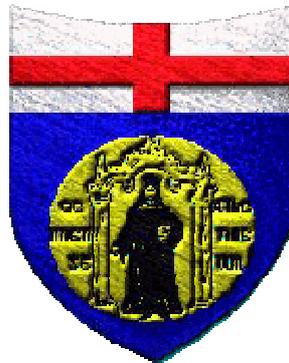


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA



FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

**TESI DI LAUREA SPECIALISTICA IN
MEDICINA E CHIRURGIA**

**“STUDIO DELLE ADR GRAVI E NON GRAVI
OSSERVATE NEGLI ULTIMI SETTE ANNI
FRA I PAZIENTI DI UN MEDICO DI
MEDICINA GENERALE”**

Relatori: Prof.ssa Antonietta MARTELLI
Dott. Andrea STIMAMIGLIO

Candidata: Cristina FOIS

Anno Accademico 2006-2007

INDICE

INTRODUZIONE	3
COSA SONO LE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI	3
COS'È LA FARMACOVIGILANZA	5
METODOLOGIA IN FARMACOVIGILANZA	8
PROBLEMI DELLA FARMACOVIGILANZA IN ITALIA	10
REGOLAMENTAZIONE DELLA FARMACOVIGILANZA IN ITALIA	12
PARTE SPERIMENTALE.....	14
SINTESI DELL' ATTIVITÀ IN UNO STUDIO MEDICO DI MEDICINA GENERALE	14
METODO E ARCHIVIAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI RIFERITE DAI PAZIENTI	15
METODO E RILEVAZIONE DELLE PRESCRIZIONI ANNUALI	18
RISULTATI: ELABORAZIONE DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE OSSERVATE NEL PERIODO 2000-2007.....	19
CONCLUSIONI.....	29
BIBLIOGRAFIA.....	36
RINGRAZIAMENTI.....	37

INTRODUZIONE

COSA SONO LE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI

Secondo l'OMS una reazione avversa da farmaci (**ADR**, *Adverse Drug Reaction*) è una risposta dannosa e non desiderata che si verifica a dosi di farmaco utilizzate nell'uomo per profilassi, diagnosi o terapia.

Una classificazione in campo internazionale adottata per i suoi vantaggi clinici ed epidemiologici, suddivide le ADR in reazioni di tipo A, di tipo B e di tipo C.

Le prime alle quali è stata data la definizione A dal termine “Augmented” (aumentato) sono quelle che rappresentano i vecchi “effetti collaterali”, cioè riconducibili al meccanismo d'azione del principio attivo, sono dipendenti dal dosaggio e riproducibili sull'animale da esperimento.

Le seconde alle quali è stata data la definizione B dal termine “bizarre” (bizzarro) sono quelle inusuali, cioè bizzarre inattese e comprendono principalmente i fenomeni allergici e idiosincrasici; queste a differenza delle prime sono rare e quasi sempre imprevedibili, non sono dose-dipendente e quindi si possono

verificare anche a dosaggi subterapeutici e non sono riproducibili nell'animale.

Il tipo C deriva la definizione da “Chronic” (cronico), sono quelle più difficili da rilevare in quanto si manifestano in genere in trattamenti protratti, ma spesso a distanza di tempo dall'esposizione (es. tromboembolia da anticoncezionali).

COS'È LA FARMACOVIGILANZA

L'introduzione di nuovi farmaci è sottoposta ad una regolamentazione ben precisa la quale prevede studi eseguiti in ambito pre-preclinico e clinico.

Gli studi pre-clinici di farmacocinetica, farmacodinamica e tossicologia forniscono diverse indicazioni sugli effetti di nuove sostanze, ma il loro valore predittivo nell'uomo può essere limitato dalla variabilità di risposta tra l' animale e l'uomo. Gli studi clinici pre-marketing sono generalmente predittivi dell'efficacia di un nuovo farmaco per le indicazioni per le quali è studiato e commercializzato; i pazienti sono studiati in ambiente ospedaliero, secondo protocolli ben precisi e restrittivi ed in gruppi di popolazione selezionati.

Dopo la commercializzazione, il farmaco è prescritto da medici con diversa esperienza e soprattutto il farmaco viene prescritto ad una popolazione di pazienti molto eterogenea (che include anziani, donne in gravidanza, soggetti con patologie concomitanti, ecc.).

Spesso poi il farmaco è utilizzato contemporaneamente ad altri con la possibilità d'interazioni sfavorevoli.

Così ADR non evidenziate o con bassa incidenza durante gli studi pre-marketing possono manifestarsi o diventare rilevanti per alcuni sottogruppi di pazienti solo dopo che il farmaco è stato messo in commercio.

Infine negli studi pre-marketing i pazienti sono generalmente trattati per periodi relativamente brevi e pertanto le ADR che hanno lunga latenza non sono evidenziate.

Da quanto sopra esposto e quindi dalla consapevolezza che è necessario proseguire lo studio di un farmaco anche dopo la sua immissione in commercio è nata la *farmacovigilanza*, anche definita come fase IV dello sviluppo di un farmaco, *disciplina che si occupa della conoscenza, valutazione e prevenzione degli effetti avversi da farmaci*.

Sono quindi obiettivi della farmacovigilanza:

1. identificazione delle ADR precedentemente non riconosciute e stima della loro incidenza, per predisporre eventuali segnalazioni di allarme da diffondere prima di procedere eventualmente ad un ritiro dal mercato del farmaco in causa;
2. quantificazione delle ADR gravi, ma note e di quelle meno gravi ma sufficientemente fastidiose da limitare l'utilizzo di un farmaco efficace;

3. identificazione dei fattori di rischio (inclusi dosaggi, età, fattori genetici, patologie concomitanti, ecc.) che possono predisporre alla comparsa di ADR;
4. valutazione dei profili comparativi di ADR per farmaci appartenenti alla stessa classe terapeutica;
5. individuazione di prescrizioni e somministrazioni inappropriate;
6. identificazione delle interazioni tra farmaci;
7. eventuali nuove indicazioni d'uso;

METODOLOGIA IN FARMACOVIGILANZA

I molteplici obiettivi e la complessità della farmacovigilanza richiedono spesso metodologie di indagine diverse e complementari fra loro.

Classificazione delle principali metodiche utilizzate:

1. Approccio descrittivo

- segnalazione spontanea
- case report

2. Approccio analitico

- studi osservazionali: coorte e caso controllo
- studi sperimentali: trial clinici controllati

Di questi possibili metodi di studio, la segnalazione spontanea delle reazioni avverse sospette è lo strumento fondamentale per l'attività della Farmacovigilanza. Si tratta infatti del sistema più semplice ed economico per l'identificazione precoce di segnali di allerta relativi alla tossicità dei farmaci.

Il sospetto che un farmaco provochi una determinata reazione avversa, non identificata durante gli studi pre-marketing, nasce nel momento in cui l'evento viene segnalato ripetutamente. L'ipotesi potrà essere verificata attraverso studi, analisi della letteratura e scambi di informazioni tra i vari Centri Nazionali di raccolta delle segnalazioni.

Questo consentirà un aumento di conoscenze sul profilo di sicurezza del farmaco e potrà portare così ad importanti provvedimenti da parte delle Autorità Sanitarie, come il ritiro o la sospensione dal commercio, limitazioni d'uso o l' introduzione di nuove controindicazioni.

Per il riconoscimento tempestivo di ADR non note e gravi, il Sistema Nazionale di Farmacovigilanza deve riuscire a garantire un numero adeguato di segnalazioni e la completezza delle stesse, raggiunta tramite un elevato grado di documentazione.

PROBLEMI DELLA FARMACOVIGILANZA IN ITALIA

Il tasso ottimale di segnalazione secondo l'OMS è di 300 segnalazioni /1.000.000 di abitanti, ma nel nostro paese la segnalazione è molto inferiore rispetto ad altri paesi europei.

In Italia si arriva a stento alle 4.000 segnalazioni l'anno, considerando che la popolazione attuale nel nostro paese si aggira intorno ai 58.000.000 di abitanti di cui si calcola che circa il 60% venga trattato con farmaci, diviene evidente il noto problema della sottosegnalazione, infatti il numero corretto di segnalazioni dovrebbe aggirarsi sulle 10.000 circa.

I rischi di tale situazione sono facilmente intuibili, non è semplice dare una stima esatta dell'entità della sottosegnalazione, ma il fenomeno è sicuramente rilevante. Un'indagine condotta dai medici italiani nell'ambito dell' *European Pharmacovigilance Research Group*, ed eseguita contemporaneamente in altri paesi europei, rileva che i principali motivi del mancato invio delle segnalazioni sono di tipo conoscitivo/organizzativo (non conoscenza delle modalità della segnalazione, mancanza delle schede, dell'indirizzo cui inviarle, ecc.) e in minor misura, la scarsa disponibilità di tempo da parte del medico.

Sulla base dell'esperienza di diversi Paesi, appare evidente che uno dei maggiori stimoli alla segnalazione proviene dall'*informazione di ritorno* ai medici, i quali effettuano la segnalazione in assenza di certezze sulla correlazione possibile tra farmaco ed evento segnalato. Diviene quindi una necessità molto sentita quella di sapere se l'attribuzione della reazione al farmaco da loro ipotizzata possa essere ragionevole e quindi avere un riscontro scientifico, oppure no. In praticamente tutti i Paesi della Comunità Europea è il Ministero della Sanità che si incarica dell' informazione di ritorno che in Italia non è invece prevista.

REGOLAMENTAZIONE DELLA FARMACOVIGILANZA IN ITALIA

In Italia, dal dicembre 1987, la segnalazione spontanea di ADR è obbligatoria a termini di legge ed è demandato alle ASL e alle Direzioni Sanitarie Ospedaliere il compito di raccogliere le schede ed inviarle al Ministero della Salute (*legge istitutiva n. 531/87, Decreto Legislativo 18/02/1997 n. 44*).

I medici, i farmacisti, gli infermieri e le aziende farmaceutiche sono tenuti a segnalare ogni presunta ADR della quale vengano a conoscenza nell'esercizio dell'attività professionale.

Con la modifica della legge (*DL n. 95/03 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale il 3/05/2003*), che ha anche modificato la scheda di segnalazione, sono state abolite le sanzioni per mancata segnalazione, ed è rimasta obbligatoria la segnalazione di **tutte le ADR** (anche non gravi e già conosciute) osservate in corso di utilizzo di vaccini e farmaci posti sotto monitoraggio intensivo ed inclusi in elenchi pubblicati periodicamente dal Ministero della Salute. Nell'elenco sopra citato, rientrano soprattutto i farmaci immessi in commercio nell'ultimo biennio, mentre l'obbligo di segnalazione per i farmaci in commercio da tempo riguarda solo reazioni gravi e/o inattese.

Si definisce reazione *grave* (o “seria” o “severa”) una reazione che:

- provoca la morte di un individuo
- mette in pericolo la vita
- richiede o prolunga l'ospedalizzazione
- provoca disabilità persistente o significativa
- comporta un' anomalia congenita o difetti alla nascita.

Si definisce reazione *inattesa* una reazione la cui natura e gravità non è riportata o non corrisponde a quanto riportato sul foglietto illustrativo o nell'autorizzazione della commercializzazione del farmaco.

La legge italiana impone inoltre alle industrie farmaceutiche la presentazione di un rapporto semestrale relativo alle vendite e alle ADR, causate da farmaci di propria produzione.

PARTE SPERIMENTALE

SINTESI DELL'ATTIVITÀ IN UNO STUDIO MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Il medico di Medicina Generale che mi fa da relatore per questa tesi e che è il fornitore dei dati ha ad oggi in carico 1091 assistiti, di questi il 48% appartenenti al sesso maschile e il 52% al femminile.

Il 72% del totale degli assistiti è di età inferiore ai sessantacinque anni, mentre il restante 28% risulta di età superiore; l'età media si aggira intorno ai cinquantanni.

Durante l'anno il medico viene a contatto con circa il 90% dei suoi pazienti, ognuno dei quali si presenta in media undici volte l'anno in ambulatorio. Ogni paziente ha in media in cartella la segnalazione di 17 problemi di salute (cronici, in atto o risolti) Annualmente vengono prescritti circa 22100 farmaci, richiedendo per paziente una spesa che orientativamente si aggira intorno ai 288 euro previa esclusione dei farmaci di fascia C.

METODO E ARCHIVIAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI RIFERITE DAI PAZIENTI

I modi con cui il medico è venuto a conoscenza delle reazioni avverse ai farmaci manifestate dai suoi pazienti sono molteplici.

Il paziente può aver riferito telefonicamente al medico la comparsa di una sintomatologia conseguente all'assunzione di un farmaco, oppure può essersi recato in studio permettendone al medico l'osservazione diretta.

Un ulteriore metodo consiste nella compilazione dell'anamnesi, durante la quale vengono indicate le eventuali intolleranze a farmaci.

Indipendentemente dal metodo di segnalazione, ogni qual volta si manifesta una reazione avversa ad un farmaco il medico segnala all'interno della cartella clinica il farmaco che l'ha causata e la sintomatologia riferita dal paziente o da lui stesso osservata.

Come ormai numerosi medici di Medicina Generale, anche il medico con cui ho collaborato utilizza per la gestione dei dati clinici dei suoi pazienti una cartella clinica informatizzata nella quale raccoglie dati durante gli incontri per prevenzione o in occasione di episodi di malattia.

Il programma informatico utilizzato è Millewin, le sue principali funzionalità sono:

- cartella clinica orientata per problemi
- stampa e registrazione automatica di ricette e accertamenti
- gestione della terapia continuativa, segnalazione di reazioni avverse (al principio attivo o alla classe), segnalazione automatica di interazioni tra la terapia continuativa ed i farmaci prescritti ed *eventuale blocco della prescrizione di farmaci per cui risulta segnalata una precedente reazione avversa.*
- gestione completamente automatica delle esenzioni
- protocolli per la gestione di patologie croniche e prevenzione
- aggiornamento del Prontuario Farmaceutico Regionale

La sintesi delle segnalazioni di reazioni avverse riscontrate presso lo studio cui faccio riferimento, così come le principali classi ATC coinvolte con maggiore frequenza nelle segnalazioni sono riportate in tabella 1.

Tabella 1_ Caratteristiche dei pazienti coinvolti nelle segnalazioni e classi di farmaci maggiormente implicate.

Totale assistiti: 1091 di cui 48% M e 52% F

Totale ADR: 1324 osservate nel periodo 2000-2007

Totale pazienti che hanno presentato almeno una ADR: 516

F: 322 (62%)

M: 194 (38%)

Farmaci maggiormente coinvolti nelle segnalazioni in base alla classificazione ATC:

N (farmaci attivi sul sistema nervoso): 271 (su totale di 1324: 20%)

J (antinfettivi): 240 (su totale di 1324: 18%)

C (farmaci attivi sul sistema cardiovascolare): 237 (su totale di 1324: 18%)

M (farmaci attivi sul sistema muscolo-scheletrico): 222 (su totale di 1324: 17%)

METODO E RILEVAZIONE DELLE PRESCRIZIONI ANNUALI

La rilevazione delle prescrizioni, avvenute tra il 2000 e il 2007 è stata possibile attraverso l'utilizzo di un particolare linguaggio definito SQL acronimo di *Structured Query Language* il quale permette di estrapolare da database relazionali le informazioni a noi necessarie.

In questo caso sono state estrapolate tutte le prescrizioni avvenute negli ultimi sette anni in funzione delle diverse classi di farmaci.

RISULTATI: ELABORAZIONE DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE OSSERVATE NEL PERIODO 2000-2007

Le segnalazioni riferite sintetizzate in **tabella 1** sono state elaborate differenziando i tipi di farmaci delle classi ATC indicate in base alle loro finalità d'uso.

In questo modo nella **tabella 2** sono considerate le reazioni indotte dalla classe N, ovvero dei farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, come si rileva facilmente la maggior parte delle segnalazioni riguarda gli analgesici (132/271) ed infatti il rapporto % fra segnalazioni per analgesici e totale delle segnalazioni per la classe N indica che gli analgesici sono responsabili del 48,3% delle reazioni avverse che subiscono i pazienti.

Per altro sorprendentemente sembrerebbero maggiormente coinvolti gli analgesici non oppioidi (i FANS) rispetto agli oppioidi, però come indicato nell'ultima colonna della tabella, questo non tiene conto delle molto più frequenti prescrizioni di FANS rispetto agli oppioidi da parte dei medici di Medicina Generale; per cui normalizzando poi il dato per il numero di prescrizioni si verifica

**Tabella 2_ Caratteristiche delle ADR indotte dai farmaci
della classe N**

Classe secondo la denominazione ATC	Numero di segnalazioni sul totale	Rapporto (%) fra segnalazioni e totale ADR	Numero prescrizioni	Rapporto (%) fra segnalazioni e prescrizioni
Analgesici	131/271	48,3	2123	6,2
<i>Oppioidi</i>	34	12,5	327	10,4
<i>altri analgesici e antipiretici</i>	95	35	1368	6,9
Antiepilettici	27/271	10	2651	1,0
Antiparkinsoniani	2/271	0,7	347	0,6
Psicolettici	47/271	17	3929	1,2
Psicoanalettici	55/271	20	5076	1,1
<i>triciclici</i>	6	2,2	427	1,4
<i>SSRI</i>	30	11	2583	1,2
<i>altri antidepressivi</i>	13	4,8	1830	0,7
<i>antidepressivi associati a neurolettici</i>	3	1	103	2,9
<i>antidemenza</i>	2	0,7	92	2,2
Altri	6/271	2,2	886	0,7
Totale prescrizioni			15012	

il ribaltamento dei dati con un'incidenza di eventi pari al 10,4% per gli oppioidi contro il 6,9% per i FANS.

Tralasciando i dati finali della tabella per il numero piuttosto ridotto di prescrizioni di alcune classi di farmaci come gli antidemenza sul totale delle prescrizioni (92\15012), risultano in proporzione piuttosto elevate le segnalazioni di reazioni avverse da triciclici, che si confermano farmaci con basso indice terapeutico, con un'incidenza di segnalazioni pari al 1,4% sul totale di prescrizioni.

Gli SSRI a fronte di un numero di prescrizioni molto più elevato, rispetto ai triciclici, hanno presentato un'incidenza di segnalazioni comunque minore e pari al 1,2%.

Gli altri antidepressivi che comprendono farmaci come trazodone (TRITTICO®), mianserina (LANTANON®) e reboxetina (DAVEDAX®), hanno presentato un'incidenza di segnalazioni pari a 0,7% nel rapporto fra segnalazioni e prescrizioni a fronte di un numero di prescrizioni che è pari al 71% di quello degli SSRI.

Non stupiscono inoltre i dati di relativamente bassa tollerabilità degli psicolettici e degli antiepilettici che si aggirano intorno all'1% nel rapporto fra segnalazioni e prescrizioni.

In tabella 3 sono invece riportate le reazioni indotte dai farmaci della classe J, cioè degli antinfettivi.

Tabella 3_ Caratteristiche delle ADR indotte dai farmaci di classe J

Classe secondo la denominazione ATC	Numero di segnalazioni sul totale	Rapporto(%) fra segnalazioni e totale ADR	Numero prescrizioni	Rapporto (%) fra segnalazioni e prescrizioni
Antibatterici per uso sistemico	223/240	93	9014	2,5
<i>β-Lattamici</i>	105	43	5502	1,9
<i>chinoloni</i>	41	17	1985	2,1
<i>macrolidi</i>	30	12	1059	2,8
<i>sulfamidici e trimetoprim</i>	17	7	60	28,3
Antimicotici	2/240	1	347	0,6
Antivirali	3/240	1,2	203	1,5
Sieri	1/240	0,5	92	1,1
Vaccini	11/240	4,6	96	11,4
Totale prescrizioni			18358	

Rapportando le segnalazioni per la classe al numero totale di segnalazioni i farmaci a minore tollerabilità sembrerebbero essere i β -lattamici, ma naturalmente questo dato deve essere rapportato alla più alta frequenza di prescrizioni dei farmaci di questa classe rispetto agli altri.

Così il loro rapporto percentuale di reazioni indesiderate quando normalizzato per il numero di prescrizioni risulta minore a quello dei macrolidi e ai chinoloni.

Tuttavia il dato più rilevante della tabella sembrerebbe essere l'altissimo numero di segnalazioni relative ai vaccini.

Infatti normalizzando le segnalazioni per questa classe al numero di prescrizioni, che rispetto al totale sembra elevato essendo pari circa al 1% delle prescrizioni totali della classe J, l'incidenza di reazioni indesiderate risulta pari al 11,4%.

Come illustreremo più avanti inoltre alcune di queste reazioni sono risultate essere gravi.

La tabella 4 più complessa in quanto i farmaci della classe C, ossia quelli attivi sul sistema cardiovascolare sono molto più numerosi, mette in luce anch'essa dei dati di notevole interesse.

Possiamo infatti definire sorprendente il dato che risulta dal rapporto fra segnalazioni e prescrizioni riferito ai vasoprotettori, farmaci normalmente considerati di scarso impatto e che invece

Tabella 4_ Caratteristiche delle ADR indotte dai farmaci della classe C

Classe secondo la denominazione ATC	Numero di segnalazioni sul totale	Rapporto (%) fra segnalazioni e totale ADR	Numero prescrizioni	Rapporto (%) fra segnalazioni e prescrizioni
Terapia cardiaca	13/237	5,4	2700	0,5
<i>digossina</i>	0	0	576	0,0
<i>stimolanti adrenergici e dopaminergici</i>	4	1,7	76	5,3
<i>vasodilatatori usati nelle malattie cardiache</i>	8	3,4	1271	0,6
<i>altri</i>	1	0,4	18	5,6
Antipertensivi	5/237	2	1255	0,4
Diuretici	16/237	6,7	3244	0,5
Vasodilatatori periferici	8/237	3,4	118	6,8
Vasoprotettori	20/237	8,4	688	3
β-bloccanti	14/237	6	3511	0,4
Calcio antagonisti	46/237	19,4	9509	0,5
<i>derivati diidropiridinici</i>	40	16,8	8470	0,5
<i>fenilalchilaminici e derivati benzotiazepinici</i>	6	2,5	1039	0,6

Tabella 4 _ continuazione

Classe secondo la denominazione ATC	Numero di segnalazioni sul totale	Rapporto (%) fra segnalazioni e totale ADR	Numero prescrizioni	Rapporto (%) fra segnalazioni e prescrizioni
Sostanze agenti sul sistema renina-angiotensina	72/237	30,4	20444	0,4
<i>ACE-inibitori non associati</i>	36	15,2	10529	0,3
ACE-inibitori associati a diuretici	24	10	7721	0,3
<i>Antagonisti dell'angiotensina II non associati</i>	10	4,2	1560	0,6
Antagonisti dell'angiotensina II associati a diuretici	2	0,8	634	0,3
Sostanze modificatrici dei lipidi	43/237	18,2	4716	0,9
<i>Inibitori della HMG CoA reduttasi</i>	35	14,8	4428	0,8
<i>Fibrati</i>	5	2	38	13,2
Sequestranti degli acidi biliari	1	0,4	2	50,0
<i>altri</i>	2	0,8	231	0,9
Totale prescrizioni			50303	

risultano avere un' incidenza del 3%; per avere un dato di confronto la temutissima digossina a fronte di un numero di prescrizioni confrontabile non ha indotto reazioni avverse.

Pur considerando l'alto numero di prescrizioni la classe degli ACE-inibitori con un rapporto percentuale di segnalazioni su prescrizioni pari allo 0,3%, al quale occorre sommare però lo 0,3% rilevato con la classe degli ACE-inibitori associati a diuretici, porta la loro incidenza di reazioni avverse ad un livello superiore se pur di poco a quello dei β - bloccanti e dei Calcio-antagonisti.

Da notare inoltre che i sartanici già da soli raggiungono lo stesso livello di segnalazione degli ACE-inibitori da soli, per arrivare circa al 1% quando considerati anche nella formulazione associata a diuretici.

Tuttavia il dato più inatteso è certamente quello relativo alle statine che a fronte di un numero di prescrizioni elevatissimo rispetto a quello delle altre classi di anti-dislipidemiche, raggiunge circa l'unità nel rapporto fra segnalazioni e prescrizioni.

Per molte delle altre classi risulta difficile fare delle considerazioni circa il rischio per il basso numero di prescrizione.

In **tabella 5** compaiono i dati relativi ai farmaci della classe M, cioè quelli attivi sul sistema muscolo-scheletrico.

Tabella 5_ Caratteristiche delle ADR indotte dai farmaci della classe M

Classe secondo la denominazione ATC	Numero di segnalazioni sul totale	Rapporto (%) fra segnalazioni e totale ADR	Numero prescrizioni	Rapporto (%) fra segnalazioni e prescrizioni
Antinfiammatori e antireumatici	182/222	82	3806	4,8
<i>Altri antinfiammatori-antireumatici non steroidei</i>	79	35,6	1752	4,5
<i>derivati dell'acido acetico</i>	28	12,6	737	3,8
<i>coxib</i>	26	12	429	6
<i>derivati dell'acido propionico</i>	20	9	321	6,2
oxicam-derivati	9	4	559	1,6
Farmaci per uso topico per dolori articolari e muscolari	17/222	7,6	155	11,0
Miorilassanti	2/222	0,9	265	0,7
Antigottosi	2/222	0,9	272	0,7
Bifosfonati	19/222	8,5	841	2,3
Totale prescrizioni			9137	

Qui risulta particolarmente stupefacente il dato riferito ai farmaci usati topicamente per dolori muscolari e articolari.

Infatti il dato normalizzato indica un'incidenza di reazioni avverse elevata, per farmaci considerati proprio per il loro uso esclusivamente locale “certamente sicuri”.

CONCLUSIONI

Con questa tesi si è voluto porre l'accento sul problema delle reazioni avverse da farmaci che in Italia è molto sottovalutato.

Tralasciando dal discutere le motivazioni per le quali i medici Italiani risultino gli ultimi in Europa nel ricorrere a questo sistema di allarme precoce sui rischi connessi all'uso di farmaci, possiamo però documentare come nella pratica clinica di uno studio medico di Medicina Generale la semplice attenzione ai pazienti porti ad individuare molte reazioni indesiderate, in genere di non elevatissima gravità, ma pari a circa 200 per anno.

I dati raccolti confermano innanzitutto la maggiore sensibilità del sesso femminile, che nell'ambito delle reazioni considerate è risultato coinvolto con una frequenza pari al 62% rispetto al 38% di quello maschile.

Anche normalizzando i dati sul numero di assistiti, che comprendono un numero maggiore di donne rispetto agli uomini, la percentuale di reazioni avverse individuate nelle donne è sempre maggiore e pari al 57%.

La maggiore incidenza di effetti avversi nel sesso femminile, che è riscontro usuale, sarebbe da attribuire ad almeno due fattori; il primo è la maggior dose assunta in proporzione rispetto ai soggetti

di sesso maschile che hanno in genere peso e superficie maggiori.

Il secondo fattore è la minor frequenza di arruolamento di soggetti di sesso femminile nelle sperimentazioni cliniche, per cui i dati di sicurezza sono in genere ben “tarati” sui maschi e meno sulle donne. Inoltre, in genere il sesso femminile assume con maggiore facilità i farmaci.

Le classi di farmaci più coinvolte sono in sintesi quelle attese, infatti si tratta dei farmaci attivi sul sistema nervoso, degli antinfettivi, dei farmaci attivi sul sistema cardiovascolare e sul sistema muscolo-scheletrico.

Ovviamente per avere una stima realistica dei dati abbiamo però ritenuto indispensabile normalizzare il numero di reazioni avverse osservate sul numero di prescrizioni dei farmaci di quella classe e con questa normalizzazione si sono ottenuti dati spesso attesi e qualche volta sorprendenti.

Per far intendere meglio i risultati ottenuti pare indispensabile riportare la classificazione dell’ OMS relativa alla definizione di frequenza delle reazioni avverse; i criteri sono riportati nel seguente schema:

<u>ADR MOLTO COMUNI</u>	> 10/100
<u>ADR COMUNI</u>	> 1/100 e <10/100
<u>ADR NON COMUNI</u>	> 0,01/100 e <0,1/100
<u>ADR MOLTO RARE</u>	< 0,01/100

Basandoci su questa classificazione e considerando le classi una per volta possiamo affermare di non aver avuto troppa sorpresa in relazione all'incidenza delle reazioni avverse da parte dei farmaci attivi sul sistema nervoso.

Al primo posto infatti si trovano gli oppioidi, notoriamente farmaci con basso indice terapeutico, cioè con rapporto fra dose tossica e dose terapeutica piuttosto ravvicinato, a seguire troviamo gli altri analgesici rappresentati per lo più da paracetamolo e acido acetilsalicilico.

Abbastanza consistente è anche il dato relativo alle reazioni avverse da SSRI, che ricadono nella fascia delle "reazioni comuni" con la loro incidenza del 1,2% e che risultano avere quando confrontate con quelle indotte dagli altri antidepressivi, un'incidenza più elevata, ma comunque inferiore a quella dei triciclici.

Circa la classe degli antinfettivi, evitando come già detto di commentare i composti prescritti con troppo bassa frequenza per associarsi a dati consistenti, colpisce il dato sui vaccini che risultano associarsi ad una frequenza di reazioni avverse “molto comuni”.

Un dato che pare rilevante sempre a proposito di queste segnalazioni, è che in alcuni casi, si è trattato di reazioni anche gravi; cioè secondo la definizione prevista dalla scheda di segnalazione, hanno comportato il ricovero o hanno messo in pericolo la vita del paziente.

In particolare in una donna di 55 anni si è osservato dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale, angioedema della faccia e orticaria che ha richiesto la somministrazione tempestiva di cortisonici.

In un'altra donna di 77 anni il vaccino antinfluenzale ha provocato febbre alta molto superiore ai 38°C e sono comparse lipotimie che hanno suggerito un breve ricovero; la febbre alta è poi risultato un evento riferito con alta frequenza.

Degna di nota anche la comparsa di pustole diffuse a tutto il corpo a seguito della vaccinazione antivaiolosa.

Il fatto rende ragione dell'indicazione dell'AIFA di segnalare tutte

le ADR osservate con i vaccini e non soltanto di reazioni gravi.

I farmaci di classe C così come quelli di classe M hanno messo in evidenza dei risultati assolutamente inattesi, pare infatti stupefacente l'incidenza del 3% di reazioni avverse riscontrate dopo normalizzazione al numero di prescrizioni con l'uso di vasoprotettori, costituiti da principi attivi come la diosmina (DAFLON® ALVEN®, VENOSMINE®).

Questi farmaci che dovrebbero favorire una migliore circolazione, sono solitamente considerati assai ben tollerati, ma in questa ricerca essi si sono associati a sintomi come: epigastralgie talvolta associate a lipotimie, orticaria, tosse con fischi espiratori, asma e anche un caso di dolore agli AAI con aumento della CPK.

Allo stesso modo è stupefacente l'incidenza di reazioni “molto comuni” pari addirittura al 11%, per i farmaci ad uso topico indicati in caso di dolore muscolo-scheletrico.

Questi farmaci considerati da molti “sicuri”, proprio per il loro uso esclusivamente locale, non si sono dimostrati poi così innocui.

Infatti in seguito alla loro assunzione sono stati riferiti casi di orticaria locale talvolta associata ad angioedema, stomatite aftosa, edema periorbitario ed edema facciale.

Benché le reazioni riferite non siano in genere gravi, bisogna

considerare che anche il semplice prurito può risultare estremamente fastidioso per il paziente e tale da causare il rifiuto non solo di quella terapia, ma anche di eventuali altre terapie indispensabili per la sua salute.

Interessante anche il dato che emerge relativamente alle statine, che con un'incidenza di segnalazioni non trascurabile, pari allo 0,8% , invita ad un uso più mirato di tale terapia.

Al contrario l'incidenza del 6,8% delle reazioni indotte dai vasodilatatori periferici o il 6,1% di reazioni avverse indotte dai COXIB potevano essere del tutto prevedibili.

Questo studio conferma inoltre che tra i FANS la nimesulide (AULIN®) farmaco ormai ritirato dal commercio nella maggior parte dei paesi europei e mai entrato in commercio in America, resta l'antinfiammatorio maggiormente utilizzato con un'incidenza di reazioni avverse se pur non gravi (sono state riferite per lo più epigastralgie) del 4,5% ricadendo così nella fascia di reazioni "comuni".

Altrettanto interessante risulta l'incidenza del 6,2% di reazioni avverse normalizzate per il numero di prescrizioni osservate con i derivati dell'acido propionico (soprattutto da ibuprofene e ketoprofene), solitamente considerati la classe di FANS più sicura.

In conclusione questa tesi sottolinea quanto è importante per il Medico di Medicina Generale prestare attenzione alle reazioni avverse ai farmaci che il paziente lamenta.

Infatti è ben diverso il suo rapporto con il paziente rispetto ai medici ospedalieri, in questo caso il rapporto si può definire quasi “quotidiano” e la mancata rilevazione di reazioni avverse può portare a ripetere la prescrizione danneggiando il proprio assistito.

BIBLIOGRAFIA

- Velo G., Conforti A., Leone R_ “ *Farmacologia Clinica*” UTET 1998.
- Conforti A., Leone R., Moretti U., GuglielmoL.,VeloG. “*Spontaneous reporting of adverse drug reactions in an Italian region: six years of analysis and observations.* Pharmacoeepidemiology and Drug Safety, 1995.
- Luncioni C., Minghetti P_ “*Economia e normativa del farmaco*” UTET 1998.
- European Commission “ *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*”, 2007
- Bollettino d’informazione sui farmaci N.3 2007 : Nimesulide ed epatotossicità.

RINGRAZIAMENTI

Per la stesura di questo lavoro ringrazio i miei relatori:

Professoressa Antonietta Martelli e Dottor Andrea Stimamiglio,

la loro disponibilità è stata per me fondamentale e impagabile.