

RISCHIO DI OSPEDALIZZAZIONE ASSOCIATO A FARMACI CARDIOVASCOLARI NELLA POPOLAZIONE ANZIANA: UNO STUDIO MULTICENTRICO

a cura della Dott.ssa Caterina Russo

INTRODUZIONE

Molti pazienti, in particolare gli anziani, sono comunemente affetti da comorbidità acute o croniche di natura cardiovascolare (CV) ed assumono diversi farmaci (Fleg et al., 2011). I pazienti anziani costituiscono la popolazione a cui è associato il maggiore rischio di sviluppare eventi avversi da farmaci (ADEs), in quanto in tali soggetti si verificano cambiamenti nel metabolismo dei farmaci o la co-somministrazione di più farmaci che può condurre ad importanti interazioni (Turgeon et al. 2017). L'età rientra dunque tra i fattori predisponenti per lo sviluppo di ADEs (Tecklenborg et al., 2020). Gli ADEs che si manifestano negli anziani possono determinare accessi al pronto soccorso e conseguenti ricoveri ospedalieri (Budnitz et al., 2011). Ciò nonostante, i pazienti anziani costituiscono una popolazione sottorappresentata negli studi clinici riguardanti l'efficacia e la sicurezza dei farmaci (Konrat et al., 2012).

METODI

È stato eseguito uno studio osservazionale multicentrico e retrospettivo partendo dalle segnalazioni di ADEs raccolte tra il 1° gennaio 2007 e il 31 dicembre 2018 in 94 sedi di pronto soccorso (*emergency department*, ED) inclusi nello studio MEREAFaPS (Lombardi et al., 2020). Sono stati selezionati i pazienti anziani, di età pari o superiore a 65 anni, in trattamento con farmaci CV in cui si sono verificati uno o più ADEs che hanno condotto al pronto soccorso o all'ospedalizzazione. Sono state valutate le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti, i farmaci sospetti (di classe ATC B e C), i farmaci assunti in concomitanza e gli ADEs. Sono stati analizzati i relativi casi (estratti dal *database* dello studio MEREAFaPS) al fine di valutare un rapporto di causalità tra i farmaci CV e gli ADEs osservati. Secondo il *Naranjo score* (Naranjo et al. 1981) è stata rilevata un'associazione "possibile" o "probabile" nella maggior parte dei casi analizzati. I pazienti anziani sono stati stratificati per gruppi di età (gruppo "youngest-old" 65-74 anni; gruppo "middle-old" 75-84 anni, gruppo "oldest-old" ≥85 anni) e sono stati confrontati con pazienti adulti dai 18 ai 64 anni di età. Le analisi di regressione logistica sono state utilizzate per stimare i *reporting odd ratios* (RORs, con intervalli di confidenza del 95%) riguardanti il rischio di ospedalizzazione associato a farmaci CV in base al sesso, all'assunzione di due o più farmaci sospetti, a farmaci assunti in co-somministrazione e alla presenza di comorbidità.

RISULTATI

Dal presente studio sono emersi 16 926 casi sospetti di ADEs relativi all'uso di farmaci CV in pazienti anziani, di cui 6694 (39.5%) hanno condotto al ricovero. La tabella 1 riporta più in dettaglio i dati stratificati per gruppo di età e genere.

Tabella 1. Numero di ADEs associati all'uso di farmaci CV (Crescioli et al., 2021)

Report analizzati	61 855
ADEs in pazienti anziani correlati all'uso di farmaci CV:	16 926 (27.4%)
• Gruppo youngest-old	4531
• Gruppo middle-old	8006
• Gruppo oldest-old	4389
Ricoveri per ADEs legati al farmaco CV in pazienti anziani:	6694 (39.5%)
• Gruppo youngest-old	1463
• Gruppo middle-old	3181
• Gruppo oldest-old	2050
ADEs in pazienti donne correlati all'uso di farmaci CV	8739
Ricoveri per ADEs legati al farmaco CV in pazienti donne	3503 (40.1%)
ADEs in pazienti maschi correlati all'uso di farmaci CV	8187
Ricoveri per ADEs legati al farmaco CV in pazienti maschi	3191 (40%)

Nella tabella 2 sono riportate le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti anziani, distinte per gruppo di età. I pazienti di sesso maschile sono stati maggiormente rappresentati nel gruppo dei pazienti più giovani mentre negli altri due gruppi (middle-old e oldest-old) sono prevalsi pazienti di sesso femminile. Gli ADEs hanno riguardato pazienti anziani principalmente caucasici, trattati con un solo farmaco sospetto, più frequentemente di classe ATC B che di classe ATC C. I farmaci assunti in concomitanza riportati dai pazienti appartenevano alle classi ATC di tipo C, A, N, B, M. È stato dimostrato che con l'età aumenta la co-somministrazione di farmaci di tutte le classi ATC sopramenzionate. La maggior parte dei pazienti più giovani e di mezza età non presentava comorbidità mentre i pazienti più anziani erano affetti da una o più comorbidità, in particolare, verso valori di età crescenti è stato registrato un aumento di ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale e insufficienza renale cronica. L'aumento di età è stato anche associato ad un aumento del numero di ospedalizzazioni tra i pazienti di sesso femminile.

Tabella 2. Caratteristiche demografiche e cliniche di pazienti anziani in visita al pronto soccorso per un evento avverso correlato a farmaci cardiovascolari (classi ATC B e C) (Crescioli et al., 2021).

Caratteristiche	Gruppo youngest-old 65-74 anni, N=4531 (%)	Gruppo middle-old 75-84 anni, N=8006 (%)	Gruppo oldest-old ≥85 anni, N=4389 (%)
Sesso			
Femminile	1993 (44.0)	4065 (50.8)	2681 (61.1)
Maschile	2538 (56.0)	3941 (49.2)	1708 (38.9)
Etnia			
Caucasica	4115 (90.8)	723 (90.4)	3900 (88.9)
N. di farmaci sospetti coinvolti nell'ADE			
1	3494 (77.1)	6388 (79.8)	3488 (79.5)
Classe ATC di farmaci sospetti			
classe ATC B	3107 (68.6)	5855 (73.1)	3208 (73.1)
classe ATC C	1354 (29.9)	2026 (25.3)	1095 (25.0)
Assunzione di farmaci assunti in concomitanza	3067 (67.7)	5799 (72.4)	3315 (75.5)
Classe ATC dei farmaci assunti in concomitanza riportati più frequentemente^a			
classe ATC C	2407 (53.1)	4785 (59.8)	2808 (64.0)
classe ATC A	1450 (32.0)	2915 (36.4)	1723 (39.3)
classe ATC N	743 (16.4)	1817 (22.7)	1183 (27.0)
classe ATC B	816 (18.0)	1700 (21.2)	996 (22.7)
classe ATC M	386 (8.5)	936 (11.7)	592 (13.5)
Comorbidità			
No	2632 (58.1)	4210 (52.6)	2086 (47.5)
Si	1899 (41.9)	3796 (47.4)	2303 (52.5)
Comorbidità riportate più frequentemente:			
Ipertensione arteriosa	850 (18.8)	1698 (21.2)	969 (22.1)
Fibrillazione atriale	316 (7.0)	905 (11.3)	611 (13.9)
Diabete	296 (6.5)	617 (7.7)	280 (6.4)
Cardiomiopatia ischemica			
Dislipidemia	255 (5.6)	470 (5.9)	238 (5.4)
Insufficienza renale cronica			
COPD	207 (4.6)	376 (4.7)	136 (3.1)
	169 (3.7)	470 (5.9)	370 (8.4)
	87 (1.9)	252 (3.1)	135 (3.1)
Presenza di CAM	48 (1.1)	66 (0.8)	46 (1.1)
Ospedalizzazione	1463 (32.3)	3181 (39.7)	2050 (46.7)
Donne	577 (39.4)	1648 (51.8)	1278 (62.3)
Uomini	886 (60.6)	1533 (48.2)	772 (37.7)

ADE, adverse drug event; ATC, anatomical therapeutic chemical; CAM, complementary and alternative medicine; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

^aClasse ATC dei farmaci assunti in concomitanza riportati più frequentemente: A, tratto alimentare e metabolismo; B, sangue e organi ematopoietici; C, sistema cardiovascolare; M, sistema muscoloscheletrico; N, sistema nervoso.

La tabella 3 riporta i farmaci CV impiegati dalla popolazione di studio e il rischio associato di ospedalizzazione stratificato per gruppi di età. Il 68.3% dei farmaci sospetti apparteneva alla classe ATC B e il 31.7% alla classe ATC C. Di questi farmaci i più rappresentati all'interno delle tre coorti di pazienti sono stati gli anticoagulanti, gli antiaggreganti e gli inibitori del sistema renina-angiotensina. Per quanto riguarda i farmaci ATC di classe B è stato rilevato un rischio di ospedalizzazione significativamente più alto nei pazienti di età media e nei più anziani rispetto ai pazienti più giovani con antagonisti della vitamina K, inibitori diretti della trombina, antiaggreganti piastrinici, acido acetilsalicilico e antagonisti del recettore piastrinico P2Y₁₂. Per quanto riguarda i farmaci ATC di classe C, è stato riscontrato un rischio di ospedalizzazione significativamente più alto con gli inibitori del sistema renina-angiotensina e i β-bloccanti negli stessi pazienti rispetto al gruppo dei pazienti giovani. Un rischio più alto di ospedalizzazione si è osservato anche nei pazienti più anziani quando esposti a diuretici e antiaritmici rispetto agli altri due gruppi di pazienti. In generale, nel gruppo di pazienti più anziani, il rischio di ospedalizzazione è risultato significativamente più alto, così come il numero di farmaci sospetti, di farmaci assunti in co-somministrazione e il numero di comorbidità rispetto alla restante popolazione di studio. Complessivamente, un rischio maggiore di ospedalizzazione è stato osservato con gli inibitori del sistema renina-angiotensina, in presenza di due o più farmaci assunti in co-somministrazione e in presenza di comorbidità.

Tabella 3. Gruppi di farmaci CV sospetti (ATC classi B e C) e rischio di ospedalizzazione per i pazienti anziani (Crescioli et al., 2021)

Gruppo di farmaci CV	Youngest-old, 65-74 anni N=4531 (%)	Youngest-old, 65-74 anni ROR (95% CI) ^a	Middle-old, 75-84 anni N=8006 (%)	Middle-old, 75-84 anni ROR (95% CI) ^a	Oldest-old, ≥85 anni N=4389 (%)	Oldest-old, ≥85 anni ROR (95% CI) ^a
ATC classe B						
Anticoagulanti	2024 (44.7)	1.02 (0.86-1.20)	4119 (51.5)	1.35 (1.16-1.56)	2210 (50.4)	1.61 (1.37-1.89)
Antagonisti vitamina K (warfarin)	1756 (38.8)	0.97 (0.81-1.17)	3473 (43.4)	1.29 (1.09-1.52)	1833 (41.8)	1.56 (1.30-1.87)
Inibitori diretti della trombina	83 (1.8)	2.14 (0.83-5.49)	218 (2.7)	3.41 (1.44-8.08)	111 (2.5)	4.12 (1.67-10.17)
Antiaggreganti piastrinici	1189 (26.2)	1.17 (0.95-1.42)	1905 (23.8)	1.51 (1.26-1.81)	1074 (24.5)	2.09 (1.71-2.57)
Acido acetilsalicilico	984 (21.7)	1.15 (0.92-1.43)	1513 (18.9)	1.45 (1.19-1.77)	852 (19.4)	1.99 (1.59-2.48)
Antagonisti del recettore piastrinico P2Y ₁₂	375 (8.3)	1.00 (0.71-1.42)	560 (7.0)	1.57 (1.14-2.17)	273 (6.2)	2.37 (1.63-3.44)
ATC classe C						
Inibitori del sistema renina-angiotensina	620 (13.7)	1.32 (1.04-1.68)	893 (11.2)	1.65 (1.32-2.06)	469 (10.7)	2.20 (1.70-2.85)
Diuretici	221 (4.9)	1.13 (0.76-1.70)	509 (6.4)	1.21 (0.85-1.72)	425 (9.7)	1.54 (1.07-2.22)

Agenti β -bloccanti	327 (7.2)	1.16 (0.82-1.63)	467 (5.8)	1.89 (1.38-2.59)	227 (5.2)	2.31 (1.60-3.35)
Antiarritmici	118 (2.6)	1.46 (0.80-2.64)	190 (2.4)	1.63 (0.94-2.83)	73 (1.7)	2.80 (1.42-5.54)

ATC, anatomical therapeutic chemical; ROR, reporting odds ratio.

^aRispetto agli adulti (18-64 anni); i modelli sono aggiustati per sesso, presenza di due o più farmaci sospetti, presenza di farmaci assunti in concomitanza e presenza di una o più comorbidità

La tabella 4 illustra i farmaci CV associati ad accessi al pronto soccorso. Sono stati analizzati 20 070 farmaci CV sospetti, di cui 13 700 appartenenti alla classe ATC B (warfarin, acido acetilsalicilico, clopidogrel, acenocumarolo, dabigatran) e 6370 alla classe ATC C (furosemide, ramipril, bisoprololo, digossina, amiodarone).

Tabella 4. Farmaci CV sospetti (ATC classi B e C) e accessi al pronto soccorso (Crescioli et al., 2021).

Farmaci sospetti ATC classe B	Pazienti anziani N=13 700 (%)	Youngest-old (65-74 anni) N=3586 (%)	Middle-old (75-84 anni) N=6587 (%)	Oldest-old (\geq 85 anni) N=3527 (%)
Warfarin	5445 (39.7)	1614 (45.0)	2178 (48.3)	1653 (46.9)
Acido acetilsalicilico	3349 (24.4)	984 (27.4)	1513 (23.0)	852 (24.2)
Clopidogrel	737 (5.4)	242 (6.8)	333 (5.1)	162 (4.6)
Acenocumarolo	617 (4.5)	142 (4.0)	295 (4.5)	180 (5.1)
Dabigatran	412 (3.0)	83 (2.3)	218 (3.3)	111 (3.2)
Farmaci sospetti ATC classe C	Pazienti anziani N=6370 (%)	Youngest-old (65-74 anni) N=1829 (%)	Middle-old (75-84 anni) N=2885 (%)	Oldest-old (\geq 85 anni) N=1656 (%)
Furosemide	616 (9.7)	98 (5.4)	274 (9.5)	244 (14.7)
Ramipril	488 (7.7)	145 (7.9)	221 (7.66)	122 (7.4)
Bisoprololo	327 (5.1)	85 (4.7)	134 (4.6)	108 (6.5)
Digossina	270 (4.2)	-	121 (4.2)	149 (9.0)
Amiodarone	259 (4.1)	65 (3.6)	139 (4.8)	55 (3.3)

ATC, anatomical therapeutic chemical

La tabella 5 evidenzia gli ADEs associati ai farmaci CV che hanno condotto al pronto soccorso. Complessivamente sono state rilevate 27 497 segnalazioni, di cui 18 251 relativi ai farmaci ATC di classe B come epistassi, sanguinamenti gastrointestinali, alterato *International Normalized Ratio*, alterazioni al sistema nervoso centrale ed emorragie genitourinarie e 9246 relativi ai farmaci ATC di classe C come ipotensione, sincope e presincope, squilibrio elettrolitico, bradicardia, astenia e debolezza muscolare, reazioni dermatologiche.

Tabella 5. *Eventi avversi associati a farmaci cardiovascolari (ATC classi B e C) e accessi al pronto soccorso (Crescioli et al., 2021).*

Eventi avversi da farmaci ATC di classe B	Pazienti anziani N=18.251 (%)	Youngest-old (65-74 anni) N=4517 (%)	Middle-old (75-84 anni) N=8710 (%)	Oldest-old (≥85 anni) N=5024 (%)
Epistassi	3108 (17.0)	905 (20.0)	1436 (16.5)	767 (15.3)
Sanguinamenti gastrointestinali	2414 (13.2)	683 (15.1)	1026 (11.8)	705 (14.0)
Disordini del sistema nervoso centrale	1106 (6.1)	202 (4.5)	605 (6.9)	299 (6.0)
Emorragie genitourinarie	1043 (5.7)	254 (5.6)	499 (5.7)	290 (5.8)
Alterato International normalized ratio (INR)	1482 (8.1)	283 (6.3)	635 (7.3)	564 (11.2)
Eventi avversi da farmaci ATC di classe C	Pazienti anziani N=9246 (%)	Youngest-old (65-74 anni) N=2733 (%)	Middle-old (75-84 anni) N=4151 (%)	Oldest-old (≥85 anni) N=2362 (%)
Ipotensione, sincope e pre-sincope	1541 (16.7)	430 (15.7)	748 (18.0)	363 (15.4)
Squilibrio elettrolitico	1219 (13.2)	265 (9.7)	561 (13.5)	393 (16.6)
Bradycardia	590 (6.4)	144 (5.3)	276 (6.6)	170 (7.2)
Astenia e debolezza muscolare	477 (5.2)	137 (5.0)	216 (5.2)	124 (5.2)
Reazione dermatologica	403 (4.4)	164 (6.0)	169 (4.1)	70 (3.0)

ATC, anatomical therapeutic chemical

DISCUSSIONE

Uno studio francese (Queneau et al., 2007) ha indicato l'età e il numero di farmaci assunti in co-somministrazione quali fattori associati all'insorgenza di ADEs. Il numero di farmaci impiegati ed in particolare l'uso di agenti antitrombotici è stato associato ad un aumento di ricoveri ospedalieri nella popolazione anziana studiata da Olivier et al. (Olivier et al., 2009). Analogamente al presente studio, gli autori Rodenburg et al. (Rodenburg et al., 2012), hanno evidenziato che farmaci anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici come i salicilati, diuretici e glicosidi cardioattivi sono responsabili della maggior parte dei ricoveri in una popolazione prevalentemente di sesso femminile. In conformità col presente studio, nello studio condotto da Schurig et al. (Schurig et al., 2018) si è verificato un aumento del numero di visite al pronto soccorso per lo sviluppo di ADEs tra pazienti anziani con agenti antitrombotici, β -bloccanti, inibitori del sistema renina-angiotensina e diuretici. Perrone e collaboratori (Perrone et al., 2014), in uno studio di coorte retrospettivo hanno mostrato che i farmaci ATC di classe B sono maggiormente associati a ricoveri ospedalieri e che tale rischio aumenta con l'età e le politerapie, osservazione che emerge anche nello studio di Lombardi et al. (Lombardi et al., 2020b). Gli autori Budnitz et al. (Budnitz et al., 2007) hanno constatato che in una popolazione di pazienti anziani statunitensi le visite al pronto soccorso causate dalla manifestazione di ADEs sono legate ad alcuni farmaci prescritti in maniera inappropriata, tra cui warfarin e digossina, concludendo

che una migliore gestione delle terapie potrebbe ridurre i ricoveri legati ad ADEs negli anziani. I soggetti più anziani hanno sperimentato i più alti tassi di ospedalizzazione, ed ancora una volta farmaci CV come anticoagulanti (in particolare warfarin, rivaroxaban, dabigatran ed enoxaparina) sono stati associati a visite al pronto soccorso dovute ad ADEs clinicamente significativi, come emorragie (Shehab et al., 2016). Inoltre, è stato osservato che la prevalenza e la gravità degli ADEs che conducono al pronto soccorso aumenta con l'età, la presenza di comorbidità, di farmaci assunti in co-somministrazione e con l'assunzione di farmaci CV (Sikdar et al., 2010). In uno studio prospettico di coorte l'età avanzata risulta il principale fattore di rischio di ospedalizzazione legato allo sviluppo di ADEs (Chen et al., 2012) ed i farmaci più comunemente associati a questo rischio sono agenti antitrombotici (Chen et al., 2015). Una metanalisi condotta da Oscanoa et al. (Oscanoa et al., 2017) ha rilevato, come nel presente studio, che i sintomi che conducono a ricoveri ospedalieri sono principalmente ipotensione da β -bloccanti, ACE-inibitori o calcio antagonisti, emorragia da anticoagulanti orali e bradicardia da digossina. Recentemente, è stato suggerito un approccio attivo di farmacovigilanza, svolto da operatori sanitari, in particolare dal farmacista clinico esperto in farmacovigilanza, al fine di garantire un uso appropriato dei farmaci e ridurre l'entità degli ADEs che conducono al pronto soccorso (Jatau et al., 2019).

IN CONCLUSIONE

- ✓ I pazienti ambulatoriali di età media (75-84 anni) e più anziani (≥ 85 anni) di sesso femminile, razza caucasica, soggetti a politerapie o affetti da una o più comorbidità, che vengono esposti a farmaci CV costituiscono il sottogruppo di pazienti a maggiore rischio di ospedalizzazione.
- ✓ In generale, il rischio di ospedalizzazione nei soggetti anziani è più alto rispetto agli adulti in quanto il numero di farmaci CV somministrati, di farmaci assunti in co-somministrazione e di comorbidità è superiore.
- ✓ Antiaritmici, β -bloccanti, inibitori del sistema renina-angiotensina, antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti sono le classi di farmaci più frequentemente associate allo sviluppo di ADEs, a visite al pronto soccorso e al rischio di ospedalizzazione.
- ✓ I medici che operano nei pronto soccorso devono tenere in considerazione gli eventi avversi, le visite al pronto soccorso e il rischio di ospedalizzazione associati all'uso di farmaci CV nei pazienti anziani.

BIBLIOGRAFIA

- Budnitz, D. S., Lovegrove, M. C., Shehab, N., and Richards, C. L. (2011). Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N. Engl. J. Med.* 365, 2002–2012.
- Budnitz, D. S., Shehab, N., Kegler, S. R., and Richards, C. L. (2007). Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann. Intern. Med.* 147, 755–765.
- Chen, Y. C., Fan, J. S., Hsu, T. F., Chen, M. H., Huang, H. H., Cheng, K. W., et al. (2012). Detection of patients presenting with adverse drug events in the emergency department. *Intern. Med. J* 42, 651–657.
- Chen, Y. C., Huang, H. H., Fan, J. S., Chen, M. H., Hsu, T. F., Yen, D. H., et al. (2015). Comparing characteristics of adverse drug events between older and younger adults presenting to a Taiwan emergency department. *Medicine (Baltim.)* 94, e547.
- Crescioli, G., Bettiol, A., Bonaiuti, R., Tuccori, M., Rossi, M., Capuano, A., Pagani, S. et al. (2021). Risk of Hospitalization Associated with Cardiovascular Medications in the Elderly Italian Population: A Nationwide Multicenter Study in Emergency Departments. *Front. Pharmacol.* 11:611102.
- Drug Saf.* 10, 2042098619852552.
- Fleg, J. L., Aronow, W. S., and Frishman, W. H. (2011). Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat. Rev. Cardiol.* 8, 13–28.
- Jatau, A. I., Shitu, Z., Khalid, G. M., Yunusa, I., and Awaisu, A. (2019). Understanding adverse drug-related emergency department visits: development of a conceptual model through a systematic review. *Ther. Adv.*
- Konrat, C., Boutron, I., Trinquart, L., Auleley, G. R., Ricordeau, P., and Ravaud, P. (2012). Underrepresentation of elderly people in randomized controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS One* 7, e33559.
- Lombardi, N., Crescioli, G., Bettiol, A., Tuccori, M., Capuano, A., Bonaiuti, R., et al. (2020). Italian emergency department visits and hospitalizations for outpatients' adverse drug events: 12-year active pharmacovigilance surveillance (the MEREAFaPS study). *Front. Pharmacol.* 11, 412.
- Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., et al. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 30, 239–245.
- Olivier, P., Bertrand, L., Tubery, M., Lauque, D., Montastruc, J. L., and LapeyreMestre, M. (2009). Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs Aging* 26, 475–482.
- Oscanoa, T. J., Lizaraso, F., and Carvajal, A. (2017). Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 73, 759–770.
- Perrone, V., Conti, V., Venegoni, M., Scotto, S., Degli Esposti, L., Sangiorgi, D., et al. (2014). Seriousness, preventability, and burden impact of reported adverse drug reactions in Lombardy emergency departments: a retrospective 2-year characterization. *Clinicoecon Outcomes Res.* 6, 505–514.
- Queneau, P., Bannwarth, B., Carpentier, F., Guliana, J. M., Bouget, J., Trombert, B., et al. (2007). Emergency department visits caused by adverse drug events: results of a French survey. *Drug Saf.* 30, 81–88.
- Rodenburg, E. M., Stricker, B. H., and Visser, L. E. (2012). Sex differences in cardiovascular drug-induced adverse reactions causing hospital admissions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 74, 1045–1052.
- Schurig, A. M., Bohme, M., Just, K. S., Scholl, C., Dormann, H., Plank-Kiegele, B., et al. (2018). Adverse drug reactions (ADR) and emergencies. *Dtsch Arztebl Int* 115, 251–258.

Shehab, N., Lovegrove, M. C., Geller, A. I., Rose, K. O., Weidle, N. J., and Budnitz, D. S. (2016). US emergency department visits for outpatient Adverse drug events, 2013–2014. *J. Am. Med. Assoc.* 316, 2115–2125.

Sikdar, K. C., Alaghebandan, R., Macdonald, D., Barrett, B., Collins, K. D., Donnan, J., et al. (2010). Adverse drug events in adult patients leading to emergency department visits. *Ann. Pharmacother* 44, 641–649.

Tecklenborg, S., Byrne, C., Cahir, C., Brown, L., and Bennett, K. (2020). Interventions to reduce adverse drug event-related outcomes in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 37, 91–98.

Turgeon, J., Michaud, V., and Steffen, L. (2017). The dangers of polypharmacy in elderly patients. *JAMA Intern Med.* 177, 1544.