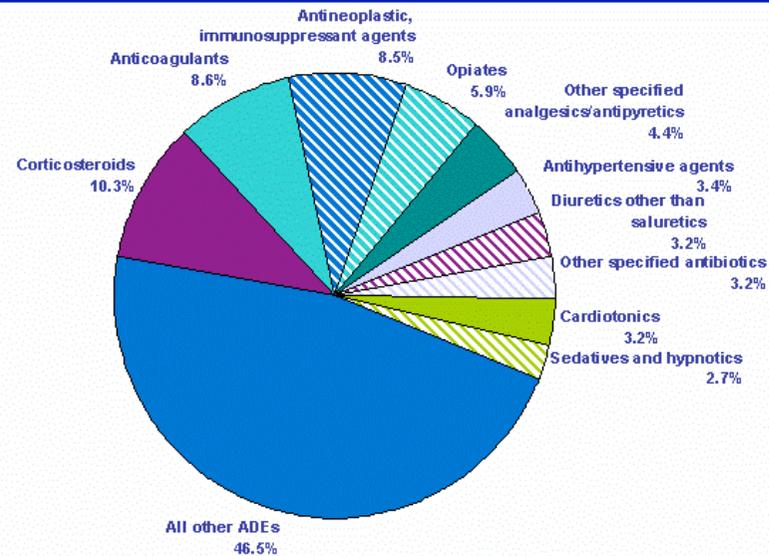




Figure 4. Most common specific causes of adverse drug events (ADEs)* in U.S. hospitals, 2004



* More than one event can be recorded during a hospital stay. This is based on a total of 1,364,100 events in 1,211,100 hospital stays with at least one ADE event recorded.

Source: AHRQ, Center for Delivery, Organization, and Markets, Healthcare Cost and Utilization Project, Nationwide Inpatient Sample, 2004.

<http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb29.jsp>

Maurizio Romano
Dipartimento di Scienze della Vita
Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316

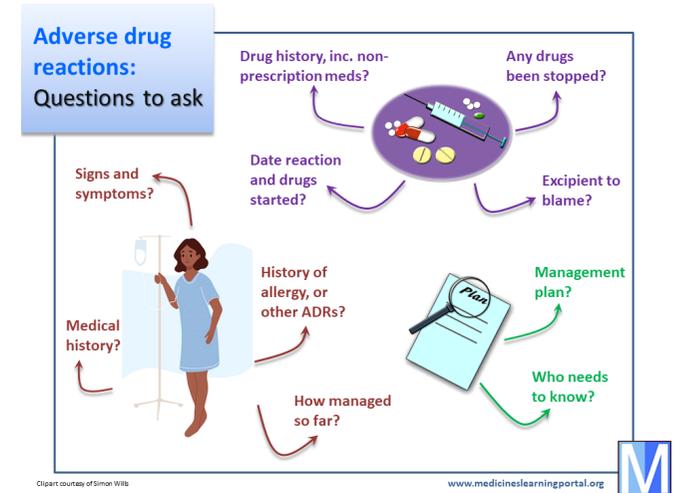
e-mail: mromano@units.it

Reazione avversa a farmaco

ADR, Averse Drug Reaction:

secondo la normativa attualmente vigente in Italia ed in Europa, identifica **qualsiasi effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale.**

DEFINIZIONE DELLE A.D.R. (Adverse Drug Reactions) Reazioni avverse a farmaci



FARMACO:

Qualsiasi sostanza utilizzata a scopo diagnostico, terapeutico o preventivo.

REAZIONE AVVERSA DA FARMACI DEFINIZIONE DELL'EMA

(Direttiva 2010/84/EU del Parlamento e del Consiglio Europeo)

Una risposta ad un medicinale che provoca danno e che sia non intenzionale.

La maggior parte delle ADR non sono gravi,
ma non è possibile prevedere (di solito) il grado di severità
per un dato farmaco e in un determinato paziente

Epidemiologia delle Reazioni avverse a farmaci

DIFFICOLTA' DI RILEVAMENTO EPIDEMIOLOGICO

- Difficile distinzione tra: sintomi da MALATTIA e sintomi da FARMACO
- Difficile rapporto CAUSA/EFFETTO in modello non controllato con variabili poco note
- Le DAR possono MIMARE qualsiasi patologia, anche quella per cui viene impiegato il farmaco
- Prescrizione spesso POLI-FARMACOLOGICA ed uso frequente di AUTO-PRESCRIZIONE

Frequenza delle reazioni avverse

- ~ 10% dei pazienti trattati con farmaci ha una reazione avversa
Ann Pharmacother. 2007 41(9):1411-26
- ~ 3-6% dei ricoveri in ospedale è dovuto ad una reazione avversa
Arch Intern Med. 2008 22;168(17):1890-6
- ~6-10% dei pazienti ricoverati in ospedale ha una reazione avversa
PLoS ONE. 2009;4(2):e4439

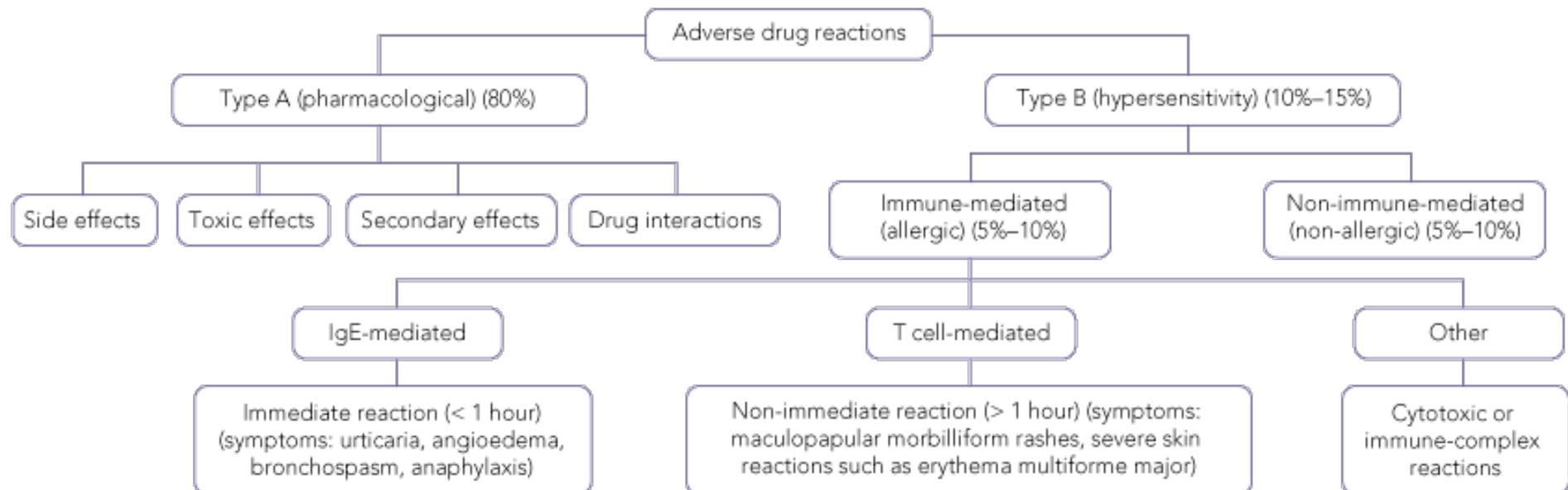
Classificazione delle reazioni avverse da farmaci

	Caratteristiche	Esempi	Trattamento
Tipo A (Augmented)	<ul style="list-style-type: none">• Correlate alla dose• Collegate al mec. d'azione• Comuni• Prevedibili• Bassa mortalità• Scoperte prima della commercializzazione	<ul style="list-style-type: none">• Sindrome seroton. da SSRI• Effetti anticolinergici da triciclici• Dispepsia da FANS• Cefalea da nitroderivati	Ridurre la dose o sospendere il farmaco
Tipo B (Bizarre)	<ul style="list-style-type: none">• Non correlate alla dose• Non collegate al mec. d'azione• Non comuni• Imprevedibili• Alta mortalità• Scoperte dopo la commercializzazione	<ul style="list-style-type: none">• Shock anafilattico da penicillina• Ipertermia maligna da anestetici• Stevens-Johnson da lamotrigina• Emolisi da primachina	Sospendere il farmaco ed evitarlo in futuro

Tipi di Reazioni avverse a farmaci

Reazioni avverse da farmaci possono essere distinte in:

- **Reazioni prevedibili** che sono **dose-dipendenti**
 - ❖ Rappresentano ~ **80%** delle ADRs
 - ❖ Gravità modesta (nella maggior parte dei casi)
- **Reazioni imprevedibili**, in genere dose-indipendenti
 - ❖ Rappresentano ~ **20%** delle ADRs
 - ❖ Gravità alta - Mortali



Reazioni prevedibili ai farmaci

Reazioni prevedibili si distinguono a loro volta in:

- ❖ **Sovradosaggio**: un alto dosaggio può avere effetti tossici (es. gli antibiotici del gruppo degli aminoglicosidi se somministrati a lungo e in grande quantità possono danneggiare l'udito e i reni)
- ❖ **Effetti collaterali**: sono effetti non desiderati ma inevitabili, legati all'azione del farmaco (es. sonnolenza da antistaminici)
- ❖ **Effetti secondari**, provocati dall'azione principale del farmaco (es. alterazioni della flora intestinale in corso di terapia antibiotica)
- ❖ **Interazioni farmacologiche**: due o più farmaci somministrati insieme possono potenziare o ridurre la loro azione farmacologica (es. antiacidi e antidolorifici competono per assorbimento)

Reazioni imprevedibili

Idiosincrasia	Allergia
Presente alla nascita.	Si può manifestare in qualunque periodo della vita (> 25-40 anni).
Non richiede sensibilizzazione.	Richiede una sensibilizzazione (anche crociata).
È espressione della caratteristica genetica individuale.	La quantità di antigeni è importante ai fini della sensibilizzazione.
Le manifestazioni sono dose-dipendenti.	Le manifestazioni sono dose-indipendenti.
Le manifestazioni sono diverse da farmaco a farmaco; spesso mimano gli effetti di sovradosaggio.	Le manifestazioni sono uniformi.
I farmaci che la provocano non hanno caratteristiche di antigeni.	I farmaci che la causano hanno proprietà antigeniche.
Terapia con antagonisti.	Terapia standard (adrenalina, cortisonici, antistaminici).

Reazioni imprevedibili

Reazioni imprevedibili, si distinguono a loro volta in:

- **Idiosincrasia**, rara, causata da deficit enzimatici e metabolici geneticamente determinati

Legate a variazioni a base genetica che possono alterare la farmacocinetica (iper-reattività) o la risposta tissutale (idiosincrasia) ai farmaci.

IPER-REATTIVITÀ

- Polimorfismi genetici a livello del sistema citocromo P-450 o di altri enzimi farmacometabolizzanti (es. apnea da succinilcolina, neuropatie da isoniazide)

IDIOSINCRASIA

- Carezza di G6PD (anemia emolitica da agenti ossidanti)
- Carezza di metaemoglobina reductasi (metaemoglobinemia da cloroquina)
- Carezza di glutatione (epatotossicità da paracetamolo)

Reazioni imprevedibili

- **IPERSENSIBILITÀ**

- **PSEUDOALLERGIE**

ANAMNESI delle ALLERGIE da FARMACI

- ❖ Orticaria, angioedema (gonfiori, soprattutto a labbra, palpebre, lingua, glottide), asma, shock (caduta della pressione con eventuale perdita di conoscenza), eruzioni tipo morbillo, bolle cutanee, ulcerazioni delle mucose.
- ❖ Se il farmaco è assunto per la prima volta => reazione dopo 6-10 giorni di terapia
- ❖ Se il farmaco è già stato assunto in passato => reazione può presentarsi anche dopo pochi minuti dalla nuova somministrazione
- ❖ Farmaci tollerati per anni raramente causano reazioni allergiche
- ❖ Reazione è in parte dose-indipendente, può verificarsi anche con dosi molto basse e anche con farmaci a struttura chimica simile (fenomeno della reattività crociata o cross-reattività) o con uguale meccanismo d'azione (aspirina ed altri FANS)
- ❖ Reazione generalmente si risolve entro alcuni giorni dalla sospensione del farmaco => Ricompare dopo ogni somministrazione

Meccanismi patogenetici delle Reazioni avverse ai farmaci

- ✓ Possibile presenza contemporanea di tipi di Ipersensibilità diversi.
- ✓ Farmaco può essere una proteina potenzialmente immunogenica (farmaci biologici)
- ✓ Può diventare un antigene completo in seguito al legame con proteine endogene (Apteni)
- ✓ Può causare la reazioni **PSEUDOALLERGICHE**:
 - ❖ **FANS**: sono in grado di provocare uno shunt del metabolismo dell'acido arachidonico, inibendo l'attività enzimatica delle ciclossigenasi (COX) e provocando di conseguenza l'aumento della attività delle 5-lipossigenasi. (**pirazolonici, aspirina, diclofenac e ibuprofene**).

PIRAZOLONICI	54.80%
ASPIRINA	29.80%
DICLOFENAC	4.60%
IBUPROFENE	1.40%
ALTRI	9.20%

<http://www.accademia-lancisiana.it/Nucera%2008.htm>

❖ Altri farmaci:

- Degranulazione IgE-INDIPENDENTE dei mastociti (instabilità della membrana mastocitaria?)
- Attivazione della via alternativa del complemento
- Sbilanciamento del sistema ciclo-ossigenasico lipossigenasico

Meccanismi patogenetici delle IPS ai farmaci

Possono essere ricondotti ad uno dei quattro meccanismi patogenetici:

- **Reazioni di I tipo (IgE mediate):** shock anafilattico, sindrome orticaria - angioedema, rinite, asma bronchiale, ecc.
- **Reazioni di II tipo (citolitiche/citotossiche mediate da anticorpi di tipo IgG o IgM che si fissano a strutture cellulari con attivazione complementare o da ADCC):** anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia, ecc.
- **Reazioni di tipo III (da immunocomplessi circolanti):** malattia da siero, alveoliti, glomerulonefriti, vasculiti, ecc.
- **Reazioni di tipo IV (cellulo mediate):** dermatite allergica da contatto, sindrome di Lyell, rash maculo papulosi, ecc.

Il tipo (citotossiche autoimmuni) - Emolisi da farmaci

- il farmaco si lega a componenti cellulari
- IgG e IgM
- attivazione complemento o cellule killer con lisi cellulare
- anemia emolitica lupus eritematoso porpora trombocitopenica

III tipo (immunocomplessi) Alveolitiche allergiche

- complessi farmaco-anticorpo in circolo
- infiammazioni locali vasculiti, malattia da siero, glomerulonefrite, miocardite, ecc.
- sulfonamidici, fenitoina, penicillina

IV tipo (o ritardate cellulo-mediate) Dermatiti da contatto

- linfociti T e macrofagi attivati con formazione di infiltrati senza anticorpi
- Dermatite da contatto

Tempo di comparsa delle reazioni allergiche

0-60 min Reazioni acute	1-24 ore Reazioni subacute	1g-varie settimane Reazioni ritardate
Shock anafilattico		
Orticaria/angioedema/asma bronchiale/febbre		
	Esantema, porpora vascolare, pneumopatie agranulocitosi, trombocitopenia, malattia da siero, angioite allergica	
	Malattie di organo, dermatiti	

SEDI di reazioni avverse da farmaci a base immune

Cute

- Orticaria
- Rash maculopapulare
- Eritema nodoso
- Eczema
- Eruzione lichenoide
- 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
- LES

Anafilassi

- Aspirina
- Cefalosporine
- Diclofenac
- Penicilline
- Streptochinasi
- Cotrimossazolo
- Suxametonio

Reazioni epatiche

- Carbamazepina
- FANS
- Fenitoina
- ACE-inibitori
- Amiodarone

Discrasie ematiche

- Captopril
- Clorpromazina
- Penicilline
- Sulfasalazina
- Cotrimossazolo
- Ac. Valproico
- Ticlopidina

Reazioni cutanee

- Carbamazepina
- Penicilline
- Lamotrigina
- Fenitoina
- Fenobarbitale
- Fluorochinoloni

Farmaci che provocano reazioni allergiche

Tabella 2. REAZIONI ALLERGICHE INDOTTE DALLA PENICILLINA

Reazione	Manifestazioni cliniche
I Tipo	orticaria/angioedema, anafilassi, broncospasmo
II Tipo	anemia emolitica
III Tipo	serum sickness-like disease (malattia da siero)
IV Tipo	rash cutanei ad insorgenza ritardata, eczemi da contatto

Terapie

- **Adrenergici (Adrenalina)**
- **Cortisonici**
 - ✓ immunosoppressori
 - ✓ antinfiammatori
- **Teofillina** (rilassante sulla muscolatura liscia, in particolare su quella dei bronchi)
- **Antistaminici H1**
- **Cromoni (Cromoglicato)**
- **Antagonisti e inibitori sintesi leucotrieni**

Terapie: Desensibilizzazione

- **Meccanismi**

- ✓ ↑IgG, ↓IgE, ↓istamina
- ✓ ↓linfociti Th2, ↑Th1

- **Tossicità**

- ✓ Locale
- ✓ Sistemica (Shock anafilattico)

- ✓ **Farmaco antigenico s.c.**
- ✓ **Dosi crescenti**
- ✓ **Effetto temporaneo**

Table 3 AGENTS FOR WHICH DESENSITIZATION PROTOCOLS AVAILABLE

<p>Antimicrobial agents</p> <p>Ampicillin Aztreonam Cefotaxime Ceftazidime Ceftriaxone Ciprofloxacin Clarithromycin Clindamycin Co-trimoxazole Daptomycin Enviomycin Ethambutol Imipenem/cilastatin Isoniazid Linezolid Meropenem Metronidazole Penicillin Quinidine Rifampicin Streptomycin Sulphadiazine Sulphadiazine Tobramycin Vancomycin</p> <p>Antifungal agents</p> <p>Fluconazole Itraconazole</p> <p>Antiviral agents</p> <p>Acyclovir Amprenavir Darunavir Efavirenz Enfuvartide Nelfinavir Nevirapine Tipranavir Zidovudine</p>	<p>Biologic agents</p> <p>Adalimumab Cetuximab Glatiramer acetate Infliximab</p> <p>Chemotherapeutic agents</p> <p>L-asparaginase Carboplatin Cisplatin Cytarabine Docetaxel Imatinib mesylate Lenalidomide Mechlorethamine 6-Mercaptopurine Oxaliplatin Paclitaxel Sunitinib Thalidomide</p> <p>Immunosuppressive agents</p> <p>Azathioprine Cyclosporine Dapsone Hydroxychloroquine Mesalazine Methotrexate Mycophenolate mofetil d-Penicillamine Sulfasalazine</p> <p>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</p> <p>Aspirin Flurbiprofen</p>	<p>Antiepileptic drugs</p> <p>Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin</p> <p>Hormonal therapies</p> <p>Anastrozole Corticotropin Follicle-stimulating hormone Growth hormone Insulin</p> <p>Miscellaneous</p> <p>Antithymocyte globulin Allopurinol 5-Aminosalicylic acid Buprenorphine Calcitonin Calcitriol Clopidogrel Colchicine Desferrioxamine Enoxaparin Erythropoietin Ferrous compounds Fluorescein Fluoxetine Furosemide Heparin Imiglucerase Interferon Isonicotinic acid hydrazine Methylphenidate Neuromuscular receptor blockers Opioids Radiocontrast media Ubiquinone Warfarin</p>
--	---	---