Le donne sono maggiormente soggette alle reazioni avverse da farmaci

Data 06 luglio 2009
Categoria scienze_varie

E' stato evidenziato un rischio più elevato di sviluppare reazioni avverse da farmaci nel genere femminile rispetto a quello maschile. Il rischio aumenta con l'età e con il numero di farmaci prescritti.

Il genere femminile sembra costituire un potenziale fattore di rischio per l'insorgenza di reazioni avverse da farmaco (ADR). Da considerare come potenziali cause sono sia le differenze fisiche (il volume di acqua corporeo, la massa muscolare, la perfusione e la funzionalità degli organi) e fisiologiche (menopausa, gravidanza e ciclo mestruale), sia quelle farmacocinetiche e farmacodinamiche (biodisponibilità, distribuzione, metabolismo, escrezione). Tuttavia, la rilevanza clinica di queste differenze di genere sul verificarsi delle ADR non è ancora chiara.

L'obiettivo di questo studio multicentrico di tipo prospettico, è stato analizzare attraverso metodi di farmacovigilanza negli ospedali l'influenza del genere rispetto all'età e al numero di farmaci prescritti sull'insorgenza di ADR.

L'indagine è stata condotta su 2371 pazienti di diversi dipartimenti (pediatria, medicina e geriatria) presso l'Università degli Studi di Hadassah-Gerusalemme, l'Università Friedrich Alexander di Erlangen-Norimberga, il General Hospital di San Waldkrankenhaus Marien di Erlangen e l'Ospedale Universitario di Regensburg. Tutti i ricoveri sono stati monitorati prospetticamente relativamente all'insorgenza di reazioni avverse da un team di farmacoepidemiologici (PETE), composto da medici, farmacologi e farmacisti. Tutte le informazioni sulle ADR (probabilità, gravità, prevedibilità), il rapporto di causalità con i farmaci e conseguenze terapeutiche sono stati inseriti in un database appositamente sviluppato(KLASSE).
I pazienti sono stati valutati in base a dati demografici (età e genere), composizione corporea (BMI) e numero e tipologia di farmaci prescritti, classificati secondo il sistema ATC.
Per analizzare il rischio di ADR sono state create 5 coorti di età: gruppo 1 (0-24 anni), gruppo 2 (25-54 anni), gruppo 3 (55-64 anni), gruppo 4 (65-75 anni) e gruppo 5 (>75 anni).
Le reazioni avverse sono state definite attraverso la terminologia specifica del WHO e, quindi, sono state classificate in sei differenti tipologie .
La probabilità delle ADR è stata valutata dal PETE utilizzando l'algoritmo di Naranjo (Naranjo CA et al. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239–45). Le ADR dubbie sono state escluse dall'analisi statistica.
La gravità delle ADR è stata valutata mediante il punteggio dei seguenti indicatori:
• compromissione della qualità della vita del paziente,
• inabilità temporanea o permanente al lavoro,
• ricovero ospedaliero o suo prolungamento,
• malfunzionamento o danneggiamento temporaneo o permanente di un organo,
• pericolo di vita o morte.
Un punteggio di 1-4 corrispondeva ad un'ADR lieve, di 5-8 ad un'ADR moderata e >8 ad un'ADR grave. Infine, tutte le ADR gravi sono state classificate secondo la definizione del WHO (Uppsala Monitoring Centre, March 17 2008) in 0=nessuna ADR grave; 1=decesso; 2=ha messo in pericolo la vita; 3=ha determinato una persistente e grave invalidità; 4=ha determinato invalidità; 5=ha determinato un'anomalia o difetto congenito; 6=ha determinato il ricovero in ospedale; 7=ha prolungato il ricovero in ospedale.
Poiché alcuni pazienti hanno manifestato contemporaneamente o successivamente diverse ADR, il numero totale di reazioni è stato maggiore rispetto al numero totale di pazienti che hanno avuto una reazione.

Dei 2.371 pazienti coinvolti nello studio, 1.012 (42,7%) erano di sesso femminile. La distribuzione per età differiva tra donne e uomini; le prime prevalentemente più anziane (>76 anni), i secondi più equamente distribuiti.
Il BMI medio negli adulti (>18 anni) era di 24.7±5.5 deviazione standard kg/m2 nei soggetti di sesso femminile e di 25.1±5.0 kg/m2 nei soggetti di sesso maschile.
Sono stati prescritti un totale di 25.532 farmaci; il numero mediano di farmaci prescritti per paziente era 9. L'aumento dell'età è stato correlato positivamente con il numero di farmaci prescritti. Il numero mediano di farmaci prescritti ai soggetti di sesso femminile era 11 e quello ai soggetti di sesso maschile era 9. Ciò, tuttavia, potrebbe essere dovuto alla diversa distribuzione delle classi di età entro i due gruppi.
Per gruppi 1-3 (da 0 a 64 anni), il numero mediano di farmaci prescritti era identico per entrambi i sessi (differenza non significativa). Per il gruppo 4 (65-75 anni) i soggetti di sesso femminile hanno ricevuto molti più farmaci rispetto ai soggetti di sesso maschile ($p<0,0001$).

In 782 dei 2371 pazienti è stata rilevata almeno una ADR, per un totale di 1.773 reazioni avverse osservate in tutti i pazienti. Con l'aumentare dell'età è stato osservato un incremento del numero di ADR/paziente ($p<0,001$).
Tranne che per il gruppo 1 (0-24 anni), in tutte le fasce d'età è stato rilevato un tasso di ADR maggiore nei soggetti di sesso femminile, variabile tra il 13,5% e il 53,2%.
Per i gruppi 4-5 (età da 65 a >75 anni) la differenza è stata significativa, infatti i soggetti di sesso femminile hanno mostrato un maggior numero di ADR rispetto al sesso maschile.
Il tipo dominante di ADR nel sesso femminile era è stato quello dose-correlato (51,8% nelle donne vs 39,8% negli uomini), in particolare relative al sistema cardiovascolare (OR 1,92, CI 1.15-3.19; $p=0,012$).

Nell'analisi di regressione multivariata (per età, genere, peso, altezza, BMI, numero di farmaci prescritti) il genere femminile (OR 1.596, 1.31-1.94; p <0,0001), l'età (per 15 anni: OR 1.115, 1.045-1.191; p<0,001) e il numero di farmaci prescritti (OR 1.145, 1.13-1.17; p<0,001) hanno mostrato un'influenza significativa sul manifestarsi delle reazioni avverse. Peso, altezza e indice di massa corporea, invece, non hanno avuto alcun impatto significativo.

I risultati di questo studio confermano un rischio più elevato di sviluppare ADR nel genere femminile rispetto a quello maschile. Il rischio aumenta con l'età e con il numero di farmaci prescritti.
Questi fattori di rischio sono stati osservati anche da altri ricercatori. Tuttavia, in questo studio, peso, altezza e indice di massa corporea non spiegano la prevalenza della suscettibilità tra i soggetti di sesso femminile.
Anche questo dato è in linea con altre pubblicazioni.

Commento

Il presente studio è il primo a dimostrare che i pazienti di genere femminile presentano un rischio di sviluppare ADR più elevato rispetto ai soggetti di genere maschile, fatta eccezione per i bambini e i giovani adulti. Fattori quali l'età o il numero di prescrizioni non sono correlati all'aumento dell'incidenza di ADR nelle donne. È possibile che intervengano altri fattori di rischio correlati al genere.

(*)
Tipo A: reazioni dose-correlate, sono comuni. Sono connesse all'azione farmacologica del farmaco (es. effetti tossici o effetti collaterali).
Tipo B: reazioni non dose-correlate, non comuni e non connesse all'azione farmacologica del farmaco sospetto (es. reazioni immunologiche o idiosincrasiche).
Tipo C: reazioni dose e tempo-correlate, non comuni, connesse alla dose cumulativa di un farmaco (es. soppressione da parte dei corticosteroidi dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene).
Tipo D: reazioni tempo-correlate, sono reazioni ritardate rispetto alla somministrazione del farmaco (es. teratogenesi o discinesia tardiva).
Tipo E: sintomi da sospensione che diventano evidenti dopo la sospensione precoce dell'assunzione di un farmaco (es. edema polmonare dopo la soppressione dei diuretici o la sindrome da sospensione da oppiacei).
Tipo F: inaspettato fallimento della terapia causato principalmente da dosi inadeguate o dalla prescrizione di farmaci che determinano interazioni pericolose.

Dottoressa Paola D'Incau

Riferimento bibliografico

Zopf Y et al. Women encounter ADRs more often than do men. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64: 999–1004.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]