

*Convegno di Farmacovigilanza:  
Adverse Drug Reactions e la cultura della safety del paziente*

# **La sicurezza dei farmaci nella popolazione anziana**

**Mauro Venegoni**

**Centro Regionale di Farmacovigilanza**

**Regione Lombardia**

**Bologna, 18 Giugno 2014**

# Introduzione

- Gli effetti dei farmaci negli anziani spesso non sono stati studiati adeguatamente, anche se metà di tutte le prescrizioni vengono fatte a ultrasessantenni
- Un ricovero su sei di anziani è a causa di una reazione avversa, quattro volte di più delle persone più giovani.
- Per i pazienti > 75 aa i ricoveri per ADR aumentano a uno su tre.

# Categorie degli Eventi avversi

- Reazioni avverse da farmaci
- Errori di medicazione
- Fallimento terapeutico
- Reazioni da sospensione dei farmaci
- Overdose, abuso, misuso.

# Farmacocinetica nell'anziano

- Il 50% degli anziani ha una iniziale insufficienza renale,
- Il flusso ematico epatico diminuisce del 40%
- Lo scompenso cardiaco colpisce più del 40% degli ultraottantenni,
- L'età diminuisce la clearance del primo passaggio epatico, per cui anticoagulanti, benzodiazepine, oppiacei richiedono dosi minori negli anziani
- I livelli di proteine seriche possono essere diminuite per malnutrizione, modifiche dietetiche volontarie (per cambiamento degli stili di vita) o involontarie (problemi dentari, dall'alterazione dell'appetito, comorbidità, restrizioni dietetiche).
- La distribuzione dei farmaci nei diversi compartimenti corporei è modificata dall'alterazione del rapporto tra massa magra e massa grassa.
- Il 10% degli anziani ha problemi di alcoolismo.

# Tipi di reazioni avverse nell'anziano

- Numerosi studi hanno confermato che il 30% delle ADR era prevenibile, e che i farmaci più frequentemente implicati in queste reazioni erano anticoagulanti, antidiabetici, diuretici e FANS.
- In uno studio su 1225 ADR, 20 dei 28 casi fatali erano dovuti a emorragie digestive o intracraniche e 5 a insufficienza renale.
- Va tenuto presente che le medicine «alternative» possono causare eventi avversi. Gli anziani sono importanti consumatori di integratori, fitofarmaci e OTC.

# Un approccio sistemico alle ADR nell'anziano

- La ricerca di possibili reazioni avverse da farmaci va fatta ad ogni visita, soprattutto quando sono presenti nuovi sintomi.
- Eventi comuni di ADR nell'anziano:
  - Cadute
  - Ipotensione ortostatica
  - Scompenso di cuore
  - Delirio
- La PA va misurata in orto e clinostatismo!
- Ridurre al minimo indispensabile la prescrizione di antipsicotici, antidepressivi, benzodiazepine, sedativi/ipnotici negli anziani per diminuire il rischio di cadute.
- Nel prescrivere: «Start low and go slow».
- Evitare di trattare ogni sintomo con un farmaco, con il rischio di innescare la «casata prescrittiva».



# La 'cascata prescrittiva' come causa di ADR



EA

Patologia di nuova insorgenza

....The prescription cascade

Trattamento

Drug 1

Adverse drug effect –  
misinterpreted as  
new medical condition

Drug 2

Adverse drug effect

Cascata delle prescrizioni

Rochon, P. A et al. BMJ 1997;315:1096-9



## Esempio di 'cascata prescrittiva' come causa di ADR



*Optimising drug treatment for elderly: the prescribing cascade.*

Rochon PA, Gurwitz JH. - BMJ 1997; 315: 117-123.



# Raccomandazioni pratiche

## Table 2. Practical Recommendations for Assessing Older Patients for Adverse Drug Events

---

### **Diagnosing and managing an adverse drug event in an older patient requires:**

An understanding of the physiology of aging

An awareness of the most common causes of adverse drug events

A high index of suspicion in all patients (especially those with a history of adverse drug events and/or nonadherence; with cognitive impairment, psychiatric disease, or substance abuse; and those who live alone)

Time to examine the older adult, review medications with the patient/caregiver, provide education about altering drug therapy, and review printed medication information

### **Suspicion for an adverse drug event should be heightened in patients:**

With a change in function (activities of daily living, instrumental activities of daily living), including change in mental status, falls, or hospital admission

With new symptoms after starting a new medication or changing the dosage of a current medication

Taking more than four medications

---

*Information from references 3, 4, 25, and 30.*

# Strumenti: i criteri di Beers

- I criteri di Beers sono lo strumento più usato per assistere il clinico nel prevenire le ADR nell'anziano.
- L'ultima revisione è del 2012 da esperti della American Geriatric Society.
- Comprendono due liste di farmaci da evitare negli anziani:
  - Una indipendente dalla diagnosi
  - Una collegata alla diagnosi
- Un limite dei criteri è che mancano alcuni farmaci importanti e altri potrebbero essere tolti.

# Criteri di Beers per l'uso di farmaci potenzialmente inappropriati nell'anziano

Farmaci	Razionale	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
<b>Anticolinergici (esclusi gli antidepressivi triciclici)</b>			
Antistaminici di prima generazione	Altamente anticolinergici; riduzione della clearance con l'avanzare dell'età e sviluppo di tolleranza quando usati come ipnotici, maggior rischio di confusione, bocca secca, stitichezza, e altri effetti anticolinergici e tossicità	Evitare, può essere appropriato l'uso di difenidramina in situazioni particolari come il trattamento acuto di reazioni allergiche gravi	Forte
Farmaci anti Parkinson: triesifenidile	Non raccomandato per la prevenzione dei sintomi extrapiramidali con antipsicotici; ci sono altri farmaci alternativi più efficaci per la terapia del Parkinson	Evitare	Forte
Spasmolitici (es: alcaloidi della Belladonna, clordiazepossido, propantelina, scopolamina)	Altamente anticolinergici; efficacia incerta	Evitare, tranne l'uso a breve termine in cure palliative per ridurre le secrezioni	Forte
<b>Antitrombotici</b>			
Dipiridamolo, per bocca a breve durata d'azione	Possono causare ipotensione ortostatica; ci sono altri farmaci alternativi più efficaci	Evitare	Forte
Ticlopidina	Ci sono altri farmaci alternativi più efficaci	Evitare	Forte

# Strumenti: i criteri STOPP and START

- I criteri STOPP (Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions) sono associati significativamente con ADR evitabili che causano o contribuiscono al ricovero d'urgenza di anziani.
- Comprendono 65 criteri clinici significativi per prescrizioni potenzialmente inappropriate.
- I criteri START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatments) rappresentano i più comuni eventi di omissione inappropriata di farmaci potenzialmente utili.
- Consistono di 22 indicatori prescrittivi evidence-based per malattie frequenti negli anziani.

# Criteria **STOPP** relativi alle prescrizioni di farmaci inappropriate in pazienti di 65 anni e oltre

<b>Sistema cardiovascolare</b>	
Digossina a lungo termine a dosi >125 microg/die in pazienti con insufficienza renale	Aumentato rischio di tossicità
Diuretici dell'ansa in pazienti con edema localizzato solo alle caviglie senza segni clinici di scompenso cardiaco	Nessuna prova di efficacia; la terapia compressiva è più appropriata
Diuretici dell'ansa come prima monoterapia per l'ipertensione	Sono disponibili alternative più sicure e più efficaci
Diuretici tiazidici in pazienti con storia clinica di gotta	Possono peggiorare la gotta
Betabloccanti non cardioselettivi (propranololo, nadololo, pindololo) in pazienti con BPCO	Rischio aumentato di broncospasmo
Betabloccanti in associazione con verapamil	Rischio di aritmia cardiaca sintomatica
Diltiazem o verapamil in pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV	Possono aggravare lo scompenso cardiaco
Calcioantagonisti in soggetti con stitichezza cronica	Possono peggiorare la stitichezza
Acido acetilsalicilico e warfarin senza uso concomitante di antiulcera quali anti H2 (eccetto cimetidina a causa della sua interazione con warfarin) o inibitori di pompa protonica	Alto rischio di ulcere gastrointestinali

# Criteria START relativi alle prescrizioni di farmaci appropriate in pazienti di 65 anni e oltre

(

## Sistema cardiovascolare

Warfarin nella fibrillazione atriale cronica

Acido acetilsalicilico nella fibrillazione atriale cronica quando warfarin è controindicato

Aspirina o clopidogrel in pazienti con storia di malattia coronarica aterosclerotica, cerebrale o vascolare periferica

Terapia antipertensiva quando la pressione sistolica è >160 mmHg

Statine in pazienti con storia di malattia coronarica, cerebrale o vascolare periferica quando lo stato funzionale del paziente non è compromesso e l'aspettativa di vita è >5 anni

ACE inibitori nell'insufficienza cardiaca cronica

ACE inibitori dopo infarto

Betabloccanti nell'angina cronica stabile

## Sistema respiratorio

Beta2 agonisti o anticolinergici inalatori per asma lieve-moderata o BPCO

Corticosteroidi per via inalatoria per asma lieve-moderata o BPCO quando FEV1 <50%

Ossigenoterapia nell'insufficienza respiratoria cronica di tipo 1 ( $PO_2 < 8$  kPa e  $pCO_2 < 6,5$  kPa) o nell'insufficienza respiratoria di tipo 2 ( $PO_2 < 8$  kPa e  $pCO_2 > 6,5$  kPa)

# Un articolo interessante..

---

ORIGINAL CONTRIBUTION

---

## National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events

---

Daniel S. Budnitz, MD, MPH

---

Daniel A. Pollock, MD

---

Kelly N. Weidenbach, MPH

---

Aaron B. Mendelsohn, PhD, MPH

---

Thomas J. Schroeder, MS

---

Joseph L. Anest, PhD

---

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

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

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



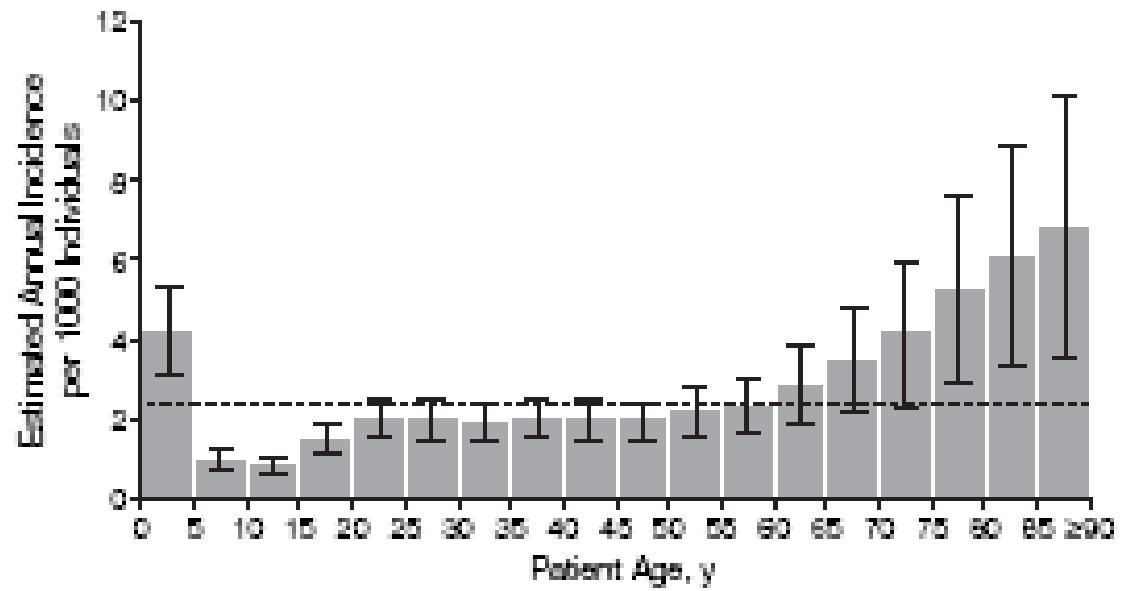
# Visite in PS per sospette ADR

- Per due anni (2004 e 2005) sono state registrati gli accessi per sospette ADR in 63 DEA di ospedali USA, rappresentativi della realtà degli Stati Uniti.
- Sono stati registrati 21.298 ADR, cioè 2,4 casi per 1000 abitanti.
- Gli individui >65 anni avevano una probabilità due volte e mezzo maggiore di andare in PS e di 8 volte di essere ricoverati per un'ADR



# Il rischio da farmaci non è uguale a tutte le età...

**Figure.** Estimated Annual Incidence of Adverse Drug Events Treated in US Emergency Departments



The estimated annual population rate of adverse drug events (dotted line) is 2.4 per 1000 (95 % confidence interval, 1.7-3.0). Error bars represent 95 % confidence intervals. Data are from the 2004-2005 National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance project.

## Sono sempre le vecchie conoscenze ad essere implicate

Drugs that commonly require regular outpatient monitoring to prevent acute toxicity (antidiabetic agents, warfarin, several anticonvulsants, digitalis glycosides, theophylline, and lithium) were involved in most unintentional overdoses (3387 cases; annual estimate, 53.3%; 95% CI, 41.6%-64.6%). These drugs were implicated in 66.0% of estimated overdoses requiring hospitalization (1149 cases; 95% CI, 53.8%-78.2%) and 41.5% of all estimated hospitalizations (1381 cases; 95% CI, 30.9%-52.1%). Among patients aged 65 years or older, these drugs that commonly require regular monitoring were implicated in 85.4% of estimated overdose visits (1744 cases; 95% CI, 80.3%-90.5%), 87.0% of estimated overdoses requiring hospitalization (708 cases; 95% CI, 82.3%-91.7%), and 54.4% of all estimated hospitalizations (829 cases; 95% CI, 45.0%-63.7%).

**Table 5.** Number of Cases and Annual Estimate of Drugs Most Commonly Implicated in Adverse Events Treated in Emergency Departments—United States, 2004-2005\*

Drug	Adverse Drug Events	
	Cases, No.	Annual Estimate, No. (%)
Insulin	1577	55 819 (8.0)
Warfarin	1234	43 401 (6.2)†
Amoxicillin	1022	30 135 (4.3)
Aspirin	473	17 734 (2.5)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	447	15 291 (2.2)
Hydrocodone-acetaminophen	420	15 512 (2.2)
Ibuprofen	526	14 852 (2.1)
Acetaminophen	497	12 832 (1.8)
Clopidogrel	241	10 931 (1.6)†
Cephalexin	299	10 628 (1.5)
Penicillin	270	9 275 (1.3)
Amoxicillin-clavulanate	274	8 959 (1.3)
Azithromycin	255	8 794 (1.3)
Levofloxacin	230	8 682 (1.2)
Naproxen	245	8 634 (1.2)
Phenytoin	238	7 937 (1.1)
Oxycodone-acetaminophen	227	7 328 (1.0)
Metformin	179	6 678 (1.0)

\*Drugs implicated in  $\geq 1\%$  of adverse events. For 434 cases (annual estimate, 15 784 [2.2%]) 2 of these 18 drugs were implicated in the adverse event. Therefore, these 18 drugs accounted for adverse drug events in 8214 cases (annual estimate, 27 636 [39.6%]).

†Estimates with coefficient of variation  $>30\%$ : warfarin, 32.5%; clopidogrel, 36.6%.

# Conclusioni

- Lo studio ha messo in luce che i pazienti più a rischio sono gli anziani che assumono vecchi farmaci (insulina , warfarin, ecc)
- Sedici delle 18 sostanze più frequentemente coinvolta nelle ADR hanno più di 20 anni di uso, e due terzi delle ADR si riferisce a farmaci che necessitano di monitoraggio per evitare la tossicità acuta.
- E' importante modificare la pratica clinica dei medici verso questi pazienti con questi farmaci.

# Il caso dell'allopurinolo

## PERSPECTIVE

### LESS IS MORE

## Allopurinol Overuse in Asymptomatic Hyperuricemia A Teachable Moment

---

**Carla Carnovale, PharmD**  
Unit of Clinical Pharmacology,  
Department of Biomedical and Clinical Sciences, University Hospital "Luigi Sacco,"  
Università di Milano,  
Milan, Italy.

---

**Mauro Venegoni, MD**  
Operative Unit of Territorial Health

**Screening for plasma uric acid** is widespread in many countries including Italy. This is based on the assumption that alongside gout, hyperuricemia may be associated with and contribute to several cardiovascular, renal, and metabolic disorders, although evidence of the clinical utility of such routine screening is still scant.<sup>1</sup>

### Story From the Front Lines

An 81-year-old woman was found to have serum uric acid and creatinine concentrations of 6.6 mg/dL and 2.31 mg/dL, respectively (to convert to micromoles per liter, multiply by 59.485 for uric acid and by 88.4 for creati-

### Teachable Moment

Allopurinol is a drug widely used for the treatment of hyperuricemia, used by more than 1.2 million patients in the United States and United Kingdom. Allopurinol is often prescribed for asymptomatic hyperuricemia, although this use is not supported by conclusive evidence from prospective randomized clinical human research trials, nor is it recommended by the guidelines.<sup>2</sup> Evidence exists supporting the use of allopurinol for asymptomatic hyperuricemia in the following 3 conditions: (1) in the presence of persistent uric acid levels above 13 mg/dL in men or 10 mg/dL in women because these values

# Le linee guida sul trattamento dell'iperuricemia

Si deve trattare l'iperuricemia con allopurinolo:  
quando:

- Quando supera i 13 mg% nell'uomo e 10mg% nella donna,
- Con un'uricuria giornaliera > 1100 mg /die
- Nei pazienti sottoposti chemioterapie o radioterapia per prevenire la nefropatia da acido urico.

*Arthritis Care Res. 2012;64(10):1431-46*

# Inappropriatezza d'uso dell'allopurinolo

- Nel corso del progetto sulla rilevazione di ADR nella popolazione anziana (VIGER), è emerso un uso inappropriato diffuso dell'allopurinolo.
- Le linee guida sull'uso di questo farmaco sono spesso disattese e l'uso «cosmetico», per correggere un dato di laboratorio è molto diffuso.
- 7 su 10 pazienti con ADR da allopurinolo avevano ricevuto una prescrizione inappropriata.

# L'informazione agli operatori sanitari della Regione Lombardia

## **Allopurinolo: approccio prescrittivo e insorgenza di gravi reazioni avverse cutanee nel paziente geriatrico**

Redatto da: Centro Regionale di Farmacovigilanza di Regione Lombardia e Servizio di Farmacovigilanza UO Farmacologia Clinica, AO Sacco-polo Universitario

Progetto ASL Pavia :  
prevenzione del rischio da  
interazioni farmacologiche



## Obiettivi dello studio:

- evidenziare le potenziali interazioni emergenti dall'analisi delle prescrizioni di farmaci sul territorio pavese;
- analizzare in dettaglio le più frequenti (tra quelle di grado maggiore e controindicato);
- identificare la frequenza prescrittiva delle associazioni a rischio di interazione (anche nella popolazione che non aveva avuto accesso al Pronto Soccorso);
- identificare i pazienti anziani (over 65 anni) e pediatrici (0-16 anni) in politerapia a rischio di potenziale interazione;
- restituire l'informazione ai prescrittori per informare i MMG e i PLS delle potenziali interazioni per singolo assistito nell'ottica dell'ottimizzazione del sistema di cura.

# Reportistica:

I MMG e i PLS interessati hanno avuto a disposizione una scheda dettagliata, contenente per singolo assistito:

- la tipologia di interazione rilevata;
- la gravità di tale interazione (controindicata, maggiore);
- una valutazione di quanto questa interazione sia ben documentata in letteratura (eccellente, buona, discreta, scarsa documentazione);
- il tempo in cui può essere attesa tale interazione (immediata o ritardata);
- i suggerimenti per evitare o per trattare tale interazione e le relative informazioni bibliografiche di supporto.

# Esempio di reportistica:

112 - dott. XXXXXXXX

Pavia 2010 - Report IF assistiti per medico

Assisti tutti

Periodo : 01/01/2010 - 31/12/2010 Interaz. su 30 gg. Contr. Magg



104771 - Bianchi Mario

**Farmaci sconsigliati secondo i criteri di Beers:**

**KETOPROFENE**

Incrementa il rischio di sanguinamento GI ed ulcera peptica

**Farmaci coinvolti (4 ripetizioni):**

ACIDO ACETIL SALICILICO/MAGNESIO IODOSSIDO/ALGELD      KETOPROFENE

**Gravità:**  
Maggiore

**Urgenza:**  
Non specificato

**Documentazione:**  
Discreta

**Descrizione:**

La contemporanea assunzione di ASPIRINA e KETOPROFENE può portare ad un aumento del rischio di vari effetti avversi gastrointestinali (ulcera, sanguinamenti, perforazione della mucosa).

**Meccanismo:**

irritazione gastrointestinale aggiuntiva

**Consiglio clinico:**

La contemporanea assunzione di aspirina e ketoprofene ha evidenziato una diminuzione delle concentrazioni della proteina trasportatrice del ketoprofene e ad un aumento dell'eliminazione di ketoprofene. Mentre il significato clinico di tale interazione è sconosciuto, la cosomministrazione di aspirina e ketoprofene può portare ad un aumentato rischio di gravi effetti indesiderati a livello gastrointestinale quali ulcere, sanguinamenti e perforazioni, pertanto si raccomanda di non operare tale associazione.

**Farmaci coinvolti (3 ripetizioni):**

AZATIOPRINA      ENALAPRIL MALEATO

**Gravità:**  
Maggiore

**Urgenza:**  
Ritardato

**Documentazione:**  
Buona

**Descrizione:**

La contemporanea assunzione di AZATIOPRINA e ENALAPRIL può portare a mielosoppressione.

**Meccanismo:**

sconosciuto

**Consiglio clinico:**

Si consiglia di evitare l'associazione delle due molecole. Se questi due farmaci vengono somministrati contemporaneamente, si indica di monitorare i pazienti per un'eventuale mielosoppressione (anemia, leucopenia).

**Farmaci coinvolti (1 ripetizione):**

(A) ENALAPRIL MALEATO      (A) POTASSIO CLORURO

**Gravità:**  
Maggiore

**Urgenza:**  
Ritardato

**Documentazione:**  
Buona

**Descrizione:**

La contemporanea assunzione di ENALAPRIL e POTASSIO può portare ad ipokaliemia.

**Meccanismo:**

abbassamento dei livelli di aldosterone

**Consiglio clinico:**

Nonostante tali aumenti siano di solito transitori, è opportuno monitorare le concentrazioni plasmatiche di potassio per aumenti persistenti in pazienti che ricevono questa terapia di associazione, soprattutto quei pazienti affetti da disfunzioni renali o soggetti anziani. I pazienti in terapia con ACE-inibitori dovrebbero essere informati del potenziale pericolo derivante da un eccesso di potassio nella dieta, inclusi prodotti sostitutivi del sale che contengono potassio e integratori dietetici.

107394 Rossi Marco

**Farmaci sconsigliati secondo i criteri di Beers:**

**DICLOFENAC**

Incrementa il rischio di sanguinamento GI ed ulcera peptica

# Risultati:

- Sono state analizzate 5.147.893 prescrizioni per un numero totale di 339.716 pazienti che rientrano nei criteri d'inclusione.
- Sono state rilevate un totale di 1.490.359 interazioni di grado: controindicato, maggiore, minore, lieve.
- Sono state selezionate unicamente le controindicazioni e le interazioni di grado maggiore, di rilevante interesse, che risultano essere pari a 348.193.

## **I risultati ottenuti nell'ultimo monitoraggio sono:**

- **il 83,5% dei pazienti a rischio di controindicazioni ha variato/sospeso la terapia;**
- **il 42,7% dei pazienti a rischio di interazioni di grado maggiore ha variato/sospeso la terapia.**

# Come si riduce il rischio di reazioni avverse negli anziani? (Cosa deve fare il Medico?)

- Anamnesi farmacologica!
- Accurato monitoraggio dello stato funzionale
- Precoce riconoscimento dei sintomi
- Identificazione dell'impatto del farmaco sul sistema multiorgano
- Ad ogni visita riconciliazione della terapia (attenzione agli specialisti!)
- Indipendentemente dalle linee guida, è essenziale il giudizio clinico.

# Come si riduce il rischio di reazioni avverse negli anziani? (Cosa devono fare le Istituzioni?)

- Diffondere le conoscenze sulla specificità dell'anziano e sul rischio aumentato di ADR facendole diventare patrimonio dei Medici di Medicina Generale e dei Medici Ospedalieri;
- Sviluppare iniziative per far conoscere i criteri di Beers e di START and STOPP tra gli operatori sanitari;
- Sviluppare progetti di formazione e di collaborazione con il personale delle RSA sul problema delle ADR negli anziani;
- Favorire l'introduzione di strumenti di aiuto alla prescrizione con segnali di warning per interazioni e controindicazioni