

Reazioni avverse ai farmaci (adverse drug reactions, ADR)

Fenomeni che coinvolgono 15-25% dei pazienti

ADR gravi nel 7-13% pazienti

Dal sito della Società Italiana di farmacologia (SIF)

FARMACOSORVEGLIANZA

È la disciplina che identifica tutte le attività che vengono svolte per monitorare gli effetti dei farmaci sull'uomo. Le attività di sorveglianza vanno svolte in tutte le fasi della vita di un farmaco, incluso il periodo dello sviluppo clinico. A livello internazionale più correttamente si tende a utilizzare il termine «drug safety surveillance», specificando se è pre o post-marketing.

FARMACOVIGILANZA

“Insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuativo, le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci permettendo così di adottare le misure opportune e pertanto assicurare che i farmaci disponibili sul mercato presentino, nelle condizioni di utilizzo autorizzate, un rapporto beneficio rischio favorevole per la popolazione”.

Nel 2002 è stata definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come **“la scienza e le attività collegate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione delle reazioni avverse o di altri problemi collegati ai farmaci”**.

- **EVENTO AVVERSO**

Viene così definito “qualsiasi evento medico non desiderato, che insorga in un paziente o in un soggetto incluso in uno studio clinico a cui venga somministrato un medicamento e che non necessariamente abbia una relazione causale con il trattamento”.

- Include un’ampia varietà di eventi che possono insorgere nel corso di una terapia farmacologica, come per esempio le reazioni avverse da farmaco, l’insuccesso terapeutico e l’overdose.

REAZIONE AVVERSA (ADR, 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” (**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” (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 (uso off-label)
- 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) che include i danni da farmaci derivanti da:
 - Uso non conforme alle indicazioni contenute nell’autorizzazione all’immissione in commercio. (Off-label. Intenzionale)
 - Errori terapeutici, incluso il sovradosaggio accidentale
 - Uso improprio (misuso. Intenzionale)
 - Abuso del farmaco (intenzionale)
 - Associati all’esposizione al farmaco per motivi professionali

- **Effetti collaterali:** sono 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:** sono dovuti all'innalzamento dei livelli plasmatici del farmaco al di sopra dei livelli terapeutici, anche se si possono manifestare a dosaggi terapeutici in particolari situazioni cliniche. Non intenzionale o intenzionale.

Classificazione secondo tipi

Rawlins&Thompson (1981)

Edwards and Aronson (2000)

- Tipo **A** (augmented, aumentato)
- Tipo **B** (bizarre, bizzarro)
- Tipo **C** (chronic, cronico)
- Tipo **D** (delayed; ritardato)
- Tipo **E** (end of use; sospensione)
- Tipo **F** (failure, inefficacia)

Tipo A

- Le più comuni (80%), ma raramente letali
- Definite dall'OMS come «effetti collaterali»
- Sono dose-dipendenti (più frequenti e gravi con dosi più elevate)
- Sono prevedibili (evitabili riducendo la dose)
- Sono legate agli effetti farmacologici noti della sostanza
 - Effetto terapeutico esagerato al recettore bersaglio
 - es BZD e sedazione, ipoglicemia e insulina
 - Effetto non desiderato ad un recettore non bersaglio
 - es morfina e costipazione
 - Effetti anticolinergici da TCA

Tipo B

- Le meno comuni (20%) ma più severe
- Non sono un'estensione dell'effetto farmacologico
- Sono dose-indipendenti, imprevedibili ed inattese
- Spesso legate alla suscettibilità individuale
- **Immunologiche**
 - Allergiche (es anafilattiche che coinvolgono il sistema immunitario, attraverso la produz di IgE ed il rilascio di istamina)
 - Pseudoallergiche o anafilattoidi. Alcune sostanze inducono il rilascio di istamina in via diretta
- **Idiosincrasiche**
 - Deficienza congenita di un enzima (es G6PD)
- difficili da identificare soprattutto durante la sperimentazione clinica che conduce alla autorizzazione in commercio del farmaco

Tipo C

- Rare, dose-dipendenti
- Legate a terapia cronica, somministrazioni ripetute di farmaco e all'effetto cumulativo
- possono configurarsi 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

Tipo D

- 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

Tipo E

- 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

Tipo F

- 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

Classificazione DoTS

Aronson&Fermer BMJ 2003

Prende in considerazione:

- la dose-dipendenza (Do)
- il tempo di insorgenza della reazione (T)
- la suscettibilità del paziente (S)

Classificazione DoTS: dose-dipendenza

- Tradizionalmente alcune reazioni avverse sono state considerate dose-indipendenti (es reazioni immunologiche).
- In realtà, tutte le reazioni avverse possono essere considerate dose-dipendenti.
 - Febbre da fieno in risposta all'aumento del carico di allergene
 - Desensibilizzazione da carico di antigene
 - Reazioni allergiche cutanee di tipo IV

Classificazione DoTS: 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
- **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).

Classificazione DoTS: le reazioni tempo-dipendenti

- **reazioni rapide:** si verificano solo quando un farmaco viene somministrato troppo rapidamente (es. sindrome dell'uomo rosso da vancomicina);
- **reazioni precoci:** si verificano all'inizio del trattamento e verso cui il paziente sviluppa tolleranza (es. cefalea da nitrati);
- **reazioni tardive:** si verificano di rado all'inizio del trattamento ed il rischio aumenta con la durata della terapia. Es effetti da corticosteroidi o discinesia tardiva da neurolettici. Incluse in qs categoria vi sono le reazioni da sospensione (astinenza da farmaci).
- **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; tromboembolismo venoso da neurolettici); avvengono in una popolazione di individui particolarmente suscettibili.
- **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 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: fattori di suscettibilità

- Genetici (es porfirie, CYP isoforme)
- Età (CAF nei neonati, ipnotici negli anziani)
- Genere (femmine: intox alcolica, tosse da inibitori ACE, LES)
- Razza (LES, ACE inibitori)
- Uso concomitante di farmaci o assunzione di cibo
- Stato fisiologico alterato (antiepilettici e gravidanza)
- Patologie (insufficienza renale od epatica)

Classificazione in base alla frequenza

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

Classificazione per intensità

A seconda della loro intensità le reazioni avverse vengono suddivise in:

- — **lievi**: sapore metallico, sensazione di calore, nausea e vomito, sudorazione, disestesia periorale, dolore nella sede dell'iniezione, orticaria, emicrania;
- — **moderate**: persistenza ed aumento di intensità dei sintomi minori, dispnea, ipotensione, dolore toracico;
- — **severe**: broncospasmo, ansia, diarrea, parestesie, edema localizzato e non, dispnea, cianosi, ipotensione marcata, bradicardia, shock, edema polmonare, aritmie, convulsioni, paralisi, coma, morte.

Criteri di severità secondo Hartwig et al

La gravità è la rilevanza della condizione clinica

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

Classificazione delle ADR in base alla prevedibilità/evitabilità

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 delle ADR in base alla specificità

Un'ADR può essere classificata come **specifica o aspecifica**, a seconda che la reazione sia causata solo dal farmaco (**specifica**) o se esistono altre possibili cause che possono interessare qualsiasi organo e apparato (**aspecifica**).

Ad esempio, nel corso di un trattamento farmacologico, nausea e vomito possono essere indotti dalla terapia ed in questo caso le ADR saranno specifiche, ma potrebbero essere dovuti a molte altre cause ed in tal caso le ADR non avrebbero una reale specificità.

La maggior parte delle ADR è aspecifica. Necessità di diagnosi differenziale. I dati epidemiologici aiutano.