



***FARMACOVIGILANZA:
il ruolo attivo del farmacista
di comunità. Giornata I***

ASL VC – Vercelli/Borgosesia

Aprile – Maggio 2015

Roberto CORGNATI

Programma

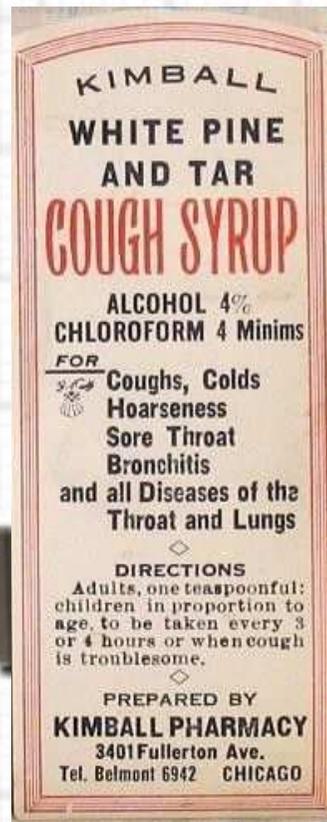
- **Importanza sociale ed economica delle ADR.**
- **Le ADR: definizioni e classificazione.**
- **Fattori di rischio per ADR.**
- **Farmacovigilanza e ricerca del segnale.**
- **Rete Nazionale di Farmacovigilanza e scheda di segnalazione.**
- **ADR da interazioni tra farmaci.**
- ***Progetto di formazione sul campo: il farmacista e il paziente.***



Alcuni esempi storici di danno da farmaci



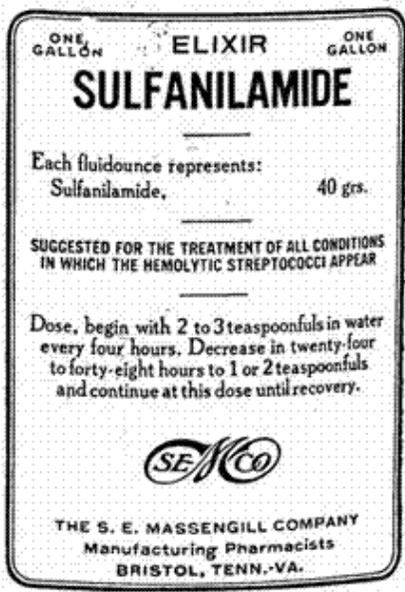
Cloroformio



- Sintetizzato nel 1831 fu utilizzato per la prima volta come narcotico da J. Young Simpson nel 1847.
- Decesso di una ragazza di 15 anni nel 1848.
- Dimostrazione di possibile causa di fibrillazione ventricolare negli animali da esperimento nel 1911.
- Utilizzato nell'80-95% di tutte le narcosi in Germania e Inghilterra tra il 1865 e il 1920.
- Prevalenza casi fatali da cloroformio 1/3.000-1/6.000 vs. etere 1/14.000-1/28.000 [Killian, 1934].
- Introduzione di protossido d'azoto e scoperta esobarbital nel 1932.
- Cessazione impiego cloroformio nel 1976.

Sulfanilamide

- USA 1937 – Avvelenamento di massa (epato e nefrotossicità).
- 107 persone di cui 76 neonati minori di 2 mesi.
- Nuova formulazione liquida di sulfanilamide che utilizzava come diluente un solvente organico, il glicole dietilenico.
- L'eccipiente non era mai stato saggiato sugli animali o sull'uomo.
- Autorità regolatorie non richiedevano prove di tossicità per le sostanze medicinali.
- Glicole dietilenico, altamente tossico, è impiegato come antigelo nei motori automobilistici.



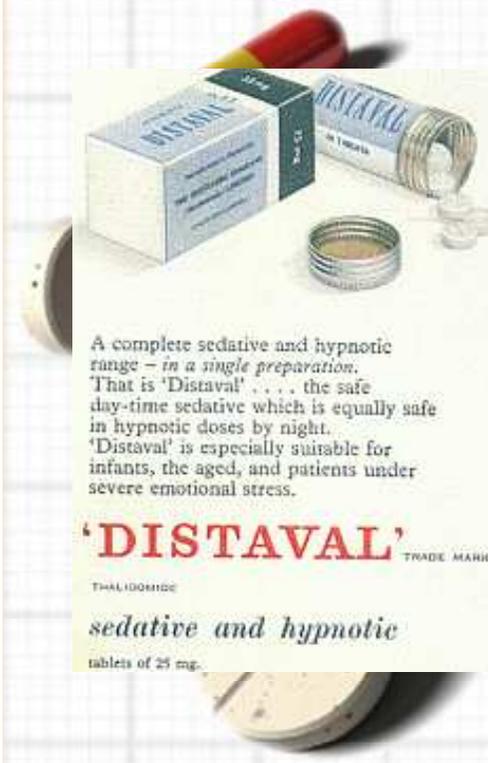
Aspirina

- Ipotesi di melena indotta da aspirina [Douthwaite, 1938].
- 13 pazienti su 16 sottoposti a gastroscopia hanno sviluppato da lieve iperemia a intensa congestione con emorragia della sottomucosa gastrica.
- Severa emorragia da assunzione di aspirina a stomaco vuoto [1939].
- 1.000 gastroscopie, nessuna osservazione di lesione della mucosa gastrica [Paul, 1943].
- Aspirina causa di ematemesi nel 33% dei casi in cui era esclusa ulcera peptica, K gastrico e cirrosi epatica; 15-20% dei casi di ematemesi.
- Da evitare nei pazienti con ulcera peptica causa gastrolesività [Muir, 1955].



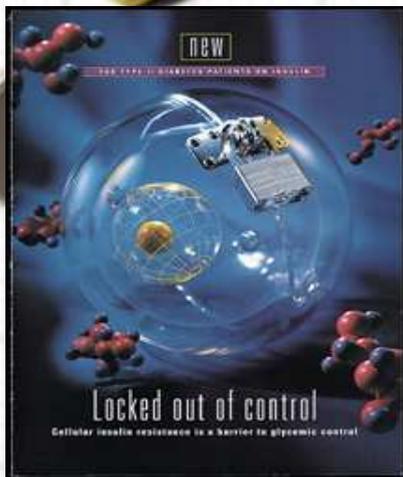
Talidomide

- Richiesta brevetto a OMS nel 1954 da parte di Grünenthal.
- Sperimentazione per 2 anni su 300 pazienti, nessun evento avverso.
- In commercio in Germania dal 1957 [Contergan®].
- Sospetto di anomalie fetali [Lenz, 1961 – McBride, 1961].
- 1500 casi di focomelia tra il 1957 e il 1961.
- Ritiro dal mercato a dicembre 1961.
- RR di focomelia 2.000:1 (20% esposti vs. 0,01% non esposti) [Mellin, 1962].
- Finestra teratogena 34°-50° giorno dal concepimento – incompleto sviluppo gambe e/o braccia.
- Stima di 10.000-20.000 bambini focomelici.



Troglitazone

- Approvazione FDA nel 1997.
- Primo ipoglicemizzante orale della classe dei glitazoni.
- 1,6 M persone/anno sottoposte a terapia durante il periodo di commercializzazione
- 158 articoli pubblicati in letteratura che associavano troglitazone ad epatotossicità.
- Rischio già conosciuto al momento della AIC; warning su accurato monitoraggio della funzionalità epatica.
- Commercializzazione di pioglitazone [1999] e rosiglitazone [2000].
- Ritiro dal mercato il 22 marzo 2000.
- Successivi problemi per rosiglitazone [ritirato] e pioglitazone.



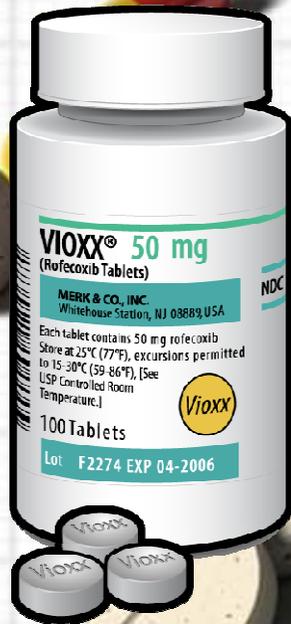
Cerivastatina

- Inibitore della HMG-CoA reduttasi introdotto in commercio nel 1998 (5 statine già sul mercato).
- Elevazione della CPK e rari casi di miopatia e rabdomiolisi.
- Alcuni casi mortali, principalmente dovuti a rabdomiolisi ed insufficienza renale acuta.
- Warning di FDA su controindicazione dell'associazione con gemfibrozil, riduzione dose massima a 0,4 mg [dicembre 1999].
- Dear Doctor Letter di FDA [maggio 2001].
- La co-prescrizione di cerivastatina e gemfibrozil continua.
- Important Drug Warning Bayer 8 agosto 2001.
- Delle 71 segnalazioni italiane relative al 2001, 67 sono successive al 15 agosto.



Rofecoxib

- FANS inibitore selettivo della COX-2.
- Approvazione FDA del 20 maggio 1999.
- Aumento di 4-5 volte incidenza di infarto miocardico vs. naproxene [Bombardier C, 2000].
- Diversi studi osservazionali evidenziano tale rischio [Mukherjee D, 2001].
- Warning FDA [2002].
- Studio APPROVe (Adenomatous Polyp PRevention On Vioxx study): 2.586 soggetti randomizzati rofecoxib 25 mg/die o placebo; incremento RR di eventi cardiovascolari (attacco cardiaco e ictus) a partire da 18 mesi di trattamento.
- Ritiro volontario dal mercato il 30 settembre 2004 [valdecoxib, 2005].



Sicurezza dei farmaci in commercio



$\mu = 9,6$

$\sigma = 10,9$

$M_e = 5,5$



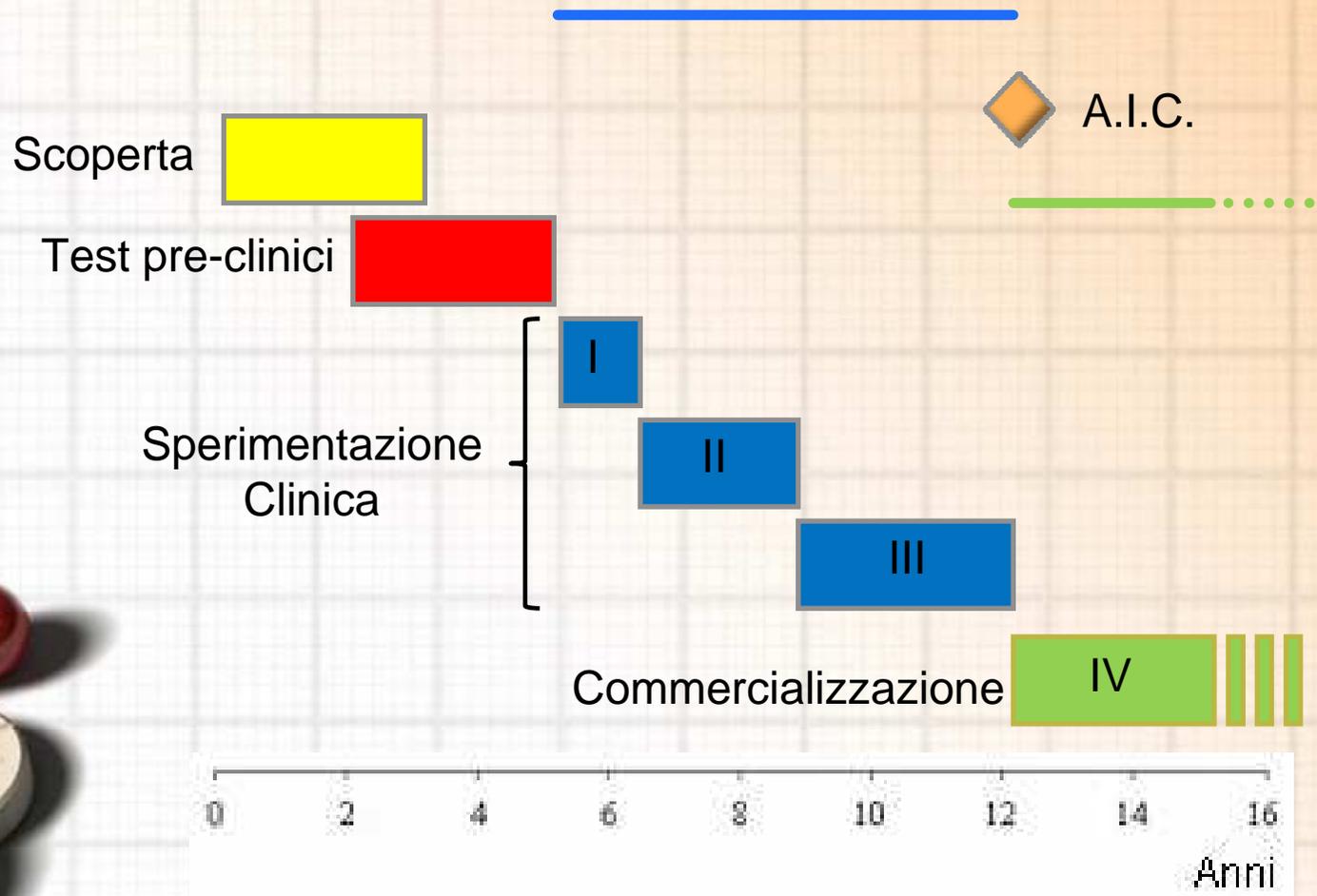
Esempi di farmaci ritirati dal commercio per motivi di sicurezza

Principio attivo	Anno AIC ¹	Anno del ritiro	Motivo del ritiro	Anni sul mercato
Talidomide	1957	1961	Teratogenicità	5
Benoxaprofene	1980	1961	Epatotossicità	2
Suprofen	1980	1986	Nefrotossicità	6
Nomifensina	1976	1986	Anemia emolitica	10
Practololo	1970	1976	Sindrome oculomuocutanea	6
Triazolam	1979	1991	Depressione, amnesia	12
Temafloxacin	1992	1992	Tossicità epatica, anemia emolitica	4 mesi
Flosequinan	1992	1993	Aumento mortalità	1
Fenfluramina	1973	1997	Valvulopatia cardiaca	25
Terfenadina	1985	1997	Aritmie ventricolari, interazioni	12
Mibefradil	1997	1998	Interazioni farmacologiche	1
Grepafloxacin	1997	1999	Prolungamento dell'intervallo QT	2
Astemizolo	1988	1999	Tossicità cardiovascolare	11
Cisapride	1993	2000	Aritmie	7
Fenilpropanolamina	1959	2000	Ictus emorragico	41
Troglitazone	1996	2000	Tossicità epatica	4
Rapacuronio Bromuro	1999	2001	Broncospasmo	2
Cerivastatina	1999	2001	Rabdomiolisi	2
Benzbromarone	1976	2003	Tossicità epatica	27
Rofecoxib	1999	2004	Tossicità cardiovascolare	5
Valdecoxib	2001	2005	Tossicità cardiovascolare, gravi reazioni cutanee	4
Parecoxib	2002	2005	Tossicità cardiovascolare, gravi reazioni cutanee	3
Veralipride	1979	2007	Disturbi extrapiramidali, disturbi psichiatrici	28

¹: Autorizzazione all'immissione in commercio

Tratto da "Reazioni avverse a farmaci - Sospetto e diagnosi" - Caputi, De Ponti, Pagliaro - Raffaello Cortina Editore

Ciclo di vita di un farmaco



Che significato ha l'autorizzazione all'immissione in commercio?

L'ottenimento di una registrazione per un nuovo farmaco significa semplicemente che l'autorità che ha concesso la licenza non ha identificato alcun rischio ritenuto inaccettabile.

Ciò non significa che tale farmaco sia sicuro nella futura pratica clinica.

William Howard Wallace "Bill" Inman



What does safety mean ?

Although medical products are required to be safe, safety does not mean zero risk.

A safe product is one that has reasonable risks, given the magnitude of the benefit expected and the alternatives available.

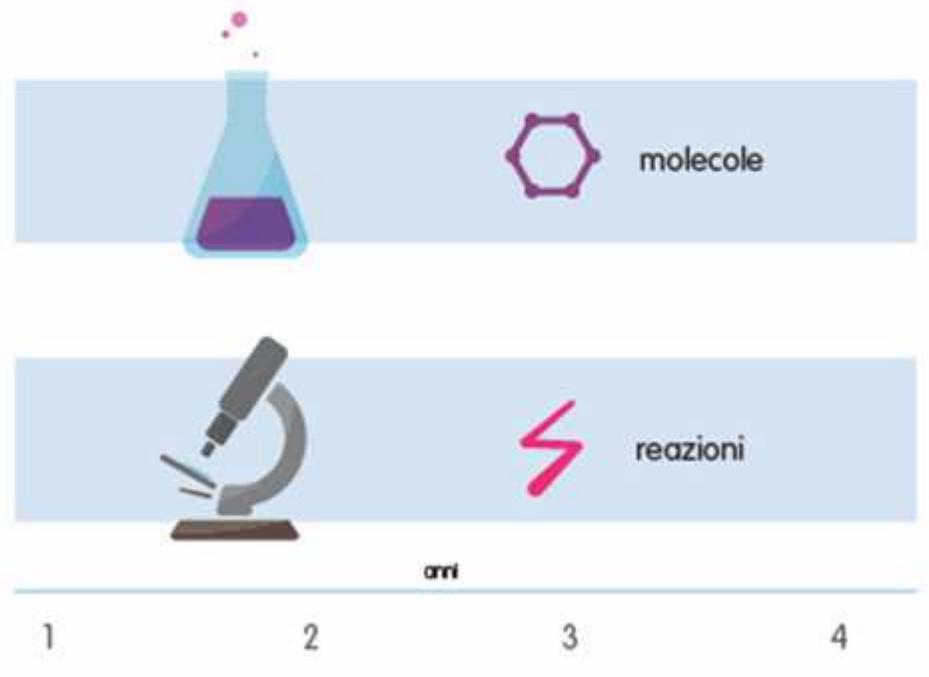
All participants in the medical product development and delivery system have a role to play in maintaining this benefit-risk balance by making sure that products are developed, tested, manufactured, labeled, prescribed, dispensed, and used in a way that maximizes benefit and minimizes risk.

Managing the risks from medical product use – Creating a risk management framework -
U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration - May 1999



La nascita del farmaco

Fase pre-clinica



Si svolgono in laboratorio, le nuove molecole vengono studiate "in vitro", su cellule riprodotte in provetta. Delle circa 10.000 sostanze individuate annualmente da medici e ricercatori solo il 2,5% viene ammesso alla fase successiva.



La nascita del farmaco

Fase clinica

1



- farmacocinetica
farmacodinamica
- posologia
- effetti collaterali

2



- benefici del farmaco
- non tossicità del farmaco

3



- efficacia del farmaco
- Vs comparazioni

anni

5 6 7 8 9 10



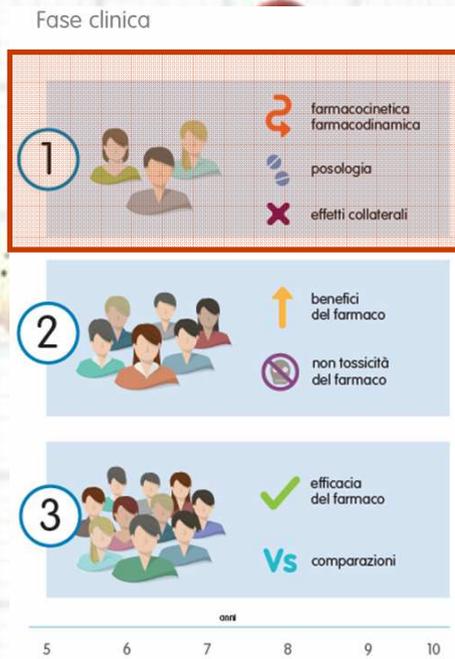
Trial Clinici – Fase I

In questa fase vengono avviati gli studi sui meccanismi di farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) e di farmacodinamica (meccanismo d'azione).

Si valutano i cosiddetti effetti collaterali, ossia le possibili azioni del farmaco a carico di altri organi o funzioni dell'organismo.

Questa fase serve poi a comprendere quale sarà la dose migliore da utilizzare nelle fasi successive.

Gli studi di fase I prevedono il coinvolgimento di **poche decine di pazienti**, di solito volontari sani o, in oncologia, di casi con la malattia in uno stadio molto avanzato.

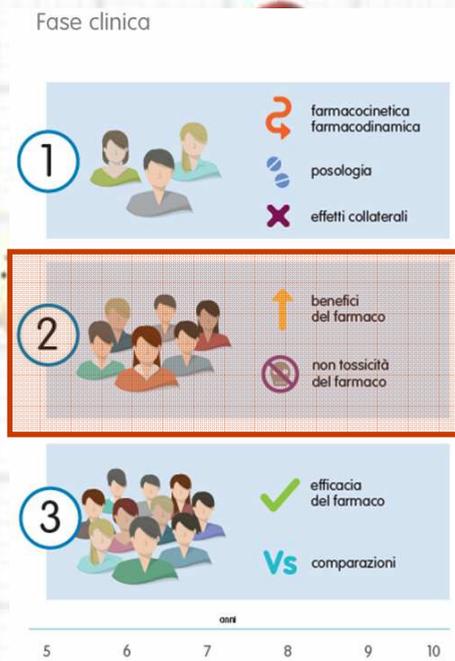


Trial Clinici – Fase II

Nello studio di fase II (definito anche terapeutico-esplorativo) comincia ad essere indagata l'attività del potenziale farmaco, cioè la sua capacità di produrre sull'organismo umano i benefici curativi desiderati, e determinare l'effetto del farmaco in relazione ad alcuni parametri considerati indicatori della salute del paziente (ad esempio, la pressione sanguigna).

Questa seconda fase di studio serve, quindi, a dimostrare la non tossicità e l'attività della nuova molecola sperimentale.

Dura circa un paio d'anni ed i pazienti coinvolti sono **poche centinaia**, strettamente monitorati e accuratamente selezionati, con patologia in cui il farmaco è elettivamente indicato.

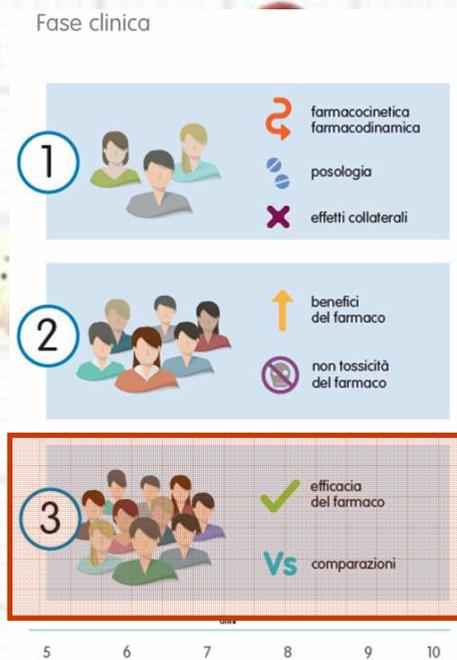


Trial Clinici – Fase III

Nello studio di fase III (o terapeutico-confermatario) viene valutata l'efficacia del farmaco sui sintomi, sulla qualità della vita o sulla sopravvivenza; spesso il nuovo farmaco viene messo a confronto con altri farmaci già in uso, o con nessun trattamento.

Obiettivo è la conferma di efficacia e tollerabilità del farmaco in un numero elevato di pazienti (ricerche allargate in molti centri) e la definizione del profilo terapeutico: posologia, indicazioni, controindicazioni, interazioni con altri farmaci, effetti secondari, precauzioni.

I pazienti coinvolti sono **diverse centinaia, se non addirittura migliaia**, e la durata è di 2-4 anni.



Limiti quantitativi

- L'assenza di comparsa di un evento avverso in una serie di pazienti esposti ad un farmaco in un trial clinico può essere dovuta alla rarità dell'evento stesso e non vuol dire che questo non possa insorgere in seguito.
- La media dei pazienti arruolati nei trial clinici di fase III nell'anno 1994 è stata 2.128 in Europa, 2.732 nei paesi extra-europei e 1.851 in Giappone.
- Il danno epatico rappresenta la prima causa di ritiro dei farmaci dal commercio, data la sua rarità.



Legge di Hanley [regola del tre]

Per avere il 95% di certezza di osservare un evento avverso è necessario trattare un numero di pazienti pari a tre volte la frequenza attesa dell'evento

Reazione avversa con una incidenza attesa di:		Numero di pazienti da osservare per individuare uno, due o tre casi di reazioni avverse		
		1	2	3
<i>molto comune</i>	1 su 10	-	-	-
<i>comune</i>	1 su 100	300	480	650
<i>non comune</i>	1 su 200	600	960	1.300
	1 su 1.000	3.000	4.800	6.500
<i>rara</i>	1 su 2.000	6.000	9.600	13.000
	1 su 10.000	30.000	48.000	65.000
<i>molto rara</i>	1 su 20.000	60.000	960.000	130.000

99% di certezza ⇒ Legge di Poisson [regola del 4,6]

Limiti qualitativi

- La **popolazione esposta** al farmaco (quella che effettivamente ne farà uso dopo l'immissione in commercio) differisce considerevolmente dalla **popolazione studiata** nei trial clinici, fatto inevitabile proprio per la struttura degli studi clinici.
- La popolazione studiata è, infatti, estremamente ristretta a causa dei numerosissimi criteri di inclusione ed esclusione, impliciti ed espliciti.



Indicazione d'uso

- Nei trial clinici si seleziona la malattia per la quale il farmaco viene utilizzato. L'indicazione come criterio d'inclusione negli studi è spesso artificiale, sia qualitativamente (una sola malattia) sia quantitativamente (un solo grado di gravità) e la dose è indicata a priori.
- Nella popolazione esposta si arriva (spesso) ad usare il farmaco per patologie diverse da quelle considerate negli studi di fase III.



Dose e modalità d'uso

- Una volta in commercio il farmaco viene prescritto e utilizzato a dosi variabili e può essere somministrato attraverso vie o modalità diverse da quella prevista.
- Errori potenzialmente in grado di indurre eventi avversi possono essere effettuati nella compilazione della ricetta, nella dispensazione da parte del farmacista, nella distribuzione in ospedale, nell'assunzione da parte del paziente, nella somministrazione da parte di un infermiere, nell'orario di assunzione, ...



Compliance

- La fedeltà con la quale il paziente segue lo schema posologico indicato dal medico varia nella popolazione generale rispetto a quella degli RCT.
- Per esempio, se un paziente dimentica di prendere una dose di farmaco può pensare di rimediare assumendone una dose doppia contemporaneamente.



Sesso ed età

- Sebbene rappresentino più del 50% della popolazione mondiale e consumino più farmaci e per un tempo maggiore, le donne sono state rappresentate in numero insufficiente negli studi clinici, in particolare per motivi connessi alla riproduzione e alla menopausa.
- Tra gli esclusi vi sono anche i neonati, i lattanti, i bambini, spesso gli adolescenti e ancora più spesso anziani e grandi anziani.
- Tali esclusioni rendono potenzialmente eccessiva la dose registrata per questi soggetti.



Farmaci concomitanti

- La presenza di alcune terapie concomitanti costituisce un criterio di esclusione nei trial clinici, sebbene la monoterapia nella popolazione sia un fenomeno piuttosto raro.
- Le interazioni tra farmaci saranno difficilmente identificate prima della commercializzazione e la maggior parte di esse saranno evidenziate grazie alla segnalazione spontanea.
- Mibefradil in meno di 1 anno si dimostrò che interagiva con oltre 20 farmaci.



Comorbilità

- E' assai spesso un criterio d'esclusione per gli studi clinici controllati, sebbene un medico si trovi quotidianamente a gestire pazienti affetti da più patologie.
- L'età avanzata, nella maggioranza dei soggetti >65 anni, è caratterizzata dalla coesistenza nello stesso individuo di multiple patologie legate all'invecchiamento, fenomeno legato per di più ad un aumento età correlato delle patologie croniche.
- La maggioranza delle persone tra 65 e 79 anni presenta 4,9 malattie, mentre nei soggetti con più di 80 anni il numero delle patologie è 5,4.



Cause di esclusione da RCT

Harriette Van Spall e colleghi delle Università di Toronto e Ottawa hanno riesaminato i criteri di eleggibilità di 283 RCT, pubblicati sulle riviste scientifiche a maggior impact factor.

Di tutti i criteri di esclusione, solo il 47,2% è stato classificato come «fortemente giustificato» nel contesto dello specifico studio.

Table 2. Categories of Exclusion Criteria

Exclusion Criteria	No. (%) of Trials*
Inability to give informed consent	242 (85.5)
Age, y	204 (72.1)
<16	170 (60.1)
>65	109 (38.5)
Sex	133 (47.0)
Related to female sex	111 (39.2)
Female sex	19 (6.7)
Pregnancy	90 (31.9)
Lactation	41 (14.5)
Lack of contraception use	25 (8.8)
Menopausal status	11 (3.9)
Related to male sex	22 (7.8)
Medical comorbidities	230 (81.3)
Unspecified medical condition	87 (30.9)
Nephrological	74 (26.1)
Infectious	69 (24.4)
Cardiac	69 (24.4)
Hepatic	63 (22.3)
Hematological	59 (20.8)
Malignancy	46 (16.3)
Neurological	43 (15.2)
Endocrine	43 (15.2)
Psychiatric	42 (14.8)
Substance abuse	37 (13.1)
Cerebrovascular	35 (12.4)
Decreased life expectancy	34 (12.1)
Poorly controlled hypertension	28 (9.9)
Physical disability or functional status	31 (11.0)
Pulmonary	29 (10.2)
HIV or AIDS	25 (8.9)
Rheumatological	22 (7.8)
Cognitive impairment	22 (7.8)
Musculoskeletal	13 (4.6)
Peripheral vascular	12 (4.2)
Dermatological	11 (3.9)
Medication-related	153 (54.1)
Socioeconomic status	39 (13.8)
Communication or language barrier	30 (10.6)
Participation in other trials	20 (7.1)
Ethnicity	6 (2.1)

Abbreviation: HIV, human immunodeficiency virus.
*Denominator is category-specific.

REVIEW



Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials Published in High-Impact General Medical Journals A Systematic Sampling Review

Harriette C. C. Van Spall, MD
Anilavee Towne, MD
Alex Kim, PhD
Robert A. Fowler, MD, MS

RANDOMIZED CONTROLLED trials (RCTs) are generally accepted as the most unbiased measures of efficacy for new interventions, drugs, or devices.¹ Results of well-conducted RCTs provide clinicians and health policy makers with the best evidence for adoption or rejection of new therapies.² The findings of RCTs published in major medical journals effect change in medical practice.³ Much attention is paid to the internal validity of clinical trials.⁴ However, even the most well-designed clinical trials are of limited use to clinicians if the results have poor external validity and are not generalizable to the patient population for whom the intervention may be applied.⁵

The external validity of clinical investigations may be threatened by limited patient access to trial centers, selection bias, lack of patient consent to enrollment, and physician resistance to randomization of patients due to treatment preferences.⁶ However, rigorous inclusion and exclusion criteria may be the greatest challenge to generalizability of results.⁷⁻¹⁰ A recent study demonstrated that among 20 388 Medi-

Context Selective eligibility criteria of randomized controlled trials (RCTs) are vital to trial feasibility and internal validity. However, the exclusion of certain patient populations may lead to impaired generalizability of results.

Objective To determine the nature and extent of exclusion criteria among RCTs published in major medical journals and the contribution of exclusion criteria to the representation of certain patient populations.

Data Sources and Study Selection The MEDLINE database was searched for RCTs published between 1994 and 2006 in certain general medical journals with a high impact factor. Of 4827 articles, 283 were selected using a series technique.

Data Extraction Trial characteristics and the details regarding exclusions were extracted independently. All exclusion criteria were graded independently and in duplicate as either strongly justified, potentially justified, or poorly justified according to previously developed and pilot-tested guidelines.

Data Synthesis Common medical conditions formed the basis for exclusion in 81.3% of trials. Patients were excluded due to age in 72.1% of all trials (60.1% in pediatric populations and 28.5% in older adults). Individuals receiving commonly prescribed medications were excluded in 54.1% of trials. Conditions related to female sex were grounds for exclusion in 29.2% of trials. Of all exclusion criteria, only 47.2% were graded as strongly justified in the context of the specific RCT. Exclusion criteria were not reported in 12.0% of trials. Multivariable analyses revealed independent associations between the total number of exclusion criteria and drug intervention trials (risk ratio, 1.35; 95% confidence interval, 1.11-1.65; $P = .003$) and between the total number of exclusion criteria and multicenter trials (risk ratio, 1.26; 95% confidence interval, 1.06-1.52; $P = .008$). Industry-sponsored trials were more likely to exclude individuals due to concomitant medication use, medical comorbidities, and age. Drug intervention trials were more likely to exclude individuals due to concomitant medication use, medical comorbidities, female sex, and socioeconomic status. Among such trials, justification for exclusions related to concomitant medication use and comorbidities were more likely to be poorly justified.

Conclusions The RCTs published in major medical journals do not always clearly report exclusion criteria. Women, children, the elderly, and those with common medical conditions are frequently excluded from RCTs. Trials with multiple centers and those involving drug interventions are most likely to have extensive exclusions. Such exclusions may impair the generalizability of RCT results. These findings highlight a need for careful consideration and transparent reporting and justification of exclusion criteria in clinical trials.

JAMA. 2007;297:1233-1240.

Author Affiliations: Department of Medicine (Dr Van Spall) and Division of Cardiology (Dr Kim), Department of Internal Medicine (Dr Fowler), and Department of Health Services Research (Dr Fowler), University of Toronto, Toronto, Ontario; and Department of Ophthalmology, University of Ottawa, Ottawa, Ontario (Dr Towne).
Competing Interests: None reported.
Corresponding Author: Harriette C. C. Van Spall, MD, MS, Department of Medicine, University of Toronto, 399 Bathurst St, Toronto, Ontario M5S 1A5, Canada (e-mail: harriette.van.spall@utoronto.ca).

Ricerca vs. Pratica



RCTs		Normale pratica clinica
10² -10³	numero di pazienti	fino a 10⁶ [10⁸]
breve termine	durata	lunga durata
gruppi a rischio esclusi	popolazione	potenzialmente la popolazione generale
ben definito	problema clinico	spesso poco definito
1 o pochi	numero di farmaci	a volte molti
costante	dose	spesso variabile
continuo	profilo d'uso	intermittente
eventi ben raccolti	follow-up	meno accurato

RCTs

efficacia

rischio/beneficio

Categorie di farmaci dotati di meccanismi d'azione innovativi o appartenenti a nuove classi chimiche o biologiche possono essere caratterizzate da un rischio di

ADR gravi non prevedibile



***Importanza sociale ed
economica delle reazioni
avverse a farmaci (ADR)***



Reazione avversa a farmaco (Adverse Drug Reaction)

Una reazione dannosa o significativamente spiacevole che si sospetta causata da un farmaco in dosi terapeutiche (o profilattiche o diagnostiche), che richiede una riduzione di dose o la sospensione del farmaco e/o fa prevedere un rischio per una futura somministrazione.

Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.



La diffusione del problema

- Tra il 1998 e il 2005 le segnalazioni di ADR gravi raccolte dalla FDA sono aumentate di 2,6 volte (da circa 35.000 a quasi 90.000) e il loro incremento è stato quattro volte più rapido di quello del numero totale di prescrizioni.
- Nello stesso arco di tempo, le ADR fatali sono aumentate di 2,7 volte (da poco più di 5.500 a oltre 15.000).
- L'aumento delle segnalazioni raccolte da FDA è stato influenzato da un numero relativamente basso di farmaci: l'87% delle ADR è stato causato da 298 (20%) dei 1.489 farmaci individuati.

Moore TJ et al. Serious Adverse Drug Events Reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. Arch Intern Med 2007;167:1752-9.



La diffusione del problema

Le cause di tale aumento sono principalmente da ricercarsi in:

- Aumento dell'uso dei farmaci.
- Maggiore incidenza di interazioni.
- Progressivo invecchiamento della popolazione.



COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES

The 2008 Commission's Impact Assessment Report estimates that **5%** of all hospital admissions are due to an ADR, **5%** of all hospital patients experience an ADR and they are the **5th** most common cause of hospital death.

Commission Staff Working Document

http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol2_en.pdf.



ADR in ambito extraospedaliero

- Boston, coorte prospettico, 4 ambulatori, 6 mesi.
- 661 pazienti adulti, 66% F, μ età=52 aa.
- μ prescrizioni = 1,53 farmaci.
- Tasso ADR 27%, gravi 13%.
- ADR prevenibili 11%, migliorabili 28% (63% medico e 37% paziente).
- μ prescrizioni nei pazienti con ADR 1,85 vs. 1,42 s/ADR, p value < 0,001.
- Farmaci interessati: SSRI 10%, β -bloccati 9%, ACE-inib. 8%, FANS 8%.
- Migliorare la comunicazione favorirebbe la prevenzione degli eventi.



T.K. Gandhi. *N Engl J Med* 2003;348:1556-64.

ADR causa di accesso al PS

- US NEISS-CADES, 60 ospedali.
- ADR responsabili di accesso ai Dipartimenti di Emergenza (ED).
- Gennaio 2004 – Dicembre 2005.
- 2,4 abitanti su 1.000 (IC 1,7-3,0) accedono per ADR; 4,9 (2,7-7,0) \geq 65 aa vs. 2,0 (1,6-2,5) $<$ 65 aa [RR=2,4 (1,8-3,0)].
- ADR più frequentemente osservate: dermatologiche 26,3%, GI 14,2, neurologiche 13,9, endocrine 10,5, sanguinamenti 9,8.
- Farmaci coinvolti: insuline 8,0%, warfarin 6,2%, amoxicillina 4,3, ASA 2,5.

ORIGINAL CONTRIBUTION

JAMA
The Journal of the American Medical Association

National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events

Daniel S. Budnitz, MD, MPH
Daniel A. Pollock, MD
Kelly N. Wenzelbach, MPH
Aaron B. Mendelsohn, PhD, MPH
Thomas J. Schroeder, MS
Joseph L. Annott, PhD

OUTPATIENT USE OF DRUG therapies in the United States is common and may confer serious risks along with substantial therapeutic benefits.^{1,2} Historically, the public health burden of adverse events from therapeutic drug use among community-dwelling, nonhospitalized patients has been difficult to estimate, but the problem is large and can be expected to increase.^{3,4} In 2004, 82% of the US population reported using at least 1 prescription medication, over-the-counter medication, or dietary supplement in the previous week and 30% reported using 5 or more of these drugs.⁵ Outpatient drug use will likely increase due to an aging population, the trend toward outpatient service delivery, the development of new prescription medications, the transition of prescription medications to over-the-counter availability, and the increasing use of drugs for chemoprevention. The recent implementation of the new Medicare prescription drug coverage benefit is designed to provide beneficiaries with additional financial support to help ensure their continued access to drug treatments,⁶ which may further increase outpatient drug use.

These trends underscore the need for ongoing surveillance of outpatient drug safety. Although much attention and effort have been directed to measuring

Context Adverse drug events are common and often preventable causes of medical injuries. However, timely, nationally representative information on outpatient adverse drug events is limited.

Objective To describe the frequency and characteristics of adverse drug events that lead to emergency department visits in the United States.

Design, Setting, and Participants Active surveillance from January 1, 2004, through December 31, 2005, through the National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance project.

Main Outcome Measures National estimates of the numbers, population rates, and severity (measured by hospitalization) of individuals with adverse drug events treated in emergency departments.

Results Over the 2-year study period, 21 298 adverse drug event cases were reported, producing weighted annual estimates of 707 547 individuals (95% confidence interval [CI], 529 642–894 452) or 2.4 individuals per 1000 population (95% CI, 1.7–3.0) treated in emergency departments. Of these cases, 3487 individuals required hospitalization (annual estimate, 117 318 [16.7%]; 95% CI, 11.1%–20.3%). Adverse drug events accounted for 2.5% (95% CI, 2.0%–3.1%) of estimated emergency department visits for all unintentional injuries and 5.7% (95% CI, 4.7%–6.7%) of those leading to hospitalization and accounted for 0.6% of estimated emergency department visits for all causes. Individuals aged 65 years or older were more likely than younger individuals to sustain adverse drug events (annual estimate, 4.9 vs 2.0 per 1000; rate ratio [RR], 2.4; 95% CI, 1.8–3.0) and more likely to require hospitalization (annual estimate, 1.6 vs 0.23 per 1000; RR, 6.8; 95% CI, 4.3–9.2). Drugs for which regular outpatient monitoring is used to prevent acute toxicity accounted for 41.5% of estimated hospitalizations overall (1381 cases; 95% CI, 30.9%–52.1%) and 64.4% of estimated hospitalizations among individuals aged 65 years or older (829 cases; 95% CI, 45.0%–63.7%).

Conclusions Adverse drug events among outpatients that lead to emergency department visits are an important cause of morbidity in the United States, particularly among individuals aged 65 years or older. Ongoing, population-based surveillance can help monitor these events and target prevention strategies.

Understanding and preventing adverse drug events (ADEs) in hospitalized patients.^{7,8} Less attention has been focused on ADEs occurring outside of health care facilities. This is due in part to the difficulty of obtaining timely, nationally representative surveillance data on outpatient ADEs.⁹

To enhance surveillance of outpatient drug safety, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the US Consumer Product Safety Commission (CPSC), and the US Food and Drug

www.jama.com

Author Affiliations: Director of Healthcare Quality Promotion, National Center for Infectious Disease, Division of Field Epidemiology, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga (Dr Budnitz); Office of Statistics and Program Evaluation, National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga (Dr Pollock); Division of Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, Rockville, Md (Dr Wenzelbach); Division of Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, Rockville, Md (Dr Schroeder); and US Consumer Product Safety Commission, Bethesda, Md (Dr Annott).

Dr Mendelsohn is now director of epidemiology, Product Safety, Medtronic, Softech, Inc, 2000 Lake Lanier Drive, Marietta, Ga 30067. **Dr Annott** is now, Director of Healthcare Quality Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd, NE, Atlanta, Ga 30333 (budnitz@cdc.gov).

ADR causa di accesso al PS

- US, Veterans Affairs hospital.
- Accesso ED per ADR.
- 2003 – seconda settimana di ogni mese.
- 12,6% delle visite dell'ED era dovuto ad ADR.
- 15,6% sono state le reazioni allergiche e 8,9% dovute ad interazioni.
- Farmaci maggiormente implicati: anticoagulanti, antibiotici, chemioterapici, diuretici, ipoglicemizzanti, ACE-inibitori, analgesici narcotici, antidepressivi.



THE ANNALS OF PHARMACOTHERAPY



J.L. Yee. Ann Pharmacother. 2005; 39: 1990-5.

ADR causa di accesso al PS

- Italia, 22 ospedali, Pronto Soccorso.
- Accesso PS per ADR.
- 2000 – 2 periodi di 20gg con intervallo 3 mesi.
- μ età = $45 \pm 22,5$ SD ($51,9 \pm 21,9$ con ADR $p < 0,0001$).
- 3,3% di 18.854 visite era dovuto a ADR (4.1% femmine vs. 2,7 maschi, $p < 0,0001$).
- 244 pazienti (38,8%) presentavano un evento serio.
- Farmaci maggiormente coinvolti: FANS 16,5%, antibiotici 12,9, analgesici 8,4, psicolettici 7,9, anticoagulanti 4,9, ACE-inibitori 4,5

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2005; 14: 333–340
Published online 28 January 2005 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/pds.1074

ORIGINAL REPORT

Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study¹

Gianluca Trifirò^{1*}, Gianfranco Catogero¹, Francesca Menniti Ippolito², Mario Cosentino³, Rodolfo Giuliani⁴, Anita Conforti⁵, Mauro Veneconi⁶, Giampiero Mazzaglia^{1,7} and Achille P. Caputi⁸

¹Department of Clinical and Experimental Medicine, Pharmacology Unit, University of Messina, Messina, Italy

²Department of Epidemiology, National Institute of Health, Rome, Italy

³Department of Internal Medicine and Pharmacology, Section of Clinical Pharmacology, University of Insubria and University of Pavia, Varese, Italy

⁴Drug Safety and Epidemiology, AstraZeneca S.p.A., Bioglio, Italy

⁵Clinical Pharmacology Unit, University of Verona, Verona, Italy

⁶Department of Internal Medicine, Fatebenefratelli Hospital, Milan, Italy

⁷Health Search, Italian College of General Practitioners, Florence, Italy

SUMMARY

Purpose There is little evidence concerning adverse drug events (ADEs) in outpatients and related hospital admissions. In Italy, only one investigation was conducted on this important health issue. We therefore carried out a study to determine ADE incidence and ADE-related hospital admissions among emergency department (ED) visits, and to identify the risk factors for serious ADEs leading to ED visit.

Methods During the year 2000, we performed a prospective study in two observational periods of 10 days each in 22 Italian EDs. Demographic, clinical and pharmacological data about all patients admitted to ED were collected by trained and qualified monitors. Records related to ADR were analysed and validated by a specific scientific committee.

Results On 18854 enrolled patients, 629 (3.3%) were affected by ADE. Among these, 244 (38.8% of ADE patients) reported a serious event. Patients with ADE, accounting for 4.3% (193 cases) of total hospitalizations, were significantly more likely to be hospitalized (20.7% vs. 2.2%; $p < 0.0001$). Females (97.2% vs. 46.3%; $p < 0.0001$) and older, compared with the total sample. Serious ADEs resulted significantly associated with male gender and old age. NSAIDs (16.5% of total ADE visits) and antibiotics (12.9%) were the drugs mostly involved in ADE occurrence. ADE affected mostly skin (21.3 ADE visits) and gastrointestinal system (21%).

Conclusion Old age and male gender resulted risk factors involved in the development of serious ADE. The high ADE-related hospitalization incidence highlights the need for prevention strategies targeted to reduce the impact of ADE in the general population. Copyright © 2005 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS adverse drug event; drug history; hospitalization; emergency department

INTRODUCTION

*Correspondence to: G. Trifirò, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pharmacology Unit, University of Messina, Via Condottiere Vito Trullo, 91012 Messina, Italy.

E-mail: g.trifiro@unime.it

Received 15 October 2004

Accepted 15 November 2004

© 2005 John Wiley & Sons, Ltd.

Polytherapy is a risk factor for adverse drug events (ADEs), particularly in the elderly.^{1–3} Therefore, due to the ageing of the population, ADEs increased in the last decades, contributing to the development and consolidation of iatrogenic morbidity in daily medical practice.⁴

G. Trifirò. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2005; 14: 333–340.

ADR causa di ospedalizzazione

- UK Londra, 2 ospedali, Pronto Soccorso.
- Studio osservazionale prospettico; ricoveri ADR.
- Nov. 2001–Apr. 2002; 18.820 pazienti > 16 anni.
- 1.225 (6,5%, 6,2-6,9 IC) erano dovuti ad ADR.
- μ età pazienti gruppo ADR 76 vs. 66 ($p < 0,0001$)
- quota femmine nel gruppo ADR 59% vs. 52 ($p < 0,0001$).
- Interazioni causa del 16,6% delle ADR.
- Farmaci coinvolti: FANS 29,6%, diuretici 27,3, warfarin 10,5, ACE/ARB 7,7, antidepressivi 7,1, β -bloccanti 6,8.

Papers

BMJ

Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients
Mourad Pirmohamed, Stacy James, Susan Meakin, Chris Cross, Andrew R Scott, Thomas J White, Kevlin Harter, H Robert Park, Alexander M Hinchey

Abstract

Objective To estimate the overall burden of adverse drug reactions (ADRs) through a prospective analysis of all admissions to hospital.

Design Prospective observational study.

Setting Two large general hospitals in Manchester, England.

Participants 18 820 patients aged > 16 years.

Admission was the result of an ADR.

Main results were: prevalence of admission due to an ADR, length of stay, mortality, and

costs.

Results There were 1730 admissions related to an ADR during a period of 18 months. The ADR

related to the admission in 83% of cases. The

median length of stay was 10 days, accounting for 10% of

the hospital bed capacity. The proportion of cases

of each admission in the 1200 h of the 24 hours (2700 h,

80%) of the 24 hours was 11.8%. Most reactions were

more often identified as possibly avoidable. Drugs

most commonly implicated in causing drug

admissions included: for drug action (diuretics,

antibiotics, and non-steroidal anti-inflammatory drugs

other than aspirin), for non-drug action (drug

quality/interaction).

Conclusion The burden of ADRs in the UK is high,

accounting for considerable morbidity, mortality, and

costs. Although most of the hospitalised drug

admissions were avoidable, considerable resources

are required to reduce the burden of ADRs and thereby

improve the health care costs of the drugs.

Introduction

Lancet and colleagues suggested that adverse drug

reactions (ADRs) caused over 100 000 deaths in the

United States in 2004.¹ However, the study was

criticised for not being prospective, including that the study

was retrospective from admission notes in 1994, and

that not all ADRs were taken into consideration.

In 1987, Phillips² published data on the incidence

of ADRs in which many admissions appeared as inpatient

admissions.

There are few studies that use methodology of

ADRs by the United Kingdom, most studies were per-

formed in the 1980s and were relatively small.

Other studies³⁻⁵ have used an ad hoc method for

identifying ADRs. The largest UK study was based on

admissions to hospital in 1996. This study was

retrospective and used a method of identifying

ADRs based on hospital admission notes. It

found that 1.2% of admissions were due to ADRs.

The authors concluded that the burden of ADRs

was underestimated. They also noted that the

study was retrospective and that the methodology

used was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

was not ideal for identifying ADRs.

The authors also noted that the study was

retrospective and that the methodology used

M.Pirmohamed. BMJ. 2004; 329:15–19.

ADR causa di ospedalizzazione

- US Hospitals.
- Review di 21 studi prospettici.
- Ricoveri per ADR (ADRrad).
- 1966 - 1996.
- Tasso di incidenza di ospedalizzazione legata ad ADR 4,7% (3,1-6,2 IC) dei ricoveri dovuti ad ADR gravi.
- E' stato calcolato che 1.547.000 (95% IC, 1.033.000-2.060.000) pazienti sono stati ricoverati per una ADR (grave) negli United States nel 1994.

J.Lazarou. JAMA. 1998;279:1200-1205.

Review

JAMA
THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION

Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients

A Meta-analysis of Prospective Studies

Jacqui Lazarou, MSc, Stacey H. Hemanet, MD, PhD, Thea H. Cooney, PhD

Objective.—To estimate the incidence of serious and fatal adverse drug reactions (ADRs) in hospitalized patients.

Data Sources.—Four electronic databases were searched from 1966 to 1996. Study Selection.—Of 163, we selected 26 prospective studies from 16 hospitals.

Data Extraction.—Data extracted independently by 2 investigators were analyzed by a random-effects model. To obtain the overall incidence of ADRs in hospitalized patients, we combined the incidence of ADRs occurring within the hospital plus the incidence of ADRs causing admission to hospital. Data excluded were in drug administration, nonprescription, over-the-counter, drug abuse, therapeutic failure, and overdose ADRs. Serious ADRs were defined as those that required hospitalization, were permanently disabling, or resulted in death.

Data Synthesis.—The overall incidence of serious ADRs was 0.7% (95% confidence interval [CI], 0.2%-1.2%) and of fatal ADRs was 0.20% (95% CI, 0.22%-0.17%) of hospitalized patients. We estimated that 1996 covered 2.0 billion (2.1-2.000-2.11000) hospitalized patients had serious ADRs and 109,000 (98,000-119,000) had fatal ADRs, making these reactions between the fourth and fifth leading causes of death.

Conclusions.—The incidence of serious and fatal ADRs in US hospitals was found to be extremely high. While our results could be viewed with skepticism because of heterogeneity among studies and small biases in the samples, these data nevertheless suggest that ADRs represent an important clinical topic.

KEY WORDS: Adverse drug reactions; hospitalized patients; incidence; meta-analysis; prospective studies.

Received from the Department of Clinical Pharmacy, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada (Dr Lazarou); and the Department of Clinical Pharmacy, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada (Dr Hemanet).

Address correspondence and reprint requests to Dr Lazarou at the Department of Clinical Pharmacy, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

© 1998 American Medical Association. All rights reserved.

OBJECTIVE.—To estimate the incidence of serious and fatal adverse drug reactions (ADRs) in hospitalized patients.

Data Sources.—Four electronic databases were searched from 1966 to 1996. Study Selection.—Of 163, we selected 26 prospective studies from 16 hospitals.

Data Extraction.—Data extracted independently by 2 investigators were analyzed by a random-effects model. To obtain the overall incidence of ADRs in hospitalized patients, we combined the incidence of ADRs occurring within the hospital plus the incidence of ADRs causing admission to hospital. Data excluded were in drug administration, nonprescription, over-the-counter, drug abuse, therapeutic failure, and overdose ADRs. Serious ADRs were defined as those that required hospitalization, were permanently disabling, or resulted in death.

Data Synthesis.—The overall incidence of serious ADRs was 0.7% (95% confidence interval [CI], 0.2%-1.2%) and of fatal ADRs was 0.20% (95% CI, 0.22%-0.17%) of hospitalized patients. We estimated that 1996 covered 2.0 billion (2.1-2.000-2.11000) hospitalized patients had serious ADRs and 109,000 (98,000-119,000) had fatal ADRs, making these reactions between the fourth and fifth leading causes of death.

Conclusions.—The incidence of serious and fatal ADRs in US hospitals was found to be extremely high. While our results could be viewed with skepticism because of heterogeneity among studies and small biases in the samples, these data nevertheless suggest that ADRs represent an important clinical topic.

KEY WORDS: Adverse drug reactions; hospitalized patients; incidence; meta-analysis; prospective studies.

Received from the Department of Clinical Pharmacy, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada (Dr Lazarou); and the Department of Clinical Pharmacy, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada (Dr Hemanet).

Address correspondence and reprint requests to Dr Lazarou at the Department of Clinical Pharmacy, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

© 1998 American Medical Association. All rights reserved.

JAMA, April 15, 1998; 279:1200-1205

ADR causa di ospedalizzazione

- 16,7% (13,1-20,3) degli accessi ED per ADR sono seguiti da ospedalizzazione; ADR 6,7% (4,7-8,7) ospedalizzazioni (Budnitz, JAMA, 2006).
- Prevalenza ospedalizzazione da ADR 5,1% (4,4-5,8), metanalisi su 36 studi 1966-1989 (Einarson, Ann Pharmacother, 1993).
- Studio italiano su 18854 pazienti visitati in PS per ADR, tasso ospedalizzazione 4,3% (Trifirò, Pharmacoepidemiol and Drug Safety, 2005).



ADR insorte in ospedale

- Metanalisi di 39 studi (US): incidenza totale di ADR nei pazienti ospedalizzati 10,9% (7,9-13,9); ADR gravi 2,1% (1,9-2,3) (Lazarou, JAMA, 1998).
- Adverse Drug Event Prevention Study ha quantificato l'incidenza di ADR intra-ospedaliera nel 6,5% (Bates, JAMA, 1995).
- Royal Liverpool University Hospital, studio prospettico, 3.322 pazienti, incidenza di ADR 14,7% (13,6–15,9); F 17,8% vs. M 13,5 ($p < 0,001$); μ età gruppo ADR 72 anni vs. 61 ($p < 0,0001$) (Davies, PLoS ONE, 2009).



ADR fatali

- Ricoverati per ADR 0,05-0,44%; ADR durante la degenza 0,05-0,19%.
- 0,32% (0,23-0,41) incidenza totale (0,19% ADRIn – 0,13% ADRAd); 4,6% (3,3-6,0) di tutti i decessi dovuti ad ADR; 106.000 (76.000-137.000) decessi US 1994; 4^a causa di morte (Lazarou, JAMA, 1998).
- 2,3% dei pazienti ricoverati per ADR sono deceduti; ADR responsabili della morte dello 0,15% dei pazienti ricoverati (Pirmohamed, BMJ, 2004).
- Popolazione svedese, 1574 decessi, incidenza ADR fatali 3,1% (2,2-4,0), 6,4% (4,5-8,3) in ospedale;
 - 37% emorragie intestinali, 29% emorragie cerebrali, 10% cardiovascolari, 6% renali;
 - antitrombotici 63%, FANS 18%, antidepressivi 14% (Wester, BJCP, 2007).



ADR come causa di costi

- I costi annualmente attribuibili agli eventi avversi da farmaci in un ospedale universitario di 700 posti letto sono negli USA di 5,6 M di dollari (Bates, JAMA, 1997).
- Ogni anno si spendono 2 G \$ australiani per eventi avversi da farmaci insorti in ospedale (Ehsani, Med J Aust, 2006).
- Degenza media ADR 8 giorni, 343 €/gg, costo annuo 706 M di € per ricoveri dovuti ad ADR in UK (Pirmohamed, BMJ, 2004).



ADR come causa di costi

- Costo complessivo morbilità e mortalità da ADR, costo farmaci per la cura: stima di un range 30-130 G di \$ annui in US (Johnson, Arch Intern Med, 1995).
- La Commissione Europea ha stimato in 79 G di € il costo sociale annuo da ADR, di cui 23,7 G di € per ADR prevedibili, con un risparmio che varia tra 2,4 G e 237 M di € nel caso in cui sia evitato rispettivamente il 10% o l'1% di queste ADR ⁽¹⁾.

(1) Commission Staff Working Document
http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol2_en.pdf.



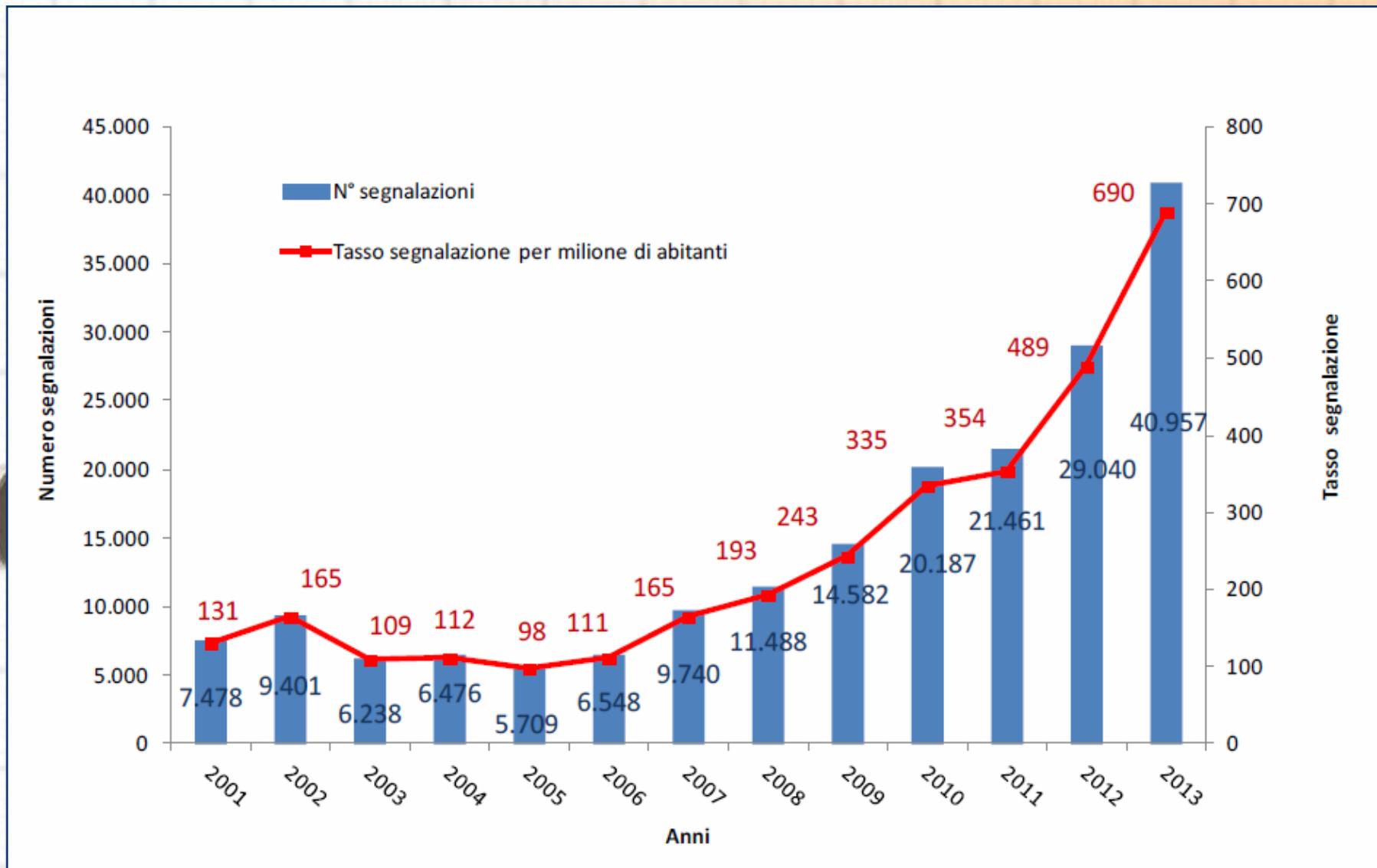
ADR prevedibili/evitabili

- Svezia, metanalisi, studi internazionali.
- 16 studi su accessi al PS o ricoveri ospedalieri (48.797 outpatients); 1994-2008.
- 8 studi su pazienti ricoverati (24.128 inpatients); 1994-2008.
- Il 2,0% (1,2-3,2) dei pazienti ambulatoriali ha avuto una ADR prevedibile; il 52% (42-62) delle ADR osservate erano prevedibile.
- Il 45% (33-58) delle ADR osservate tra i pazienti ricoverati erano prevedibili.
- Il 71% (51-91) delle ADR nei pazienti anziani erano prevedibili.

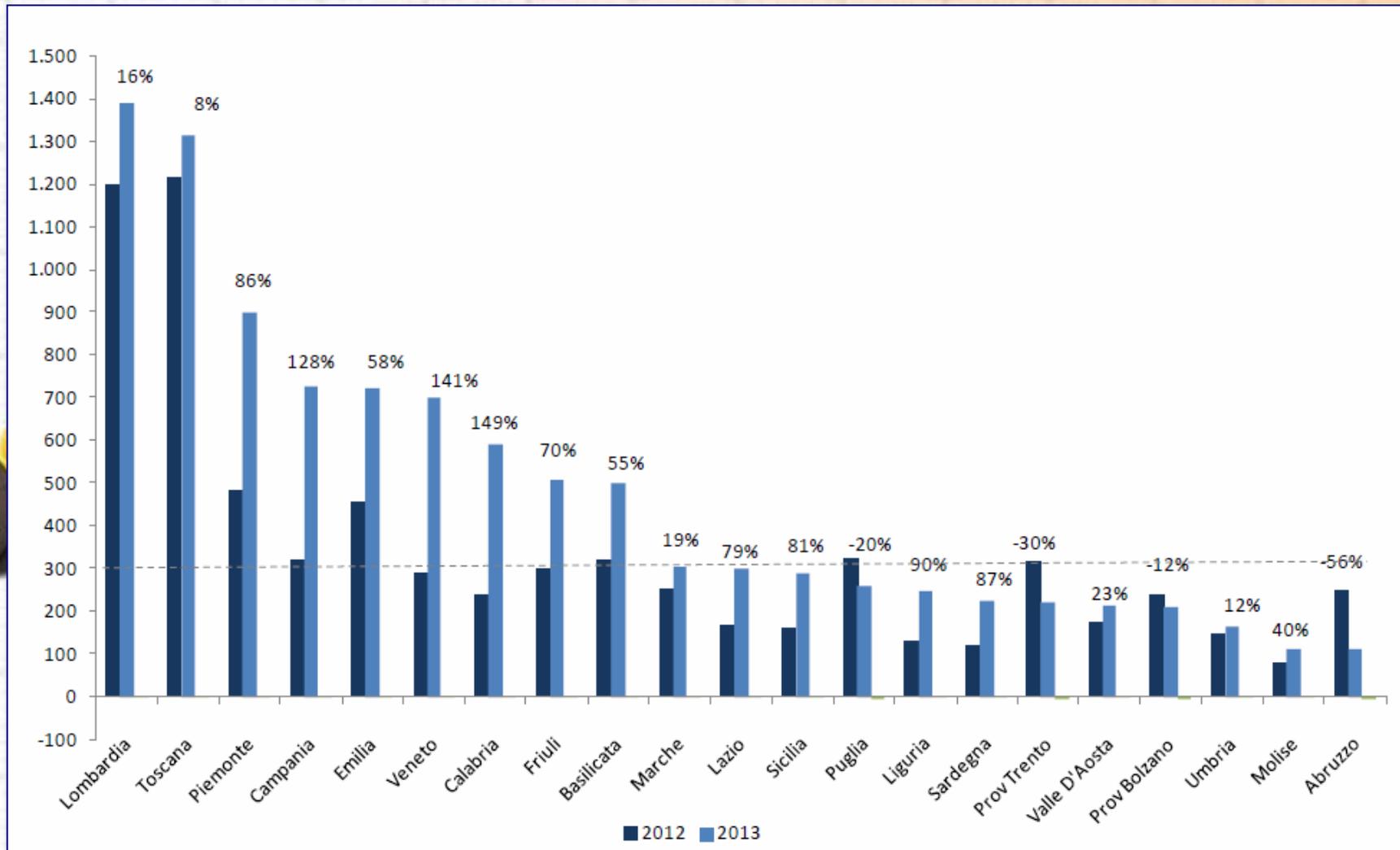
Hakkarainen KM. PLoS ONE 7(3): e33236. doi:10.1371/journal.pone.0033236



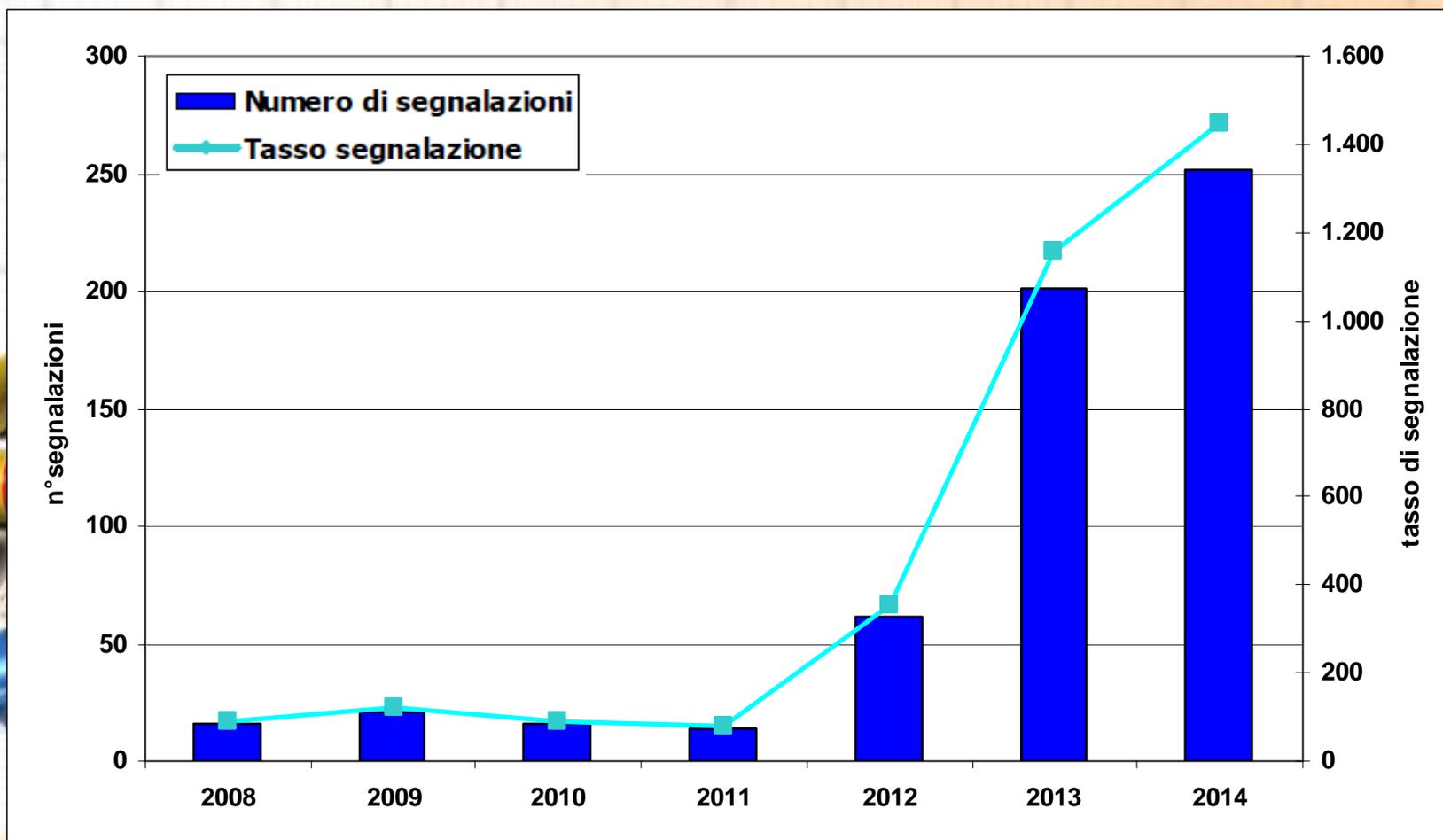
Distribuzione annuale del numero e del tasso di segnalazione per milione di abitanti – Italia 2001-2013



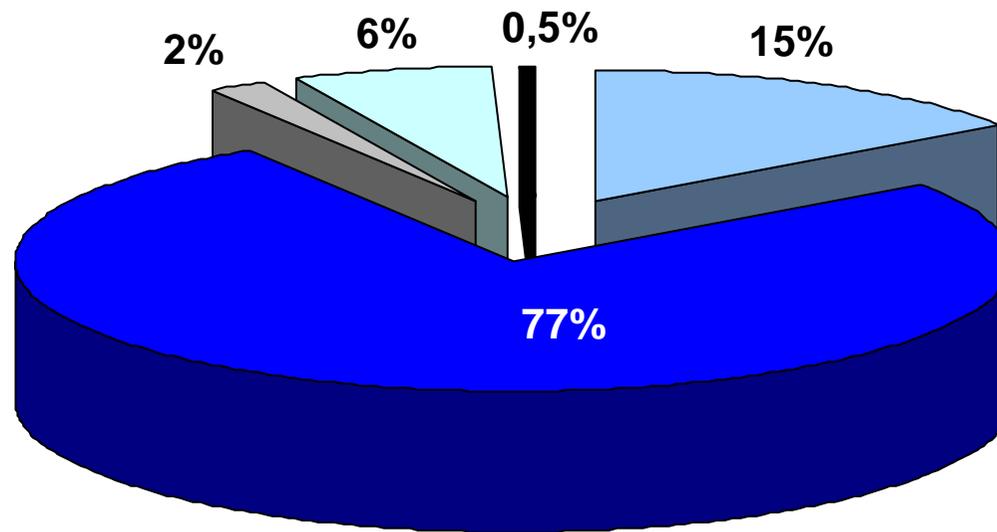
Distribuzione regionale del tasso di segnalazione per milione di abitanti



Distribuzione annuale del numero e del tasso di segnalazione per milione di abitanti – ASL VC



Distribuzione delle segnalazioni per fonte ASL VC - 2013



■ MMG ■ Mosp ■ Spec ■ PLS ■ Farm



Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden[†]

M Bäckström*, T Mjörndal and R Dahlqvist

Division of Clinical Pharmacology, University Hospital of Umeå, Sweden

Under-reporting

Su un totale di 1.349 casi (emorragia cerebrale, embolia polmonare, trombosi, flebite, tromboflebite) 107 sono stati valutati come possibile o probabile ADR; di questi solo 15 sono stati segnalati.

Tasso di under-reporting 86%.

Segnalazione molto bassa, anche nel caso di ADR serie e letali (545 emorragie cerebrali e 468 trombosi venose).

Farmaci sospetti: warfarin (45,8%), ASA basso dosaggio (10,3%).

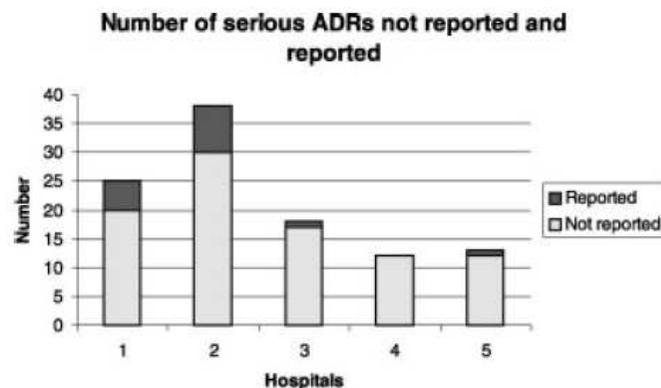


Table 3. Outcome of all reported and not reported ADRs

	Frequency	%	Cumulative (%)
Outcome unknown	11	10.3	10.3
Recovered without sequele	49	45.8	56.1
Not yet recovered	26	24.3	80.4
Recovered with sequele	4	3.7	84.1
Death	17	15.9	100.0
Total	107	100.0	

Drug Safety:

2004 - Volume 27 - Issue 7 - pp 477-487
Original Research Article

Evaluation of the Extent of Under-Reporting of Serious Adverse Drug Reactions: The Case of Toxic Epidermal Necrolysis

Mittmann, Nicole¹; Knowles, Sandra R²; Gomez, Manuel³; Fish, Joel S³; Cartotto, Robert³; Shear, Neil H^{1,4}

Under-reporting

Sindrome di Lyell (TEN): quadro patologico a bassa incidenza ma alta letalità, segue terapia farmacologica.

Centri Ustionati canadesi ⇔ Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program (CADRMP) ⇔ Canadian Institute for Health Information (CIHI) hospital discharge summaries.

1995 - 2000.

25 casi (di cui 6 fatali) sono stati segnalati al CADRMP.

Centri Ustionati: tasso segnalazione 10% (25 su 250)

CIHI-SDO: tasso segnalazione 4% (25 su 674).

Mittmann N. Drug Safety 2004; 27: 477-87





I 7 “peccati mortali” dei medici secondo William Inman

AMBITION	I would rather collect cases and publish them
COMPLACENCY	Only safe drugs are marketed
DIFFIDENCE	I may appear foolish about reporting a suspected ADR
FEAR	I may expose myself to legal liability by reporting an ADR
GUILT	I am reluctant to admit I may have caused harm
IGNORANCE	I am unsure how to report
LETHARGY	I am too busy to report ADRs

Inman WHW. Detection and investigation of drug safety problems. In Epidemiological issues in reported druginduced illnesses, eds Gent M, Shigamatsu I. Honolulu, 1976. (Hamilton, Ontario: McMaster University Library Press).

Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia–Romagna region)

Chiara Biagi · Nicola Montanaro · Elena Buccellato · Giuseppe Roberto · Alberto Vaccheri · Domenico Motola

Under-reporting

Biagi C. Eur J Clin Pharmacol.
 2013 Feb; 69(2): 237-44

Question number	Question	22,8%	Answer	
			Yes	No
14	Have you made at least one report of an ADR over the past 6 months?		11	156

Part 2 of the questionnaire—Question 16

Item number	Reasons for not reporting ADRs	Percentage
1	Uncertainty about whether the event was caused by the drug	47
2	The adverse reaction is too banal to be reported	32.7
3	Other	26.2
4	Lack of time	22
5	Fear to report on the basis that suspicions that may be unfounded	19
6	Lack of knowledge of procedures for reporting of ADRs	16.7
7	Unavailability of the ADR reporting form	14.3
8	The ADR reporting should be encouraged by a remuneration	5.4
9	Lack of knowledge of the existence of a national collection of spontaneous reports	4.2
10	The drugs on the market have already been tested and therefore are safe	3
11	Guilt for having caused harm to the patient because of the treatment prescribed	1.2
12	Fear of being involved in lawsuits	0.6
13	Lack of interest in the pharmacovigilance	0.6
14	Wish to publish a personal collection of cases	0
15	The pharmaceutical industry suggested not to make reports	0



Considerazioni sulle ADR e sulla farmacovigilanza



Insorgenza di una ADR

- Le reazioni avverse a farmaci possono essere considerate come i sintomi di una patologia.
- La patologia iatrogena può:
 - causare lievi disturbi al paziente;
 - causare il ricovero in ospedale;
 - indurre a una nuova prescrizione;
 - causare invalidità o morte.
- Gli operatori sanitari considerano questa patologia una possibile complicanza dei farmaci?



Insorgenza di una ADR

- È per il paziente una perdita sia di salute sia di qualità di vita e per lo stesso e/o per la comunità uno spreco di denaro.
- La prevenzione delle ADR si pone come strumento non solo di salute, ma anche di risparmio economico.
- Il problema delle ADR non deve essere considerato come avulso dalla quotidianità della pratica medica o comunque incidente in minima parte sull'attività di un operatore sanitario.



Insorgenza di una ADR

- Esso infatti rappresenta un costo notevole sotto il profilo clinico, sociale ed economico.
- Prevenire l'insorgenza delle ADR vuol dire quindi preservare la salute dei pazienti, con un contestuale risparmio anche in costi sociali ed economici.
- Del resto, una parte delle ADR è:

PREVEDIBILE



CURABILE



Farmacovigilanza

- L'importanza sociale ed economica della patologia iatrogena è quindi evidente alla luce dei dati oggi disponibili.
- Di fronte ad un paziente con un evento clinico avverso, andrebbe valutato non solo se si tratti di un soggetto a rischio di infarto, di accidenti cerebrovascolari o di patologie neoplastiche, ma anche se rientri nelle fasce più esposte alle ADR.



La farmacovigilanza si pone come strumento per ridurre l'incidenza della patologia da farmaci

Il principale scopo della segnalazione di un
evento avverso è quello di **imparare**
dall'esperienza e condividere tale
esperienza in modo che altri **possano**
evitare che lo stesso evento indesiderato
accada.

Leape LL. N Engl J Med 2002; 347: 1633-8.



Farmacovigilanza

- Scienza clinica i cui obiettivi sono sorveglianza, segnalazione e valutazione di effetti indesiderati da prodotti farmaceutici utilizzati per le terapie mediche.
- Principale fonte di informazioni è costituita dalla segnalazione spontanea di tali effetti.
- Comprende anche la diffusione di queste informazioni e le misure regolatorie adottate per prevenire eventi indesiderabili futuri, per assicurare la sicurezza dei prodotti farmaceutici e per migliorare il rapporto rischio/beneficio di essi.



Obiettivi della Farmacovigilanza

- **Identificare** le ADR non note e stimare la loro incidenza.
- Aumentare e **migliorare** le informazioni sulle ADR note, quantificando l'incidenza sia delle gravi che delle non gravi.
- **Confrontare** il rapporto rischio-beneficio del farmaco rispetto ad altri per la stessa indicazione o rispetto ad altri trattamenti.
- **Comunicare** il rischio in modo da migliorare la pratica terapeutica.



Farmacovigilanza

Valutazione del rischio e monitoraggio dell'incidenza di effetti indesiderati potenzialmente associati al trattamento farmacologico.

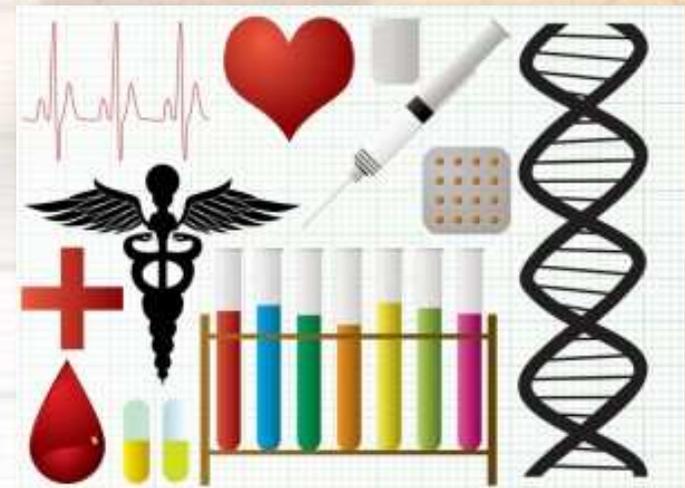


Take home messages

- Le ADR rappresentano un'emergenza sanitaria, di cui non c'è ancora sufficiente coscienza/conoscenza.
- Assistiamo ad un progressivo invecchiamento della popolazione e ad una sempre più diffusa tendenza alla medicalizzazione.
- Queste tendenze possono favorire il diffondersi della patologia da farmaci, i cui costi sociali ed economici non sono trascurabili.
- La stima reale del rapporto beneficio/rischio di un farmaco potrà essere valutata solo dopo l'immissione in commercio tramite uno strumento che aumenti le conoscenze su efficacia e sicurezza e metta a disposizione di tutti le informazioni raccolte.



***Le reazioni avverse a
farmaci: definizioni e
classificazioni***



Evento avverso a farmaci Adverse Drug Event (ADE)

Qualsiasi **evento medico non desiderato** che insorga in un paziente, o in un soggetto incluso in uno studio clinico, cui venga somministrato un medicamento e che **non necessariamente abbia un rapporto di causalità** (o di relazione) con il trattamento.

Un esempio di ADE può essere una frattura ossea causata da caduta accidentale in un soggetto in terapia farmacologica; in tal caso, l'associazione tra l'evento avverso e l'assunzione del farmaco potrebbe essere del tutto casuale.



Reazione avversa a farmaci Adverse Drug Reaction (ADR)

Reazione dannosa e spiacevole di una certa entità dovuta all'uso di un medicinale, che rappresenta un rischio per ulteriori somministrazioni, che richiede prevenzione o trattamento specifico o modificazioni del dosaggio o sospensione del prodotto stesso.

(Edwards IR, Aronson JK. Lancet 2000;356:1255-9)

Reazione dovuta all'uso di un medicinale, indica che deve esistere almeno una ragionevole possibilità di una correlazione tra l'uso del farmaco e la comparsa della ADR (plausibile relazione di causalità farmaco-ADR).



EVENTO AVVERSO – ADE
Non implica causalità

Eventi avversi

**Reazioni
avverse a
farmaco**

REAZIONE AVVERSA – ADR
Implica un nesso di
causalità



Reazione avversa a farmaci Adverse Drug Reaction (ADR)

Una risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avvenga a dosi che normalmente sono usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia o che insorga a seguito di modificazioni dello stato fisiologico.

(World Health Organization, Technical Report , 1972)

Un esempio di ADR può essere una frattura ossea causata da caduta accidentale in un soggetto in terapia farmacologica, quando ci siano degli elementi in grado di giustificare l'associazione tra l'evento e l'assunzione del farmaco (induzione di sedazione o disturbi dell'equilibrio).



Reazione avversa a farmaci Adverse Drug Reaction (ADR)

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 modificarne le funzioni fisiologiche.

Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n°219.

Reazione nociva e non voluta conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'AIC, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale.

Decreto in fase di pubblicazione (maggio 2015).



Reazione Avversa Grave

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), una ADR è grave se:

- *Mette in pericolo la vita del paziente.*
- *Richiede l'ospedalizzazione del paziente ne prolunga una già in corso.*
- *Determina una persistente o significativa disabilità o incapacità.*
- *Causa anomalie congenite/deficit nel neonato.*
- *Provoca la morte.*



Reazione Avversa Grave

La reazione avversa che provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n°219.



Aspecificità

Le ADR non hanno alcun carattere di specificità, potendo assumere le caratteristiche di disturbi che riconoscono anche altre cause, per esempio

- cefalea: muscolotensiva, da ipertensione o da farmaci?
- rash cutaneo: da allergia, da contatto, da malattia

Alcune eccezioni sono:

- focomelia: grave anomalia congenita specifica dell'assunzione di talidomide in gravidanza;
- sindrome di Stevens-Johnson: grave patologia cutanea correlata all'assunzione di FANS, alcuni antiepilettici, ecc.



Multisistemicità

Le ADR possono coinvolgere qualsiasi organo e apparato, così come possono determinare l'alterazione di un parametro di laboratorio:

- l'assunzione di un FANS può dare luogo a disturbi gastroenterici, ma anche cutanei, epatici, renali e cardiovascolari;
- l'assunzione di un ACE-inibitore può provocare reazioni cutanee, ma anche tosse o angioedema.



Diagnosi differenziale

**Queste caratteristiche rendono
essenziale un processo di diagnosi
differenziale per arrivare
all'identificazione di un problema
farmaco-correlato**



ANAMNESI

ESAME OBIETTIVO

ESAMI di LABORATORIO

Classificazione di Rawlins e Thompson

Classifica le ADR in base alla loro natura e tiene conto della **dose-dipendenza**

- Tipo A – *augmented*
- Tipo B – *bizarre*

... ma non del **tempo di esposizione**

- Tipo C – *chronic o continuous*
- Tipo D – *delayed*
- Tipo E – *end*

- Tipo F – *failure*



Classificazione ADR in base alla loro natura

TABELLA 1 Classificazione delle ADR in base alla loro natura

Classe	Caratteristica	Aspetti	Esempi
A: Augmented	Dose-dipendenza	Connessa all'azione farmacologica (effetto tossico o effetto collaterale)	Disturbi del ritmo e della conduzione cardiaca da digossina
B: Bizarre	Dose-indipendenza	Indipendenza dall'azione farmacologica (su base idiosincrasica o immunologica)	Ipertermia maligna da alotano; rash cutaneo da penicillina; aplasia da ticlopidina
C: Chronic o continuous	Dose- e tempo-dipendenza	Dipendente dall'accumulo o dall'uso cronico del farmaco	Insufficienza renale da FANS; depositi corneali da amiodarone
D: Delayed	Effetto ritardato	Insorge solo dopo un certo lasso di tempo e/o quando il farmaco è assunto in un certo periodo	Talidomide assunta nel primo trimestre di gravidanza e focomelia alla nascita
E: End	Da sospensione della terapia	Compare solo alla sospensione di un farmaco assunto per un periodo prolungato	Soppressione dell'asse ipofisurrene da brusca sospensione di un glucocorticoide
F: Failure	Da fallimento della terapia	Consequente a un trattamento inefficace	Crisi ipertensiva da controllo insufficiente della pressione arteriosa con antipertensivi



ADR di tipo A - augmented

- Sono le più comuni (circa 80% di tutte ADR).
- Sono il risultato dell'attività farmacologica primaria o secondaria del medicinale (ascrivibili agli stessi meccanismi biochimici responsabili dell'effetto terapeutico del farmaco).
- Sono **dose-dipendenti** (frequenza e gravità sono direttamente proporzionali alla dose assunta).
- Possono essere, in gran parte, **prevedibili** e spesso evitabili.



ADR di tipo A - augmented

- Hanno una **bassa mortalità**.
- Il più delle volte, possono essere gestite attraverso la sospensione del farmaco, la modulazione del dosaggio o il ricorso a terapie aggiuntive.
- Sono definite dall'OMS effetti collaterali.
- Possono essere dovute da interazioni.

In quanto dose-dipendenti e correlate all'azione farmacologica, possono essere individuate e studiate durante la fase della sperimentazione clinica e pre-clinica.



Esempi ADR di tipo A

Azione farmacologica primaria:

- cefalea da nitroderivati;
- ipotensione da antiipertensivi;
- ipoglicemia da antidiabetici;
- secchezza delle fauci da antimuscarinici;
- parkinsonismo da neurolettici.

Azione farmacologica secondaria:

- diarrea da penicilline;
- stipsi da morfina;
- attività anticolinergica da antidepressivi triciclici;
- tosse da ACE-inibitori;
- parkinsonismo da neurolettici.



ADR di tipo B - bizzarre

- Sono molto più rare di quelle di tipo A.
- Tendono ad essere più gravi e sono caratterizzate da una elevata mortalità.
- Sono **imprevedibili**.
- Sono **dose-indipendenti**, la loro insorgenza non dipende dal dosaggio (sono sufficienti anche piccole quantità di farmaco per scatenare la reazione).
- Tuttavia, esistono delle eccezioni, es. reazioni idiosincrasiche su base metabolica possono essere dose-dipendenti.



ADR di tipo B - bizzarre

- Non sono correlate al meccanismo d'azione del farmaco coinvolto.
- Sono caratterizzate da un meccanismo di tipo immunologico o idiosincrasico.
- Tranne quelle da ipersensibilità immediata compaiono, in genere, tra 5 giorni e 12 settimane dall'inizio della terapia.

Non potendo quasi mai essere riprodotte a livello sperimentale, è piuttosto rara la loro identificazione nella fase della sperimentazione clinica, prima dell'immissione in commercio.



Esempi ADR di tipo B

Cute:

- orticaria;
- rash maculopapulare;
- eritema nodoso;
- eczema;
- eruzione lichenoidi;
- vasculite;
- Stevens-Johnson;
- necrolisi epidermica tossica.

Sangue:

- trombocitopenia;
- agranulocitosi;
- anemia emolitica;
- anemia aplastica.

Fegato:

- epatite colestatica.

Rene:

- nefrite interstiziale;
- glomerulonefrite.

Polmone:

- polmonite (eosinofila, alveolare, interstiziale).

Sistemiche:

- anafilassi;
- vasculiti;
- malattia da siero;
- lupus eritematoso sistemico.



ADR di tipo C - chronic

- Sono le reazioni avverse che avvengono durante l'assunzione cronica.
- Sono dovute ad accumulo del farmaco.
- Sono **dose-dipendenti** e **tempo-dipendenti**.
- Dato il lungo periodo di trattamento con il farmaco, può essere difficile attribuirgli l'insorgenza di una manifestazione clinica nuova.
- Es.: danno multiorgano da amiodarone, osteonecrosi della mandibola/mascella da bifosfonati, insufficienza renale da FANS.



ADR di tipo D - delayed

- Sono le reazioni avverse che avvengono in seguito ad esposizione a un farmaco avvenuta tempo prima della manifestazione clinica.
- Sono reazioni avverse poco frequenti.
- Non è possibile riconoscerle nella fase della sperimentazione pre-marketing.
- Non è facile riconoscerne l'origine farmacologica successivamente.
- Es.: focomelia neonatale da talidomide assunta nel primo trimestre di gravidanza; discinesia tardiva da antipsicotici.



ADR di tipo E - end

- Sono le reazioni avverse che avvengono in seguito a sospensione del farmaco.
- Sono reazioni avverse poco frequenti.
- Sono successive a:
 - brusca sospensione del farmaco;
 - trattamento sufficientemente lungo;
 - impiego di un farmaco a breve emivita.
- Es.: allucinazioni e convulsioni da baclofene, sindrome d'astinenza da oppioidi o da quetiapina, ischemia miocardica da β -bloccanti.



ADR di tipo F - failure

- Sono le reazioni avverse legate all'inatteso fallimento di una terapia.
- Sono ADR abbastanza comuni.
- Sono **dose-dipendenti**.
- Sono spesso conseguenza di un'interazione tra farmaci.
- Es.: crisi ipertensiva da insufficiente controllo della pressione arteriosa con antiipertensivi, gravidanza inattesa e indesiderata per interazione tra iperico e contraccettivi orali.





World Health
Organization

Classificazione in base al nesso di causalità

CERTA

L'evento insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e non può essere spiegato dalla malattia per la quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche.

La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospetto.

La reazione deve migliorare con il *dechallenge* e ricomparire con il *rechallenge*.

Meyboom RH, et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. Drug Saf 1997; 16: 355-65.





World Health
Organization

Classificazione in base al nesso di causalità

PROBABILE

L'evento insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e non può essere spiegato dalla malattia per la quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche.

La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospetto.

La reazione deve migliorare con il *dechallenge*.

Meyboom RH, et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. Drug Saf 1997; 16: 355-65.





World Health
Organization

Classificazione in base al nesso di causalità

POSSIBILE

L'evento insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e non può essere spiegato dalla malattia per la quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche.

La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospetto.

IMPROBABILE

L'evento insorge con una sequenza temporale rispetto all'assunzione del farmaco che rende improbabile una relazione causale, oppure altri farmaci o sostanze chimiche o la malattia del paziente possono spiegare l'evento osservato.





**World Health
Organization**

Classificazione in base al nesso di causalità

CONDIZIONATA/INCLASSIFICATA

L'evento è riportato come una reazione avversa che necessita di più dati per un'appropriata valutazione o per la quale sono in corso ulteriori valutazioni.

NON VALUTABILE/INCLASSIFICABILE

Una segnalazione che riporta una reazione avversa che non può essere giudicata a causa della mancanza o contraddittorietà delle informazioni e che non può essere verificabile o supportata da altre informazioni.

Meyboom RH, et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. Drug Saf 1997; 16: 355-65.



Algoritmo di Naranjo



ALGORITMO DI NARANJO		SI	NO	NON SO
1	Ci sono rapporti precedenti conclusivi su questa reazione?	+1	0	0
2	L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco?	+2	-1	0
3	La reazione è migliorata alla sospensione del farmaco?	+1	0	0
4	La reazione è ricomparsa alla ri-somministrazione del farmaco?	+2	-1	0
5	Ci sono cause o spiegazioni alternative?	-1	+2	0
6	La reazione è ricomparsa dopo somministrazione di placebo?	-1	+1	0
7	Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco nell'organismo?	+1	0	0
8	La gravità della reazione è stata di tipo dose-dipendente?	+1	0	0
9	Il paziente aveva già presentato la reazione ad un farmaco uguale o simile?	+1	0	0
10	L'evento avverso è stato confermato da elementi oggettivi?	+1	0	0
		TOTALE		

INTERPRETAZIONE: <= 0 DUBBIA 1-4 POSSIBILE 5-8 PROBABILE >= 9 CERTA

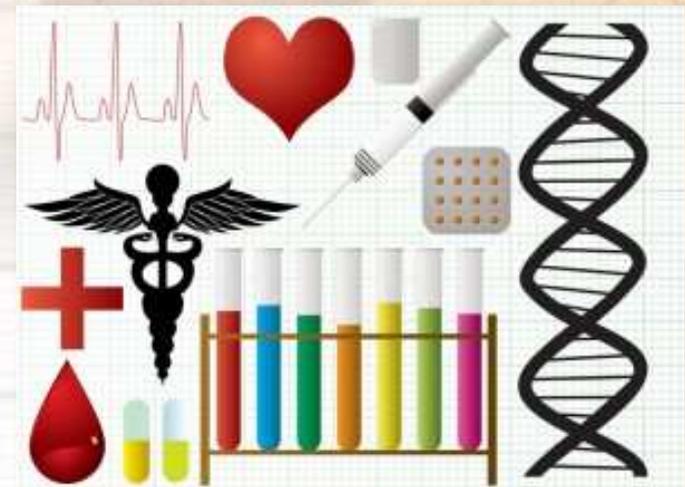
Classificazione in base alla frequenza

TABELLA 2 Classificazione delle ADR in base alla frequenza

Frequenza	Esempi
Molto frequente >1/10	Ipoglicemia da antidiabetici orali; edema da glitazoni; disfunzione renale da ciclosporina
Frequente >1/100 e <1/10	Mialgia da statine; tosse da ACE inibitori; emorragia da anticoagulanti orali; disturbi gastrointestinali da FANS
Infrequente >1/1.000 e <1/100	Miopatia e aumento degli enzimi epatici da statine; ipotensione ortostatica da alfabloccanti
Rara >1/10.000 e <1/1.000	Rabdomiolisi da statine; angioedema da ACE inibitori; mialgia da inibitori di pompa protonica; epatotossicità da statine; perdita dell'udito da fluorochinoloni
Molto rara <1/10.000	Rottura del tendine di Achille da fluorochinoloni; osteonecrosi della mandibola da bifosfonati



Fattori di rischio per ADR



Fattori di rischio

Diversi sono i fattori di rischio che possono favorire l'insorgenza di una reazione avversa a farmaco:

- sesso;
- etnia;
- età;
- gravidanza/allattamento;
- patologie concomitanti;
- interazioni (farmaci, alimenti, alcool, etc.).



Sesso

Le donne sembrano essere maggiormente a rischio di sviluppare ADR rispetto agli uomini perché:

- fanno maggiormente ricorso al Servizio Sanitario Nazionale;
- effettuano un numero maggiore di visite mediche;
- si sottopongono a più interventi chirurgici;
- ricevono più prescrizioni di farmaci.



Sesso

L'aumento all'esposizione a farmaci non giustifica del tutto tale differenza in quanto le donne:

- hanno maggiore suscettibilità a sviluppare ADR cardiache (torsioni di punta);
- presentano maggiore rischio di:
 - tosse da ACE inibitori;
 - aumento livelli plasmatici di β -bloccanti;
 - risposta ipotensiva maggiore da Ca-antagonisti;
 - decesso in corso di terapia con digitale;
 - ADR in corso di terapia trombolitica e anticoagulante.



Sesso

È anche vero che:

- storicamente, le donne sono sottorappresentate nei trials clinici, per via dei criteri di esclusione così come vengono definiti;
- i dati provenienti dalla sperimentazione clinica ottenuti su una popolazione prevalentemente maschile sono comunemente, e forse inappropriatamente, estrapolati per l'uso nelle donne.





Età

Soggetti maggiormente a rischio di reazioni avverse sono anziani e bambini.



Anziani

- Gli anziani sono spesso affetti da più patologie, per cui assumono diversi farmaci.
- Molti studi hanno evidenziato una correlazione positiva tra età e numero di ADR.
- Gli anziani sono particolarmente vulnerabili agli eventi avversi da farmaco a causa dei cambiamenti fisiologici che accompagnano l'invecchiamento.
- *È difficile stabilire se l'età da sola possa rendere i pazienti più suscettibili nei confronti di una ADR o se questo riflette semplicemente la maggior esposizione a farmaci, la presenza di molti stati patologici e di cambiamenti legati all'età.*



Anziani - farmacocinetica

- L'acqua corporea totale diminuisce, mentre aumenta la percentuale di tessuto adiposo.
- Aumenta il volume di distribuzione dei farmaci liposolubili e si riduce quello dei farmaci idrosolubili.
- Si riducono i livelli di albumina (cui si legano i farmaci acidi) e aumenta l' α 1-glicoproteina acida (che lega i farmaci basici).
- Le conseguenze cliniche di queste modificazioni non sono facilmente prevedibili, poiché dipendono dalla concomitanza o meno di variazioni di altri parametri farmacocinetici.



Anziani - farmacocinetica

- L'anziano presenta una ridotta capacità di biotrasformazione epatica dei farmaci, riconducibile alla riduzione della massa epatica e del flusso ematico epatico, mentre meno evidenti sono le modificazioni dell'attività degli enzimi metabolizzanti.
- Sebbene non siano documentate significative differenze nella concentrazione degli enzimi microsomiali, sembra che le reazioni di ossidazione siano più compromesse con l'età rispetto a quelle di coniugazione.
- L'anziano, a parità di dose somministrata, presenta concentrazioni plasmatiche di numerosi farmaci più elevate rispetto al giovane adulto.



Anziani - farmacocinetica

- Queste particolarità contribuiscono a spiegare la maggiore frequenza di reazioni indesiderate dose-dipendenti riscontrate con l'aumentare dell'età, in particolare con farmaci cardiovascolari e con quelli attivi sul sistema nervoso centrale.
- Va poi sottolineato che altri fattori possono accentuare le differenze metaboliche tra giovani e anziani, quali, per esempio, le patologie intercorrenti e la polifarmacoterapia.
- La funzione renale subisce un graduale decremento con l'avanzare degli anni; ne deriva che farmaci e metaboliti ad eliminazione prevalentemente renale possono accumularsi nell'organismo anziano, con possibile insorgenza di effetti tossici.



Bambini

- La popolazione pediatrica risulta scarsamente indagata con riferimento ad un uso razionale dei farmaci ad essa destinati.
- Molto spesso, in mancanza di dati provenienti da studi clinici specifici, vengono impiegati nei bambini medicinali in realtà autorizzati per l'età adulta, ma a dosaggi inferiori.
- *Considerando il bambino come un piccolo adulto lo si espone a rischi.*
- Non tutti i farmaci hanno la stessa identica risposta in lattanti, bambini e adolescenti, a causa delle differenze di metabolizzazione e assorbimento e dei diversi processi di crescita.



Fattori predisponenti

- Royal Liverpool University Hospital, 12 reparti (9 medici e 3 chirurgici), prospettico.
- 3.695 episodi che hanno coinvolto 3.322 pazienti; 545 ADR.
- **Età:** HR (Hazard Ratio) = **1,01** (95% IC: 1,00 – 1,01)
- **Sesso femminile:** HR (Hazard Ratio) = **1,33** (95% IC: 1,12 – 1,59)
- **Numero di farmaci (+ 1):** HR (Hazard Ratio) = **1,14** (95% IC: 1,09 – 1,20)

OPEN ACCESS Study available on  [PLoS ONE](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004439)

Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodic

Emma C. Davies^{1*}, Christopher F. Green², Stephen Taylor³, Paula R. Williamson⁴, David R. Mottram⁵, Nurir Firmohamed^{6*}

¹ The Health Service and Liverpool University Hospital Trust, Liverpool, United Kingdom, ² School of Pharmacy and Chemistry, Liverpool John Moores University, Liverpool, United Kingdom, ³ Division of Cancer NHS Foundation Trust, Pharmacy Medicine Unit, Countess of Chester Health Park, Chester, United Kingdom, ⁴ Centre for Health Services and Health Evaluation, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom, ⁵ Department of Pharmacology and Therapeutics, The University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

Abstract

Adverse drug reactions (ADRs) are a major cause of hospital admissions, but scant data on the incidence and clinical characteristics of ADRs which occur following hospital admission, are lacking. Patients admitted to bedside wards over a six-month period in 2005 were assessed for ADRs throughout their admission. Suspected ADRs were recorded and analysed for causality, severity and avoidability and whether they increased the length of stay. Multivariable analysis was undertaken to identify the risk factors for ADRs. The 9% significance level was used when assessing factors for inclusion in multivariable models. Out of the 3695 patient episodes assessed for ADRs, 361 (14.7%, 95% CI 13.6–15.9%) experienced one or more ADRs. Half of ADRs were definitely or possibly avoidable, the patients experiencing ADRs were more likely to be older, female, taking a large number of medicines, and had a longer length of stay than those without ADRs. However, the only significant predictor of ADRs, from the multivariable analysis of a representative sample of patients, was the number of medications taken by the patient with each additional medication multiplying the hazard of ADRs episode by 1.14 (95% CI 1.09, 1.20). ADRs directly increased length of stay in 147 (20.8%) patients. The drug most frequently associated with ADRs were diuretics, opioid analgesics and antipsychotics. In conclusion, approximately one in seven hospital inpatients experience an ADR, which is a significant cause of morbidity, increasing the length of stay of patients by an average of 0.23 day/episode admission episode. The overall burden of ADRs on hospitals is high, and effective intervention strategies are urgently needed to reduce this burden.

Cherian-Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR et al. (2009) Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodic. *PLoS ONE* 4(2): e4439. doi:10.1371/journal.pone.0004439

Editor: Ulrich G. Schaefer, Department of Clinical Pharmacology, Germany

Received October 12, 2008; Accepted December 1, 2008; Published February 11, 2009

Copyright © 2009 Davies et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: Funding for this study was provided by the Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals Trust Research and Development Fund and Liverpool John Moores University. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: EC is a member of the Commission on Human Medicines and a Chair of the Pharmacovigilance Expert Advisory Group. All the other authors have nothing to declare.

* E-mail: emadavies@liverpool.ac.uk

Introduction

Adverse drug reactions (ADRs) in hospitalised patients can be divided into two broad categories: those that cause admission to hospital, and those that occur in inpatients after hospital admission. In a meta-analysis, using a random-effects model to reduce heterogeneity, Lawson et al [1] showed that the total incidence of both categories of adverse ADRs was 0.7%, of which 47% were responsible for admission and 21% occurred after admission, with an overall fatality rate of 0.07%. A recent Swedish study has also reported ADRs as 7th most common cause of death [2]. In a study of almost 19000 admissions, we were able to show that 5.7% of patient admissions in two National Health Service (NHS) hospitals in the UK were related to an ADR [3]. This analysis is highly compatible with pooled data from other studies [1,4] and with more recent studies [5].

By contrast, data on ADRs occurring after hospital admission are poor. Other studies have suggested that between 10–20% of patients suffer ADRs in hospital [3–10], while Lawson et al

suggested that 10.9% of patients suffer ADRs if all services in-patients [1]. A systematic review by Wilson et al estimated that in the NHS in England, 1.6 million bed days equated to 13.6 (0.003 bed) hospital episodes annually were due to inpatient ADRs [4]. It is important to note that most of these data relate to studies that are decades old. With the changing demographics, the well known predisposition of the elderly to ADRs, and the changes in medical practice that have occurred over the last few decades, there is a need for more data on the ADR burden in hospital in-patients. As part of our overall strategy to determine the burden of ADRs in hospital, after the completion of our ADR hospital admission study [5], we undertook a pilot study to establish the methodology for determining the burden of ADRs in in-patients. This pilot study of 125 in-patients showed that 19% of patients suffered ADRs, with patients experiencing an ADR spending 6.3 days longer in hospital than those without ADRs [11]. In this paper, we report the results of our large scale prospective study which further explores the impact of ADRs on NHS hospital in-patients in terms of incidence, length of stay, cost involved, and factors that predispose patients to ADRs.

Patologie concomitanti

- Metabolismo ed eliminazione dei farmaci possono essere alterati nei pazienti con malattie del rene, del fegato o del cuore, determinando problemi di gestione della terapia.
- Ciò accade solo se le malattie degli organi citati si associano ad una notevole compromissione funzionale.
- In un paziente con una malattia di uno degli organi citati, può essere difficile distinguere un evento avverso da farmaco da una manifestazione della malattia di base.



Patologie renali

- L'escrezione dei farmaci può essere notevolmente influenzata da affezioni renali.
- L'insufficienza renale, sia acuta sia cronica, è caratterizzata da una riduzione della filtrazione glomerulare e della secrezione tubulare, per cui l'eliminazione di farmaci idrosolubili, escreti prevalentemente in forma non metabolizzata, è rallentata, con accumulo e possibile comparsa di reazioni avverse.
- La posologia di questi farmaci deve essere, pertanto, modificata, in funzione dell'entità del danno renale, o riducendo la dose o allungando gli intervalli di somministrazione.
- La clearance della creatinina è il parametro biochimico più usato per valutare la capacità escretiva renale.



Patologie epatiche

- Negli stadi avanzati di malattie epatiche croniche, come la cirrosi, si può determinare una condizione di ipoalbuminemia con diminuzione del legame proteico dei farmaci acidi.
- L'aumento della quota libera (fenitoina, salicilati) può comportare un aumentato rischio di effetti indesiderati in pazienti epatopatici ipoalbuminemici.
- Dal momento che il fegato svolge un ruolo centrale nel metabolismo dei farmaci, malattie epatiche possono influenzare la cinetica di quei farmaci che sono eliminati prevalentemente attraverso una biotrasformazione epatica, determinando elevati livelli plasmatici.



Interazioni tra farmaci

- Principale causa di sviluppo di ADR (6-30%).
- Aumentano proporzionalmente al numero di farmaci assunti e quanto maggiore è il numero di farmaci tanto maggiore è la probabilità di inappropriata prescrizione.
- 6% circa delle prescrizioni conteneva associazioni di farmaci per le quali era nota un'evidenza elevata di poter causare ADR (Buurma, Drug Saf, 2006).



Interazioni tra farmaci

- ASL Caserta, Arianna Database, 300.000 cittadini, anno 2003.
- 63,5% MMG ha prescritto almeno una volta statine e macrolidi a rischio interazione.
- 3,2% degli utilizzatori di statine ha ricevuto una prescrizione concomitante di macrolide ad alto rischio di interazione.
- 11,9% dei pazienti ha interrotto la terapia con statine dopo la co-prescrizione.

Eur J Clin Pharmacol (2005) 61: 615–620
DOI 10.1007/s00228-005-4973-2

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PRESCRIPTION

Nadia Piacentini · Giustina Trifiro · Michele Tanzi
Sabatino Moriatti · UYEC group · Vincenzo Arcoraci

Statin-macrolide interaction risk: a population-based study throughout a general practice database

Received: 7 February 2005 / Accepted: 21 June 2005 / Published online: 26 July 2005
© Springer 2005

Abstract Introduction: The myopathy risk associated with statin use increases in case of concomitant prescription of certain drugs, such as cytochrome P₄₅₀ (CYP) system inhibitors (i.e., macrolides). The aim of this study was to assess whether concurrent statin/macrolide prescriptions at high interaction risk are commonly written in a general practice setting. **Methods:** For this study, 136 general practitioners (GPs) with a patient population of almost 200,000 individuals, and participating in the Arianna database set up by “Caserta-1” Local Health-Service Agency (ASL), were recruited. Within such a study sample, subjects receiving at least one statin/macrolide concomitant prescription during the year 2003 were identified. Sensitivity analysis was performed to assess the time distribution of high-risk macrolide prescriptions written within ± 30 days from the statin prescription date. **Results:** Among 393,24 patients included in the study, 7,176 (3.8%) received at least one statin prescription during the observation period. Of these, 238 (3.3%) were occasionally co-prescribed with any macrolide on the same date, in 153 cases (2.1% of statin users) the macrolide being of high interaction risk. In particular, 21.1% (55) of simvastatin users and 2.2% (66) of patients on atorvastatin were prescribed with high-risk macrolide on the same date versus 0.6% and 1.8% of patients prescribed with fluvastatin and pravastatin, respectively. Concerning GPs, 99 (83.5%) co-administered statin and macrolide at high interaction risk at least once. **Conclusion:** Most GPs occasionally prescribed statin/macrolide at high inter-

action risk on the same date, despite the availability of therapeutic alternatives. Prevention strategies targeted to increase awareness of health professionals about the interaction risks of widely prescribed drugs are needed.

Keywords: Statin · Macrolide · Concomitant prescription · General practitioners

Introduction

Several studies have reported that 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, also known as statins, are the most worldwide prescribed drugs in the dyslipidaemia treatment, since their benefits have been largely proven [1–4].

Concerning safety profile, statin monotherapy appears to be associated with a low frequency of adverse events [5], the most serious of them being myopathy, evolving up to rhabdomyolysis in approximately 0.1% of statin users [6]. Furthermore, the risk of statin-induced adverse events is increased by dynamic or kinetic interactions between statins and some other drugs [7]. Lovastatin, simvastatin and atorvastatin are mainly metabolised by cytochrome P₄₅₀ (CYP) isoenzymes, while fluvastatin and pravastatin are not significantly metabolised by this system. Consequently, CYP3A4 inhibitor drugs, such as cyclosporine A, warfarin, imidazole antifungals and macrolides, are potentially at interaction risk with lovastatin, simvastatin and atorvastatin [8], and much less with fluvastatin and pravastatin [9].

Accordingly, the Australian Adverse Drug Reactions Bulletin reported in February 2004 that concomitant CYP3A4 inhibitor drug use is the major risk factor for muscle disorders induced by statins [10].

With regard to macrolides, these antibiotics are classified into three different groups on the basis of their CYP3A4 affinity [11]: the first group consists of erythromycin, which strongly binds and inhibits CYP3A4; the

N. Piacentini · G. Trifiro · V. Arcoraci
Department of Clinical and Experimental Medicine
and Pharmacology, Pharmacology Unit, University of Messina,
Via Consolida V. Grossi, 39121 Messina, Italy
E-mail: piacentina.nadia@unime.it
Tel.: +39-090-2211878
Fax: +39-090-2211100
M. Tanzi & Moriatti
UYEC group
Caserta 1 Local Health Service, Caserta, Italy

Research

Original Investigation

Bleeding Risk of Patients With Acute Venous Thromboembolism Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs or Aspirin

Bruce L. Davidson, MD, MPH; Sara Verheijen, BS; Anthonie W. A. Lensing, MD, PhD; Martin Gebel, PhD; Timothy A. Brighton, MBBS; Roger M. Lyons, MD; Jeffrey Rehm, MD; Martin H. Prins, MD, PhD

Davidson. JAMA Intern Med. 2014;
doi:10.1001/jamainternmed.2014.946

Hazard Ratio of bleeding

HR 1.77 (1.12–1.53)

relevant bleeding

HR 2.37 (1.51–3.75)

major bleeding

Anticoagulant treatment **plus NSAIDs**

HR 1.70 (1.38–2.11)

relevant bleeding

HR 1.50 (0.86–2.62)

major bleeding

Anticoagulant treatment **plus aspirin**



Anticoagulants with NSAID or Aspirin

Table 3. Hazard Ratios for Clinically Relevant and Major Bleeding in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) or Aspirin Users vs Nonusers, Adjusted for Sex, Age, and Creatinine Clearance

Variable	Hazard Ratio (95% CI)		
	vs No NSAID	vs No Aspirin	vs Neither ^a
NSAID			
Rivaroxaban			
Clinically relevant bleeding	1.90 (1.45-2.49)	...	2.05 (1.56-2.70)
Major bleeding	2.56 (1.21-5.39)	...	2.62 (1.23-5.60)
Enoxaparin-VKA			
Clinically relevant bleeding	1.65 (1.26-2.17)	...	1.75 (1.33-2.30)
Major bleeding	2.28 (1.28-4.04)	...	2.49 (1.39-4.48)
Aspirin			
Rivaroxaban			
Clinically relevant bleeding	...	1.81 (1.36-2.41)	1.96 (1.47-2.62)
Major bleeding	...	1.50 (0.63-3.61)	1.72 (0.70-4.20)
Enoxaparin-VKA			
Clinically relevant bleeding	...	1.59 (1.17-2.17)	1.70 (1.24-2.33)
Major bleeding	...	1.50 (0.74-3.05)	1.79 (0.87-3.70)



ADRAC. *ACE inhibitors, diuretic and NSAIDs: a dangerous combination.* Aust Adv Drug React Bull 2003;22:14-5.

ADRAC. *Beware the triple whammy!* Aust Adv Drug React Bull 2006;25:18.

Triple Whammy

Termine introdotto nella letteratura da alcuni clinici e ricercatori australiani per definire il trattamento farmacologico costituito da un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o un antagonista dell'angiotensina II (ARB), da un diuretico e da un antinfiammatorio non steroideo (FANS), compresa l'aspirina a basse dosi.

L'utilizzo concomitante di questi tre farmaci risulterebbe infatti correlato ad un incremento del rischio di insufficienza renale.



ADRAC. *ACE inhibitors, diuretic and NSAIDs-the triple whammy.* Med J Aust 2000;172:184-5.

Loboz KK, Shenfield GM. *Drug combinations and impaired renal function – the 'triple whammy'.* Br J Clin Pharmacol 2005;59:239-43.

Lapi. BMJ 2013; 346: e8525

RESEARCH

Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study

OPEN ACCESS

Francesco Lapi *pharmacoepidemiology fellow*^{1,2,3}, Laurent Azoulay *assistant professor*^{1,4}, Hui Yin *statistician*¹, Sharon J Nessim *assistant professor and nephrologist specialist*⁵, Samy Suissa *professor and director*^{1,2}



Rate Ratio of acute kidney injury

RR 1.31

(95% CI: 1.12 – 1.53)

Diuretics plus ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARB) **plus NSAIDs**

RR 1.02 (95% CI: 0.81 – 1.28)

Diuretics **plus NSAIDs**

RR 0.89 (95% CI: 0.69 – 1.15)

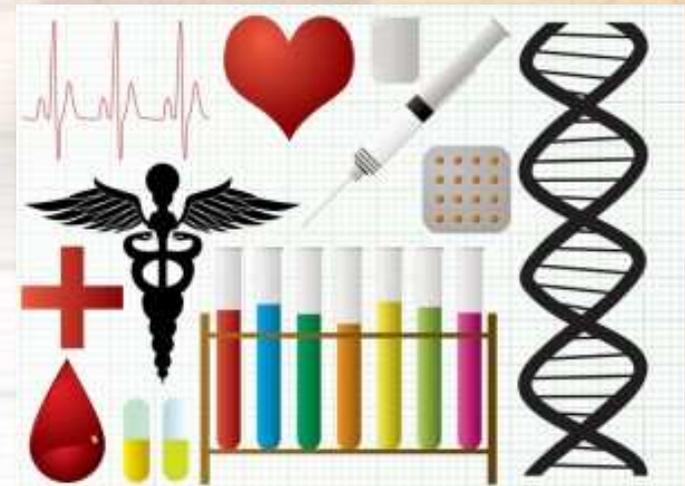
ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARB) **plus NSAIDs**

Rate ratio of acute kidney injury associated with exposure to current double or triple therapy combination according to half life of NSAID and duration of use.

Current use*	Cases (n=2215)	Controls (n=21 993)	Rate ratio (95% CI)	
			Crude	Adjusted†
Diuretics only	209 (9.4)	2632 (12.0)	Reference	Reference
Diuretics plus NSAIDs:				
NSAID's half life <12 hours	151 (6.8)	1656 (7.5)	1.18 (0.95 to 1.47)	1.03 (0.82 to 1.30)
NSAID's half life ≥12 hours	5 (0.2)	83 (0.4)	0.74 (0.30 to 1.85)	0.76 (0.30 to 1.91)
Duration‡ ≤30 days	32 (1.4)	208 (1.0)	1.87 (1.25 to 2.79)	1.46 (0.96 to 2.24)
Duration‡ 31-60 days	26 (1.2)	246 (1.1)	1.32 (0.86 to 2.04)	1.12 (0.71 to 1.76)
Duration‡ 61-90 days	36 (1.6)	379 (1.7)	1.20 (0.83 to 1.74)	1.04 (0.71 to 1.53)
Duration‡ >90 days	62 (2.8)	906 (4.1)	0.90 (0.67 to 1.21)	0.83 (0.61 to 1.13)
Diuretics plus ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers				
Diuretics plus ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers plus NSAIDs:				
NSAID's half life <12 hours	520 (23.5)	2343 (10.7)	1.33 (1.15 to 1.53)	1.29 (1.11 to 1.51)
NSAID's half life ≥12 hours	24 (1.1)	81 (0.4)	1.73 (1.08 to 2.77)	1.77 (1.07 to 2.93)
Duration‡ ≤30 days	83 (3.8)	234 (1.1)	2.00 (1.52 to 2.63)	1.82 (1.35 to 2.46)
Duration‡ 31-60 days	94 (4.2)	309 (1.4)	1.76 (1.37 to 2.27)	1.63 (1.24 to 2.15)
Duration‡ 61-90 days	140 (6.3)	500 (2.3)	1.66 (1.34 to 2.06)	1.56 (1.24 to 1.97)
Duration‡ >90 days	227 (10.3)	1381 (6.3)	1.00 (0.84 to 1.20)	1.01 (0.84 to 1.23)

NSAIDs with long half lives : azaprazone, meloxicam, nabumetone, naproxen, piroxicam, sulindac, tenoxicam

La cascata delle prescrizioni



Cascata delle prescrizioni

I medici somministrano farmaci dei quali fanno poco, per curare malattie delle quali fanno anche meno, in esseri umani dei quali fanno nulla.

Voltaire – 1694-1778

Un medico che non (ri)conosce o non sospetta una ADR è un ulteriore fattore di rischio per il paziente.

M. Venegoni - 2000



Cascata delle prescrizioni

La cascata delle prescrizioni si verifica quando un nuovo farmaco viene prescritto per “trattare” una reazione avversa a un altro farmaco nella convinzione (errata) che si sia sviluppata una nuova patologia che richiede un trattamento.



Rochon. BMJ. 1997; 315: 1096–9.

Cascata delle prescrizioni

ASSUNZIONE DEL PRIMO FARMACO



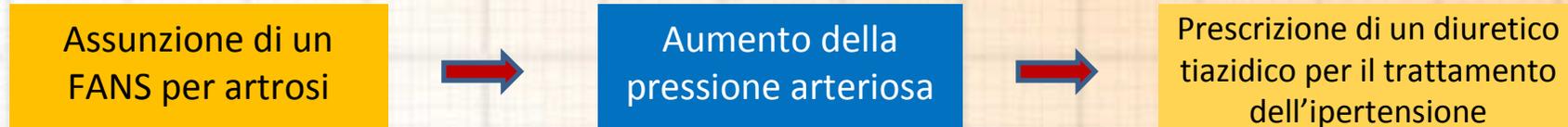
Comparsa di una reazione avversa al primo farmaco, **ERRONEAMENTE** diagnosticata come una nuova condizione patologica



Prescrizione di un secondo farmaco per trattare la seconda condizione patologica



Cascata delle prescrizioni



- I FANS, inclusi quelli da automedicazione, possono causare un aumento della pressione arteriosa inibendo la sintesi delle prostaglandine renali coinvolte nel processo di filtrazione glomerulare.
- Sebbene tale aumento non sia in genere clinicamente importante, l'assunzione cronica di FANS da parte di soggetti che presentano fattori di rischio (età avanzata, problemi cardiocircolatori, renali o epatici) può causare aumenti significativi della pressione arteriosa che possono indurre il medico a instaurare un trattamento antipertensivo o a modificarne uno già in corso.
- Gli utilizzatori di FANS avevano il 66% di probabilità di iniziare una terapia antipertensiva rispetto ai non utilizzatori.

Cascata delle prescrizioni



- I diuretici tiazidici (idroclorotiazide) possono aumentare l'uricemia. Il medico che non riconosce tale evento come ADR del primo farmaco potrebbe prescriverne un secondo (allopurinolo) per il trattamento della gotta.
- Allopurinolo è spesso causa di reazioni cutanee a cui possono seguire reazioni allergiche più gravi (lesioni iperesfoliative, urticarioidi, purpuriche, quali la sindrome di Stenvens–Johnson), e/o da vasculite generalizzata, epatotossicità irreversibile.

Cascata delle prescrizioni

Assunzione di digossina per aritmia



Comparsa di nausea



Prescrizione di metoclopramide per il trattamento della nausea

- La digossina, così come molti altri farmaci, può causare nausea e vomito.
- Se, tuttavia, non si identifica nel farmaco la causa di tali disturbi, il paziente potrebbe assumere un secondo farmaco (metoclopramide) per trattare i sintomi, quando sarebbe bastato sospendere il primo.
- Va, inoltre, ricordato che esiste interazione farmacologica di tipo farmacocinetico tra amiodarone e digossina: amiodarone diminuisce la velocità di eliminazione renale di digossina.

Cascata delle prescrizioni

Assunzione di digossina per aritmia



Comparsa di nausea



Prescrizione di metoclopramide per il trattamento della nausea



Comparsa di disturbi del movimento



Prescrizione di levodopa per il trattamento dei disturbi extrapiramidali

- L'assunzione a lungo termine di metoclopramide potrebbe causare un parkinsonismo iatrogeno. Tale sintomo è reversibile alla sospensione del farmaco ma, se non riconosciuto, può indurre la prescrizione di un secondo farmaco per la terapia del morbo di Parkinson.
- Coloro che assumono metoclopramide hanno una probabilità 3 volte maggiore di iniziare un trattamento con levodopa rispetto ai non utilizzatori.

Esempi di farmaci

ERITROMICINA



ARITMIA



ANTIARITMICI

ANTIEPILETTICI



RASH



CORTICOSTEROIDI

ANTIEPILETTICI,
OPPIOIDI, NITRATI



NAUSEA



METOCLOPRAMIDE,
DOMPERIDONE

ANTIPSIKOTICI



EFFETTI
EXTRAPIRAMIDALI



LEVODOPA,
ANTICOLINERGICI

METOCLOPRAMIDE



DISTURBI DEL
MOVIMENTO



LEVODOPA

Fattori di rischio

- Età avanzata.
- Politerapia.
- Sesso femminile.
- Uso di farmaci “ad alto rischio”:
 - ⇒ farmaci per il sistema cardiovascolare;
 - ⇒ FANS;
 - ⇒ anticoagulanti;
 - ⇒ antibiotici.
- Scarsa comunicazione del paziente con il/i medico/i curante/i.



Prevenire la cascata

- Iniziare la terapia con un nuovo farmaco alla dosi più basse possibili.
- Considerare la possibilità che l'insorgenza di nuovi sintomi sia causata da una reazione avversa, soprattutto se un farmaco è stato iniziato di recente o se la dose è stata modificata.
- Fornire ai pazienti informazioni sulle possibili reazioni avverse dei farmaci che assumono e su cosa fare quando insorge una reazione avversa.
- Chiedere ai pazienti se hanno sviluppato nuovi sintomi, soprattutto se il farmaco è stato iniziato di recente o la dose è stata modificata.



È opportuno ...

- Quando possibile, ridurre la dose del primo farmaco o sostituire il farmaco con uno simile, ma con minori rischi di sviluppare l'evento avverso – es. un paziente che assume metoclopramide per alleviare i sintomi di nausea e vomito e sviluppa effetti avversi extrapiramidali, può sostituire il farmaco con domperidone, che presenta un rischio minore di causare disordini del movimento.
- Prescrivere un secondo farmaco per contrastare una reazione avversa dovuta al primo solo nei casi in cui i benefici associati alla continuazione della terapia con il primo farmaco superino i rischi di sviluppare nuove reazioni avverse.





***FARMACOVIGILANZA:
il ruolo attivo del farmacista
di comunità. Giornata I***

ASL VC – Vercelli/Borgosesia

Aprile – Maggio 2015

Roberto CORGNATI