

MORTALITÀ A CAUSA DI ADRs CHE SI VERIFICANO DURANTE IL RICOVERO

A cura della Dott.ssa Ada Vero

INTRODUZIONE

Le reazioni avverse ai farmaci (ADRs) sono un importante problema di salute pubblica a causa del loro impatto in termini di morbilità^{1,2}, ospedalizzazione (ADR_{Ad})^{3,4} e mortalità^{5,6}. I pazienti che sviluppano reazioni avverse durante l'ospedalizzazione (ADR_{In}) hanno una degenza ospedaliera prolungata e una spesa maggiore rispetto a quelli che non ne sviluppano. Negli ultimi anni sono state condotte diverse revisioni sistematiche volte all'analisi della prevalenza di ADR_{In} in pazienti ospedalizzati e dei conseguenti significativi sanitari a carico dei pazienti^{7,8,9}. Esiste un'elevata eterogeneità nella stima della prevalenza di ADR_{In} a causa della variabilità delle caratteristiche dello studio. Secondo i dati presenti in letteratura, il tasso di mortalità correlato all'ADR_{Ad} varia in paesi sviluppati (1.7%) e in via di sviluppo (1.8%)^{3,6,10,11,12,13}. La presente meta-analisi è stata condotta per migliorare le conoscenze sulla prevalenza di mortalità in pazienti che sviluppano ADR_{In}, sui farmaci implicanti le ADR_{In} fatali e le classi organo-sistema (SOC) coinvolte.

MATERIALI E METODI

L'analisi è stata condotta analizzando i database (PubMed, Google Scholar e Cochrane Database of Systematic Reviews) nel periodo compreso tra gennaio 2000 e aprile 2018. Sono stati inclusi studi osservazionali e randomizzati controllati condotti su pazienti di tutte le età e riportanti dati sulla mortalità correlata ad ADR_{In}. L'outcome primario della meta-analisi ha valutato la prevalenza complessiva di ADR_{In} fatali (IC al 95%). Gli esiti secondari invece hanno analizzato il pattern delle reazioni fatali e i farmaci che le hanno causate. Le reazioni fatali sono state classificate secondo il dizionario medico per le attività regolatorie "MedDRA". Considerata l'elevata eterogeneità nella stima della prevalenza di ADR fatali è stato usato il test I² e sono state analizzate le diverse variabili di studio attraverso analisi di sottogruppo¹⁴: disegno dello studio (prospettivo, retrospettivo), gruppo di età ("pediatrico", "anziano", "adulti e anziani", "tutte le età"), reparto ospedaliero ("medicina interna", "medicina interna e terapia intensiva", "terapia intensiva", "reparti multispecialistici", "pediatria", "neonatologia/pediatria e terapia intensiva", "intero ospedale"), posizione geografica (Africa, Asia, Europa, Nord America, Sud America), definizione di ADR ("OMS", "Edwards e Aronson"), metodo di identificazione dell'ADR (interviste con operatori sanitari o pazienti, revisione della cartella clinica, analisi del sistema di monitoraggio), metodo di valutazione della causalità (OMS, algoritmo Naranjo), durata dello studio (≤ 3 , 4-11 e ≥ 12 mesi) e dimensione del campione (<1000 e ≥ 1000 pazienti). I valori percentuali I² 25%, 50% e 75% sono stati considerati rispettivamente come eterogeneità bassa, media

e alta¹⁵. Sono state considerate diverse definizioni di ADR: ADR_{In} (l'ADR che il paziente sviluppa in seguito ad ospedalizzazione), ADR_{Ad} (l'ADR che causa ospedalizzazione) e ADR fatale (ADR che si sviluppa in seguito a ospedalizzazione e che determina morte).

DISCUSSIONE E RISULTATI

Su 349 studi valutati, 48 hanno soddisfatto i criteri di selezione. Un totale di 4.821 pazienti su 502.166 ha sviluppato ADR_{In} e di questi 259 sono deceduti a causa di ADR_{In}. Nello specifico la prevalenza percentuale di ADR_{In} fatali è variata dallo 0.03% ($I^2 = 0\%$) per gli studi condotti su pazienti di tutte le età a 0.27% ($I^2 = 90\%$) per gli studi condotti su pazienti anziani. Ventisei studi hanno riportato mortalità pari a zero. Le ADR_{In} fatali maggiormente riscontrate sono state "patologie gastrointestinali" (n = 19, 28.79%), "patologie del sistema emolinfopoietico" (n = 13, 19,69%) e "patologie renali" (n = 9, 13.64%). I sanguinamenti indotti da farmaci sono stati riportati in 23 casi (34.84%), principalmente sanguinamenti gastrointestinali (n = 16, 24.24%) ed emorragie intracraniche (n = 5, 7.58%). Le altre ADR_{In} fatali comunemente osservate sono state mielosoppressione/citopenia (n = 12, 18.18%) e insufficienza renale (n = 9, 13.64%) (Tabella 1). Gli anticoagulanti (per via parenterale) sono stati i farmaci principalmente implicati nel sanguinamento gastrointestinale (n = 9) e nelle emorragie intracraniche (n = 4). Sebbene gli anticoagulanti siano farmaci altamente efficaci nella prevenzione e nel trattamento degli eventi tromboembolici il loro utilizzo è associato a un significativo rischio di sanguinamento gastrointestinale¹⁸ perciò è necessario valutare attentamente i benefici e i rischi prima di iniziare il trattamento anticoagulante^{19,20}. Gli agenti antineoplastici hanno causato mielosoppressione/citopenia e infezioni rispettivamente in 11 e 6 casi. I FANS in monoterapia si sospetta abbiano causato emorragie gastrointestinali in 3 casi, mentre la co-somministrazione con antiaggreganti e FANS sembra abbia aumentato il rischio di sanguinamenti rispettivamente in 5 e 2 casi^{16,17}. L'aumento del rischio di infezioni da *Clostridium difficile* si è verificato in seguito all'utilizzo di carbapenemi, fluorochinoloni e alla co-somministrazione di penicillina e cotrimoxazolo²¹ (n = 5). A tal proposito, al fine di prevenire l'infezione da *Clostridium difficile* è necessario un uso appropriato di antibiotici attraverso un efficace programma di gestione antimicrobica^{22,23}. L'uso di diuretici dell'ansa in associazione agli inibitori del sistema renina-angiotensina (n = 3) e gentamicina (n = 2), in pazienti con danno renale acuto, si pensa abbia causato insufficienza renale. Per tali pazienti è necessario modificare il dosaggio terapeutico in base alla clearance della creatinina e un continuo monitoraggio terapeutico dei farmaci assunti^{24, 25, 26}. Tra i vari reparti ospedalieri analizzati, è stata osservata una maggiore prevalenza di ADR nei reparti di "medicina interna e terapia intensiva" (0.46%, $I^2 = 51\%$) e "neonatologia e terapia intensiva neonatale" (0.34%, $I^2 = 58\%$). La fascia d'età ha mostrato un'importante influenza sulla mortalità correlata all'ADR_{In}. Infatti, gli studi condotti su popolazione pediatrica hanno mostrato minore mortalità (prevalenza fatale di ADR_{In} 0.07%) a differenza di quelli condotti su popolazione anziana (prevalenza fatale di ADR_{In} 0.27%). Non è stata osservata mortalità in

4 su 6 studi condotti su popolazione di tutte le fasce d'età e non è stata osservata mortalità in 7 su 9 studi condotti su popolazione pediatrica. La fascia d'età ha anche influenzato l'eterogeneità. Gli studi condotti su popolazione pediatrica ($I^2 = 48\%$) hanno mostrato una bassa eterogeneità a differenza degli studi condotti su "adulti e anziani" ($I^2 = 81\%$). Nello specifico, gli studi condotti su popolazione anziana hanno mostrato eterogeneità per tutte le caratteristiche dello studio mentre gli studi condotti su popolazione pediatrica e su tutte le altre fasce d'età hanno mostrato omogeneità per il disegno dello studio (prospettico) e la definizione di ADR (OMS). Gli studi condotti su popolazione europea (0.18%) e nordamericana (0.14%) hanno mostrato prevalenza fatale di ADR_{in} maggiore rispetto a quelli condotti su popolazione africana (0.08%) e asiatica (0.05%). Gli studi prospettici condotti su popolazione europea e africana "adulti e anziani" hanno mostrato una maggiore prevalenza fatale di ADR_{in} rispetto a tutti gli altri gruppi di studio. Gli studi di breve durata (0.24%) hanno mostrato una maggiore prevalenza fatale di ADR_{in} e minore eterogeneità ($I^2 = 0\%$) rispetto agli studi di durata maggiore. Anche la dimensione del campione ha influito sulla prevalenza fatale di ADR_{in} , infatti gli studi di piccole dimensioni (0.16%) hanno mostrato una prevalenza più elevata rispetto agli studi più grandi (0.05%). Nonostante i dati analizzati abbiano soddisfatto gli obiettivi dello studio, l'analisi condotta presenta alcune limitazioni: sono stati consultati solo due database di ricerca (PubMed e Google Scholar), sono stati inclusi solo studi di lingua inglese, e infine alcuni pazienti potrebbero aver assunto farmaci al di fuori del contesto ospedaliero e aver presentato ADR successivamente in ospedale.

CONCLUSIONI

Nonostante le ADR_{in} fatali rappresentino uno dei maggiori problemi di sanità pubblica in termini di costi socio-economici la rilevanza e le dimensioni del problema sono ancora poco conosciute. A tal fine è stata condotta la seguente meta-analisi che ha analizzato la prevalenza dell' ADR_{in} fatale e ha messo in evidenza come l'insorgenza di ADR sia la principale causa di morte nei pazienti ospedalizzati ⁵, nonostante siano pochi i farmaci correlati all'insorgenza di ADR. I pazienti (di tutte le età) ricoverati nei reparti di terapia intensiva hanno manifestato una mortalità più elevata correlata all' ADR_{in} . Ciò potrebbe essere dovuto al frequente ricorso alle poli-terapie, all'utilizzo di farmaci ad alto rischio, alla presenza di co-morbilità, alla maggiore durata della degenza ospedaliera e alla gravità delle patologie nei pazienti ricoverati in terapia intensiva ²⁷, ²⁸. Le reazioni fatali più comuni sono state sanguinamento gastrointestinale, insufficienza renale e agranulocitosi, causate da farmaci antitrombotici, antineoplastici e FANS. Inoltre, le varie fasce d'età e le diverse etnie hanno avuto un'influenza importante sulla prevalenza dell' ADR_{in} fatale. Inoltre, solo pochi gruppi di farmaci sono stati responsabili della maggior parte della mortalità correlata ad ADR_{in} .

TABELLA 1: ADR_{LN} FATALI

Reazioni avverse	Farmaci sospetti
<i>Patologie gastrointestinali (12)</i>	
Emorragia gastrointestinale (7)	Eparina + fenoprocumone (1), piroxicam (1), aloxipirin (1), streptochinasi (1), dalteparina + diclofenac (1), farmaci antinfiammatori non steroidei + analoghi dell'eparina (1), aspirina + dalteparina + dipiridamolo + enoxaparina (1)
Ulcera peptica, emorragia gastrointestinale (2)	Indometacina + eparina (1), diclofenac + fenoprocumone (1)
Ulcera gastrica perforante, peritonite (1)	Diclofenac + indometacina + corticosteroidi (1)
Ischemia intestinale (1)	Terlipressina (1)
Occlusione intestinale (1)	Oppioidi (1)
<i>Patologie renali e urinarie (9)</i>	
Insufficienza renale acuta (9)	Gentamicina (2), tacrolimus (1), diclofenac (1), bumetanide + valsartan (1), furosemide + spironolattone (1), allopurinolo + ceftriaxone + furosemide (1), bumetanide + furosemide + spironolattone + ramipril (1), bumetanide + metolazone + perindopril + spironolattone + trimetoprim + integratori di potassio e calcio (1)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico, infezioni ed infestazioni (6)</i>	
Agranulocitosi, sepsi/shock settico (2)	Bleomicina + vinblastina + prednisolone (1), ciclofosfamide + metotrexato + vincristina (1)
Neutropenia/ sepsi (2)	Ciclofosfamide + vincristina + metotressato + coamoxiclav (1), clorambucile + procarbazine + prednisolone (1)
Agranulocitosi, polmonite, sepsi (1)	Tiotepa + epirubicina (1)
Mielosoppressione, polmonite (1)	dianhydro-galactitol (1)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico (5)</i>	
Agranulocitosi (5)	Farmaci antitumorali (4), fluconazolo + mianserina + acido mefenamico (1)
<i>Infezioni ed infestazioni (5)</i>	
Infezione da Clostridium difficile (5)	Ceftriaxone + ciproflossacina + gentamicina (1), ceftriaxone + ciproflossacina + lansoprazolo (1), ceftriaxone + ciproflossacina + amoxicillina (1), ceftriaxone + eritromicina + claritromicina + coamoxiclav (1), ceftriaxone + trimetoprim + lansoprazolo (1)
<i>Patologie del sistema nervoso (4)</i>	
Emorragia intracranica (4)	Alteplase (1), enoxaparina (1), streptochinasi + eparina (1), eparina + acenocumarolo (1)
<i>Disordini respiratori, toracici e mediastinici (4)</i>	
Apnea, insufficienza respiratoria (4)	Narcotici (2), fenobarbital (1), flurazepam cloridrato + flumazenil (1)
<i>Patologie gastrointestinali, patologie vascolari (3)</i>	
Emorragia gastrointestinale, shock emorragico (3)	Eparina (1), fenoprocumone (1), acido mefenamico + eparina + prednisolone (1)
<i>Patologie cardiache (2)</i>	
Aritmia, shock cardiogeno (1)	Digossina (1)
Emorragia pericardiaca, tamponamento cardiaco (1)	Eparina (1)
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione (1)</i>	
Grave ipokaliemia	Insulina (1)
<i>Patologie vascolari (1)</i>	

Emorragia grave (1)	Nadoparina + clopidogrel + aspirina (1)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico, patologie gastrointestinali (1)</i>	
Trombocitopenia severa, acuta emorragia gastrointestinale (1)	Eparina + cotrimossazolo (1)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico, patologie gastrointestinali, patologie vascolari (1)</i>	
Trombocitopenia, agranulocitosi, sanguinamento gastrointestinale, shock emorragico (1)	Ciclofosfamide + vincristina + prednisolone (1)
<i>Patologie gastrointestinali, patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (1)</i>	
Ematemesi, ulcera prepilorica, polmonite da inalazione (1)	Allossiprina + diclofenac (1)
<i>Infezioni e infestazioni (1)</i>	
Immunosoppressione, sepsi (1)	Prednisolone
<i>Disordini del sistema nervoso, disturbi respiratori toracici e mediastinici (1)</i>	
Emorragia intracranica, arresto respiratorio (1)	Eparina (1)
<i>Disordini del metabolismo e della nutrizione, disordini del sistema nervoso e disturbi respiratori toracici e mediastinici (1)</i>	
Ipoglicemia, coma, apnea (1)	Glibenclamide (1)
<i>Disordini non specificati (7)</i>	
Disordini non specificati (7)	Agenti di radiocontrasto (3), farmaci antitumorali (3), farmaci anestetici (1)

BIBLIOGRAFIA

1. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A (2017) Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 73(6):759–770.
2. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM (2008) Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 42(7):1017–1025.
3. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M (2009) Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One* 4(2):e4439.
4. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De Santis ER (2000) Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 34(12):1373–1379 .
5. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998) Prevalence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 279(15):1200–1205.
6. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LR (2016) Adverse-drug-reaction-related hospitalisations in developed and developing countries: a review of prevalence and contributing factors. *Drug Saf* 39(9):847–857.
7. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA (2015) Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 38(5):437–453.
8. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC (2012) Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 21(11):1139–1154.
9. Patel TK, Patel PB (2016) Incidence of adverse drug reactions in Indian hospitals: a systematic review of prospective studies. *Curr Drug Saf* 11(2):128–136.
10. Pardo Cabello AJ, Del Pozo Gavilán E, Gómez Jiménez FJ, Mota Rodríguez C, Luna Del Castillo Jde D, Puche Cañas E (2016) Drug-related mortality among inpatients: a retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol* 72(6):731–736.
11. Lapatto-Reiniluoto O, Patinen L, Niemi M, Backman JT, Neuvonen PJ (2015) Drug-related inadvertent deaths in a university hospital—a declining trend. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 117(6):421–426.
12. Montané E, Arellano AL, Sanz Y, Roca J, Farré M (2018) Drug-related deaths in hospital inpatients: a retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 84(3):542–552.
13. Mouton JP, Mehta U, Parrish AG, Wilson DP, Stewart A, Njuguna CW et al (2015) Mortality from adverse drug reactions in adult medical inpatients at four hospitals in South Africa: a cross-sectional survey. *Br J Clin Pharmacol* 80(4):818–826.
14. Patel TK, Patel PB (2018) Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 74(6):819–832.
15. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327(7414):557–560.
16. Macie C, Forbes L, Foster GA, Douketis JD (2004) Dosing practices and risk factors for bleeding in patients receiving enoxaparin for the treatment of an acute coronary syndrome. *Chest* 125(5): 1616–1621
17. de Abajo FJ, Gil MJ, Bryant V, Timoner J, Oliva B, García-Rodríguez LA (2013) Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: a nested case-control study in a new general practice database. *Eur J Clin Pharmacol* 69(3):691–701.

18. Shoeb M, Fang MC (2013) Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 35(3):312–319.
19. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M, British Committee for Standards in Haematology (2006) Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 133(1):19–34.
20. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M, British Committee for Standards in Haematology (2013) Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 160(1):35–46.
21. Slimings C, Riley TV (2014) Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 69(4):881–891.
22. Wilcox MH, Chalmers JD, Nord CE, Freeman J, Bouza E (2017) Role of cephalosporins in the era of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 72(1):1–18.
23. Patton A, Davey P, Harbarth S, Nathwani D, Sneddon J, Marwick CA (2018) Impact of antimicrobial stewardship interventions on *Clostridium difficile* infection and clinical outcomes: segmented regression analyses. *J Antimicrob Chemother* 73(2):517–526.
24. Nayak-Rao S (2010) Aminoglycoside use in renal failure. *Indian J Nephrol* 20(3):121–124.
25. Selby NM, Shaw S, Woodier N, Fluck RJ, Kolhe NV (2009) Gentamicin-associated acute kidney injury. *QJM* 102(12):873–880.
26. Srisung W, Teerakanok J, Tantrachoti P, Karukote A, Nugent K (2017) Surgical prophylaxis with gentamicin and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 5(5):100.
27. Generali J (2015) Critical care series. *Hosp Pharm* 50(1):5–6.
28. Devi P, Kamath DY, Anthony N, Santosh S, Dias B (2012) Patterns, predictors and preventability of adverse drug reactions in the coronary care unit of a tertiary care hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 68(4):427–433.