



Titolo: Reazioni avverse da antiaggreganti e antitrombotici in Pronto Soccorso.

Autori: Caravaggio E.¹, Cammarata R.^{1*}, Guido G.L.², Savi M.L.¹, Casagrande I.³

Tipo: Rapporto breve

Keywords: antiaggreganti; antitrombotici; pronto soccorso;

Introduzione

La Farmacovigilanza è una scienza clinica che si pone come obiettivi la sorveglianza, la segnalazione e la valutazione di effetti non desiderabili di prodotti farmaceutici impiegati nelle terapie mediche.

Comprende la diffusione di nuove informazioni e misure regolatorie adottate al fine di evitare e prevenire effetti indesiderati che potrebbero potenzialmente verificarsi. In questo modo può essere valutato meglio il profilo di sicurezza dei farmaci e il rapporto rischio/beneficio (18). La segnalazione spontanea di tali effetti costituisce la fonte principale delle informazioni. La Farmacovigilanza si occupa della valutazione del rischio e monitoraggio della incidenza di effetti indesiderati associati al trattamento farmacologico (9-10-11).

Le ADR (Adverse Drug Reaction) da farmaci sono un problema sociale ed economico di grande rilevanza, i trial clinici pre-marketing non sono sufficienti per garantire che un farmaco in commercio sia sicuro, inoltre non tutti i rischi possono essere individuati prima che il farmaco venga commercializzato su larga scala. Essi potranno essere noti solo quando

¹ Farmacia, A.O. SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo Alessandria

² Pronto Soccorso, A.O. SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo Alessandria

³ Medicina d'Urgenza A.O. SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo Alessandria

* Autore per la corrispondenza



il farmaco sarà stato somministrato ad un gran numero di pazienti e per un periodo di tempo prolungato di tempo (12-14) . Per capire le dimensioni del problema basti pensare che su 18 molecole, maggiormente associate ad eventi avversi sono in commercio da più di 20 anni (7-8-13).

L'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un nuovo farmaco concessa dall'Autorità regolatoria (Agenzia Italiana del Farmaco , AIFA) non preclude l'eventuale insorgenza di rischi considerati gravi riconducibili a tale specialità medicinale durante la pratica clinica futura (19) .

E' stato stimato che i costi annualmente attribuibili agli eventi avversi da farmaci sono sempre in crescita si stima una spesa tra i 7 e i 18 milioni di euro per milione di abitanti (1).

Background

MEREA FaPS (Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni ed Eventi Avversi a Farmaci in Pronto Soccorso) è un progetto di Farmacovigilanza attiva derivante da una convenzione stipulata tra Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e Regione Piemonte, volto ad intensificare le Segnalazioni di Reazioni Avverse a Farmaci e a sensibilizzare gli Operatori Sanitari alla rilevazione di tali eventi al fine di rendere sempre più sicuro e razionale l'utilizzo dei farmaci.

Nell'ambito di questo progetto, presente nella nostra Struttura dal primo Aprile 2012 al primo Giugno 2013, è stata rilevata una maggior frequenza di accessi al Pronto Soccorso dovuti a Reazioni Avverse in seguito all'assunzione di Antitrombotici rispetto alla altre categorie farmacologiche, da qui è nato l'interesse ad approfondire questa causalità.

Gli antiaggreganti/anticoagulanti costituiscono una categoria di farmaci molto in uso in ambito cardiovascolare in tutte quelle situazioni nelle quali è necessario ridurre il rischio della formazione di trombi che possano compromettere la pervietà dei vasi.

La terapia anticoagulante orale (TAO) costituisce un trattamento di grande e crescente importanza. I pazienti sottoposti a questa terapia sono numerosi in Italia come in tutto il mondo e tendono ad aumentare costantemente poiché l'età avanzata coincide spesso con la necessità di tale terapia. Le fasce di età più elevate e i pazienti in politerapia sono quelli maggiormente a rischio di Reazioni Avverse. Si ritiene che l'incremento degli eventi avversi gravi sia superiore di 4 volte in rapporto all'aumento delle prescrizioni sul territorio.



Il warfarin assieme all'insulina e alla digossina sono considerati farmaci con basso indice terapeutico ed alto rischio di tossicità. Essi rappresentano la causa di circa 1/3 degli eventi avversi in pazienti con età superiore ai 65 anni e questo è un dato importante per la prevenzione.

Materiali e metodi

Dal primo Aprile 2012 al primo Giugno 2013 sono stati analizzati gli accessi presso il Pronto Soccorso (PS) facente parte del Dea di secondo livello presso l'ASO SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria in rapporto agli eventi avversi riconducibili a farmaci antiaggreganti/anticoagulanti (Warfarin, Acido Acetilsalicilico, Clopidogrel, Ticlopidina, Eparine a Basso Peso Molecolare, Prasugrel, Clopidogrel/Acido Acetilsalicilico).

Le Reazioni osservate non stabiliscono una correlazione causale tra farmaco ed evento, ma sono state fatte ulteriori indagini per suggerire l'associazione rilevata. Sono stati interpellati il medico del Pronto Soccorso che ha fatto la prima visita al paziente e successivamente è stato consultato il medico referente del centro TAO al fine di esaminare più attentamente i casi di ADR.

Tra le ADR rilevate, le emorragie rappresentano quelle più frequenti e gravi. Esse sono state classificate seguendo le indicazioni della Federazione Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FSCA) suddividendole in maggiori e minori (Tabella 1, 2).

Tabella 1

EMORRAGIE MAGGIORI	NUMERO ADR
CALO ACUTO DI HB	18
EMATEMESI	4
EMORRAGIA INTRACRANICA	13
MELENA	13

Tabella 2

EMORRAGIE MINORI	NUMERO ADR
EMORRAGIA (DA TRACHEOSTOMIA 1- POST TRAUMATICA 5 - CONGIUNTIVALE 3 - COLPOISTERECTOMIA 1 – CAVO ORALE 2 – EMOTTISI 3 – GENGIVORRAGIA 4)	19
EMATURIA	31
EMATOMA	13
EPISTASSI	62
METRORRAGIA	4
RETTORRAGIA	22

Risultati

Gli accessi totali registrati al PS sono stati circa 35377, di questi 409 risultano affetti da ADR pari all'1%. Di queste 206 sono riconducibili ad antitrombotici. 85 sono le ADR gravi che hanno richiesto ospedalizzazione mentre le restanti 121 segnalazioni sono risultate non essere gravi ed i pazienti sono stati dimessi e riferiti al medico di medicina generale. Le fasce d'età maggiormente interessate sono oltre gli 80 anni (81 casi), tra i 65-80 anni (102 casi) e tra i 41-64 anni (23 casi). Le ADR gravi si sono verificate soprattutto nella fascia d'età tra i 65-80 anni (40 casi, Grafico 3) (6-7).

I Principi Attivi maggiormente coinvolti sono stati: warfarin (86 casi), asa (66 casi), l'associazione asa/clopidogrel (14 casi) e clopidogrel (9 casi) (Grafico 2) (23).

Grafico 1

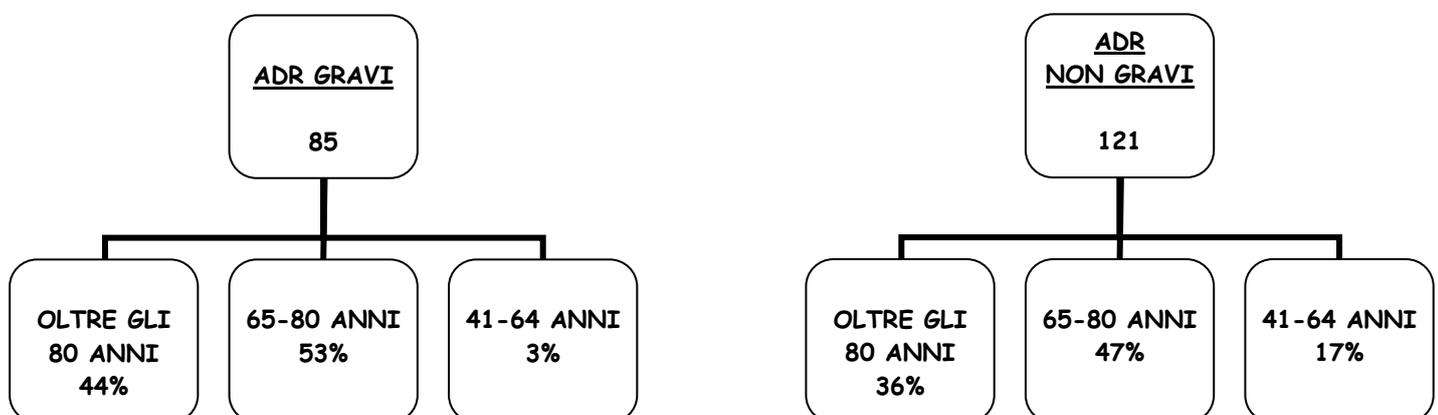
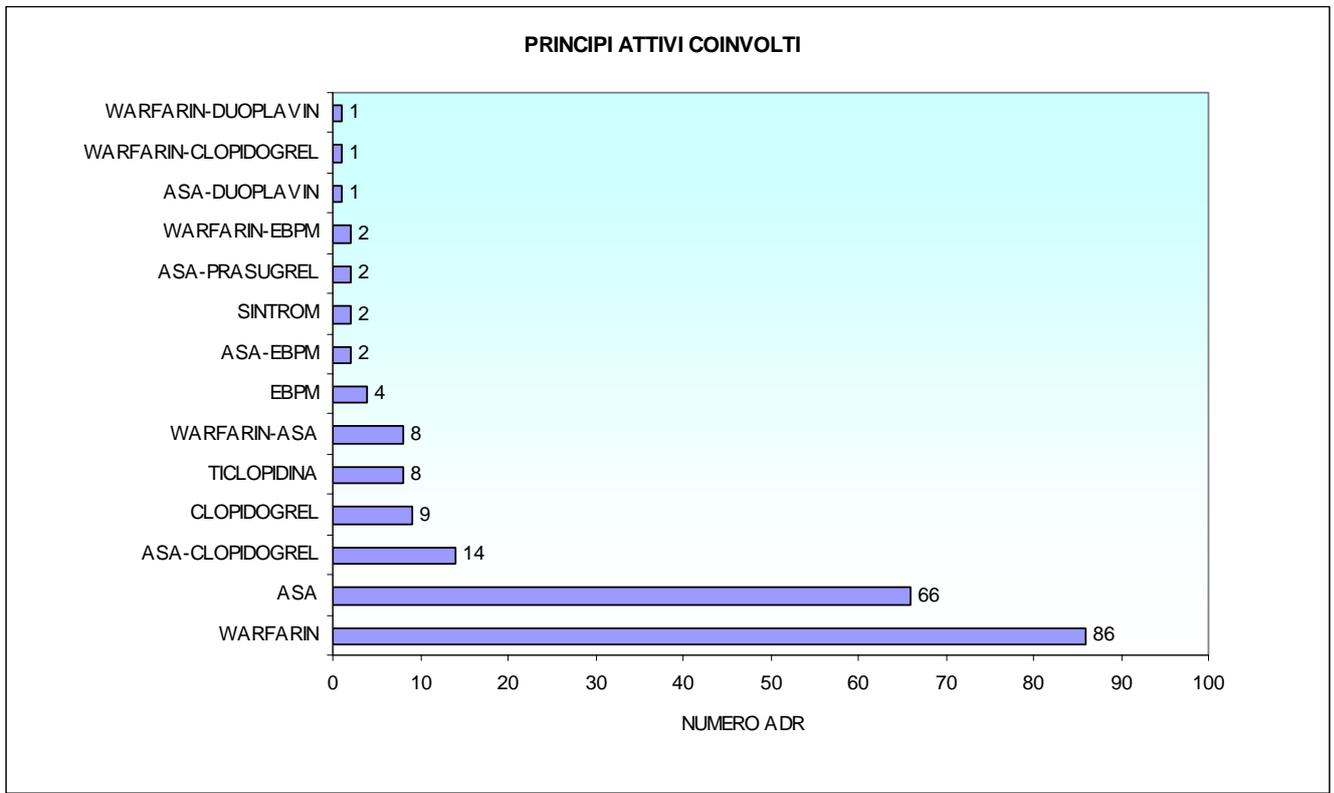


Grafico 2



Discussione

Il meccanismo d'azione dei dicumarolici prevede l'inibizione della reduttasi necessaria alla riduzione della Vitamina K, cofattore della sintesi dei fattori di coagulazione (II, VII, IX e X). L'uso contemporaneo di altri farmaci può provocare interferenze tali da modificare la risposta del trattamento anticoagulante, con aumento o diminuzione dell'attività.

La Vitamina K di cui disponiamo in parte viene assimilata dal cibo e in parte prodotta dalla flora batterica intestinale.

Dai dati rilevati i pazienti anziani che fanno uso continuativo di warfarin e che hanno assunto antibiotici (amoxicillina, amoxicillina/acido clavulanico, ciprofloxacina e levofloxacina) si evidenzia un rischio maggiore di sanguinamento (24-25). Il probabile meccanismo che induce tale interazione è la riduzione della flora batterica intestinale dovuta all'effetto dell'antibiotico.

L'acido acetilsalicilico è un farmaco largamente utilizzato nella pratica clinica per la documentata efficacia nella prevenzione degli eventi cardio e cerebro vascolari. Le modalità



di assunzione e la mancanza di raccomandazioni a monitorizzare l'azione avvalorano la percezione comune che il rischio associato al suo uso sia inferiore a quello degli Anticoagulanti orali. Dalla casistica esaminata risulta che il coinvolgimento di acido acetilsalicilico (66 casi di ADR) si avvicina a quello del warfarin (86 casi di ADR).

Un rilevante problema da affrontare con la terapia anticoagulante orale è la variabilità individuale nella risposta al farmaco, influenzata da numerosi fattori (età, sesso, peso corporeo, polimorfismi genetici, patologie

concomitanti, dieta, farmaci) e che si può manifestare con un aumento o una diminuzione dell'effetto anticoagulante della terapia.

Pazienti con valore di INR compreso nel range richiesto per la patologia hanno comunque manifestato un Evento Avverso.

Le ADR relative al warfarin si sono manifestate in 15 casi come emorragie maggiori, in 68 casi come emorragie minori e in 2 casi come sovradosaggio dicumarolico. Per la riuscita di quest'ultima è fondamentale una attenta monitorizzazione degli esami di laboratorio, una corretta ed esauriente informazione ed educazione del paziente che si raggiunge con un sistema di comunicazione tra medico e paziente presso il Centro TAO di riferimento.

Tabella 3

EMORRAGIE MINORI	ADR
EPISTASSI	62
EMATURIA	31
RETTORRAGIA	22
EMORRAGIA	19
EMATOMA	13
METTORRAGIA	4
EMORRAGIE MAGGIORI	ADR
CALO ACUTO DI HB	18
MELENA	13
EMORRAGIA INTRACRANICA	13
EMATEMESI	4

Conclusioni

L'attività svolta dal Gruppo di lavoro dimostra un incremento del numero di ADR segnalate in PS in concomitanza con l'attivazione del progetto di Farmacovigilanza attiva



MEREA FaPS. L'analisi delle ADR ha permesso di mettere in luce informazioni importanti riguardo una categoria di farmaci considerata a rischio come gli antitrombotici (anticoagulanti-antiaggreganti). Questa osservazione dimostra come le segnalazioni di ADR siano di molto inferiori a quelle che realmente accadono e come i medici e gli infermieri necessitino di assumere una maggiore consapevolezza rispetto all'importanza nella segnalazione degli effetti iatrogeni (2-3-4-18-17). Rimane inoltre fondamentale oltre che un'attenta monitoraggio, una corretta educazione del paziente. Inoltre questi primi dati rivelano come la presenza del Farmacista ospedaliero, con le sue competenze, sia uno strumento utile in affiancamento al Medico e agli altri operatori sanitari nella pratica clinica quotidiana. L'obiettivo resta quello di incentivare la collaborazione tra gli operatori sanitari offrendo una gestione più sicura del farmaco e una maggiore sicurezza per la salute del paziente che mantiene il ruolo di primaria importanza (5-15-16).



Bibliografia

1. Classen, D.C., Pestotnik, S.L., Evans, R.S. et al.: Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 301-2. Joannidis, J.P.A., Evans, S.J.W., G_ tzsche, P.c. et al.: Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 781-8.
3. Medawar, C., Hardon, A.: Depressing research. *Lancet* 2003; 363;2087.
4. Chan, A.-W.; Hrðbjartsson, A., Haarhr, M.T. et al.: Empirical Evidence of Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials. *JAMA* 2004; 291: 2457-65.
5. EMEA/CPMP Working Group with Patients Organisations. Outcomes of Discussions and Proposals of Action. London, 20 April 2004, Doc. Ref: EMEA/CPMP/58 19/04/Final.
6. Bouajordet, I., Ebbesen, J., et al.: Fatal adverse drug events. *J. Intern. Med.* 2001; 250:327.
7. Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S. et al.: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-9.
8. Talbot, J.C.C., Nilsson, B.S.: Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 45: 427-31.
9. Bates, D.W.; Evans, R.S., Murff, H. et al.: Detecting adverse events using information technology. *J. Am. Med. Inform. Ass* 2003; 10: 115-28.
10. Edwards, R., Olsson, S.: The WHO international drug monitoring programme. In: Aronson, ed., *Side Effects of Drugs*, Elsevier Science, 2003, 548-57.
11. Hauben, M.: Early Postmarketing Drug Safety Surveillance: Data Mining Points to Consider. *Ann. Intern. Med.* 2004; 38: 1625-30.
12. NN: Failings in treatment advice. SPCs and black triangles. *Drugs ther. Bull.* 2001; 39: 25-7.
13. Dieppe, P.A., Ebrahim, S., Juni, P.: Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *BMJ* 2004; 329: 867-8.
14. Fontanarosa, P.B., Rennie, D.C.: Postmarketing Surveillance – Lack of Vigilance, Lack of Trust. *JAMA* 2004; 292: 2647-50.
15. The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: *Dialogue in Pharmacovigilance*, 2002.



16. Gottler, M., Munter, K.H., Hasford, J., Mueller-Oerlinghausen, B.: Zu viele Artze sind "meldemude". Dt. Arztebl. 1999; 96: C-1221-3.
17. Morrison-Griffiths, S., Walley, T.J., Park, B.K. et al.: reporting of adverse drug reactions by nurses. Lancet 2003; 361: 1347-.8.
18. regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 30 April 2004: L136/34-L 136/57.
19. Klepper, M.J.: The Periodic Safety Update Report as a Pharmacovigilance Tool. Drug Safety 2004; 27: 569-78.
20. Shehab N, Sperling LS; Kegler SR,Buidnitz DS.National estimates of emergency department visits for hemorrhage related edverse evente from clopidogrel plus aspirin and from warfarin.Arch Intern Med 2010; 170.1926-33.
21. Pharmacotherapy ,2001; interazione tra levofloxacina e warfarin, Ravnans SL,Locke C.
22. Canadian Adverse Reaction Newsletter 2004 sospetta interazione fra fluorochinoloni e warfarin, CADRN.