

ADVERSE DRUG REACTION (ADR)

Qualsiasi risposta nociva e non voluta ad un medicinale, che si verifichi a dosi normalmente somministrate, nei casi di sovradosaggio, uso off label, abuso e errori nella gestione del medicinale stesso in fase di prescrizione o di assunzione, inclusi gli insuccessi terapeutici.

DIRETTIVA EUROPEA 2010/84/UE del 15 dicembre 2010 (in vigore da luglio 2012) che modifica la direttiva 2001/83/CE relativo ai medicinali per uso umano (recepita in Italia con Decreto Interministeriale del 30 aprile 2015)

EVENTO AVVERSO, REAZIONE AVVERSA ED EFFETTI INDESIDERATI SONO LA STESSA COSA?

L'evento avverso è un qualsiasi episodio sfavorevole che si verifica dopo la somministrazione di un farmaco, ma che non è necessariamente causato dall'assunzione del farmaco. Molti eventi avversi possono essere solo coincidenti o determinati da altre cause (conosciute o non conosciute) precedenti o contemporanee alla somministrazione del farmaco.

Una reazione avversa, invece, è una risposta nociva e non intenzionale a un farmaco per la quale è possibile stabilire una relazione causale con il farmaco. Per distinguere, quindi, se siamo di fronte a un evento avverso o a una reazione avversa, dobbiamo valutare se è possibile risalire a una causa legata al prodotto medicinale. Non è sufficiente che l'evento si sia verificato a breve distanza del farmaco.

Un effetto indesiderato è un effetto non intenzionale connesso alle proprietà del farmaco, che non è necessariamente nocivo ed è stato osservato in un certo numero di persone. Si tratta quindi di un possibile effetto noto, verificatosi nel corso del tempo e considerato accettabile.

<https://www.aifa.gov.it/>

REAZIONE AVVERSA (ADR, acronimo dall'inglese Adverse Drug Reaction“)

Una risposta ad un farmaco che sia dannosa, non intenzionale e che si verifichi alle dosi normalmente utilizzate dall'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia, o per modificarne le funzioni fisiologiche” (1) (OMS – Organizzazione Mondiale della Sanità-1972).

“Reazione dannosa e spiacevole di una certa entità dovuta all'uso di un medicinale, che rappresenta un rischio per ulteriori somministrazioni, che richiede prevenzione o trattamento specifico o modificazioni del dosaggio o sospensione del prodotto stesso” (2) (Aronson ed Edwards).

“Una risposta ad un farmaco che è dannosa, non intenzionale e che si verifica alle dosi normalmente utilizzate dall'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche” (direttiva UE 83/2001).

Questa definizione di fatto è pressoché identica a quella del 1972 dell'OMS e non comprende gli effetti nocivi derivanti dall'abuso, dai sovradosaggi, dagli errori terapeutici e dagli usi al di fuori delle indicazioni autorizzate (il cosiddetto uso off- label: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/node/19546/>).

- (1) Drug Monitoring. WHO Technical Report Series 425. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1969.
- (2) Edwards IR, Aronson Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000; 356: 1255-9.

Recentemente, la nuova normativa europea ha modificato la definizione di reazione avversa, intesa adesso come “Effetto nocivo e non voluto conseguente all’uso di un medicinale” (Direttiva UE 84/2010) ⁽³⁾ che include i danni da farmaci derivanti da:

- Uso non conforme alle indicazioni contenute nell’autorizzazione all’immissione in commercio
 - Errori terapeutici, incluso il sovradosaggio accidentale
 - Uso improprio
 - Abuso del farmaco
 - Associazione all’esposizione per motivi professionali
-
- ⁽³⁾ Agenzia Italiana del Farmaco. La nuova normativa di farmacovigilanza

Affinché un evento avverso possa essere considerato una reazione avversa deve esistere il sospetto di un rapporto di causalità tra terapia farmacologica ed evento avverso e, soprattutto, deve esservi una ben definibile relazione temporale tra assunzione del farmaco e comparsa dell'evento.

Provare il nesso di causalità tra farmaco ed evento non è compito del segnalatore (anche se professionista sanitario autorizzato a dispensare, utilizzare o prescrivere medicinali). Il segnalatore deve, infatti, riportare, per legge, all'ente regolatore nazionale, tutte le reazioni avverse sospette (cioè che secondo lui possono essere correlate all'uso del farmaco).

LE REAZIONI AVVERSE POSSONO ESSERE CLASSIFICATE IN BASE AL/ALLA:

GRAVITÀ

lieve, moderata, grave

RELAZIONE DI CAUSALITÀ (IMPUTABILITÀ)

Certa, probabile, possibile, improbabile, non classificata, inclassificabile

TIPO DI RISPOSTA

Reazioni di tipo A (augmented), tipo B (bizzarre), tipo C (Chronic), tipo D (Delayed), tipo E (end of use), tipo F (failure)

Gravit 

- Lieve
- Moderata
- Grave

Reazione avversa lieve

- Disturbi digestivi
 - Mal di testa
 - Disturbi muscolari
 - Insonnia
- **Non sospensione**
 - **Non ritiro dal commercio**

Reazione avversa moderata

- Reazioni cutanee
 - Difficoltà di urinare
 - Variazioni dell'umore e del comportamento
 - Alterazioni ematiche e plasmatiche
- **Non sospensione**
 - **Non ritiro dal commercio**

Reazione avversa grave

Qualsiasi evento medico spiacevole che:

- metta in pericolo la vita del paziente
- richieda l'ospedalizzazione del paziente o prolunghi una ospedalizzazione già avvenuta
- determini una persistente o significativa disabilità o incapacità
- provochi la morte

Nesso di causalità

Le ragioni per cui un segnalatore può sospettare che un farmaco possa aver causato la reazione avversa sono:

1. Associazione temporale. Esiste un intervallo di tempo plausibile fra l'assunzione del farmaco e l'insorgenza della reazione avversa.
2. Dechallenge. La sospensione del farmaco entro un lasso di tempo plausibile ha portato alla riduzione o alla scomparsa della reazione avversa.
3. Dose-risposta. L'aumento della dose o la sua riduzione ha provocato un aumento della severità o una riduzione o la scomparsa della reazione.

4. Rechallange. L'eventuale nuova somministrazione del farmaco ha portato alla ricomparsa della reazione avversa.
5. Meccanismo d'azione. Il meccanismo d'azione del farmaco può rendere ragione della comparsa della reazione avversa.
6. Effetto di classe. La reazione avversa che si ritiene imputabile a quel farmaco è già stata descritta per farmaci della stessa classe
7. Assenza di alternative. La reazione non è spiegabile in base allo stato di malattia del paziente o in base ad altri farmaci assunti nel presente o nel passato.

La relazione di causalità (IMPUTABILITA')

In relazione al nesso di causalità, una reazione avversa viene classificata come:

- Certa
- Probabile
- Possibile
- Improbabile
- Non classificata
- Inclassificabile

Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FHP, Gribnau FWJ. Principles of signal detection in pharmacovigilance. Drug Saf, 16: 355-365, 1997

CERTA. Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e che non può essere spiegato dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospettato. La reazione deve migliorare con il dechallenge e ricomparire con il rechallenge.

PROBABILE. Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e che non può essere spiegato dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospettato. La reazione deve migliorare con il dechallenge. Non è necessario il rechallenge perché la reazione avversa rientri in questa definizione.

POSSIBILE. Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e che non può essere spiegato dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospettato. Non è necessario avere informazioni sull'effetto del dechallenge.

IMPROBABILE. Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una sequenza temporale dall'assunzione del farmaco, che rende improbabile una connessione causale ed in cui altri farmaci o sostanze chimiche o la malattia del paziente possono spiegare l'evento osservato.

CONDIZIONATA / NON CLASSIFICATA. Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che viene riportato come una reazione avversa, che necessita di più dati per una appropriata valutazione o per la quale si stanno valutando dati ulteriori.

NON VALUTABILE / INCLASSIFICABILE. Una segnalazione che riporta una reazione avversa che non può essere giudicata a causa della mancanza o contraddittorietà delle informazioni e che non può essere verificata o supportata da altre informazioni.

ALGORITMO DI NARANJO

È un questionario (Naranjo et 1981) composto da 10 domande, creato con lo scopo di determinare se una reazione avversa da farmaco è correlata al farmaco sospetto. Ad ogni risposta viene assegnato un punteggio. Al termine del questionario, in base al punteggio totalizzato, la correlazione farmaco-reazione avversa viene definita come:

- Molto probabile (≥ 9)
- Probabile (da 5 a 8)
- Possibile (da 1 a 4)
- Dubbia (≤ 0)

Si parla di algoritmo perché si tratta di una procedura standardizzata che permette di esaminare tutte le ADR nello stesso modo. Questo metodo viene utilizzato per tutti i farmaci, ma non i vaccini, che richiedono una procedura differente.

Un algoritmo è una strategia atta alla risoluzione di un problema, costituita da una sequenza finita di operazioni, che consente di risolvere tutti i quesiti di una stessa classe.

- 1) Ci sono rapporti precedenti conclusivi su questa reazione? : Sì = +1; No = 0 ;Non so=0
- 2) L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco?: Sì = +2; No = -1 ;Non so=0
- 3) La reazione è migliorata alla sospensione del farmaco? :Sì = +1; No = 0 ;Non so=0
- 4) La reazione è ricomparsa alla risomministrazione del farmaco? :Sì = +2; No = -1 ;Non so=0

- 5) Ci sono cause alternative?: Sì = -1; No = +2; Non so = 0
- 6) La reazione è ricomparsa dopo somministrazione di placebo?: Sì = -1; No = +1; Non so = 0
- 7) Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco nell'organismo?: Sì = +1; No = 0; Non so = 0

- 8) La gravità della reazione era dose-dipendente? Sì = +1; No = 0;
Non so = 0
- 9) Il paziente aveva già presentato una reazione di questo tipo ad un farmaco uguale o simile? Sì = +1; No = 0; Non so = 0
- 10) L'evento avverso era stato confermato da elementi oggettivi? Sì = +1; No = 0; Non so = 0

CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLA LORO NATURA



Sono ulteriormente suddivisibili in:

Prevedibili e non prevedibili (1).

Dose dipendenti e indipendenti, distinte inoltre in acute, subacute e croniche (2) modificate ed estese con l'inserimento degli effetti teratogeni (3).

Reazioni di tipo A (dose-dipendenti e prevedibili) e **di tipo B** (dose-indipendenti e imprevedibili) secondo la classificazione di Rawlings e Thompson (4).

Reazioni avverse suddivise in 6 gruppi (come proposto da Aronson ed Edwards) (5)

(1) Wajne EJ. In: Walpole AL, Spinks A, eds. The evaluation of drug toxicity. London, Churchill, 1958; 1-11.

(2) Levine RR. Factors modifying the effects of drugs in individuals. In: Pharmacology. Drug actions and reactions. Boston, Little Brown 1973; 261-91

(3) Wade OL, Beeley L. Adverse Reactions to drugs, 2nd ed. London, William Heinemann, 1976

(4) Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. BMJ 1981; 282: 974-6

(5) Edwards IR, Aronson Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000; 356: 1255-9.

Nel 1958, Wayne ⁽²⁾ distinse per primo gli eventi avversi da farmaci in prevedibili e non; tale suddivisione venne confermata nel 1964 da Lasagna ⁽³⁾.

Successivamente, nel 1973, Levine ⁽⁴⁾ distinse le reazioni avverse in dose dipendenti ed indipendenti, suddividendole in acute, sub-acute e croniche mentre Wade e Beely ampliarono tale distinzione ⁽⁵⁾ inserendovi anche gli effetti teratogeni.

Le ADR, su proposta di Rawlins e Thompson ⁽⁶⁾, vennero in seguito classificate in:
tipo A, dose-dipendenti e prevedibili in funzione delle caratteristiche del farmaco;
tipo B, dose-indipendenti ed imprevedibili ⁽⁷⁾.

Tale semplice e didattica classificazione contribuisce a delineare, durante la sperimentazione pre-marketing, alcuni aspetti tossicologici del farmaco, poiché i trial clinici possono rivelare le ADR di tipo A ⁽⁸⁾ e permette anche di predire come si potrà ridurre il rischio di alcune di esse modificando la dose del farmaco.

Tuttavia, questa classificazione, non tiene presente che alcune reazioni dipendono non solo dalla dose, ma anche dal tempo di esposizione (es. osteoporosi da glucocorticoidi) e fa sì che la nausea ed il vomito dose-dipendenti (tipo A) da eritromicina vengano classificati anche nelle reazioni di tipo B, perché non farmacologicamente prevedibili.

A fronte di tali ed altri problemi, la classificazione è stata modificata ⁽⁹⁻¹³⁾ ed estesa ad altri tipi di reazioni, elencate in ordine alfabetico, che includono quelle di ⁽¹⁴⁾:

tipo C: reazioni croniche, dose e tempo dipendenti;

tipo D: reazioni ritardate;

tipo E: reazioni da sospensione del farmaco;

tipo F: insuccesso terapeutico.

Caratteristiche del tipo

Sono le più comuni/frequenti
Sono definite dall'OMS come effetti collaterali
Sono dose-dipendenti (più frequenti e gravi con dosi più elevate)
Sono in gran parte prevedibili e talvolta evitabili utilizzando dosi inferiori
Possono rappresentare un eccesso dell'azione farmacologica (es. cefalea da nitroderivati, secchezza delle fauci da antimuscarinici) o di una attività secondaria (es. diarrea da penicilline, costipazione da oppiacei)
Hanno una incidenza ed una morbilità elevata, ma raramente mettono in pericolo la vita del paziente
Esempio: sanguinamenti da warfarina

Sono spesso di natura idiosincrasica
Insorgono in una minoranza di pazienti e sono di solito gravi
Sono spesso imprevedibili ed inaspettate
Hanno scarsa o nulla relazione con la dose
Sono indipendenti dalla azione farmacologica
Sono difficili da identificare soprattutto durante la sperimentazione clinica che conduce alla autorizzazione in commercio del farmaco
Esempio: nefrite interstiziale da FANS

Sono conseguenti all'uso di un farmaco per periodi prolungati e possono caratterizzarsi come una vera e propria malattia o come una aumentata incidenza di una malattia verso cui esiste già una predisposizione individuale (es. aumento di incidenza di tumori della mammella, complicanze tromboemboliche indotte da contraccettivi orali)
La tardiva insorgenza della malattia può rendere difficile riconoscerla come una patologia causata dal farmaco
Può essere talvolta difficile dimostrare la coincidenza e la causalità
Esempio: discinesia tardiva da un uso protratto di neurolettici

Sono ADR ad insorgenza tardiva,
Non è possibile osservarle nelle fasi della sperimentazione pre-marketing e non è facile riconoscerne l'origine farmacologica
Esempio: linfoma da farmaci immunosoppressivi

Sono reazioni poco frequenti e causate dalla sospensione brusca della assunzione del farmaco. In genere tali ADR si verificano quando:

- l'emivita del farmaco sospettato è sufficientemente breve
- il trattamento con esso è stato sufficientemente prolungato da determinare meccanismi di dipendenza fisica
- la sospensione del farmaco è brusca

Esempio: convulsioni da benzodiazepine

Rappresentano gli inaspettati fallimenti di una terapia con un farmaco. Le cause più frequenti di questo insuccesso sono:

- le interazioni tra farmaci
- gli errori nel processo di produzione di un lotto di farmaco
- i polimorfismi genetici influenzanti la farmacocinetica o la farmacodinamica

Esempio: ridotto effetto anticoagulante dall'uso associato di warfarina e carbamazepina

Tipo di ADR



**ADR di tipo A
(augmented)**

**ADR di tipo B
(bizarre)**

**ADR di tipo C
(chronic)**

**ADR di tipo D
(delayed)**

**ADR di tipo E
(end of use)**

**ADR di tipo F
(failure)**

EFFETTI AVVERSI DI TIPO A_AZIONE DEL FARMACO

Gli effetti di tipo A sono effetti avversi nel vero termine della parola. Essi sono però anche azioni farmacologiche. La differenza essenziale è che non sono voluti.

Esempi sono rappresentati dalla costipazione durante l'uso della morfina come analgesico o dalla sedazione prodotta da un ipnotico.

Senza dubbio, le reazioni di tipo A sono quelle più frequenti.

Esse sono dose-dipendenti: ciò significa che sono più frequenti e più gravi quando vengono assunte dosi più elevate (Tabella II).

Esiste spesso una precisa relazione temporale fra esposizione al farmaco ed effetto, in accordo alle proprietà farmacodinamiche e farmaco-cinetiche della molecola.

- ❑ Consistono in un' esagerata, ma per altri versi normale, azione di un farmaco assunto a dosi terapeutiche
- ❑ Sono reazioni prevedibili sulla base del meccanismo d'azione del farmaco
- ❑ Sono dose dipendenti e raramente mortali sebbene l'incidenza e la morbilità possano essere anche elevate
- ❑ Sono reazioni piuttosto comuni, in gran parte evitabili utilizzando dosaggi adattati per singolo paziente (generalmente più bassi)
- ❑ Possono essere reazioni dovute ad una attività farmacologica secondaria su target molecolari diversi da quelli terapeutici

A causa della loro natura farmacologica, gli effetti di tipo A sono facili da studiare in maniera comparativa (Tabella III).

I trial clinici danno informazioni sulla efficacia e tollerabilità; quest'ultima è largamente influenzata dagli effetti avversi di tipo A. Inoltre, gli effetti di tipo A possono facilmente essere riprodotti e studiati in una varietà di tests sperimentali (es. esperimenti animali o studi in vitro).

Nonostante ciò esistono molte ragioni per cui un effetto farmacologico frequente possa essere non facilmente dimostrabile e possa non essere messo in evidenza in un trial clinico.

Un esempio di ciò è rappresentato dal ritardo con cui fu identificata la tosse, dopo l'introduzione in commercio degli ACE-inibitori.

Un'alta frequenza di fondo o una aspecificità dell'evento possono oscurare la relazione con il farmaco; il meccanismo può non essere correlato alla azione terapeutica; l'effetto può comparire solo dopo una prolungata assunzione del farmaco.

Nell'esempio della tosse e degli ACE-inibitori non poté essere dimostrata una chiara relazione dose risposta, suggerendo l'esistenza di una sotto popolazione sensibile.

Tabella II. Effetti avversi di tipo A (azione del farmaco): effetti avversi farmacologici

**Comuni (>1%)
Dose-dipendenti
Relazione temporale evidente
Riproducibile**

Tabella III. Effetti avversi di tipo A (azione del farmaco): metodi di studio

**Trial clinico
Segnalazione spontanea
Esperimenti
Studi ospedalieri
Monitoraggio di eventi connessi alle prescrizioni
Studi di follow-up**

Una varietà di effetti di tipo A avvengono principalmente in situazioni speciali o in pazienti con aumentata suscettibilità, con disturbi metabolici dell'organismo che alterano la durata del farmaco nell'organismo, con stati fisiologici speciali o con concomitante uso di altre medicine o farmaci (interazioni) (Tabella IV)

Tabella IV. Eventi avversi di tipo A, che insorgono in speciali situazioni o in pazienti con aumentata suscettibilità

Lesioni selettive di organi

Effetti tardivi

Carcinogenicità/mutagenicità

Interazioni

Situazioni a rischio

Bambini

Anziani

Insufficienza renale

Emodialisi

Gravidanza

Allattamento

Lesioni organo-selettive

Esistono molti farmaci che sono generalmente ben tollerati, ma che esercitano effetti tossici selettivi su un particolare organo, tessuto o struttura, alcune volte a causa dell'accumulo o della produzione di metaboliti intermedi tossici in alcuni tessuti. Sono esempi di ciò l'ototossicità da aminoglicosidi o la retinopatia da **cloroquina**.

Effetti tardivi.

Esistono molti esempi di effetti di tipo A che richiedono mesi o addirittura anni di uso del farmaco per svilupparsi (es. la discinesia tardiva da antipsicotici). La loro individuazione può essere difficile a causa della mancanza di una chiara relazione temporale.

La cancerogenicità è una speciale forma di effetto tardivo. Per fortuna, molti farmaci potenzialmente cancerogeni o mutageni sono eliminati durante i test preclinici. Nonostante ciò, esistono alcuni esempi di farmaci associati ad un aumentato rischio di sviluppo di malattie maligne, come ad esempio il dietilstilbestrolo (carcinoma vaginale dopo esposizione materna), i contraccettivi orali (carcinoma epatico), la fenacetina (carcinoma del tratto urinario), gli immunosoppressori come la ciclosporina e l'azatioprina (linfoma maligno) ed il colorante di contrasto biossido di torio (ampiamente usato nel passato ed associato con il carcinoma renale e la leucemia).

Gruppi a rischio.

Esistono molti differenti stati fisiologici e patologici che predispongono allo sviluppo di effetti farmacologici. Gravidanza, allattamento, infanzia, ridotta funzione renale o emodialisi sono tutte condizioni che possono permettere ai farmaci di causare effetti, che, in altre circostanze, potrebbero essere rari o assenti. L'effetto teratogeno della talidomide è un chiaro esempio di ciò.

Poiché i pazienti dei trial sono selezionati, è improbabile che i trial clinici abbiano informazioni riguardo a queste popolazioni speciali. Possono essere necessari altri metodi di rilevazione, quali quelli, per esempio, usati per gli effetti avversi di tipo B

Interazioni.

Poiché molti farmaci possono interagire in molte differenti maniere, le interazioni farmaco-farmaco, farmaco-cibo o farmaco-alcool esplicano un ruolo importante in farmacovigilanza.

Per il loro meccanismo farmacologico queste interazioni possono spesso essere classificate come effetti di tipo A.

Talvolta i farmaci interagiscono in maniera fisico-chimica quando esposti fuori dal corpo umano, ad esempio quando iniettati in vena.

Sebbene non si tratti di un vero e proprio effetto farmacologico, questo fenomeno di incompatibilità farmaceutica è incluso in questa sezione.

Caratteristiche del tipo

Sono le più comuni/frequenti
Sono definite dall'OMS come effetti collaterali
Sono dose-dipendenti (più frequenti e gravi con dosi più elevate)
Sono in gran parte prevedibili e talvolta evitabili utilizzando dosi inferiori
Possono rappresentare un eccesso dell'azione farmacologica (es. cefalea da nitroderivati, secchezza delle fauci da antimuscarinici) o di una attività secondaria (es. diarrea da penicilline, costipazione da oppiacei)
Hanno una incidenza ed una morbilità elevata, ma raramente mettono in pericolo la vita del paziente
Esempio: sanguinamenti da warfarina

Sono spesso di natura idiosincrasica
Insorgono in una minoranza di pazienti e sono di solito gravi
Sono spesso imprevedibili ed inaspettate
Hanno scarsa o nulla relazione con la dose
Sono indipendenti dalla azione farmacologica
Sono difficili da identificare soprattutto durante la sperimentazione clinica che conduce alla autorizzazione in commercio del farmaco
Esempio: nefrite interstiziale da FANS

Sono conseguenti all'uso di un farmaco per periodi prolungati e possono caratterizzarsi come una vera e propria malattia o come una aumentata incidenza di una malattia verso cui esiste già una predisposizione individuale (es. aumento di incidenza di tumori della mammella, complicanze tromboemboliche indotte da contraccettivi orali)
La tardiva insorgenza della malattia può rendere difficile riconoscerla come una patologia causata dal farmaco
Può essere talvolta difficile dimostrare la coincidenza e la causalità
Esempio: discinesia tardiva da un uso protratto di neurolettici

Sono ADR ad insorgenza tardiva,
Non è possibile osservarle nelle fasi della sperimentazione pre-marketing e non è facile riconoscerne l'origine farmacologica
Esempio: linfoma da farmaci immunosoppressivi

Sono reazioni poco frequenti e causate dalla sospensione brusca della assunzione del farmaco. In genere tali ADR si verificano quando:

- l'emivita del farmaco sospettato è sufficientemente breve
- il trattamento con esso è stato sufficientemente prolungato da determinare meccanismi di dipendenza fisica
- la sospensione del farmaco è brusca

Esempio: convulsioni da benzodiazepine

Rappresentano gli inaspettati fallimenti di una terapia con un farmaco. Le cause più frequenti di questo insuccesso sono:

- le interazioni tra farmaci
- gli errori nel processo di produzione di un lotto di farmaco
- i polimorfismi genetici influenzanti la farmacocinetica o la farmacodinamica

Esempio: ridotto effetto anticoagulante dall'uso associato di warfarina e carbamazepina

Tipo di ADR



ADR di tipo A (augmented)

ADR di tipo B (bizarre)

ADR di tipo C (chronic)

ADR di tipo D (delayed)

ADR di tipo E (end of use)

ADR di tipo F (failure)

Il secondo gruppo principale, gli effetti avversi di tipo B, rappresenta un fenomeno che in medicina è ben tollerato dalla maggioranza dei consumatori dei farmaci, ma che occasionalmente determina una reazione "allergica" (Tabelle V e VI).

Spesso, ed in maniera caratteristica, gli effetti di tipo B sono acuti, inaspettati e gravi.

Spesso è caratteristico un periodo di sensibilizzazione di circa 10 giorni, ma il periodo di latenza alla sensibilizzazione può essere molto più lungo.

Tali reazioni possono essere molto rare; 1 su 5000 o anche su 10000 pazienti e possono essere molto importanti sia per quel che riguarda il farmaco che per la salute della popolazione.

Gli effetti avversi di tipo B sono la principale causa del ritiro dei farmaci dal mercato.

Caratteristico è il fatto che non è presente, o è poco presente, una relazione con la dose: la reazione non è più frequente o più grave in pazienti che usano dosi più elevate.

Tabella V. Effetti avversi di tipo B (reazioni del paziente)

Reazioni immunologiche

Intolleranza metabolica

Idiosincrasia

Rara (<1%)

Inaspettata

Causalità incerta

Meccanismo incerto

Assenza di relazione con la dose

Non riproducibile sperimentalmente

Con caratteristiche di gravità

Relazione temporale suggestiva

Bassa frequenza di fondo

Tabella VI. Effetti avversi di tipo B (reazioni del paziente): metodi di studio

Segnalazione spontanea

Monitoraggio di eventi connessi alle prescrizioni

Sorveglianza caso-controllo

Database/record linkage

Gli effetti di tipo B sono forme di ipersensibilità sia di tipo immunologico che non immunologico ed insorgono in pazienti con una condizione predisponente, spesso ignota o non riconosciuta.

Le reazioni immunologiche possono avere una patologia complessa ed assumere molte forme, variando da rashes non specifici a reazioni specifiche come l'epatite colestatica, l'agranulocitosi o le sindromi autoimmuni (Tabella VII).

Tabella VII. Esempi di reazioni avverse a farmaci su base immunologica



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI
DELLA BASILICATA**

Cute
Orticaria
Rush maculopapulare
Eritema nodoso
Eczema
Eruzione lichenoida
Vasculite
Sindrome di Stevens-Johnson
Necrolisi epidermica tossica
Sangue
Trombocitopenia
Agranulocitosi
Anemia emolitica
Anemia aplastica
Fegato
Epatite colestatica
Epatite epatocellulare
Rene
Nefrite interstiziale
Glomerulonefrite
Polmone
Polmonite (eosinofila, alveolare, interstiziale)
Sistemiche
Anafilassi
Vasculiti
Malattia da siero
Lupus eritematoso sistemico

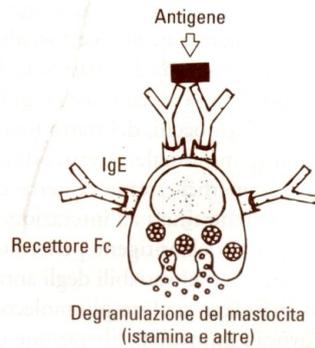
IPERSENSIBILITA'

L'ipersensibilità è uno stato di immunità acquisita che causa reazioni patologiche in seguito a ristimolazione con l'antigene.

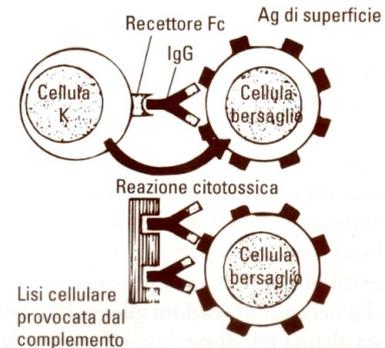
Le reazioni di ipersensibilità sono i più frequenti effetti immuno-tossici da farmaci.

Dal momento che le reazioni di ipersensibilità possono o meno essere immuno-mediate, il termine allergia non viene usato

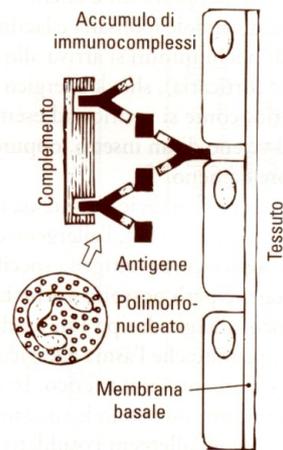
Tipo	Mediatori	Esempi
I o immediata	Citochine Th2, IgE, mastociti	- Rinite e/o asma professionale indotta da derivati di cromo, nickel, platino e palladio. Diversi isocianati (TDI, HDI, MDI): Anidridi acide. Enzimi batterici (detersivi)
II o citolitico	Anticorpi e Complemento cellule citotossiche	- Anemia (metildopa, quinidina, cefalosporine penicillamina, procainamide, clorpropamide) - neutropenia (cefalosporine) - trombocitopenia (quinidina, carbamazepina, sali d'oro)
III o da complessi	Complessi immuni	- Mercurio, penicillamina
IV o ritardata	Citochine Th1, macrofagi	- Farmaci (penicillina) Metalli (nichel, cromo, cobalto, platino, palladio) Composti chimici (diisocianati, derivati del trifenilmetano) Coloranti (tartrazine, eritrosina) Anti-ossidanti (tocoferoli, lecitine, butilidrossitoluene)



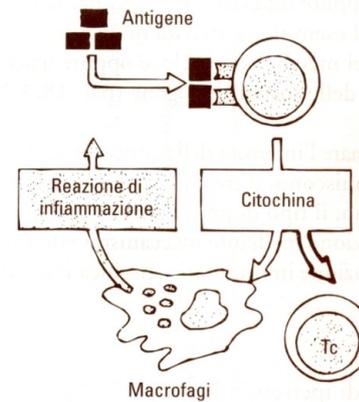
a) **Tipo I**



b) **Tipo II**



c) **Tipo III**



d) **Tipo IV**

Esiste un ritardo tra prima esposizione e la manifestazione allergica, sono in genere indipendenti dalla dose (possono verificarsi anche con dosi molto piccole), sono meno frequenti ma possono provocare quadri clinici anche molto gravi e talvolta mortali. Si distinguono

- Allergia, reazione nella quale è dimostrabile un meccanismo immunologico, provocata o meno da immunoglobuline di tipo E (IgE) o da linfociti specificamente sensibilizzati (caso tipico: gli antibiotici della famiglia delle penicilline).
- Pseudoallergia, reazione con manifestazioni cliniche simili a quelle dell'allergia di tipo immediato, ma nella quale non sono dimostrabili meccanismi immunologici; spesso viene utilizzato anche il termine intolleranza come sinonimo di pseudoallergia (caso tipico: l'aspirina e gli altri FANS).
- Idiosincrasia, rara, causata da deficit enzimatici e metabolici geneticamente determinati

Sintomatologia da Reazione allergica ai farmaci

Le manifestazioni cliniche delle reazioni avverse a farmaci sono molteplici, ma le più frequenti sono quelle classiche dell'allergia/pseudoallergia come orticaria, angioedema, asma, shock anafilattico.

Frequenti anche eruzioni cutanee diffuse morbilliformi o scarlattiniformi, maculo-papule, dermatite da contatto, eritema fisso, fotodermatiti, porpora/vasculite.

Rare ma gravi le sindromi di Lyell o “necrolisi epidermica tossica” con bolle simili a quelle delle ustioni (con elevata mortalità se diffuse su ampia superficie corporea) e la sindrome di Stevens-Johnson o “eritema multiforme” con eruzioni cutanee a coccarda ed ulcerazioni della mucosa orale, genitale o anale.

Altre manifestazioni si possono presentare a carico del sangue con riduzione del numero dei componenti corpuscolati determinando diminuzione di globuli rossi e/o piastrine e/o globuli bianchi.

Sono segnalate inoltre reazioni a carico del fegato, reni, polmoni, piccoli vasi sanguigni (vasculiti), malattia da siero, malattie autoimmuni e febbre da farmaci

La diagnosi di allergia da farmaci è un problema complesso per le scarse conoscenze sui meccanismi patogenetici e sui metaboliti attivi derivanti dai farmaci, spesso responsabili delle reazioni allergiche. L'anamnesi (raccolta della storia clinica) è fondamentale: tra i dati anamnestici suggestivi per una reazione allergica a farmaci sono da ricordare i seguenti:

- le manifestazioni sono indipendenti dall'effetto farmacologico e riproducono i sintomi tipici dell'allergia: orticaria, angioedema (gonfiori, soprattutto a labbra, palpebre, lingua, glottide), asma, shock (caduta della pressione con eventuale perdita di conoscenza), eruzioni a tipo morbilli, bolle cutanee, ulcerazioni delle mucose, ecc.
- se il farmaco è assunto per la prima volta la reazione si verifica dopo 6-10 giorni di terapia, se il farmaco è già stato assunto in passato la reazione può presentarsi anche dopo pochi minuti dalla nuova somministrazione, in quanto l'assunzione precedente può aver sensibilizzato l'organismo senza sintomi evidenti
- farmaci che sono stati tollerati per anni raramente causano reazioni allergiche
- la reazione è in parte dose-indipendente, può verificarsi anche con dosi molto piccole e anche con farmaci a struttura chimica simile (fenomeno della reattività crociata o cross-reattività) o con uguale meccanismo d'azione (vedi aspirina ed altri FANS)
- la reazione generalmente si risolve entro alcuni giorni dalla sospensione del farmaco e ricompare dopo ogni somministrazione

Anafilassi

Aspirina

Cefalosporine

Diclofenac

Penicilline

Streptochinasi

Cotrimossazolo

Suxametonio

Tiopentale

Tubocurarina

Reazioni epatiche

Carbamazepina

FANS

Alotano

Fenitoina

ACE-inibitori

Amiodarone

Discrasie ematiche

Captopril

Clorpromazina

Penicilline

Sulfasalazina

Cotrimossazolo

Ac. Valproico

Ticlopidina

Reazioni cutanee

Carbamazepina

Penicilline

Lamotrigina

Fenitoina

Fenobarbitale

Fluorochinoloni



Gli antibiotici sono responsabili del maggior numero (40%) delle reazioni allergiche e pseudoallergiche da farmaci

Il maggior numero di reazioni, oltre il 60%, si verificano con i beta-lattamici (penicilline naturali e semisintetiche, cefalosporine) seguiti da sulfamidici, tetracicline, eritromicina, ecc

Le reazioni avverse da aspirina (acido acetilsalicilico o ASA) e FANS (farmaci antiinfiammatori non steroidei) colpiscono, secondo le diverse segnalazioni, dallo 0,3 al 9% della popolazione generale.

Queste reazioni consistono in manifestazioni cliniche quali asma bronchiale, orticaria, angioedema (gonfiore, soprattutto di labbra, palpebre, lingua, genitali), edema della glottide (con difficoltà a deglutire e respirare e voce rauca), e in alcuni casi shock anafilattico.

Anche se le modalità di presentazione di tali reazioni mostrano strettissime analogie con la sintomatologia di altre sindromi a dimostrata etiopatogenesi allergica, un meccanismo IgE mediato non è mai stato dimostrato, tranne che per alcuni casi di reazione ai pirazolonici. Per tali motivi queste reazioni vengono classificate come pseudo-allergiche, anche se più comunemente si parla di “intolleranza”.

AUTOIMMUNITA'

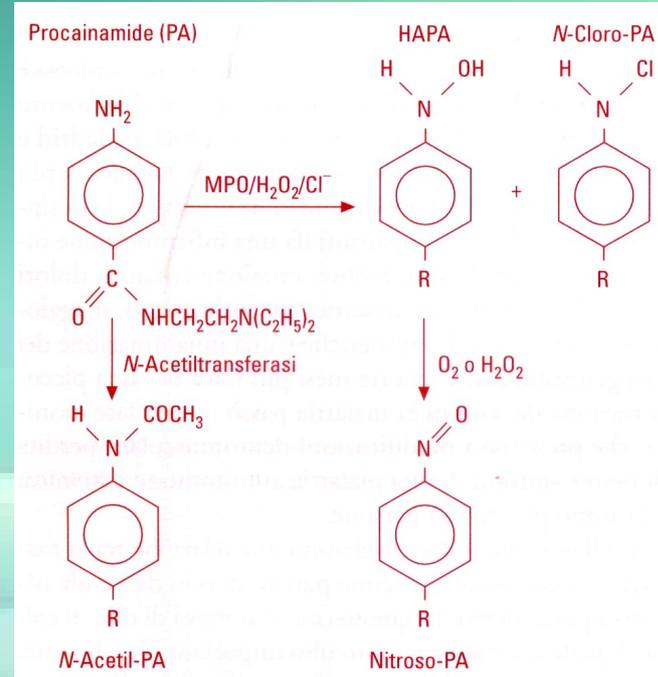
- Reazioni autoimmuni da sostanze chimiche sono dovute a modificazioni di antigeni propri da parte di queste; lo stato di malattia non è dunque causato dalla sostanza stessa che agisce come antigene/aptene (come nell'ipersensibilità)
- I meccanismi effettori più frequenti sono quelli di tipo II e III
- L'eterogeneità della localizzazione cellulare e tessutale degli autoantigeni spiega la molteplicità delle manifestazioni cliniche
- La maggior parte è di origine idiopatica, sebbene in taluni casi i fattori genetici di predisposizione sono noti

Un esempio di malattia autoimmune: il DILE (Drug induced Lupus Erythematosus) da procainamide

La procainamide (PA) è un derivato dell'anilina utilizzato come antiaritmico
Interazione con antigeni nucleari (le proteine istoniche)

Questa interazione determina la formazione di molecole che esprimono nuovi determinanti antigenici e favorisce la produzione di anticorpi anti-istone

Febbre, perdita di peso, complicazioni polmonari, pericarditi, artriti



IPERSENSIBILITA' E VIE DI ESPOSIZIONE

INALAZIONE

- Asma e rinite, spesso causata da ipersensibilità di tipo I
- IgE-mediata. La distinzione patogenetica viene basata sulla presenza di IgE specifiche
- Gli xenobiotici più frequentemente implicati sono i derivati del cromo, nickel, piombo e palladio; anche il diisotiocianato di toluene (TDI) ed anidridi acide.
- Alveolite estrinseca allergica (tipo IV). Implicati sono il TDI, resine epossidiche ed amine quaternarie, ed il berillio

- **INGESTIONE** (IgE-mediata)

- Si manifesta con reazioni anafilattiche, gastroenterite eosinofila, ed eczemi. Implicati sono coloranti, derivati del trifenilmetano, conservanti (incluso quali l'acido citrico ed antiossidanti quali i tocoferoli e le lecitine)

- **CUTANEA**

- Dermatite da contatto (tipo IV)
- Dermatite da foto-contatto (la sensibilizzazione è indotta dall'esposizione alla luce)
- Urticaria (tipo I), in cui la sensibilizzazione può essere sistemica

REZIONI IDIOSINCRASICHE

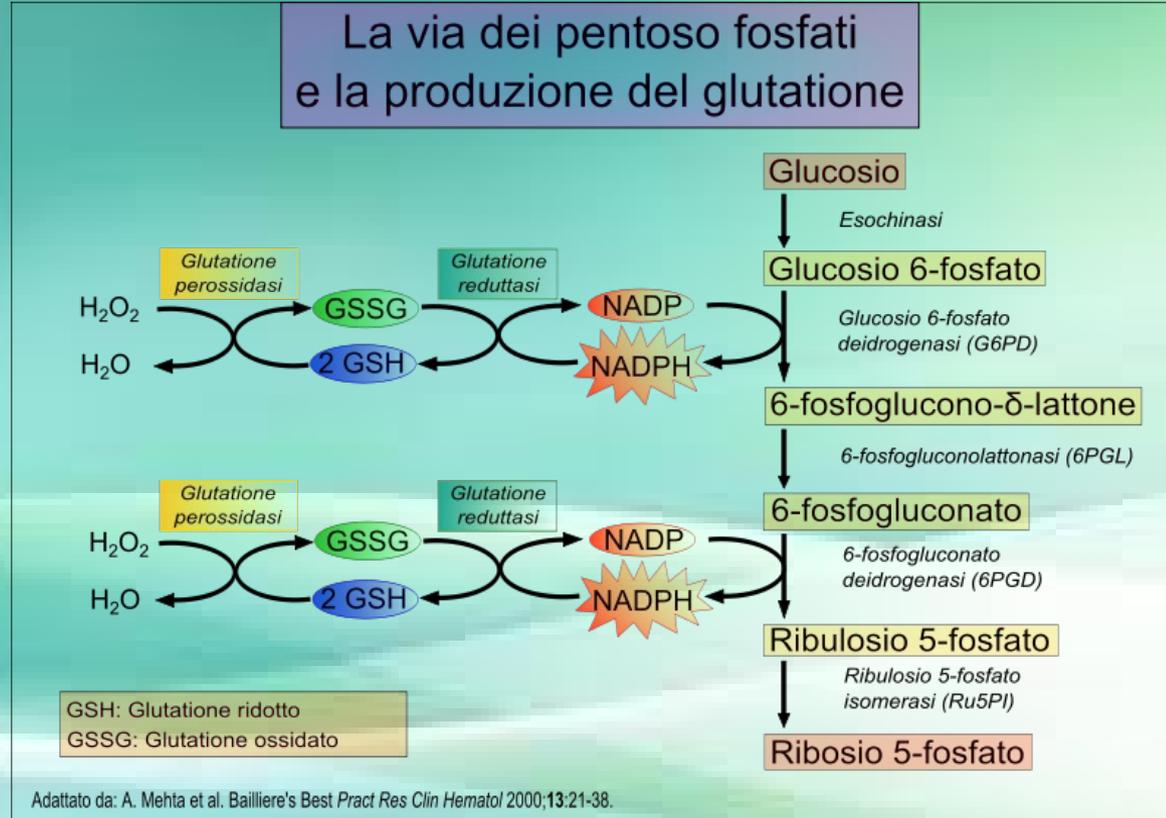
La **farmaco-idiosincrasia** è una risposta pericolosa e a volte letale non derivante dal sistema immunitario, ma su base genetica, dipendente dalla presenza di enzimi alterati o dalla loro assenza, che modificando il farmaco possono portare ad intermedi tossici e dannosi.

Le reazioni idiosincrasiche possono essere distinte in:

- Reazioni indotte da ridotta sintesi di enzimi.
- Reazioni indotte da sintesi di enzimi alterati.
- Reazioni indotte da proteine trasportatrici alterate.

Un esempio di reazione idiosincrasica indotta da **ridotta sintesi di enzimi** è rappresentato dai sulfamidici che possono portare ad anemia emolitica in soggetti carenti di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (i sulfamidici sono forti ossidanti e vanno ad ossidare l'emoglobina e, data la carenza di G6P-dH, il NADPH non potrà essere utilizzato dal glutatione per ridurre i composti ossidati ed si avrà eccesso di metaemoglobina che porterà alla lisi il globulo rosso).

L’NADPH fornisce il potere riducente necessario per riconvertire il glutatione ossidato (GSSG) in glutatione ridotto (GSH), una molecola necessaria per neutralizzare i radicali liberi in grado di causare un danno ossidativo.



Un esempio di reazione idiosincrasica indotta da **sintesi di enzimi alterati** è l'apnea causata dalla somministrazione di succinilcolina in quegli individui in cui la succinilcolin-esterasi (o pseudocolinesterasi) è alterata; la succinilcolina è un bloccante neuromuscolare depolarizzante utilizzato negli interventi chirurgici ed è ad emivita plasmatica breve, data la rapida metabolizzazione da parte della succinilcolin-esterasi; se il soggetto presenta un enzima alterato, esso va incontro ad apnea perché l'enzima blocca la muscolatura, tra cui il diaframma.

Un esempio di reazione idiosincrasica indotta **da proteine trasportatrici alterate** è l'emocromatosi primitiva causata da un'alterazione a carico della transferrina (si ha un accumulo di ferro con gravi conseguenze: cirrosi epatica, diabete, iper ed ipotiroidismo, impotenza nell'uomo, alterazioni mestruali nella donna e sterilità in entrambi, scompenso cardiaco e aritmie, artropatie e osteoporosi).

- Gli effetti avversi di tipo B sono difficili da studiare sperimentalmente, spesso il meccanismo non è noto o non completamente chiarito.
- Sono raramente disponibili test diagnostici e, in un singolo paziente, spesso resta non provata la connessione fra farmaco e risposta.
- Esistono molti esempi di farmaci ritirati dal commercio a causa di una reazione idiosincrasica, mentre il meccanismo responsabile della reazione non è mai stato chiarito (un esempio importante sindrome oculomucocutanea da practololo (dermatite, cheratocongiuntivite e peritonite sclerosante, che ha portato nel 1976 al ritiro del farmaco dal commercio).

Gli effetti avversi di tipo B, nonostante la grande difficoltà, sono spesso identificati rapidamente.

Ciò perché questi effetti insorgono con relazione temporale compatibile con l'esposizione al farmaco, sono caratteristici ed hanno una bassa incidenza nella popolazione. Alla luce di quanto detto, si comprende facilmente perché la segnalazione spontanea, il principale sistema usato dai centri nazionali di farmacovigilanza, si sia dimostrata particolarmente efficace per individuare gli effetti avversi di tipo B (Tabella VI).

Altri metodi per studiare gli effetti avversi di tipo B sono il monitoraggio di eventi connessi alle prescrizioni, gli studi caso-controllo ed il record/linkage (usando grandi database automatizzati)

Tabella VI. Effetti avversi di tipo B (reazioni del paziente): metodi di studio

Segnalazione spontanea
Monitoraggio di eventi connessi alle prescrizioni
Sorveglianza caso-controllo
Database/record linkage

Caratteristiche del tipo

Sono le più comuni/frequenti
Sono definite dall'OMS come effetti collaterali
Sono dose-dipendenti (più frequenti e gravi con dosi più elevate)
Sono in gran parte prevedibili e talvolta evitabili utilizzando dosi inferiori
Possono rappresentare un eccesso dell'azione farmacologica (es. cefalea da nitroderivati, secchezza delle fauci da antimuscarinici) o di una attività secondaria (es. diarrea da penicilline, costipazione da oppiacei)
Hanno una incidenza ed una morbilità elevata, ma raramente mettono in pericolo la vita del paziente
Esempio: sanguinamenti da warfarina

Sono spesso di natura idiosincrasica
Insorgono in una minoranza di pazienti e sono di solito gravi
Sono spesso imprevedibili ed inaspettate
Hanno scarsa o nulla relazione con la dose
Sono indipendenti dalla azione farmacologica
Sono difficili da identificare soprattutto durante la sperimentazione clinica che conduce alla autorizzazione in commercio del farmaco
Esempio: nefrite interstiziale da FANS

Sono conseguenti all'uso di un farmaco per periodi prolungati e possono caratterizzarsi come una vera e propria malattia o come una aumentata incidenza di una malattia verso cui esiste già una predisposizione individuale (es. aumento di incidenza di tumori della mammella, complicanze tromboemboliche indotte da contraccettivi orali)
La tardiva insorgenza della malattia può rendere difficile riconoscerla come una patologia causata dal farmaco
Può essere talvolta difficile dimostrare la coincidenza e la causalità
Esempio: discinesia tardiva da un uso protratto di neurolettici

Sono ADR ad insorgenza tardiva,
Non è possibile osservarle nelle fasi della sperimentazione pre-marketing e non è facile riconoscerne l'origine farmacologica
Esempio: linfoma da farmaci immunosoppressivi

Sono reazioni poco frequenti e causate dalla sospensione brusca della assunzione del farmaco. In genere tali ADR si verificano quando:

- l'emivita del farmaco sospettato è sufficientemente breve
- il trattamento con esso è stato sufficientemente prolungato da determinare meccanismi di dipendenza fisica
- la sospensione del farmaco è brusca

Esempio: convulsioni da benzodiazepine

Rappresentano gli inaspettati fallimenti di una terapia con un farmaco. Le cause più frequenti di questo insuccesso sono:

- le interazioni tra farmaci
- gli errori nel processo di produzione di un lotto di farmaco
- i polimorfismi genetici influenzanti la farmacocinetica o la farmacodinamica

Esempio: ridotto effetto anticoagulante dall'uso associato di warfarina e carbamazepina

Tipo di ADR



UNIVERSITA' DEGLI STUDI
DELLA BASILICATA

**ADR di tipo A
(augmented)**

**ADR di tipo B
(bizarre)**

**ADR di tipo C
(chronic)**

**ADR di tipo D
(delayed)**

**ADR di tipo E
(end of use)**

**ADR di tipo F
(failure)**

EFFETTI AVVERSI DI TIPO C _ EFFETTI STATISTICI



UNIVERSITA' DEGLI STUDI
DELLA **BASILICATA**

Dal giorno in cui è scoppiata la polemica circa l'aumentata mortalità cardiovascolare, rilevata dal rapporto dell'University Diabetes Group Diabetes Program, all'inizio degli anni settanta, in pazienti affetti da diabete mellito che utilizzavano ipoglicemizzanti orali, sono state fatte numerose connessioni fra esposizione ai farmaci e frequenza delle malattie. Un altro esempio è l'aumentata incidenza totale di malattie maligne osservate in utilizzatori di clofibrato in un grande studio multinazionale di prevenzione dell'ischemia miocardica.

Tali effetti avversi di tipo C possono essere definiti come l'aumentata incidenza di una data malattia in pazienti che usano un particolare farmaco, in confronto con la frequenza (rischio relativo) nei pazienti non esposti (Tabella VIII).

Tabella VIII. Eventi avversi di tipo C (effetti statistici)

Aumentata frequenza di malattia "spontanea"
Elevata frequenza di fondo
Meno tipica per una reazione da farmaco
Senza una congrua relazione temporale
Spesso con lunga latenza
Meccanismo ignoto
Difficile da riprodurre sperimentalmente

Tabella IX. Effetti avversi di tipo C (effetti statistici): metodi di studio

Studi di follow-up (coorte)
Studi caso-controllo
Monitoraggio di eventi connessi alle prescrizioni
Grandi database/collegamenti di record
La segnalazione spontanea è di uso limitato

Confrontati con quelli di tipo B, gli effetti avversi di tipo C hanno una maggiore frequenza di fondo ed una relazione temporale meno ovvia. Inoltre, come quelli di tipo B, anche gli effetti avversi di tipo C sono spesso difficili da studiare in modelli sperimentali e, almeno all'inizio, il meccanismo è spesso sconosciuto.

Successivamente il meccanismo può cominciare ad essere capito, come è accaduto, per esempio, nel caso dell'aumentato rischio di calcoli biliari o di malattia tromboembolica in donne che usavano i contraccettivi orali.

In questi pazienti il coinvolgimento del farmaco spesso rimane incerto o dubbio, a causa della probabilità che sia un fatto coincidente e della mancanza di una relazione temporale indicativa. Quindi, la segnalazione spontanea è di limitata utilità per individuare e studiare gli effetti di tipo C ([Tabella IX](#)).

- Il monitoraggio prescrizioni/evento, d'altra parte, può essere di una certa importanza, purché la raccolta dell'evento avverso avvenga dopo il periodo di latenza e che il campione studiato sia sufficientemente grande.
- Sebbene gli studi di follow-up (coorte) siano in teoria il metodo di scelta per studiare un farmaco, la dimensione del campione di popolazione richiesto e la durata dello studio sollevano spesso problemi scientifici, logistici, etici e finanziari.
- Inoltre l'acquisizione di una popolazione di controllo idonea può essere di ostacolo. Sebbene le esperienze con studi di sorveglianza caso-controllo e casi-controllo, che impiegano database collegati, siano promettenti, gli studi degli effetti avversi di tipo C restano una delle maggiori sfide della farmacovigilanza e della farmaco-epidemiologia.

- Rare, dose-dipendenti
- Si manifestano generalmente in corso di somministrazione ripetute.
 - Discinesia tardiva da neurolettici
 - Cancerogenesi
 - Teratogenesi
- Non è possibile osservarle nelle fasi della sperimentazione pre-marketing e non è facile riconoscerne l'origine farmacologica

EFFETTI AVVERSI DI TIPO E_SOSPENSIONE



- Rare
- Si manifestano alla sospensione del farmaco
- In genere tali ADR si verificano quando:
 - a) l'emivita del farmaco sospettato è sufficientemente breve
 - b) il trattamento con esso è stato sufficientemente prolungato da determinare meccanismi di dipendenza fisica
 - c) la sospensione del farmaco è brusca
- Es sindrome d'astinenza da oppiacei o BZD, insufficienza surrenalica da brusca sospensione di cortisonici

Dipendenza e abuso; tolleranza e rebound.

La dipendenza, nelle sue varie forme, può essere vista come una assenza estrema di compliance. L'indicazione è spesso (o non più) valida ed esiste una forte tendenza, al di là del massimo, ad aumentare la dose o a prolungare la durata dell'uso. La potenzialità di indurre dipendenza è in molti casi un aspetto intrinseco alle caratteristiche del farmaco, che dovrebbe essere incluso nella farmacovigilanza.

La triade dipendenza, sviluppo della tolleranza e sindrome di astinenza è di particolare interesse dal punto di vista farmacologico.

Una sindrome di astinenza o una reazione rebound possono essere visti come un effetto farmacologico virtuale.

Il farmaco stimola l'organismo ad assumere concentrazioni che, durante il riadattamento dopo l'interruzione della esposizione, possono a loro volta avere effetti negativi.

Da un punto di vista meccanicistico, c'è una similitudine con il fenomeno della induzione enzimatica, che avviene dopo che l'assunzione del farmaco viene interrotta.

Come è noto, gli oppioidi ed i farmaci sedativi causano dipendenza. Il fatto che per molto tempo ci sia stata la non conoscenza circa le proprietà additive dei derivati benzodiazepinici, a fronte delle sue conseguenze, illustra l'importanza della dipendenza come argomento della farmacovigilanza.

La dipendenza non è limitata ai farmaci psicotropi, ma può, spesso inaspettatamente, avvenire con una varietà di altri medicinali come i decongestionanti nasali, i lassativi o gli analgesici minori.

La nefropatia da analgesici, una conseguenza dell'abuso prolungato di questi ultimi farmaci, è ancora una delle maggiori preoccupazioni della farmacovigilanza.

E' noto che la dipendenza è difficile da studiare. Fino a che il paziente assume il farmaco, il medico lo prescrive ed il farmacista lo dispensa tutti sembrano contenti, fino a quando la dipendenza sfugge al controllo.

Nel monitoraggio routinario della dipendenza da farmaci, la segnalazione spontanea riveste un ruolo importante. Affinchè sia disponibile un'informazione migliore, è necessario che ci sia una attiva raccolta dei dati, la qualcosa può essere difficile poiché questi pazienti attuano una strategia di diniego.

Overdose ed avvelenamento.

Dalla dipendenza, che come è noto è associata alla tendenza del paziente ad assumere dosi sempre maggiori, c'è un piccolo scalino da salire per raggiungere l'overdose o l'avvelenamento.

L'avvelenamento può essere relativo od assoluto, può essere ricreazionale, iatrogeno, intenzionale o accidentale.
Può essere acuto o cronico.

L'avvelenamento, che rappresenta un eccessivo effetto farmacologico, è solo una tappa degli effetti avversi di tipo A.

Esistono molti farmaci che esercitano un effetto tossico in overdose, effetto che poteva essere previsto durante l'uso cronico del farmaco. In molti Stati, l'avvelenamento è stato originariamente considerato come separato dall'uso terapeutico del farmaco e, anche per ragioni legali, al di fuori degli scopi della regolamentazione dei farmaci. In accordo alla legge tedesca, per esempio, un medicamento deve essere sicuro "quando usato come raccomandato". Nel mondo intero c'è ora una nuova tendenza verso una collaborazione più stretta o addirittura una fusione del centro di controllo degli avvelenamenti e la farmacovigilanza.

EFFETTI AVVERSI DI TIPO F_FALLIMENTO TERAPIA

- Frequenti
- Dose-dipendenti
- Dovute all'inefficacia terapeutica
- Cause più frequenti di questo insuccesso sono:
 - a) le interazioni tra farmaci (es. su base PK: induzione metabolica)
 - b) gli errori nel processo di produzione di un lotto di farmaco
 - c) i polimorfismi genetici influenzanti la farmacocinetica o la farmacodinamica

Inefficacia terapeutica.

Il potere di guarigione delle medicine è limitato e spesso si trova che esse hanno efficacia insufficiente nelle malattie croniche e gravi. Spesso, ma non sempre, l'inefficacia è dose-correlata.

L'inefficacia è ovviamente una risposta non intenzionale e potenzialmente dannosa, anche se forse non è un effetto avverso nel senso stretto della parola.

Circa la metà delle ospedalizzazioni connesse ai medicinali sono dovute alla loro inefficacia.

La valutazione dell'effetto, specie per i farmaci di uso cronico, è quindi senza dubbio uno dei compiti della farmacovigilanza.

L'inefficacia, specie quando inaspettata, può essere secondaria ad un uso inappropriato (es. dose sbagliata, durata sbagliata o indicazione sbagliata).

Inoltre, l'inefficacia inaspettata può essere un importante segnale di allarme in farmacovigilanza, per esempio, riguardante una interazione, un difetto di formulazione farmaceutica, un prodotto di contraffazione, lo sviluppo di tolleranza o resistenza.

L'importanza di una attenzione per i prodotti contraffatti può essere illustrata da un recente rapporto del WHO Database sui Counterfeit Pharmaceuticals, in cui 751 casi di contraffazioni sono state osservate sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo.

In rari casi l'inefficacia è provocata dalla intensità del metabolismo del paziente (es. l'opposto della intolleranza), per esempio nel caso della resistenza ereditaria alla cumarina (una rara malattia autosomica dominante).

Tabella X. Inefficacia terapeutica

Difetti farmaceutici e contraffazioni
Uso inappropriato (assenza di compliance)
Interazioni
Resistenza
Tolleranza

CLASSIFICAZIONE IN BASE AL MECCANISMO D'AZIONE



ESEMPI	CARATTERISTICHE	ADR
Cefalea da nitrati, nausea da digitale	Legati all'azione terapeutica del farmaco e sono dovuti principalmente alla sua distribuzione in tutto l'organismo. Si manifestano anche alle dosi terapeutiche.	Effetti collaterali
Danno epatico da paracetamolo, aritmie da digitale	Derivano dalla tossicità del farmaco, compaiono a dosi sovra-terapeutiche, ma possono verificarsi anche a dosi terapeutiche.	Effetti tossici
Schock anafilattico da penicilline, orticaria da amoxicillina	Tipo I, tipo II, tipo III, tipo IV.	Reazioni immuno-mediate (ipersensibilità o allergie)
Neuropatie da isoniazide, anemia emolitica da cefotetan	Possono alterare la farmacocinetica (iperattività) o la risposta tissutale (idiosincrasia) ai farmaci; le principali cause sono i polimorfismi genetici a livello del sistema del citocromo P450	Idiosincrasia, iperreattività
Dipendenza da oppio o benzodiazepine	Desiderio irrefrenabile di assumere un farmaco. Alla sospensione si può manifestare una sindrome di astinenza	Farmacodipendenza
Malformazioni ossee da tetraciline, ipotensione fetale da enalapril, focomelia da talidomide	Capacità di un farmaco, somministrato ad una gestante, di provocare malformazioni nel feto	Embrio e feto tossicità

Effetti collaterali: dovuti al meccanismo d'azione del farmaco e correlati alla dose somministrata. Si manifestano alle normali dosi terapeutiche e si verificano in organi o distretti diversi da quelli desiderati. Sono principalmente dovuti alla distribuzione del farmaco in tutto l'organismo.

Effetti tossici: dovuti al meccanismo d'azione del farmaco e correlati alla dose somministrata. Sono espressione della tossicità del farmaco e compaiono a dosi elevate, ma si possono verificare anche a dosi terapeutiche in particolari condizioni cliniche.

Reazioni immuno-mediate: ADR allergiche (o da ipersensibilità) mediate dal sistema immunitario e indipendenti dai meccanismi d'azione e dalla dose del farmaco, possono essere più frequenti con farmaci di natura proteica e/o di origine naturale. Sulla base del meccanismo immunologico sono classicamente suddivise in quattro categorie generali:

- Tipo I o anafilattiche, mediate dagli anticorpi IgE. Bersagli principali di questo tipo di reazioni sono la cute (orticaria o dermatite), il sistema respiratorio (asma) e i vasi sanguigni (shock anafilattico);
- Tipo II o citolitiche, mediate dagli anticorpi IgG e IgM con attivazione del complemento;
- Tipo III o Ig mediate, con formazione di complessi antigene-anticorpo che si depositano nell'endotelio, dove si realizza una risposta infiammatoria detta malattia da siero. I sintomi sono rappresentati da reazioni cutanee orticarioidi, artralgia o artrite, linfadenopatia e febbre;
- Tipo IV o ritardate, mediate da linfociti T e macrofagi sensibilizzati.

Reazioni farmacocinetiche: tipiche della risposta individuale al farmaco determinata geneticamente, nella maggioranza dei casi dovute a carenze enzimatiche (fenomeni di iper-reattività/idiosincrasia)

- Fenomeni di iper-reattività: manifestazioni cliniche riconducibili ai meccanismi d'azione del farmaco e correlate alla dose somministrata. Fenomeni in genere dovuti ad accumulo del farmaco (es. apnea da succinilcolina, in soggetti con pseudocolinesterasi atipiche, neuropatia periferica da isoniazide).
- Idiosincrasia: manifestazione clinica della reazione è di tipo anormale, non riconducibile ai meccanismi d'azione del farmaco e non correlabile alla dose (es. anemia emolitica da primachina, sulfamidici e altri farmaci con proprietà ossidanti nei soggetti con carenza di glucoso-6-fosfato-deidrogenasi).
- **Fenomeni di farmacodipendenza:**
- Dipendenza psichica: forma caratterizzata da un desiderio compulsivo e irrefrenabile di assunzione di una sostanza.
- Dipendenza fisica: si manifesta attraverso la sindrome d'astinenza che compare quando non si assume più il farmaco. Si verifica dopo un certo periodo di tempo dall'ultima assunzione (variabile a seconda del tipo di farmaco); caratterizzata da una serie di eventi spiacevoli, anche gravi, tipici di ciascun farmaco; si accompagna a tolleranza, cioè la necessità di aumentare la dose per ottenere l'effetto ricercato.
-
- **Effetti teratogeni:** un farmaco viene definito teratogeno se possiede la capacità di provocare malformazioni, sia macroscopiche sia funzionali, nel feto.

Mancanza di compliance ed uso inappropriato.

Come indicato dalla definizione del WHO, qualunque effetto di tipo A, B e C può accadere durante l'uso medico appropriato di un farmaco. Ciò può essere considerato come una condizione di sfortuna o come un rischio calcolato.

La distinzione fra uso appropriato ed inappropriato di un farmaco può essere meno ovvia, tuttavia, di quanto si pensi.

Quando un farmaco non è assunto in maniera appropriata, è probabile che aumenti, sia in frequenza che in gravità, il rischio di effetti avversi, in particolare di quelli di tipo A.

L'uso non appropriato del farmaco (in totale o parziale disaccordo con le istruzioni approvate per l'uso) può avere forme e cause molto diverse, che vanno da un'attesa non realistica o una brutta abitudine del paziente, all'uso fuori dalle indicazioni (frequente nei bambini) o all'errore medico.

Quando un farmaco è usato in maniera diversa dalle istruzioni per l'uso, l'effetto avverso può avere, dal punto di vista legale, una posizione diversa e, pertanto, essere difficile da considerare nell'ambito delle regole farmacologiche. Le raccomandazioni, da parte delle autorità, della nefropatia da analgesici, per esempio, è stata ritardata in molti paesi poiché essa insorge solo dopo un uso inappropriato di analgesici (dosi eccessive per periodi eccessivi di tempo).

Negli anni recenti si è cominciato a capire che la vasta area grigia di uso sub-ottimale dei farmaci è di grande importanza in farmacovigilanza. Poiché si è trovato che è evitabile circa il 50% delle ospedalizzazioni causate da problemi connessi ai farmaci, vi è molto da guadagnare da misure preventive in questo campo.

L'uso inappropriato dei medicinali, tuttavia, è spesso difficile da studiare.

Molto spesso l'informazione presente nelle segnalazioni spontanee inviate ai sistemi di segnalazione nazionali già suggerisce che c'è qualcosa di sbagliato, per esempio, che la dose è alta o che l'indicazione è sbagliata. Spesso è necessario uno studio ad hoc (es. una indagine o uno studio in ospedale) che smascheri che la causa del problema è l'uso inappropriato.

Non esiste un metodo che può essere utilizzato per studiare tutti gli aspetti di tutti i medicinali e probabilmente non ci sarà mai.

Per tradizione esistono 2 sistemi maggiori per affrontare la "questione aperta" della vigilanza: la segnalazione spontanea (specie per l'identificazione degli effetti di tipo B) ed il controllo dell'avvelenamento (che si occupa principalmente dell'avvelenamento acuto).

Problemi differenti necessitano spesso di metodi differenti di studio. Come è normale tali studi hanno bisogno di essere specificatamente programmati per la questione o la proposta che si vuole affrontare e sono limitati nel loro scopo, grandezza e durata.

Tabella XI. Uso inappropriato del farmaco

Dose errata
Durata errata
Via di assunzione errata
Indicazione errata
Aspettativa errata
Uso "non indicato" e assenza di compliance
Insufficienza di informazione e di monitoraggio
Precauzioni non ottemperate
Errore medico di somministrazione

Tabella XII. Uso inappropriato del farmaco: metodi di studio

Segnalazione spontanea
Monitoraggio di eventi connessi alle prescrizioni
Questionario
Studi crociati
Studi di follow-up

CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLA PREVEDIBILITA'



Scala di evitabilità	condizioni
ADR sicuramente evitabile	Quando si è verificata una o più delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none">• Presenza di anamnesi di allergia o di precedenti reazioni al farmaco• Il farmaco coinvolto era inappropriato per il paziente• La dose, la via e la frequenza di somministrazione erano inappropriate per età, peso o patologie concomitanti
ADR probabilmente evitabile	Quando si è verificata una o più delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none">• Non sono stati effettuati i test di laboratorio necessari• Era presente una documentata interazione• Scarsa compliance• Esisteva una misura di prevenzione (per esempio: monitoraggio) non applicata al paziente• Una misura di prevenzione era stata applicata, ma era inadeguata o non appropriata.
ADR non evitabile	Quando non si è verificata nessuna delle condizioni sopra elencate.

CLASSIFICAZIONE DoTS

- Questa classificazione, con l'acronimo **DoTS**, è stata proposta da Aronson e Ferner ⁽⁹⁾ e prende in considerazione la dose-dipendenza (Do), il tempo di insorgenza della reazione (T) e la suscettibilità del paziente (S).
- La dose-dipendenza (Do) è in relazione al fatto che gli effetti (sia benefici sia avversi) dei farmaci sono sempre in qualche modo correlati alla dose.
- Il tempo di insorgenza di una reazione (T) può insorgere in un qualsiasi momento di un trattamento, indipendentemente dalla sua durata. E pertanto si possono distinguere in base al tempo.
- Molti effetti farmacologici dipendono sia dalla concentrazione del farmaco, sia dal sito d'azione, sia dal decorso temporale della sua comparsa. Si distinguono due modelli di relazioni temporale delle ADR: indipendenti e dipendenti.

(9) Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTs: new approach to classifying adverse drug reactions. BMJ 2003; 327: 1222-5

Le reazioni tempo-indipendenti

ADR che possono insorgere in ogni momento del trattamento, indipendentemente dalla sua durata e si verificano come effetto:

- **farmaceutico**: quando la dose e/o la biodisponibilità vengono alterate, come succede se si prescrive lo stesso farmaco, ma con una formulazione farmaceutica differente (per esempio il litio);
- **farmacocinetico**: quando la concentrazione del farmaco nel sito d'azione viene modificata (per esempio tossicità da digossina in seguito ad alterazione della funzionalità renale);
- **farmacodinamico**: quando la risposta farmacologica è alterata senza una modificazione della concentrazione (per esempio la tossicità della digossina in associazione a una deplezione di potassio).

Le reazioni tempo-dipendenti sono suddivisibili in 6 sottotipi:

reazioni tardive: si verificano raramente o non si verificano affatto all'inizio del trattamento, ma il rischio aumenta con un'esposizione continua o ripetuta (es. l'osteoporosi da corticosteroidi, la discinesia tardiva da antagonisti dei recettori dopaminergici); quando un farmaco viene interrotto o quando la sua dose viene ridotta dopo un trattamento prolungato (es. sindrome da sospensione di oppiacei e benzodiazepine);

reazioni intermedie: si verificano con un certo ritardo; presentano scarso o nessun rischio di insorgenza tardiva, se non si sono verificate dopo un certo tempo (es. reazioni di ipersensibilità di tipo IV: ipersensibilità cutanea agli antistaminici e rash pseudo-allergico da ampicillina/amoxicillina); avvengono in una popolazione di individui particolarmente suscettibili ;

reazioni precoci: si verificano all'inizio del trattamento e verso cui il paziente sviluppa tolleranza (es. cefalea da nitrati);

reazioni da prima dose: si verificano dopo la prima dose del trattamento e non necessariamente in seguito (per esempio ipotensione dopo la prima dose di un ACE-inibitore, reazioni di ipersensibilità di tipo I);

reazioni rapide: si verificano solo quando un farmaco viene somministrato troppo rapidamente (es. sindrome dell'uomo rosso da vancomicina);

reazioni ritardate: si osservano un certo tempo dopo l'esposizione, persino quando il farmaco viene sospeso prima che appaia la reazione (es. teratogenesi: focomelia da talidomide).

Classificazione DoTS

- Collaterale per la dose (Do)
- Tardiva in base al tempo di comparsa (T)
- Dipendente dall'età e dal sesso in base alla suscettibilità (S)

- Ipersensibilità per la dose (Do)
- Da prima dose in base alla comparsa (T)
- Non compreso perché richiedente una prima sensibilizzazione (S)

- Collaterale per la dose (Do)
- Intermedio per il tempo di comparsa (T) e dipendente da corredo genetico (metabolismo del farmaco)
- Età, sesso, fattori esogeni (alcol) e patologie (malnutrizione) (S)

Esempi

Osteoporosi da corticosteroidi

Anafilassi da penicilline

Epatotossicità da isoniazide

CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLA FREQUENZA

Il Consiglio per le Organizzazioni delle Scienze Mediche (CIOMS) le classifica come riportato in Tabella

Esempi	N. casi /N. esposti	Frequenza ADR
Edema da glitazoni, ipoglicemia da antidiabetici orali, disturbi gastrointestinali da FANS	>1/10	Molto frequente
Mialgia da statine	>1/100 – <1/10	Frequente
Miopatia da statine, ipotensione ortostatica da alfa-bloccanti.	>1/1.000 – <1/100	Non frequente (occasionale)
Rabdomiolisi da statine, perdita dell'udito da fluorochinoloni	>1/10.000 – <1/1.000	Rara
Rottura del tendine di Achille da fluorochinoloni, osteonecrosi della mandibola da bifosfonati	<1/10.000	Molto rara

CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLA GRAVITA'

Un'ADR è grave quando causa morte, ospedalizzazione o prolungamento della stessa, invalidità grave o permanente, mette in pericolo la vita del paziente, comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita”.

La gravità è la rilevanza di una condizione clinica. E' stata proposta una classificazione della gravità come riportato in Tabella

ADR	Grado di severità
Insorge, ma non comporta nessuna modifica nel trattamento con il farmaco sospettato	1
Richiede la sospensione del farmaco o la modifica della sua dose. Non è richiesto nessun trattamento aggiuntivo né un antidoto. Nessun prolungamento della degenza	2
Richiede la sospensione del trattamento con il farmaco sospettato sia interrotto, sospeso o che la terapia venga cambiata o che ci sia bisogno di un antidoto	3
Che sia di livello 3 con un aumento della durata della ospedalizzazione di almeno un giorno o che la stessa ADR sia la causa del ricovero in ospedale	4
Che sia una ADR di gravità 4 che comporti una terapia medica intensiva	5
Richiede che essa rappresenti un pericolo permanente per il paziente	6
Sia stata causa indiretta della morte del paziente	7A
Sia stata causa diretta della morte del paziente	7B

Frequenza delle reazioni avverse da farmaci (ADR)

✓ Circa il 10% dei pazienti trattati con farmaci ha una reazione avversa

Ann Pharmacother. 2007; 41(9):1411-26

✓ Il 3-6% dei ricoveri in ospedale è dovuto ad una ADR

Arch Intern Med. 2008; 168(17):1890-6

✓ Il 6-10% dei pazienti ricoverati in ospedale ha una ADR

PLoS ONE. 2009; 4(2):e4439

Le reazioni avverse ai farmaci (ADRs) sono un importante problema di sanità pubblica a causa del loro impatto in termini di morbilità, mortalità e costo economico. Alcuni studi dimostrano che, nei paesi occidentali, una percentuale compresa tra il **3,7 e il 5,3% di ricoveri ospedalieri è causata da ADRs^{i ii iii}**. La variabilità di questo dato può essere spiegata, almeno in parte, da differenze nei disegni di studio, nel tipo di evento studiato, nella definizione di ADR applicata, nei metodi di identificazione dei casi, nei metodi di valutazione della causalità, nella durata dei periodi di studio e nei reparti inclusi^{iv}.

Uno studio trasversale è stato condotto presso il Bellvitge University Hospital, un ospedale spagnolo per la cura terziaria, che dispone di 800 posti letto, copre una popolazione di circa 1,3 milioni di abitanti e fornisce tutte le cure specialistiche mediche e chirurgiche ad eccezione di ostetricia-ginecologia, pediatria e oncologia. La durata dello studio è stata di 120 giorni ed ha coinvolto tutti i pazienti ricoverati tramite pronto soccorso durante i primi 10 giorni di ogni mese per un periodo di 12 mesi consecutivi (da luglio 2009 a giugno 2010). Tutti i casi di ADRs identificati sono stati segnalati al sistema di farmacovigilanza spagnolo (SPhVS). Per ogni paziente sono stati raccolti dati anagrafici (età, sesso), informazioni cliniche (diagnosi di ammissione, reparto e durata della degenza), nonché informazioni sul numero di diversi farmaci utilizzati al momento dell'arrivo in ospedale. **L'endpoint primario dello studio era il ricovero urgente causato da una ADR utilizzando come definizione quella attualmente in vigore nel quadro normativo dell'Unione Europea che considera la ADR una qualsiasi risposta ad un farmaco che sia nociva e non voluta^v.**

Durante il periodo di studio, 4.403 pazienti sono stati ricoverati d'urgenza nell'ospedale,

1.352 dei quali con diagnosi incluse nella lista delle sindromi e malattie suggestive di ADRs. Di questi, 186 sono effettivamente stati correlati ad ADRs come causa di ricovero determinando una prevalenza stimata del 4,2%. I pazienti ricoverati per ADRs erano prevalentemente anziani e soggetti in politerapia (da 3 a 10 farmaci). I risultati di questo studio evidenziano che il rischio di ospedalizzazione indotta da ADRs aumenta del 60% nei pazienti di età superiore a 65 anni. Infatti, l'età avanzata aumenta il rischio di reazioni avverse a causa di cambiamenti di farmacocinetici e farmacodinamici^{vi, vii}. Altro importante fattore di rischio per ADRs è la politerapia: il rischio di ospedalizzazione aumenta di 5 volte nei pazienti trattati con più di 3 farmaci e 9 volte in quelli che ne utilizzano più di 10, rispetto ai pazienti trattati con meno di 3 farmaci^{viii ix}.

Dallo studio emerge che i ricoveri ospedalieri, correlati ad ADRs, causano 1,785 giorni di degenza, 150 dei quali in unità speciali. I casi identificati durante lo studio sono stati esaminati da un farmacologo clinico al fine di dare un giudizio sulla causalità della ADR e classificarla come improbabile, condizionale, possibile, probabile o certa. Le informazioni riguardanti ogni singolo caso di ADR sono state inserite in un database. I farmaci sono stati catalogati come sospetti, non sospetti o sospetti di interazione farmacologica; la classificazione ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) ed il MedDRA (dizionario medico per le attività di regolamentazione) sono stati utilizzati per codificare rispettivamente i principi attivi e le reazioni. L'esito della ADR è stato classificato in risoluzione completa, risoluzione con postumi, reazione invariata, decesso per ADR, decesso per altre cause o non disponibile.

I risultati dello studio hanno rilevato che le reazioni avverse più frequenti sono le patologie renali e delle vie urinarie (29,4%, n = 59), seguiti da disturbi del sistema gastrointestinale e nervoso (26,4%, n = 53 e il 10,4% n=21); nel 3,2% i casi sono stati fatali in seguito ad emorragie cerebrali dovute ad anticoagulanti orali. Nel 92% dei casi si tratta di reazioni di tipo A (171) e nel 8% di tipo B (15). I farmaci ritenuti responsabili di ADRs sono **diuretici** (18,1% n = 69), farmaci **antitrombotici** (16,5 % , n =63), **inibitori del sistema renina - angiotensina** (RAS) (14,7 % , n =56) e **farmaci anti-infiammatori non steroidei** (FANS, 11,3 % , n = 43).

ⁱ Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. JAMA 279:1200–1205.

ⁱⁱ Beijer HJM, de Blaeij CJ (2002) Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta- analysis of observational studies. Pharm World Sci 24:46–54.

ⁱⁱⁱ Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM (2008) Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. Ann Pharmacother 42:1017– 1025.

^{iv} Leendertse AJ, Visser D, Egberts ACG, van den Bemt PMLA (2010) The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations. Drug Saf 33:233– 244.

^v Commission Directive 2010/84/EU of the European Parliament and the Council of 15 December 2010 amending as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 31.12.2010: L348/74-L348/99. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf. Accessed 17 September 2013.

^{vi} Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW (2003) Adverse drug reactions in elderly patients. Br J Clin Pharmacol 57:121–126.

^{vii} Davies EC, Green CF, Mottram DR et al (2007) Adverse drug reactions in hospitals: a narrative review. Curr Drug Saf 2:79–87.

Archimandritis AJ (2008) Adverse drug reactions as a cause of hospital admission: a 6-month experience in a single center in Greece. Eur J Intern Med 19:505–51.

^{ix} Leendertse AJ, Egberts ACG, Stoker LJ, van den Bemt PMLA, for the HARM Study Group (2008) Frequency of and risk factors for presentable medication-related hospital admissions in the Netherlands. Arch Intern Med 168:1890–1896.

Perché la farmacovigilanza?

- I trials clinici pre-marketing non sono sufficienti per garantire che il farmaco, una volta introdotto in commercio, abbia un beneficio superiore al rischio.