reazioni selezionate. Una riduzione dei valori glicemici al di sotto della soglia di normalità (circa 70 mg/dL),

**Tabella 14** Principi attivi - Ospedalizzazioni da ADR.

<b>A</b>	Orlistat	1
	<b>Totale</b>	<b>1</b>
	Amoxicillina	2
	Amoxicillina + acido clavulanico	1
	Claritromicina	2
	<b>Totale</b>	<b>8</b>
<b>J</b>	Efavirenz	1
	Emtricitabina	1
	Tenofovir disoproxil	1
	<b>Totale</b>	<b>3</b>
<b>M</b>	Nimesulide	1
	<b>Totale</b>	<b>1</b>
<b>N</b>	Lamotrigina	1
	Rivastigmina	1
	Zolpidem	1
	<b>Totale</b>	<b>3</b>
<b>TOTALE</b>		<b>13</b>

ad esempio, rappresenta l'evento avverso più importante in corso di terapia farmacologica del diabete mellito. L'ipoglicemia rappresenta una delle maggiori complicazioni della terapia insulinica e più del 25-30% dei pazienti diabetici trattati con insulina manifesta uno o due episodi ipoglicemici ogni anno [11]. La reazione si verifica più frequentemente con alte dosi di insulina, alimentazione insufficiente o scarsa assunzione di carboidrati con la dieta ed eccessiva attività fisica. Inoltre, nella valutazione della reazione ipoglicemica, in un paziente diabetico trattato con insulina, bisogna considerare diversi fattori come la presenza di patologie concomitanti (danno renale o epatico), assunzione di alcool, assunzione concomitante di farmaci che favoriscono la reazione ipoglicemica e la corretta somministrazione del farmaco [12]. La segnalazione delle reazioni ipoglicemiche da insulina potrebbe portare ad una migliore gestione della terapia e ad un approccio che non consideri la reazione come conseguenza inevitabile del trattamento farmacologico.

Le reazioni classificate come fallimenti terapeutici riguardano farmaci antipertensivi, farmaci del sistema nervoso, farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo; questo può essere spiegato dalla complessità delle patologie interessate e dalla possibile inappropriata prescrizione.

Nelle reazioni classificate come fallimento terapeutico ritroviamo reazioni che potrebbero essere considerate delle ADR di tipo F (*failure*), come ad esempio le convulsioni in soggetti in trattamento con antiepilettici. Oltre il 30% dei pazienti con epilessia in terapia farmacologica ha un controllo inadeguato delle crisi, non si conosce né la causa di questo fenomeno né se è possibile prevederlo ma si ipotizza che alcuni pazienti con epilessia refrattaria possono essere identificati all'inizio della malattia per poi essere trattati, in modo più efficace, attraverso l'associazione della terapia farmacologica al trattamento chirurgico [13].

Non sono presenti reazioni avverse relative agli anticoagulanti, farmaci spesso responsabili di disturbi della coagulazione negli anziani, queste reazioni però si ritrovano nelle reazioni da eccesso di effetto farmacologico, dato che si evidenzia nelle ospedalizzazioni dovute a questo tipo di reazioni.

I dati relativi alle ospedalizzazioni forniscono informazioni circa i principi attivi e le reazioni dei pazienti in condizioni di maggiore gravità. Le donne risultano i soggetti maggiormente coinvolti (eccetto per le reazioni da mancata compliance).

Anche nelle ospedalizzazioni tra le reazioni più gravi ritroviamo: per il fallimento terapeutico l'ipertensione, la crisi epilettica e l'iperglicemia che interessa principalmente i pazienti trattati con insulina; per la mancata compliance, dove gli uomini risultano i soggetti maggiormente coinvolti, ritroviamo farmaci attivi sul sistema nervoso e antipertensivi; l'eccesso di effetto farmacologico vede ancora come protagonista l'insulina associata a ipoglicemia e le reazioni legate al warfarin; l'assunzione incongrua coinvolge principalmente i farmaci del sistema nervoso centrale, soprattutto le benzodiazepine.

Il warfarin è l'anticoagulante più frequentemente utilizzato nelle reazioni da eccesso di effetto farmacologico. La sicurezza e l'efficacia dell'uso del warfarin richiedono una gestione di alta qualità per mantenere i pazienti all'interno di un corretto range terapeutico. Un monitoraggio accurato richiede, infatti il test INR (*International Normalized Ratio*), adeguamenti precisi del dosaggio, comunicazione attiva con i pazienti, un piano di trattamento adeguato ed una formazione continua del paziente. I risultati di uno studio americano sulla gestione in PS dei pazienti in terapia con warfarin [14] suggerisce che le linee guida relative al trattamento di questi pazienti dovrebbero comprendere appunto controllo dell'INR e interventi e modalità di follow-up che potrebbero aiutare il personale del PS a massimizzare la sicurezza del numero significativo di pazienti che assumono warfarin. Un altro modo per facilitare il lavoro del personale del PS include la possibilità di avere a disposizione una tabella o un software che elenca i farmaci più comuni che possono influenzare la risposta anticoagulante del warfarin o aumentare il rischio di sanguinamento. Inoltre, l'utilizzo di cartelle cliniche elettroniche che permettano di "segnalare" i pazienti in trattamento con warfarin potrebbe aiutare il personale sanitario del PS a focalizzare l'attenzione su pazienti che necessitano di una maggiore cura e di una documentazione più dettagliata. Un'altra opzione è la presenza di un farmacista/medico/farmacologo clinico all'interno del PS che possa intervenire sia nella gestione delle interazioni tra farmaci, sia aiutando ad identificare i pazienti che necessitano di un test INR e se necessario di interventi successivi.

L'ipertensione presente sia nelle reazioni da fallimento terapeutico che in quelle da mancata compliance dovrebbe essere analizzata nel dettaglio. L'ipertensione refrattaria o resistente al trattamento è quella condizione clinica in cui la terapia farmacologica basata sull'impiego di almeno 3 farmaci antiipertensivi a dosaggio adeguato (appartenenti a diverse classi), non è in grado di ridurre sufficientemente i valori pressori [15]. La resistenza al trattamento farmacologico potrebbe essere causata da mancata aderenza alla terapia, prescrizione inadeguata, dieta ricca di sodio e presenza di fattori fisiologici che ostacolano l'azione del farmaco (come ad es. una insufficienza renale cronica). L'analisi stratificata per tipologia di resistenza alla terapia antipertensiva potrebbe servire a pianificare trattamenti specifici (per le diverse classi) in grado di aumentare l'efficacia del trattamento antipertensivo.

Le ospedalizzazioni da ADR, che interessano principalmente le donne, evidenziano il ruolo rilevante delle reazioni di tipo B (*bizzarre*) da antimicrobici nel prolungamento della degenza per le reazioni segnalate. Dati di letteratura confermano che gli agenti antimicrobici sono associati ad un'incidenza di ADR maggiore nelle donne che negli uomini [16]. Il genere femminile sviluppa ADR più frequentemente rispetto al genere maschile. Da un lato, differenze nella farmacocinetica e farmacodinamica del farmaco sono state ipotizzate essere fattori responsabili [17, 18]. D'altra parte, le differenze di genere nelle reazioni anafilattiche e nelle aritmie cardiache farmaco-indotte, incluse le torsioni di punta, indicano che altri fattori - non solo differenze nella farmacocinetica e nella composizione corporea - possono essere determinanti per l'insorgenza di ADR [19]. Alcuni autori, tuttavia, attribuiscono la più alta incidenza delle ADR nelle donne ai maggiori tassi di prescrizione di alcune classi di farmaci (ad esempio antidepressivi) [20, 21].

L'analisi degli accessi al PS dell'A.O. L. Sacco ha permesso di identificare la sottosegnalazione delle ADR negli anziani e la prevalenza delle donne nelle ADR. Le reazioni da antimicrobici sono quelle maggiormente segnalate. Le reazioni di tipo F, le reazioni da warfarin e le reazioni dovute a farmaci ipoglicemizzanti, probabilmente presenti, non sono state segnalate nell'A.O. L. Sacco nel periodo considerato. Molti accessi dovuti al farmaco non sono stati inclusi nello studio per la mancanza di informazioni circa il dosaggio del farmaco, la durata del trattamento, il principio attivo coinvolto; la mancanza di tali informazioni rende infatti impossibile imputare al farmaco la reazione. L'incidenza degli accessi al PS dovuti ai farmaci potrebbe essere quindi superiore a quella valutata nello studio.

Una maggiore interazione tra medici e unità di farmacovigilanza ed il feedback delle attività di farmacovigilanza in ospedale rappresentano strumenti che potrebbero minimizzare le problematiche evidenziate. La sensibilizzazione del personale sanitario, infatti, attraverso attività più efficaci perché mirate a risolvere problemi specifici, per-

metterà di aumentare il numero e migliorare la qualità delle segnalazioni fornendo gli strumenti necessari a garantire una migliore gestione del farmaco.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Härmark L, van Grootheest AC, Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64: 743-52.
- [2] Hazell L, Shaki SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006; 29:385-6.
- [3] Elena Lopez-Gonzalez, Herdeiro MT et al. Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. A Systematic Review, *Drug Safety.* 2009; 32 (1): 19-31.
- [4] Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 1993; 27: 832-40.
- [5] Lazarou J, Pomeranz BH et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279: 1200-5.
- [6] World Health Organization Technical Report Series No 425. International drug monitoring: the role of the hospital. World Health Organisation, Geneva, Switzerland. 1969.
- [7] Naranjo CA, Busto U, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30: 239-45.
- [8] Budnitz DS, Pollock DA et al.. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA.* 2006; 296: 1858-66.
- [9] Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 57: 6-14.
- [10] Caputi A, De Ponti F. Adverse Drug Reactions, Raffaello Cortina Editor. 2009.
- [11] Leese GP, Wang J, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1176-80.
- [12] Ben Salem C, Fathallah N, et al. Drug-Induced Hypoglycaemia-An Update. *Drug Saf.* 2011; 34: 21-45.
- [13] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000; 342: 314-9.
- [14] Meeker E, Dennehy CE, et al. Emergency department management of patients on warfarin therapy. *Ann Emerg Med.* 2011; 58: 192-9.
- [15] Viera AJ, Hinderliter AL. Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension. *Am Fam Physician.* 2009; 79: 863-9.
- [16] Zopf Y, Rabe C, et al. Gender-based differences in drug prescription: relation to adverse drug reactions. *Pharmacology.* 2009; 84: 333-9.
- [17] Beierle I, Meibohm B, et al. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999; 37: 529-47.
- [18] Gleiter CH, Gundert-Remy U. Gender differences in pharmacokinetics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1996; 21: 123-8.
- [19] Nicolson TJ, Mellor HR, et al. Gender differences in drug toxicity. *Trends Pharmacol Sci.* 2010; 31: 108-14.
- [20] Hohmann AA. Gender bias in psychotropic drug prescribing in primary care. *Med Care* 1989; 27: 478-90.
- [21] Tran C, Knowles SR, et.al. Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol.* 1998 Nov; 38(11): 1003-9.