

# UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA



SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

TESI DI LAUREA SPECIALISTICA IN  
MEDICINA E CHIRURGIA

“STUDIO DELLA RELAZIONE TRA ADR GRAVI E NON GRAVI  
E NUMERO DI FARMACI CRONICI ASSUNTI”

**Relatore:** Prof. Andrea STIMAMIGLIO

**Candidata:** Sara PEPE' SCIARRIA

Anno Accademico 2012/2013

## **Indice**

- Capitolo 1: Introduzione ..... pag.3

- Capitolo 2 :Materiali e metodi..... pag.19
- Capitolo 3: Risultati .....pag.22
- Capitolo 4: Conclusioni .....pag.59
- Bibliografia..... pag.69
- Ringraziamenti.....pag.73

*Il più bello dei mari è quello che non navigammo  
Il più bello dei nostri figli non è ancora cresciuto  
I più belli dei nostri giorni non li abbiamo ancora vissuti  
E quello che vorrei dirti di più bello  
Non te l'ho ancora detto.  
Nazim Hikmat*

## CAPITOLO 1

### Introduzione

*Adverse Drug Reaction: definizione e classificazione*

*In base alle definizioni WHO (1) si parla di “effetto collaterale” per indicare “qualsiasi effetto non intenzionale di un farmaco che insorga alle dosi normalmente impiegate nell'uomo e che sia connesso alle proprietà del farmaco”. La “reazione avversa” è invece “la reazione, nociva e non intenzionale, ad un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo per scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche”. Una “reazione avversa grave” è una “qualsiasi reazione che provoca la morte di un individuo, ne mette in pericolo la vita, ne richiede o ne prolunga l'ospedalizzazione, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa, comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.” Una “reazione avversa inattesa” è una “reazione avversa la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.” Infine si definisce “evento avverso” un “qualsiasi fenomeno clinico spiacevole che si presenta durante un trattamento con un farmaco, ma che non abbia necessariamente un rapporto di causalità (o relazione) con il trattamento stesso”.*

*Per quanto riguarda la classificazione delle ADRs (1) si distingue il **Tipo A**:le più*

frequenti, dipendenti dal meccanismo d'azione del farmaco, prevedibili, ad evidenza precoce, dose dipendenti e spesso riproducibili; **Tipo B:** prevalentemente di origine allergica, idiosincrasica, immunologica, in genere gravi, non dose correlate e spesso prevedibili, l'evidenza è tardiva (in genere dopo la commercializzazione) e non sono tendenzialmente riproducibili; **Tipo C:** in generale conseguenti a trattamenti protratti; **Tipo D:** rare, normalmente dose dipendenti, occorrono o diventano evidenti un po' di tempo dopo l'uso del farmaco, sono tempo dipendente e spesso intrattabili; **Tipo E:** rare, occorrono subito dopo la sospensione del farmaco; **Tipo F:** comuni, dose dipendenti, spesso indotte dall'interazione tra farmaci.(1)

Gravi reazioni avverse a farmaci in commercio sono rare, sebbene per alcune categorie di farmaci sono frequenti effetti tossici di lieve entità. Reazioni avverse tali da costituire pericolo per la vita stessa, si verificano probabilmente in meno del 2% dei pazienti che si rivolgono alle guardie mediche. I meccanismi coinvolti in queste reazioni rientrano in due categorie principali. Quelli che appartengono al primo gruppo consistono spesso in una estensione dell'effetto farmacologico tipico del farmaco e sono pertanto prevedibili. Questo tipo di effetti tossici è generalmente

evidenziato dai farmacologi, tossicologi e medici nel corso delle prime tre fasi della sperimentazione clinica. Quelli del secondo gruppo, che possono essere di origine immunitaria o legate a meccanismi sconosciuti, sono generalmente inaspettati e possono essere evidenziati solo dopo che il farmaco è stato commercializzato per alcuni anni. Sono quadri di tossicità che vengono generalmente segnalate dai clinici e comprendono reazioni IgE mediate come l'anafilassi, l'orticaria e l'angioedema; reazioni IgG o IgM mediate del tipo lupus eritematoso; risposte IgG mediate del tipo malattia da siero che portano a vasculite; risposte allergiche cellulo mediate coinvolte nelle dermatiti da contatto.(13)

### **Diagnosi di ADR**

Per fare diagnosi di ADR è necessario il criterio cronologico cioè la correlazione fra l'assunzione del farmaco e la comparsa dell'effetto, bisogna valutare il decorso della ADR (effetto dechallenge e rechallenge, cioè sospensione del farmaco e ri-somministrazione), le caratteristiche dell'evento avverso e del farmaco, criteri intrinseci (plausibilità farmacologica legata alla cinetica, alla dinamica, alla struttura chimica, alla latenza; fattori legati al paziente come comorbidità,

*indicazione terapeutica, alterazioni del metabolismo) ed estrinseci (letteratura, specificità della patologia, altre segnalazioni nella banca dati) secondo i criteri del Casuality Assessment che fornisce la valutazione della probabilità che un certo evento avverso sia collegato alla terapia .(2)*

*La diagnosi differenziale è spesso difficile perchè le reazioni avverse ai farmaci possono essere indotte dagli stessi processi fisiopatologici responsabili delle malattie. Infatti molte ADR non rappresentano entità cliniche nuove, ma segni e sintomi già noti e indotti da molte patologie (es. vomito, tosse), lo stesso farmaco può indurre varie ADR, spesso è difficile trovare il nesso causale con il farmaco sospettato, a volte l'effetto indesiderato compare dopo lunghi periodi di esposizione e si tratta comunque di un riconoscimento soggettivo. Inoltre ci sono diversi fattori (età, abitudini prescrittive...) che modificano la probabilità di un farmaco di dare ADR, c'è impossibilità di provare il nesso causale in un solo paziente ed eziologia, fisiopatologia e frequenza di molte ADRs sono ancora ignote.(3)*

### ***Normativa***

*La Farmacovigilanza si occupa della “valutazione del rischio di effetti indesiderati*

*potenzialmente associati al trattamento farmacologico”. Gli obiettivi della*

*Farmacovigilanza sono:*

- Riconoscere il più rapidamente possibile nuove ADRs
- Migliorare ed allargare le informazioni su ADRs già note
- Valutare i vantaggi di un farmaco su altri o su altri tipi di terapia in termini di tollerabilità e sicurezza
- Comunicare l'informazione in modo da migliorare la pratica terapeutica

*(4).*

*Il Gold Standard per un sistema di farmacovigilanza è di 300 segnalazioni per milione di abitanti l'anno.*

*La normativa nazionale prevede*

- Decreto Legislativo n.219 del 24 Aprile 2006
- Decreto Ministeriale 12/12/2003 nuovo modello di scheda unica di segnalazione
- Decreto 21 Novembre 2003 (GU 1/12/2003) istituzione elenco dei farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo

In particolare, in base All'articolo 132 del Codice Penale “i medici e gli altri operatori

sanitari sono tenuti a segnalare tutte le sospette reazioni avverse gravi o inattese di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività. Vanno comunque segnalate tutte le sospette reazioni avverse osservate, gravi, non gravi, attese ed inattese da tutti i vaccini e dai medicinali posti sotto monitoraggio intensivo ed inclusi in elenchi periodicamente pubblicati dall'AIFA.”

- Direttiva 2010|84|UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15/12/2010 che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001|83|CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano:” Per motivi di chiarezza, la definizione di «effetto collaterale negativo» dovrebbe essere modificata al fine di garantire che copra effetti nocivi e non voluti conseguenti non solo all’uso autorizzato di un medicinale a dosi normali, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell’autorizzazione all’immissione in commercio, incluso l’uso improprio e l’abuso del medicinale. Il sospetto di un effetto collaterale negativo del medicinale, nel senso che un rapporto causale tra un medicinale e un evento negativo costituisca almeno una possibilità



ragionevole, dovrebbe essere sufficiente per la segnalazione [...]È

fondamentale che un rafforzamento del sistema di farmacovigilanza non conduca al rilascio prematuro di autorizzazioni all'immissione in commercio.

Tuttavia, alcuni medicinali sono autorizzati a condizione che siano oggetto di monitoraggio addizionale. Tra essi figurano tutti i medicinali contenenti una nuova sostanza attiva e i medicinali biologici, compresi i medicinali biosimilari che costituiscono una priorità per la farmacovigilanza. Le autorità competenti possono altresì richiedere un monitoraggio addizionale per medicinali specifici che sono soggetti all'obbligo di condurre uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione o alle condizioni o alle limitazioni rispetto all'uso sicuro ed efficace del medicinale.[...] Un elenco disponibile al pubblico di medicinali soggetti a monitoraggio addizionale dovrebbe essere tenuto aggiornato dall'agenzia europea per i medicinali istituita dal regolamento (CE) n.726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce

l'agenzia europea per i medicinali [...] Per semplificare la segnalazione di sospetti effetti collaterali negativi i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e gli Stati membri dovrebbero trasmettere le suddette informazioni unicamente alla rete per la raccolta e l'elaborazione dei dati della banca dati di farmacovigilanza dell'Unione di cui all'articolo 57, paragrafo 1, lettera d), del regolamento (CE) n. 726/2004 (in prosieguo la «banca dati Eudravigilance»). La banca dati Eudravigilance dovrebbe essere in grado di trasmettere immediatamente le segnalazioni di sospetti effetti collaterali negativi ricevute dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio agli Stati membri nel cui territorio si sono verificati detti effetti collaterali negativi.” Un'altra modifica riguarda i Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR) , affinché presentino un'analisi del rapporto rischio/beneficio di un medicinale piuttosto che un elenco dettagliato dei casi già trasmessi alla banca dati Eudravigilance.

Gli obblighi imposti relativamente alla compilazione degli PSUR saranno d'ora in poi proporzionati ai rischi associati ai medicinali. Di conseguenza, gli PSUR

non verranno richiesti a scadenza regolare per i medicinali generici, i medicinali contenenti una sostanza attiva di impiego ben consolidato, i medicinali omeopatici o i medicinali di origine vegetale con registrazione effettuata sulla base del loro impiego tradizionale, salvo il caso in cui dovessero emergere specifici problemi di sicurezza.

Al fine di razionalizzare le risorse, per i medicinali autorizzati in più Stati membri sarà sufficiente una valutazione unica degli PSUR. Inoltre, la frequenza e le date di presentazione degli PSUR riguardanti medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive, verranno armonizzate, così come le eventuali misure concernenti il mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei farmaci in questione.

- Regolamento UE N.1235/2010 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15/12/2010 che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei farmaci per uso umano, il regolamento (CE) n.726 del 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali

per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali e il regolamento CE n.1394/2007 sui medicinali e le terapie avanzate.(5)

Esistono suggerimenti per verificare la correlazione tra farmaco e ADR secondo la

FDA:

- Assicurarsi che il farmaco prescritto sia quello assunto dal paziente;
- Assicurarsi che il farmaco sia stato realmente assunto;
- Verificare che la ADR sia comparsa dopo e non prima l'assunzione del farmaco;
- Determinare l'intervallo di tempo fra l'inizio del trattamento e l'inizio della ADR;
- Interrompere la somministrazione del farmaco (dechallenge) e verificare le condizioni del paziente;
- Se ciò è possibile effettuare il rechallenge cioè risomministrare il farmaco e osservare se la ADR ricompare (ricordando peraltro che il paziente può essersi desensibilizzato);
- Valutare la ADR in base alla propria esperienza clinica e alla letteratura per confermarla;

- Se possibile, quantificare la concentrazione del farmaco nell'organismo.

### ***Entità del problema***

*Il rischio di sviluppare un ADR è stimato essere intorno al 20%.E' inoltre stato stimato che il rischio di incorrere in una ADR che comporti l'ospedalizzazione sia approssimativamente del 10,7% per gli anziani rispetto al 5,3% della popolazione generale. Le ADR sono considerate la sesta causa di morte negli Usa ed il rischio di svilupparle è molto più alto nei pazienti anziani che nella popolazione generale.(14)*

*Gli anziani sono infatti particolarmente a rischio e la causa può essere attribuita a modificazioni della farmacocinetica e della risposta ai farmaci legate all'età, insieme alla compromissione dello stato cognitivo e delle capacità motorie.*

*Ciò nonostante per quanto riguarda l'età come fdr per ADR, ci sono studi che la identificano come tale(23,24,25,26, 27), ed altri che negano che sia un fdr(28,29,30). Probabilmente questo dipende dal range di età dei soggetti presi in esame (negli studi che non indicano l'età come fattore di rischio di solito i pazienti studiati sono già anziani, over 65, invece negli studi su soggetti di più varia età si denota che andando avanti con gli anni, aumenta il rischio ADR).*

*La politerapia aumenta il rischio di interazioni farmacologiche. Uno studio  
Brasiliano (18) mediante l'utilizzo di database attribuisce il rischio di ADR al 39%  
con l'utilizzo di 2-3 farmaci, all'88.8% con l'utilizzo di 4-5 farmaci e al 100% con  
l'utilizzo di 6-7 farmaci).I farmaci che più comunemente causano problemi  
nell'anziano sono il warfarin, gli analgesici oppioidi, l'insulina e la digossina. (15)  
E' stato affrontato il rapporto tra ADRs e numerose variabili, per esempio uno studio  
che compara le differenti tipologie di ADRs sopravvenute in diversi gruppi di  
pazienti ospedalizzati ha rilevato significative differenze nel tipo di ADRs tra i gruppi  
di pazienti, in particolare la più frequente ADR rilevata è stata la "non optimal  
dose" nei reparti di Cardiologia, Pneumologia e Geriatria e "need for additional  
drug" in Reumatologia. (6)  
E' stato altresì dimostrato che la storia di cadute e la non autosufficienza in almeno  
una attività quotidiana costituiscono una condizione di vulnerabilità alle ADR (7) e  
che c'è una correlazione tra prescrizioni inappropriate e ADR(8).  
Se già era stato evidenziato che l'alto numero di farmaci assunti (>7;>10) è un  
fattore di rischio per l'ospedalizzazione (9), è stato inoltre evinto da uno studio su*

*pazienti ricoverati in vari reparti di cinque Ospedali (sei reparti di Medicina Interna e due di Reumatologia) che le ADRs aumentano linearmente con il numero di farmaci usati (10,11). In altri lavori è peraltro riportato come il rapporto Adr-numero di farmaci assunti sia significativo e viga tra le variabili un'associazione positiva(1,12,17,18,19,23,30), tuttavia alcuni lavori negano questa associazione (21,22)*

*E' stato inoltre stimato che il rischio di ADR sia del 35% per un numero superiore o uguale a 5 farmaci assunti.(12)*

*L'obiettivo del nostro studio consiste nel valutare la relazione tra numero di farmaci cronici assunti e ADRs sviluppatasi nei pazienti, con riferimento anche alla gravità delle stesse reazioni avverse. Lo studio analizza i pazienti in cura da almeno cinque anni (al 31/12/2012) presso un MMG genovese ,con l'attenzione di inserire in un database se i soggetti in questione avessero manifestato reazioni avverse a farmaci e di che tipo ; tali Adr sono state o direttamente osservate dal medico(Adr avute negli ultimi 5 anni) o sono state a lui riferite in anamnesi(Adr precedenti agli ultimi 5 anni). Si è voluto quindi osservare se anche per questo sottogruppo di popolazione*

*per cui si è operata una così attenta indagine delle ADR si realizzasse un aumento lineare tra le reazioni avverse ai farmaci ed il numero di farmaci assunti, in riferimento a farmaci cronici, e se tale relazione valesse sia per ADR gravi che per le lievi.*

*Attingendo inoltre dalla letteratura si è voluto confrontare questo studio con altri che affrontassero il tema del rapporto ADR/farmaci assunti. Esistono infatti anche lavori (21,22) che negano la dipendenza tra le variabili da noi prese in esame pur affermando che esiste una relazione statisticamente significativa tra ADR e numero di medici ai quali ci si rivolge per prescrizione di farmaci(22) e tra ADR e cambiamenti di farmaci o del dosaggio nella terapia farmacologica (21).*

*In letteratura sono presenti lavori che riportano diverse l'incidenza di ADR, tendenzialmente non superiori al 28%; si è voluto quindi vedere nel nostro lavoro in cui c'è stata una così attenta e continuativa raccolta di ADR, sia lievi che gravi, se l'incidenza di ADR per anno fosse maggiore e, se maggiore, valesse, come riportato nella maggior parte degli altri lavori, una associazione positiva tra le variabili ADR e numero di farmaci assunti.*



## CAPITOLO 2

### **MATERIALI E METODI**

*Tra gli 830 pazienti in cura da un MMG da almeno cinque anni, sono stati analizzati*

*coloro i quali avessero avuto reazioni avverse ai farmaci (547 pazienti, pari al*

65.9%) considerando quando queste reazioni fossero avvenute (distinguendo quelle insorte negli ultimi cinque anni da quelle avvenute precedentemente) e che tipo di reazione fosse quella realizzatasi, attuando quindi una distinzione tra **ADR gravi e non gravi** sulla base del fatto che si definisce grave una ADR che:

- *Provochi la morte di un individuo;*
- *Ne metta in pericolo la vita;*
- *Richieda o prolunghi l'ospedalizzazione;*
- *Provochi disabilità o incapacità persistente o significativa;*
- *Comporti un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.*

Tra le 2237 ADRs non gravi osservate, quelle più frequentemente riscontrate sono state epigastralgia, nausea, vomito, diarrea, orticaria; tra le 124 Adrs gravi osservate, le più frequenti sono state angioedema della glottide e dispnea.

Questi pazienti sono stati evidenziati grazie ad un'estrazione in **SQL (Structured Query Language)** che permette di estrapolare da database relazionali le informazioni a noi necessarie.

I pazienti in cura presso uno stesso MMG da almeno 5 anni cioè dal 31/12/2007 al

*31 /12/2012 sono 830, di cui 397 maschi e 433 femmine; di questi 830 pazienti*

*hanno avuto ADR 547 soggetti (65.9%), i quali sono stati quindi divisi per :*

- *sesso;*
- *età nel 2012;*
- *numero di farmaci cronici assunti;*
- *numero di ADRs riscontrate e di queste ADRs se fossero avvenute negli ultimi cinque anni o in assoluto e se fossero gravi o non gravi.*

*Attingendo inoltre dalla letteratura si è voluto confrontare questo studio con altri*

*che affrontassero il tema del rapporto ADR/farmaci assunti . Infatti in alcuni lavori è*

*riportato come il rapporto ADR- numero di farmaci assunti sia significativo e vige tra*

*le variabili un'associazione positiva(1,12,17,18,19,23,30), tuttavia alcuni studi*

*negano questa associazione (21,22). Negli studi presenti in letteratura sono riportate*

*diverse incidenze annuali di ADR, con differenze anche notevoli a seconda delle*

*caratteristiche della popolazione studiate e nelle diverse metodologie per la raccolta*

*e l'elaborazione dei dati nonché per la valutazione delle ADR stesse.*

*Obiettivo dello studio è quindi valutare se l'incidenza annuale di ADR nella*

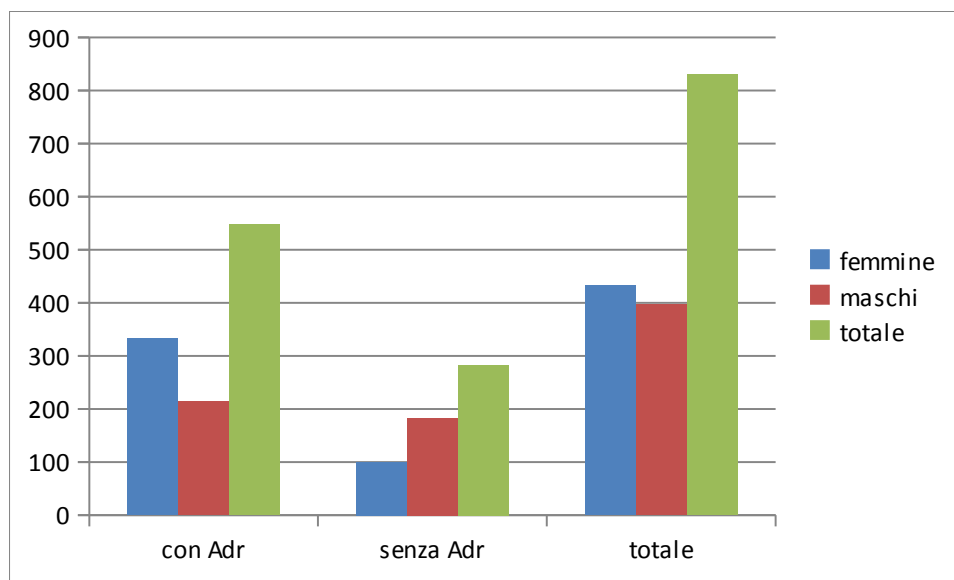
*sottopopolazione studiata fosse maggiore di quelle riportate in letteratura e valutare l'esistenza di un rapporto statisticamente significativo tra le variabili "Adr" e "numero di farmaci cronici assunti".*

### CAPITOLO 3

#### **RISULTATI**

*Dei 547 pazienti che hanno presentato Adr, 214 sono maschi mentre 333 sono femmine , quindi rispetto agli 830 pazienti in cura da almeno 5 anni presso in medesimo MMG, il 65.9% ha avuto Adr, di cui il 53.9% dei maschi (cioè 214 maschi hanno avuto Adr a fronte dei 397 maschi in cura da almeno 5 anni) ed il 76.9% delle femmine (cioè 333 femmine hanno avuto Adr su 433 in cura da almeno 5 anni).*

*Per quanto riguarda l'età nel 2012 dei 547 pazienti, il più giovane era di 17 anni*



*mentre la più anziana di 98 anni e la persona che assumeva meno farmaci cronici*

*non ne assumeva affatto , mentre quella che ne assumeva di più ne prendeva 13.*

*Inoltre tra questi 547, il paziente che ha avuto meno episodi di ADRs gravi non ne*

*ha avute affatto, mentre quello che ne ha lamentate di più ne ha avute 7; non c'è*

*alcun paziente tra i 547 che non abbia avuto almeno una ADR non grave mentre*

*quello in cui ne sono state riscontrate di più ne ha lamentate 26.*

*Il totale delle ADR osservate è di 2361, di cui 124 gravi e 2237 non gravi.*

*Le modalità attraverso cui il medico è venuto a conoscenza delle reazioni*

*avverse ai farmaci manifestate dai suoi pazienti sono molteplici.*

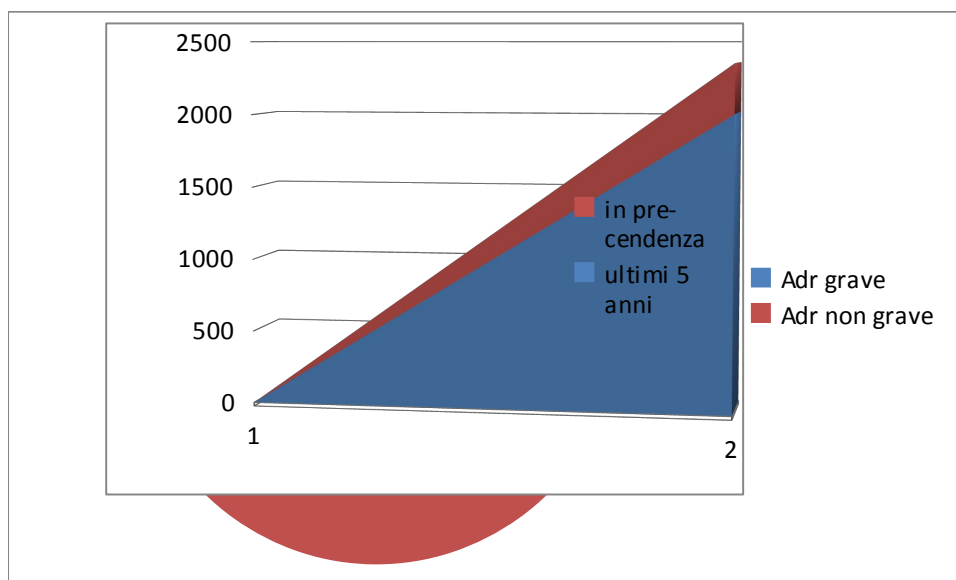
*Il paziente può aver manifestato tali problematiche durante gli ultimi 5 anni,*

*permettendone al medico la diretta osservazione, oppure le ADR possono essere*

*avvenute in precedenza ed essere quindi state riferite al medico nell'anamnesi.*

*Sono quindi stati riferite agli ultimi 5 anni 2022 episodi di ADR (in 410 soggetti) a*

*fronte delle 339 ADR riferite come precedentemente verificatesi.*



*E' quindi evidente una netta differenza nel numero di ADR relative agli ultimi 5 anni*

*(2022 episodi) rispetto a quelle relative ad un periodo precedente (339 episodi).*

*Questa disparità può essere attribuita al fatto che negli ultimi cinque anni il medico*

*ha avuto cura di prendere nota di tutte le ADR verificatesi nei pazienti, sia gravi che*

*lievi e le ha per così dire "toccate con mano" mentre invece le ADR precedenti agli*

*ultimi cinque anni sono a lui state riferite, per cui sicuramente il reperimento di*

*questi dati è più fallace: un paziente infatti tenderà certamente di più a ricordarsi un episodio grave legato ad un farmaco piuttosto che uno lieve. A questo proposito è stato anche effettuato uno studio: valutando in un campione di 404 soggetti di almeno 75 anni, quante e quali reazioni avverse ai farmaci si sarebbero verificate in tali soggetti, l'esperienza di ADR è stata riferita solo dall'11.4% dei soggetti, mentre invece i medici hanno osservato che il 24% di quei soggetti aveva avuto ADR; inoltre solo in sette pazienti c'era concordanza del paziente e del medico sul fatto che avessero avuto ADR, e solo 4 di questi pazienti riferisce lo stesso tipo di ADR riferita dal medico. Tale fenomeno è stato spiegato con il fatto che i soggetti anziani tendono a negare ADR e considerano tali eventi come un qualcosa di ineluttabile e intrinsecamente legato alla vecchiaia o alla patologia di base di cui soffrono.*

*I farmaci maggiormente coinvolti nelle segnalazioni in base alla classificazione ATC sono stati:*

***N** (farmaci attivi sul sistema nervoso); **J** (antinfettivi); **C** (farmaci attivi sul sistema cardiovascolare); **M** (farmaci attivi sul sistema muscolo-scheletrico).*

*L'incidenza di ADR annuale è risultata pari al 48%.*

(2022/5)

Incidenza: ----- =0.48

830

***Analisi statistica:***

*I dati sono stati analizzati con il software statistico SPSS® 17.0 per Windows (SPSS*

*Inc, Chicago, Ill).*

*Si è applicata dapprima una procedura statistica di tipo descrittivo che prevede la*

*valutazione delle frequenze e delle percentuali di risposta per le variabili qualitative*

*ed i valori medi per le variabili quantitative.*



### Statistiche descrittive

	N	Minimo	Massimo	Media	Deviazione std.
etanel2012	547	17	98	58,68	17,985
adr negli ultimi5 anni	547	0	27	3,69	4,343
adr precedenti	547	0	13	,63	1,458
Adrgrave	547	0	7	,23	,580
adrnongrave	547	0	26	4,09	3,895
Numerofarmaci cronici	547	0	13	3,21	3,015
Validi (listwise)	547				

### *Tabella di frequenza*

*Sesso*

	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>	<i>Percentuale valida</i>	<i>Percentuale cumulata</i>
<i>Validi F</i>	333	60,9	60,9	60,9
<i>M</i>	214	39,1	39,1	100,0
<i>Totale</i>	547	100,0	100,0	

*adr negli ultimi 5 anni*

			<i>Percentuale valida</i>	<i>Percentuale cumulata</i>
	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>		
<i>Validi</i>	0	137	25,0	25,0
	1	84	15,4	40,4
	2	53	9,7	50,1
	3	61	11,2	61,2
	4	49	9,0	70,2
	5	37	6,8	77,0
	6	22	4,0	81,0
	7	25	4,6	85,6
	8	11	2,0	87,6
	9	16	2,9	90,5
	10	10	1,8	92,3
	11	12	2,2	94,5
	12	6	1,1	95,6

*Adrgrave*

			<i>Percentuale</i>	<i>Percentuale</i>
	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>	<i>valida</i>	<i>cumulata</i>
<i>Validi</i> 0	446	81,5	81,5	81,5
1	88	16,1	16,1	97,6
2	8	1,5	1,5	99,1
3	3	,5	,5	99,6
4	1	,2	,2	99,8
7	1	,2	,2	100,0
<i>Totale</i>	547	100,0	100,0	



*Adrnongrave*

			<i>Percentuale valida</i>	<i>Percentuale cumulata</i>
<i>Validi</i>	0	9	1,6	1,6
	1	140	25,6	27,2
	2	91	16,6	43,9
	3	83	15,2	59,0
	4	54	9,9	68,9
	5	43	7,9	76,8
	6	25	4,6	81,4
	7	25	4,6	85,9
	8	12	2,2	88,1
	9	16	2,9	91,0
	10	9	1,6	92,7
	11	13	2,4	95,1
	12	5	,9	96,0



*Numerofarmaci cronici*

			<i>Percentuale valida</i>	<i>Percentuale cumulata</i>
	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>		
<i>Validi</i> 0	131	23,9	23,9	23,9
1	74	13,5	13,5	37,5
2	68	12,4	12,4	49,9
3	50	9,1	9,1	59,0
4	66	12,1	12,1	71,1
5	35	6,4	6,4	77,5
6	40	7,3	7,3	84,8
7	24	4,4	4,4	89,2
8	27	4,9	4,9	94,1
9	12	2,2	2,2	96,3
10	7	1,3	1,3	97,6
11	5	,9	,9	98,5
12	4	,7	,7	99,3



## **Correlazioni bivariate**

*La procedura correlazioni bivariate consente di calcolare coefficiente di correlazione di Pearson, rho di Spearman e tau-b di Kendall con i rispettivi livelli di significatività. Le correlazioni consentono di misurare la relazione tra variabili o punteggi di rango. Prima di calcolare un coefficiente di correlazione, è necessario valutare la presenza di valori anomali nei dati (che possono causare risultati errati) e l'esistenza di una relazione lineare. Il coefficiente di correlazione di Pearson è una misura di associazione lineare. Due variabili possono essere perfettamente correlate, ma se la relazione non è lineare il coefficiente di correlazione di Pearson non è la statistica migliore per misurare tale associazione.*

*Nel nostro caso le variabili testate sono tutte significative:*

*Adr in 5 anni e n° di farmaci cronici  $p < 0,001$*

*Adr in precedenza e n° di farmaci cronici  $p = 0,013$*

*I valori di p indicano, se  $p < 0.05$ , che tra le variabili esiste una correlazione (al crescere dell'una cresce l'altra).*

## **Regressione lineare**

*La regressione lineare consente di stimare i coefficienti dell'equazione lineare, includendo una o più variabili indipendenti, che prevedono al meglio il valore della variabile dipendente.*

*Con la regressione lineare analizziamo la dipendenza di una variabile (dipendente,  $y$ ) da un'altra (indipendente,  $x$ ) partendo dalla premessa che un cambiamento di  $x$  potrebbe portare direttamente a un cambiamento di  $y$  tuttavia, in generale, non siamo autorizzati a credere che  $x$  abbia causato  $y$  ma spesso siamo interessati a predire il valore di  $y$  per un dato valore di  $x$ .*

*Se in un campione si dispone di coppie di misure entrambe quantitative ( $x_i; y_i$ ) si possono rappresentare in forma grafica questi dati mediante un diagramma a punti e poi stimare la retta che interpola i dati.*

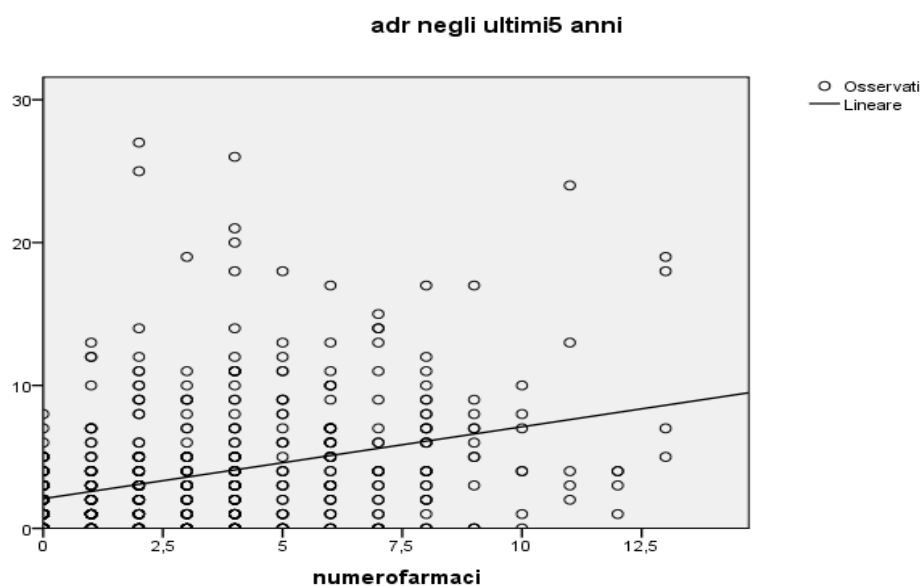
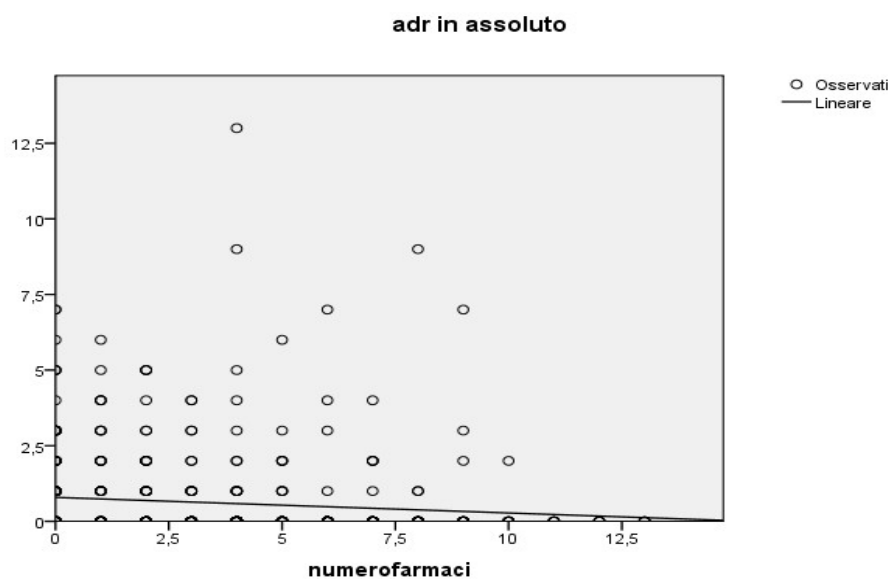
*La regressione lineare ha dato i seguenti risultati:*

*> per le variabili ADR negli ultimi 5 anni e numero di farmaci cronici  $P=0,003$*

*> per le variabili ADR in precedenza e numero di farmaci cronici  $P=0,013$*

*Sono tutti risultati significativi, segno che c'è correlazione tra le due variabili.*

Le rette di regressione sono le seguenti:



Abbiamo quindi due diagrammi di dispersione: i cerchi rappresentano i casi di ADR e

sulla retta delle x troviamo indicato il numero di **farmaci cronici** in concomitanza

del quale, le ADR si sono verificate. Per “ADR in assoluto” si intende ADR in

verificatesi in precedenza rispetto agli ultimi 5 anni.

*La retta di regressione è tracciata laddove i cerchi tendono a distribuirsi in maniera più lineare.*

*Ne deriva che esiste una relazione statisticamente significativa tra il numero di ADR ed il numero di farmaci cronici assunti e che questa relazione è di tipo lineare.*

*Il diagramma di dispersione può infatti non evidenziare alcuna relazione tra le variabili ( $r = 0$  dove “ $r$ ” è il coefficiente di correlazione di Bravais- Pearson ), oppure mostrare una loro tendenza ad aumentare congiuntamente o a variare in modo opposto. Quanto più i punti tendono a distribuirsi in maniera lineare, tanto più stretta può considerarsi l’associazione tra le variabili, fino ad osservare una distribuzione perfettamente lineare che corrisponde alla massima correlazione ( $r = + o -1$  ; la variabilità congiunta varia infatti da  $-1$ , nel caso di perfetta correlazione negativa, a  $+1$  nel caso di massima correlazione positiva mentre i valori tra  $0$  e  $1$ , in valore assoluto, rappresentano i vari gradi di intensità relativa all’associazione). (16) Si può notare come nel diagramma di dispersione che prende in considerazione il rapporto tra numero di farmaci cronici e ADR precedenti agli ultimi 5 anni, la retta scenda verso il basso: il significato di ciò sta nel fatto che tali*

*Adr sono molto meno rispetto a quelle relative agli ultimi 5 anni, per il fatto che sono state semplicemente riferite e non constatate dal medico, quindi soggette a possibili dimenticanze ed errori di valutazione da parte del paziente.*

***Confrontando ciò a quanto riportato in letteratura, lo studio citato in bibliografia (11), analizza un totale di 827 pazienti ricoverati in due reparti di Reumatologia e sei di Medicina Interna di cinque Ospedali. I pazienti sono stati divisi in base al fatto che assumessero 5 o più farmaci all'ammissione (391 pazienti, 47% del totale) o meno (gruppo 1 e gruppo 2). Ai due gruppi di pazienti è stato prescritto lo stesso numero di farmaci dopo l'inizio del ricovero, ed è stato osservato che la proporzione di farmaci usati all'ammissione che era stato associato ad ADR era simile nei pazienti di entrambi i gruppi e che il numero di ADR per paziente aumentava in maniera approssimativamente lineare con l'aumento del numero dei farmaci utilizzati. La relazione lineare era presente per l'intero range di farmaci (da 1 a >11) senza il raggiungimento di un livellamento in concomitanza di uno specifico numero di farmaci.***

***Il nostro studio si differenzia in quanto i pazienti osservati sono in cura dal***

*medesimo MMG che ha puntualmente segnalato l'eventuale evenienza di ADR in questi stessi. Su 830 pazienti 547 hanno avuto ADR (65.9%), non si tratta quindi di soggetti scelti in quanto ospedalizzati e divisi in base al numero di farmaci assunti, per poi vedere quali tra essi avessero presentato ADR, bensì si tratta di pazienti in cura dallo stesso MMG, che hanno riportato ADR nel corso della loro vita. È stata quindi operata una distinzione tra ADR avute negli ultimi 5 anni (di cui vi è stato un sicuro e puntuale riscontro da parte del MMG) e ADR avute in precedenza (riferite quindi in anamnesi) e tra ADR gravi e non gravi. Si è quindi voluto studiare se esistesse una relazione statisticamente significativa tra il numero di farmaci cronici assunti e di che tipo tale relazione fosse.*

*I risultati hanno evidenziato come la relazione esista, sia statisticamente significativa e di tipo lineare ciò valga sia per le ADR gravi che per quelle lievi.*

*Riscontrare che il numero di ADR per paziente cresce in modo approssimativamente lineare con l'aumento del numero di farmaci utilizzati indica che il rischio di avere ADR aumenta con ogni nuovo farmaco aggiunto in terapia in maniera lineare.*

*La differenza principale con lo studio norvegese è quindi relativa al metodo: da una*

*parte si analizzano pazienti ospedalizzati, ricoverati per almeno due giorni in reparti di Reumatologia e Medicina Interna. A questi è stato chiesto in anamnesi se avessero avuto ADR in epoca precedente al ricovero ed è stato preso nota delle ADR verificatesi durante il ricovero. Lo studio è durato 7 mesi e tra i pazienti osservati il 47 % assumeva un numero superiore o uguale a cinque farmaci. Il nostro studio invece prende in considerazione un periodo di tempo di 5 anni, le ADR verificatesi in questo periodo sono state puntualmente osservate e registrate in un database, sia che fossero lievi che gravi. Tra gli 830 pazienti in esame, 167 assumono almeno cinque farmaci (il 20%).*

*Volendo poi ricodificare le variabili considerando tra i 547 pazienti con ADR, quelli che assumono un numero uguale o superiore a 5 farmaci e quelli che assumono più di 5 farmaci, è stato possibile operare un confronto.*

*I dati sono stati analizzati con il software statistico SPSS® 17.0 per Windows (SPSS Inc, Chicago, Ill).*

*Si è applicata una procedura di tipo inferenziale con l'applicazione del test del chi quadrato per confrontare i valori percentuali per le variabili qualitative ed il test T*

*di Student che valuta se esistono differenze significative tra i valori medi delle variabili quantitative.*

*La significatività statistica è stata fissata per  $P < 0.05$ .*

***Test del chi-quadrato***

*gruppo 1 = pz che assumono entro 5 farmaci cronici*

*gruppo 2 = pz che assumono oltre 5 farmaci cronici*



*Tavola di contingenza sesso*

			<i>cod.farmaci</i>		
			<i>1</i>	<i>2</i>	<i>Totale</i>
<i>Sesso F</i>	<i>Conteggio</i>	250	83	333	
	<i>% entro sesso</i>	75,1%	24,9%	100,0%	
	<i>% entro</i>	59,0%	67,5%	60,9%	
	<i>% del totale</i>	45,7%	15,2%	60,9%	
<i>M</i>	<i>Conteggio</i>	174	40	214	
	<i>% entro sesso</i>	81,3%	18,7%	100,0%	
	<i>% entro</i>	41,0%	32,5%	39,1%	
	<i>% del totale</i>	31,8%	7,3%	39,1%	
<i>Totale</i>	<i>Conteggio</i>	424	123	547	
	<i>% entro sesso</i>	77,5%	22,5%	100,0%	
	<i>% entro</i>	100,0%	100,0%	100,0%	
	<i>% del totale</i>	77,5%	22,5%	100,0%	

*P=non significativa*

*( tra M e F non c'è differenza nel n° di farmaci assunti )*

***T-test***

	<i>Farmaci</i>			<i>Deviazione</i>		
	<i>cronici</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>std.</i>	<i>P-value</i>	
<i>etanel2012</i>	<i>=o&gt;5</i>					
	<i>farmaci</i>	<i>424</i>	<i>54,66</i>	<i>17,428</i>		
	<i>cronici</i>					
	<i>&lt;5</i>					
	<i>farmaci</i>	<i>123</i>	<i>72,55</i>	<i>12,008</i>		
	<i>cronici</i>					
	<i>Totale</i>	<i>547</i>	<i>58,68</i>	<i>17,985</i>	<i>&lt;0.001</i>	
<i>adr negli ultimi5</i>	<i>=o&gt;5</i>					
	<i>farmaci</i>	<i>424</i>	<i>3,13</i>	<i>4,069</i>		
	<i>cronici</i>					
	<i>&lt;5</i>					
<i>anni</i>	<i>farmaci</i>	<i>123</i>	<i>5,63</i>	<i>4,705</i>		
	<i>cronici</i>					

*In questo caso significa che esistono differenze statisticamente significative per tutte le variabili in esame rispetto a gruppo 1 vs 2 (variabile farmaci), vale a dire l'età del gruppo 2 è statisticamente maggiore (72.55 anni) rispetto al gruppo 1 (54.66 anni) e così via... Quindi tra i 547 pazienti con ADR, coloro che assumono un numero uguale o superiore a 5 farmaci (424 pazienti, di cui 250 femmine e 174 maschi) è anche tendenzialmente più anziano e ha avuto più episodi di ADR, sia gravi che non gravi, specie ADR negli ultimi 5 anni. Per quanto riguarda l'età come fdr per ADR, ci sono in letteratura studi che la identificano come tale(23,24,25,26, 27), ed altri che negano che sia un fdr(28,29,30). Probabilmente questo dipende dal range di età dei soggetti presi in esame (negli studi che non indicano l'età come fattore di rischio di solito i pazienti studiati sono già anziani, over 65, invece negli studi su soggetti di più varia età si denota che andando avanti con gli anni, aumenta il rischio ADR).*

*Per quanto riguarda le "ADR in precedenza" la p risulta non significativa, ma non lontanissima dalla significatività (P=0.069 rispetto a P=0.05).*

Inoltre se studi dimostrano che il rischio di ADR è del 35% per un numero superiore o uguale a 5 farmaci assunti.(12), nel nostro studio che valuta i farmaci cronici, è risultato che sugli 830 pazienti presenti in cura da almeno 5 anni, sono 167 coloro i quali assumono un numero uguale o superiore a 5 farmaci (59 maschi e 108 femmine) e che di questi 167 soggetti, hanno avuto ADR 123 pazienti (40 maschi e 83 femmine) per cui ben il 73.6%.

Utilizzando in PUBMED la seguente chiave di ricerca:

"Adverse Drug Reaction Reporting Systems/statistics and numerical data"[Mesh]

AND "Polypharmacy"[Majr:noexp] si può prendere visione di uno studio

Olandese(17), effettuato su 2185 pazienti di almeno 64 anni, in cura presso tre

MMG. Di questi pazienti, in un periodo di tempo di due anni , è stato preso nota

delle ADR verificatesi, che sono state inserite in un database. Le ADR registrate sono

state 247 episodi (per un totale di 195 soggetti), con un incidenza pari al 5.7% per

anno (in riferimento al 1994-1995). L'incidenza di ADR anche in questo studio,

risulta aumentare in modo lineare con il numero di farmaci usati:

**Long term drug use**

**Incidence per category**

No Drug	6.6 (5.2-8.4)
1 Drug	10.6 (7.9-13.9)
2-3 Drugs	12.4 (9.5-16.1)
4-5 Drugs	18.6 (11.9-27.8)

*Per quanto riguarda invece i soggetti che assumono più di 5 farmaci, l'incidenza di ADR diminuisce ma tale fattore è risultato non significativo dal punto di vista statistico in quanto il gruppo in questione è troppo piccolo (39 soggetti).*

*Le differenze principali tra questo e il nostro studio sono relative al fatto che i nostri pazienti non sono tutti anziani, bensì vanno dai 17 ai 98 anni ed il periodo di osservazione è più ampio (5 anni contro 2), nel nostro studio d'altro canto l'osservazione delle ADR è spettata ad un solo MMG, non a 3 come nel lavoro olandese. L'incidenza quindi di ADR riscontrata nello studio olandese è del 5.7% per anno, nel nostro studio invece si parla di un'incidenza del 48% per anno.*

*Un lavoro brasiliano invece (18) condotto dalla Family Health Care Unit in Aracuja nel Giugno del 2008, considera 35 soggetti con almeno 60 anni presi in maniera randomizzata da una lista di pazienti che facessero uso in maniera continuativa di*

*almeno due farmaci e fossero coinvolti nel programma governativo per ipertensione e diabete. Potenziali ADR sono state quindi identificate mediante i database Stockley's Drug Interactions e Drugdex. Dei 35 pazienti, il 14, 3% utilizza almeno 5 farmaci, il 20% da 3 a 5 farmaci. I risultati sono stati che il rischio di ADR era del 39% con 2-3 farmaci assunti, dell'88% con 4-5 farmaci assunti e del 100% con 6-7 farmaci assunti.*

*Quindi questo studio si discosta dal nostro in quanto effettuato su un piccolo numero di soggetti, sui quali non si è obiettivamente constatato il verificarsi di ADR, ma ne è semplicemente stato calcolato empiricamente il rischio mediante l'utilizzo di software. Il risultato teorico indicherebbe quindi che esiste un numero di farmaci (6-7) oltre al quale si ha in sostanza la certezza di una ADR, mentre il nostro studio dimostra che l'aumento delle ADR in relazione al numero di farmaci usati è lineare e non raggiunge un plateau in corrispondenza di 6-7 farmaci.*

*Continuando la ricerca su PubMed, inserendo parole chiave quali "Adverse drug reaction, polypharmacy, elderly..." "è possibile consultare un lavoro Giapponese (19) che studia il rapporto tra ADR in pazienti ipertesi e numero di farmaci assunti.*

*143000 pazienti sono stati scelti tramite un database contenente dati circa soggetti ipertesi (Analysis and Response Council antihypertensive medication database) e sono stati identificati tra questi coloro i quali avessero almeno 65 anni. I 61792 pazienti ultrasessantacinquenni sono quindi stati divisi in tre gruppi a seconda che assumessero solo un farmaco (monotherapy group, 63,1% dei pazienti), al massimo 3 farmaci (co-medication group, 31.4% dei pazienti) oppure quattro o più farmaci (polypharmacy group, 5.6 % dei pazienti). Nella prima analisi sono stati ricercati in questi pazienti solo le ADR gravi, nella seconda analisi sono state considerate le ADR solo dei soggetti che assumessero farmaci per almeno 90 giorni, e nella terza analisi sono state considerate solo le ADR sopraggiunte in pazienti che nel corso dello studio hanno dovuto iniziare a prendere ulteriori farmaci.*

*I risultati mostrano che il rischio di ADR aumenta con il numero di farmaci presi:*

*2461 pazienti dei 61792 hanno sperimentato in tutto 3144 ADR; il Rischio Relativo è stato valutato come pari a 2.0 per il monotherapy group, 5.1 per il co-medication*

*group e 8.4 per il polypharmacy grup. L'aumento del rischio relativo con il numero di farmaci è stato registrato anche in ognuna delle tre sotto analisi:*



*solo Adr Gravi RR monotherapy group 1, co medication group 2.6, polypharmacy group 4.4*

**solo Adr in soggetti che assumono farmaci per più di 90 giorni** RR monotherapy group 1, co medication group 1.9, polypharmacy group 4.0

**Sogg riclassificati perché hanno aumentato il numero di farmaci assunti durante lo studio** RR monotherapy group 1, co medication group 2.4, polypharmacy group 2.9.

*Quindi anche in questo studio che, a differenza del nostro valuta solo pazienti ipertesi e ultrasessantacinquenni, risulta un aumento approssimativamente lineare del rischio di Adr in base al numero di farmaci assunti.*

*Il più degli studi circa le Adr analizza pazienti ospedalieri, uno studio condotto al Dipartimento di Medicina Interna del Royal Victoria Hospital di Montreal, dal 21 Ottobre 1981 al 3 Dicembre 1982, cerca di porre l'attenzione sui pazienti in un setting ambulatoriale (23). Vengono studiati 1026 soggetti scelti perchè in cura dai 6 medici dell'ospedale che avessero più pazienti, è stato sottoposto ad essi un questionario telefonico basato su una checklist di 25 sintomi di Adr e sono state*

*raccolte informazioni circa il profilo clinico dei soggetti: stato di salute, farmaci assunti, pregresse Adr, uso di fumo, di alcol...*

*I risultati sono stati analizzati tramite un algoritmo atto a valutare gli eventi come possibili Adr, probabili Adr, certe Adr. Il risultato è stato che sono state rilevate 292 sospette Adr; di cui sono state definite dall'algoritmo 40 (14%) come non Adr, 193 (66%) come possibili Adr, 56 (19%) come probabili Adr, 3 (1%) come certe Adr. Ne deriva che il tasso di probabilità o certezza Adr è di 49/1026 (5%) per paziente.*

*Operando quindi un'analisi statistica è risultato che il rischio di un paziente di sviluppare una Adr nel corso dello studio aumentava con il numero di farmaci assunti dal paziente. Il tasso di probabili o certe Adr è stato stimato essere:*

<b><i>Numero di farmaci</i></b>	<b><i>Tasso Adr</i></b>
3-5	7%
6-10	13%
>10	17%

*L'incidenza annuale di Adr riscontrata è del 28%.*

*Altri elementi (oltre al numero di farmaci utilizzato) riconosciuti come fattori di rischio per ADR sono stati età, numero di malattie, storia di pregresse ADR; essere fumatori. Per quanto riguarda l'età come fdr per ADR, ci sono studi che la identificano come tale(23,24,25,26, 27), ed altri che negano che sia un fdr(28,29).*

*Probabilmente questo dipende dal range di età dei soggetti presi in esame (negli studi che non indicano l'età come fattore di rischio di solito i pazienti studiati sono già anziani, over 65, invece negli studi su soggetti di più varia età si denota che andando avanti con gli anni, aumenta il rischio ADR).*

*Uno studio per esempio che non identifica l'età come correlata significativamente ad un aumentato rischio di ADR (30) è stato svolto su 3170 soggetti over 65, nel 1984, come parte del secondo follow-up annuale dei partecipanti allo Iowa +65 Rural Health Study, cioè questi soggetti over 65 residenti in due aree rurali dell'East Central Iowa, vengono sottoposti ad un follow up annuale basato su un intervista telefonica di 90 minuti. Il questionario ha indagato su eventuali ADR riportate dai pazienti nell'anno precedente lo studio: il 10% dei soggetti ha riferito almeno una ADR. Il complessivo numero medio di farmaci usati all'epoca dell'intervista era di*

2.89, il 12% dei soggetti ha riferito di non assumere farmaci. Dei 3170 pazienti esaminati, il 318 (10%) ha riferito 521 ADR legate a 374 farmaci. In seguito ad analisi statistiche (chi quadrato, analisi multivariata) è emerso che coloro che assumevano più farmaci hanno anche riportato più ADR. In questo studio l'incidenza annuale di ADR riscontrata è del 16 %.

Per quanto riguarda studi che invece riportano risultati diversi, abbiamo per esempio un lavoro (21) che prende in considerazione 405 pazienti di un'età media di 74 anni, scelti random tra i residenti di Philadelphia. Lo studio è durato dal primo Luglio 1999 e il 30 Giugno del 2000 ed è stato sottoposto a questi soggetti un questionario telefonico basato su 42 domande inerenti lo stato di salute, le comorbidità, quanti e quali farmaci assumessero, se avessero avuto ADR negli ultimi sei mesi ecc...I risultati sono stati che i pazienti erano in cura da una media di 2.9 medici, 43 soggetti (11%) si stava curando presso più di 5 specialisti. Il 24% dei pazienti ha riportato ADR nei precedenti 6 mesi. Il numero medio di patologie croniche di cui i soggetti hanno affermato di soffrire era di 4.7 ed il numero medio di farmaci assunti era di 4 con 152 pazienti (38%) che assumeva un numero uguale o >

*5 farmaci. Un totale di 98 soggetti (24%) aveva sperimentato almeno una ADR.*

*L'analisi statistica ha dimostrato un rapporto significativo tra il numero di medici a*

*cui un paziente si rivolge ed il rischio di sviluppare ADR: ogni medico a cui*

*ulteriormente ci si rivolge per prescrizioni aumenterebbe il rischio di ADR del 29%.*

*(OR 1.3). Risulta invece che il numero di farmaci assunti non era significativamente*

*connesso con il numero di ADR riportate. In questo studio l'incidenza di ADR è*

*risultata essere del 42% per anno. Un altro lavoro (22) effettuato tra il 1988 e il*

*1989 presso il Metro Health Medical Center della Case Western Reserve University*

*prende in considerazione 463 pazienti scelti random nei reparti di Geriatria e*

*Medicina Interna. Di tali pazienti sono stati raccolti i dati clinici e tali pazienti sono*

*stati considerati con ADR se tale evento fosse stato documentato o se ci fosse*

*documentazione di rilevati sintomatologie ed un punteggio superiore o uguale ad 1*

*nella Adverse Drug Reaction Probability Scale che è una scoring system basato su*

*10 domande in base alle quali attribuisce al paziente un rischio di ADR più o meno*

*alto. Il totale di pazienti esaminati è stato di 463, di età compresa tra i 58 ed il 97*

*anni, la durata della partecipazione allo studio va dai 31 ai 365 giorni 3.9 visite alla*

*clinica .Il numero di farmaci assunti dai soggetti variava da 0 a 11, Adr sono state riscontrate dal medico in 86 soggetti, mentre possibili Adr sono state identificate mediante lo scoring system in 107 soggetti. Dei 213 pazienti che ricevono un trattamento che richiede continuo monitoraggio, 57 (27%) ha avuto Adr. Il risultato di analisi statistiche ha dimostrato una stretta correlazione tra cambiamenti nei farmaci o nei dosaggi dei farmaci durante la terapia e rischio di Adr, ma non è stato rilevato una significativa relazione tra Adr e numero di farmaci assunti. L'incidenza annuale di Adr riportata in questo studio è del 42%. I risultati di questi studi contrastano quindi con il nostro ma c'è da sottolineare la profonda differenza nei metodi: in questi lavori abbiamo infatti questionari telefonici e probabilità di Adr calcolate in maniera empirica tramite scoring system, inoltre c'è una scarsa continuità nell'osservazione dei pazienti e la valutazione delle Adr non è sempre affidata al medico. Questi sono quindi probabilmente i limiti fondamentali di tali studi e potrebbero spiegarne i risultati.*

## CAPITOLO 4

### Conclusioni

*Il fatto che più farmaci una persona prenda, maggiore sia il rischio di reazioni avverse ad essi, è in un certo senso qualcosa di intuitivo benchè non sia confermato da tutti gli studi(21,22). Inoltre nella pratica clinica la politerapia è una realtà che sovente si presenta, al fine di sfruttare l'agonismo tra le molecole e le interazioni tra farmaci per beneficiarne dal punto di vista terapeutico .*

*Inoltre la farmacodinamica e la farmacocinetica possono variare in funzione di numerosi aspetti legati al paziente (età, sesso, comorbidità...) il che pone dei quesiti anche sulla relazione tra le ADR e tali parametri, oltre che sul numero di farmaci*

*assunti in se. ”. Per quanto riguarda per esempio l’età, ci sono in letteratura studi che la identificano come fattore di rischio per le Adr(23,24,25,26, 27), ed altri che negano che sia così(28,29,30). Probabilmente questo dipende dal range di età dei soggetti presi in esame (negli studi che non indicano l’età come fattore di rischio di solito i pazienti studiati sono infatti già anziani, over 65, invece negli studi su soggetti di più varia età si denota che andando avanti con gli anni, aumenta effettivamente il rischio Adr).*

*Studi dimostrano che il rischio di Adr sia pari al 35% per un numero di farmaci assunti uguale o superiore a 5 (12) e che il numero di Adr, sulla base dello studio su pazienti ricoverati in vari reparti, aumenta in maniera approssimativamente lineare con il numero di farmaci assunti (10,11). In letteratura è peraltro riportato come il rapporto Adr- numero di farmaci assunti sia significativo e viga tra le variabili un’associazione positiva(1,12,17,18,19,23,30). Nei vari lavori sono riportate incidenze di Adr per anno che tendenzialmente non superano il 28%: si è voluto quindi capire quale fosse l’incidenza annuale di Adr nel nostro studio e se vigesse una relazione statisticamente significativa tra le variabili Adr e numero di farmaci*



*cronici assunti e che tipo di relazione fosse.*

*Il nostro studio prende in considerazione una sottopopolazione di pazienti, in cura da almeno 5 anni (al 31/12/2012) presso il medesimo MMG il quale ha puntualmente inserito in un database se si fossero verificate nel paziente ADR o da lui obiettivamente constatate nel corso dei 5 anni oppure riferitegli in anamnesi come accadute in precedenza. Si è voluto valutare il rapporto tra reazioni avverse ai farmaci e numero di farmaci cronici assunti. E' stata operata una distinzione tra ADR gravi e non gravi e tra ADR avute negli ultimi 5 anni o in precedenza.*

*I pazienti in cura da almeno 5 anni sono 830, di cui 397 maschi e 433 femmine; di questi 830 hanno avuto ADR 547 pazienti, di cui 214 maschi e 333 femmine, di età compresa tra 17 e 98 anni; il numero massimo di farmaci cronici assunti rilevato è stato di 13, il numero massimo di ADR gravi rilevato è stato di 7 mentre il numero massimo di ADR non gravi rilevato è stato di 26.*

*Il totale delle ADR osservate è di 2361, di cui 124 gravi e 2237 non gravi.*

*Le ADR osservate negli ultimi 5 anni sono state 2022 episodi, accaduti ad un totale di 410 persone. Le ADR riferite in anamnesi come avvenute precedentemente ai 5 anni*

*sono invece 339.*

*L'incidenza di ADR è risultata pari al 48% per anno.*

(2022/5)

Incidenza: ----- =0.49

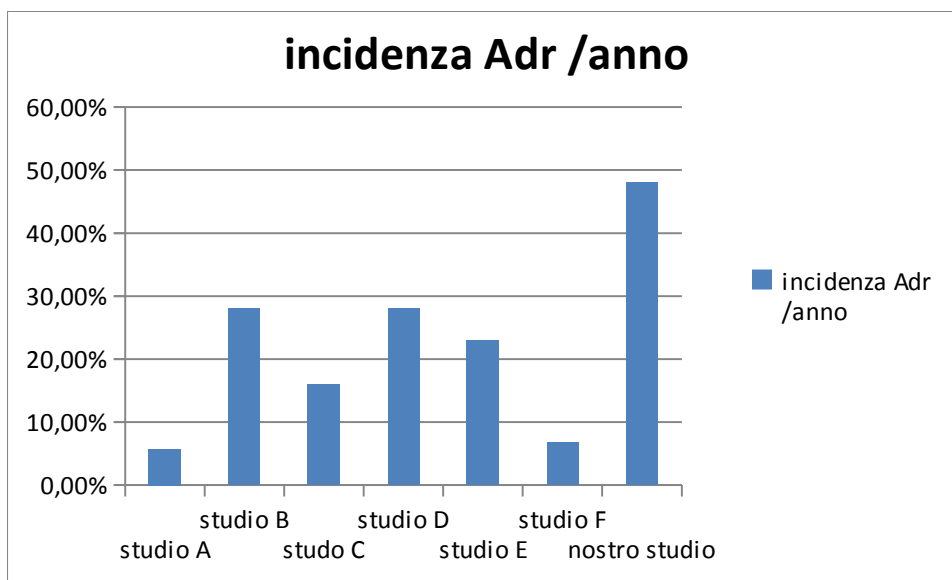
830 pz osservati negli ultimi 5 anni

*A differenza di quanto risultato in altri studi: nello studio in bibliografia "17"*

*l'incidenza riscontrata era pari al 5.7%, nello studio "20", nello studio "30"*

*l'incidenza annuale di ADR era indicata come del 16%, nel lavoro in "11" invece si*

*parlava del 6,7%, nello studio in "23" del 28%, nello studio in "22" del 23%... .*



*Con:*

- *Studio A (17);*
- *Studio B(20);*
- *Studio C (30);*
- *Studio D (23);*
- *Studio E (22);*
- *Studio F (11).*

*Tra le ADRs non gravi, quelle più frequentemente riscontrate sono state*

*epigastralgia, nausea, vomito, diarrea, orticaria; tra quelle gravi angioedema*

*della glottide e dispnea.*

*E' stato applicato il metodo delle correlazioni bivariate e calcolato il coefficiente di*

*Pearson, con il risultato che nel nostro caso le variabili testate sono tutte*

*significative:*

*Adr in 5 anni e n° di farmaci cronici  $p < 0,001$*

*Adr in precedenza e n° di farmaci cronici  $p = 0,013$*

*E' stato quindi applicato il metodo della regressione lineare, con il risultato che*

*esiste tra le variabili*

- *Adr in 5 anni e n° di farmaci cronici;*
- *Adr in precedenza e n° di farmaci cronici ;*

*una correlazione lineare statisticamente significativa.*

*La regressione lineare ha dato infatti i seguenti risultati:*

*> per le variabili ADR negli ultimi 5 anni e numero di farmaci cronici  $P = 0,003$*

*> per le variabili ADR in precedenza e numero di farmaci cronici  $P = 0,013$*

*Volendo infine operare una ricodifica delle variabili distinguendo i pazienti che*

*assumono un numero uguale o superiore a 5 farmaci cronici dai pazienti che ne*

*assumono un numero inferiore, è stato applicato il test del chi quadrato ed il test T di*

*Student.*

*La significatività statistica è stata fissata per  $P < 0.05$ .*

*Gruppo 1 = pz che assumono entro 5 farmaci cronici*

*Gruppo 2 = pz che assumono oltre 5 farmaci cronici*

*Il risultato indica che esistono differenze statisticamente significative per tutte le variabili in esame rispetto a gruppo 1 vs 2 (variabile farmaci), vale a dire l'età del gruppo 2 è statisticamente maggiore (72.55 anni) rispetto al gruppo 1 (54.66 anni) e così via... Quindi tra i 547 pazienti con ADR, coloro che assumono un numero uguale o superiore a 5 farmaci (424 pazienti, di cui 250 femmine e 174 maschi) è anche tendenzialmente più anziano e ha avuto più episodi di ADR, sia gravi che non gravi, specie ADR negli ultimi 5 anni.*

*Per quanto riguarda le "ADR in precedenza" la p risulta non significativa, ma non lontanissima dalla significatività ( $P = 0.069$  rispetto a  $P = 0.05$ ).*

*Ne deriva che anche in questo sottogruppo di popolazione studiata esiste una relazione statisticamente significativa tra il numero di ADR ed il numero di farmaci cronici assunti e che questa relazione è di tipo lineare.*

*Inoltre se studi dimostrano che il rischio di ADR è del 35% per un numero superiore o uguale a 5 farmaci assunti. (12), nel nostro studio che valuta i farmaci cronici, è risultato che sugli 830 pazienti presenti in cura da almeno 5 anni, sono 167 coloro i quali assumono un numero uguale o superiore a 5 farmaci (59 maschi e 108 femmine) e che di questi 167 soggetti, hanno avuto ADR 123 pazienti (40 maschi e 83 femmine) per cui ben il 73.6%.*

*In letteratura è riportato come il rapporto ADR- numero di farmaci assunti sia significativo e vige tra le variabili un'associazione positiva(1,12,17,18,19,23,30), cambiano però nei vari studi le valutazioni del Rischio Relativo e le incidenze in percentuale delle ADR; questo probabilmente in ragione di alcune variabili come la diversa metodologia nel valutare le ADR prese in esame, la differente durata degli studi, la diversa sottopopolazione presa in esame :nello studio in bibliografia "1" il 47% dei soggetti assume almeno 5 farmaci, nel nostro studio invece si tratta del 20% dei pazienti, come nello studio di Montreal (23); nello studio in bibliografia "18" invece è il 14,3% dei soggetti ad assumere almeno 5 farmaci e nello studio in bibliografia "19" si tratta invece del 5.6%. Allo stesso modo il rischio di ADR è*

*diversamente valutato a seconda del numero di farmaci assunti: nello studio brasiliano(18) infatti i risultati sono stati che il rischio di ADR sarebbe dell'88% con 4-5 farmaci assunti, nel nostro studio invece il rischio di ADR per almeno 5 farmaci assunti è risultato essere del 73.6%, nello studio in bibliografia "12" il rischio ADR per almeno 5 farmaci assunti è invece del 35%.*

*All'interno dello stesso studio giapponese (19) il Rischio Relativo di ADR in pazienti che assumono 4 o più farmaci varia a seconda della sottoanalisi effettuata da 4.3 a 4.4 a 4.0 e 2.9 rispettivamente. Nello studio di Montreal (23) il rischio di ADR è del 13% per un numero di farmaci assunto tra 6-10, del 17% per un numero superiore a 10.*

*Il nostro studio si distingue essenzialmente per i metodi: per 5 anni sono state registrate le ADR verificatesi nei pazienti di uno stesso MMG e sono state prese in considerazione anche quelle lievi; è stato quindi rapportato il numero di ADR al numero di farmaci cronici assunti dai soggetti ed è stato dimostrato che anche in questo caso esiste una relazione statisticamente significativa e che tale relazione è di tipo lineare.*

*A causa delle differenze nei metodi è possibile quindi attribuire i discordanti risultati del nostro studio, con quelli riportati negli studi citati in bibliografia “21” e “22”.*

*Ne deriva che circa il problema delle Adr c'è ancora molto da scoprire e sarebbe probabilmente necessario unificare le metodiche di valutazione delle stesse, oltre a sensibilizzare i pazienti ed i medici stessi al problema, al fine di garantire ai propri pazienti le migliori strategie terapeutiche e la migliore qualità della vita possibile.*

## **Bibliografia**



- 1) Ralph Edwards, Jeffrey K Aronson “ADR: definitions diagnosis and management” The Lancet 2000, 365:1255-1259 (DLegs 219/2006\_WHO)
- 2) Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E “ Methods for causality assessment of ADR: a systematic review” Drug Safety 2008 31 (1): 27-37
- 3) Evans Yale J Biol Med 1976
- 4) Edwards IR “Who cares about pharmacovigilance?” Eur J Clin Pharmacol, 53:83-88, 1997
- 5) Gazzetta Ufficiale UE 31/12/2010
- 6) Kirsten K Viktil, Hege S Blix et al. Comparison of Drug-Related problems in different patient groups
- 7) Lattanzio F, Laino I, Pedone C, Corica F, Maltese G, Salerno G, Garasto S, Corsonello A, Incalzi RA; PharmacoSurveillance in the elderly Care (PVC) Study Group. Geriatric conditions and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. J Am Med Dir Assoc. 2012 Feb;13(2):96-9. Epub 2011 May 31. PubMed PMID: 21621472.

- 8) Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. Arch Intern Med. 2011 Jun 13;171(11):1013-9. PubMed PMID: 21670370.
- 9) Joseph H Flaherty, Horance M Perry III et al. Polypharmacy and hospitalization among older home care patients
- 10) The Janus face of polypharmacy –overuse versus underuse of medication  
Kirsten K,Viktil<sup>1,2</sup>, Hege Salvesen Blix<sup>2,3</sup> and Åsmund Reikvam<sup>2</sup>
- 11) Viktil KK, et al. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. Br J Clin Pharmacol 2007; 63: 187-95
- 12) Saffi Giustini<sup>1</sup>, Sophie Thiry<sup>2,1</sup> Medico di Medicina Generale, ASL 3 Pistoia; Consulente farmaco Regione Toscana, Area Politiche del Farmaco SIMG;<sup>2</sup> Medico di Medicina Generale, Asciano ASL 7 Siena, SIMG Medicina Generale,multimorbilità e politerapia nei pazienti anziani
- 13) “Farmacologia generale e clinica” B G Katzung

- 14) James M Waten et al, Pharmacotherapy considerations in Elderly Adults
- 15) Hilari A Winne et al, Reazioni indesiderate da farmaci nell'anziano
- 16) “ Appunti di statistica medica e biomatematica” P.B. Lantieri, S.Rovida,  
G.Ravera, D. Risso
- 17) L. J. Veehof, R.E. Stewart, B. Meyboom-de Jong, F.M. Haaijer-Ruskamp  
“Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice”
- 18) Raquel S. Mendez Netto, Claudia Q.V.Silva, Alfredo D.Oliveira Filho, Chiara E.  
Rocha, Divaldo P.Lyra Junior “ Assessment of drug interactions in elderly patients of  
a family health care unite in Aracuja, Brazil:a pilot study”
- 19) Izumi Sato, Manabu Akazawa “Polypharmacy and adverse drug reactions in  
Japanese elderly taking antihypertensive: a retrospective database study”
- 20) Pasi Lampela, Sirpa Hartikainen, Raimo Sulkava, Risto Huupponen “ Adverse  
Drug Effects in elderly people: a disparity between clinical examination and adverse  
effects self reported by the patient”
- 21) Jaqueline L. Green, BA, Jonathan N Hawleys, BS, Kimberly J. Rask, MD, PhD  
“Is the number of prescribing physicians an independent risk factor for ADE in en

elderly outpatient population?

22) Judith Koecheler Schneider, Lorraine C Mion, J Dermot Frengley “Adr in an elderly outpatient population”

23) Tom A Hutchinson, Kenneth M Flegel , Michael S Kramer, Denis G Leduc, Herbert Ho Ping Kong “Frequency, severity and risk factors for ADR in adult out patients: a prospective study”

24)Smidt WA, Mc Queen EG “Adverse reactions to drugs: a comprehensive in patient survey”

25) Seild CG, Thornton GF, Smith JW,Cluff LE “Studies on the epidemiology of ADR: reactions in patients on a general medical service”

26)Hurwitz N, Wade OL “Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drug”

27) Steel K, Gertmen PM, Crescenzi C, Anderson J “Iatrogenic illness on a general medical service at the university hospital”

28)Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR “Drug associated hospital admissions in older medical patient”

29) Williamson J, Chopin JM, “Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly:

a multicenter investigation”

30) Elizabeth A Chrischilles, PhD, Ellen T Segar, BNS, MS, Robert B Wallace, MD

“Self reported ADR and related resource use”

### **Ringraziamenti**

Ringrazio sentitamente il mio relatore per pazienza e disponibilità, e tutte le persone

che in questa vita mi hanno dato affetto e amore e che continuano farlo anche

dall’alto.

