



FARMACOVIGILANZA DI GENERE: UN'ANALISI DELLE SEGNALAZIONI SPONTANEE NELLA PROVINCIA DELLA SPEZIA

Gender pharmacovigilance: an analysis of spontaneous reports in the province of La Spezia

Laura Cargioli, Alessandro Sarteschi¹

Progetto di stage svolto presso ¹Servizio di Farmacovigilanza e Centro Documentazione sul farmaco ASL 5 Spezzino, S. C. Farmaceutica Territoriale Ospedale S. Bartolomeo, Sarzana

Keywords

Pharmacovigilance
ADR
Gender
Female
Sex-gender differences

Abstract

Background This pharmacovigilance project was addressed to female patients who receive pharmaceutical assistance, direct and affiliated by the Local Health Unit (LHU) 5 Spezzino. The term “gender medicine” is often used: men and women are different from a biological point of view and consequently there are differences in the response to medicines as well as different approach and compliance to therapies.

Methods The reports of adverse drug reactions (ADRs) received by the Pharmacovigilance Service and Documentation Center on the Drug of LHU 5 Spezzino in the decade 2008-2017 were collected and analysed, creating an Excel table containing data about age, sex, ATC classification, active principles, therapeutic indications, and reporters. These data were analysed focusing on gender. The administrative databases of the LHU 5 were used to obtain a wealth of drug consumption. These data, once analysed and systematized anonymously, were stratified by gender, age groups and conditions, in order to obtain a picture of consumption referring to women, that can be associated with ADRs, to raise reflections and improvement ideas to share with health professionals.

Results A total of 738 ADRs were identified, among them 384 (52%) involved women and 273 (37%) men. In line with national data, also in the ASL5 Spezzino the majority of individuals subjected to adverse drug reactions were female subjects.

Conclusions The potentiality of data from reports of ADRs, received at the LHU 5 La Spezia, has been demonstrated in detecting gender differences also in the field of pharmacovigilance. Women are not only the largest consumers of drugs but also the most prone to ADRs.

Introduzione

Attualmente si parla sempre più di “medicina di genere”, indicando con il termine genere (*gender*) la rappresentazione, la definizione e l'incentivazione di quei comportamenti che danno vita allo status uomo/donna. Uomini e donne sono diversi sotto il profilo biologico, e vi sono conseguentemente differenze che riguardano l'approccio e la compliance alle terapie. Si parla in particolare di “farmacologia di genere” per

Corrispondenza: Laura Cargioli. E-mail: lauracargioli@gmail.com

indicare quella branca della farmacologia che sottolinea e definisce le differenze di efficacia e sicurezza dei farmaci in funzione del genere, tenendo conto anche delle differenze derivanti dalla complessità della vita riproduttiva della donna (gravidanza, allattamento, ecc.) nonché, nella donna fertile, del ciclo mensile. Le differenze di genere devono essere esaminate in funzione dell'età, iniziano in utero, possono variare nel tempo e non si limitano ai farmaci ma si estendono a molti xenobiotici, come inquinanti ambientali, metalli pesanti, fumo di tabacco e a molte altre sostanze di abuso, rimedi botanici, supplementi alimentari, ecc. Quindi la diversità della risposta ad agenti esterni può avere importanti conseguenze sulle interazioni farmaco-farmaco, farmaco-cibo, farmaco-rimedi botanici.

Differenze farmacodinamiche e farmacocinetiche fra i due sessi

Le differenze circa il comportamento dei farmaci in funzione del genere si possono dividere in due grandi categorie: farmacocinetiche e farmacodinamiche. Alla base delle differenze farmacocinetiche vi sono la diversa dimensione corporea, il diverso assorbimento, il differente metabolismo di fase 1 e 2 e la diversa eliminazione. Nonostante ciò, la correzione del regime terapeutico rispetto alla funzione renale e al peso corporeo non è una pratica comune [1]. Per quanto riguarda i parametri farmacocinetici, ad esempio, l'assorbimento e la biodisponibilità, il pH gastrico e la motilità gastrointestinale, risultano ridotti nelle donne rispetto agli uomini e sono influenzati dagli ormoni, pertanto variano durante il ciclo mestruale e la gravidanza [2]. Inoltre è stata osservata nelle donne una riduzione di 0,5 unità di pH che aumenta l'assorbimento di medicinali basici (benzodiazepine, antidepressivi) e modifica la velocità della dissoluzione delle forme farmaceutiche che hanno una dissoluzione pH-dipendente [3], mentre la diminuita motilità intestinale potrebbe richiedere un prolungamento dell'intervallo tra cibo e farmaco.

Il metabolismo è sessualmente dimorfico sia per quanto riguarda gli enzimi di fase 1 sia per quelli di fase 2 e dipende dal singolo enzima coinvolto. Ad esempio, l'enzima CYP3A4, che metabolizza circa il 50-60% dei farmaci, è presente maggiormente nelle donne, essendo l'espressione tessuto-specifica [4] e l'induzione da xenobiotici (rifampicina, fenobarbital, corticosteroidi, estrogeni, testosterone, cibi, rimedi botanici, contaminanti ambientali) genere-specifica [5]. In linea generale, molti substrati di CYP3A4 hanno una maggiore clearance di circa il 15-30% nelle donne anche dopo correzione per il peso corporeo, il che implica la possibilità di interazioni genere-specifiche.

Infine, sono possibili interazioni per gli stessi substrati con la P-glicoproteina, un trasportatore che facilita l'efflusso dei farmaci dalle cellule, e quindi regola la disposizione e la concentrazione intracellulare genere-dipendente dei medicinali, perché l'espressione epatica della P-glicoproteina è minore nelle donne [6]. Quindi, queste ultime accumulano più farmaco a livello epatico, dove può essere metabolizzato più rapidamente. Le differenze nel metabolismo possono dipendere dall'etnia del soggetto, dall'uso di associazioni estroprogestiniche, dalle condizioni del paziente. L'uso massiccio da parte delle donne di estrogeni e progestinici rende indispensabile conoscere le interazioni fra questi e gli altri medicinali, interazioni che possono aumentare e o diminuire l'attività degli ormoni oppure possono diminuire o aumentare l'attività del farmaco associato. In conclusione, la biodisponibilità del farmaco può dipendere dal genere, oltre che essere funzione del singolo farmaco, dell'età, della via di somministrazione utilizzata e della politerapia.

Le donne hanno un volume di distribuzione minore per quanto riguarda i farmaci idrofili mentre il contrario si realizza con i farmaci lipofili e questo appare importante e rilevante per i farmaci a basso indice terapeutico.

Le differenze di genere coinvolgono anche l'escrezione renale. La velocità di filtrazione glomerulare e il flusso sanguigno renale sono più bassi nella giovane donna che non nell'uomo giovane, decadono con l'età in maniera maggiore nell'uomo che non nella donna e all'età di 70 anni essi sono uguali nei due sessi [7]. Ciò suggerisce che l'eventuale correzione della dose e/o del regime terapeutico deve essere fatta attraverso algoritmi che considerano la clearance della creatinina, l'età, il sesso, la creatinina sierica. Inoltre, i parametri farmacocinetici risentono delle variazioni ormonali che

caratterizzano la vita della donna, ivi comprese quelle dovute all'utilizzo di estrogeni e progestinici a fini terapeutici e/o anticoncezionali.

Le conoscenze delle differenze farmacodinamiche sono più scarse, ma è noto che donne e uomini possono presentare target farmacologici differenti [1]. Le differenze farmacodinamiche sono difficili da individuare e risultano in parte mediate dagli ormoni sessuali, in parte dai geni e in parte dall'ambiente. I recettori intracellulari e di membrana degli ormoni sessuali sono presenti in molti tessuti, ossa, vasi, cervello, fegato, ecc. e partecipano alla regolazione di molte funzioni come il sistema redox cellulare e il destino cellulare [8, 9], il dolore, la memoria, l'apprendimento, interagendo, per esempio, con i recettori degli oppioidi, della glicina, del GABA, del glutammato [10, 11]. È evidente che le modificazioni ormono-dipendenti hanno un'alta probabilità di essere età-dipendenti e ciclo-specifiche, essendo condizionate anche dalla gravidanza e dal puerperio.

Consumo di farmaci ed eventi avversi nelle donne

Dall'analisi dei dati di consumo, le donne risultano maggiori utilizzatrici di farmaci rispetto agli uomini, in particolare nella fascia di età compresa tra i 15 e i 54 anni. I consumi sono maggiori del 20%-30%, accompagnati anche da un più alto utilizzo di integratori alimentari e rimedi botanici (circa il 40% in più) [12]. Numerose sono le motivazioni che portano le donne a consumare più farmaci: le donne si ammalano di più, nonostante la loro più lunga aspettativa di vita (*paradosso donna*), presentano una maggiore prevalenza di sintomatologie dolorose (emicrania, dolori muscolo-scheletrici) e sono più numerose nella popolazione anziana. Da ricordare anche che gli uomini spesso guadagnano anni di vita in salute mentre le donne acquisiscono anni di vita in disabilità. Inoltre gli eventi fisiologici della vita della donna (mestruazioni, gravidanza, menopausa) sono stati e sono eccessivamente medicalizzati. Come detto, le donne hanno attualmente un'attesa di vita più lunga rispetto a quella degli uomini, sono maggiormente esposte alla possibilità di assumere farmaci nel corso della vita e di conseguenza alla possibilità di veder insorgere reazioni avverse da farmaco (ADR) al momento della loro assunzione; in alcuni casi si tratta anche di eventi avversi non evidenziati nel corso degli studi clinici pre-marketing. Questo è principalmente dovuto al fatto che nell'ambito della sperimentazione clinica di sviluppo dei farmaci (ossia prima del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco) molti eventi avversi non vengono evidenziati a causa delle condizioni di base che caratterizzano una sperimentazione (numero limitato dei pazienti, durata nel tempo prestabilita della sperimentazione, pazienti selezionati). A ciò va aggiunto che la percentuale di donne arruolate durante gli studi clinici, se confrontata con quella degli uomini, rimane bassa (si parla infatti di "inappropriatezza rappresentativa" o "sottorappresentazione" delle donne [13]) e che l'analisi dei dati non tiene conto delle differenze tra maschi e femmine. Le donne sono generalmente incluse (ove lo siano) nella fase III dell'arruolamento della sperimentazione, ma non nella fase I e nella fase II della sperimentazione (fasi importanti per stabilire il dosaggio, gli effetti collaterali e la sicurezza nell'uso di farmaci). La mancanza di studi specifici sulle donne, soprattutto nelle fasi precoci della ricerca, non consente di misurare la reale efficacia dei farmaci su di loro, ma potrebbe avere anche limitato l'identificazione di farmaci specifici per il sesso femminile. Un'adeguata partecipazione delle donne alla sperimentazione consentirebbe di capire se nelle terapie vi siano differenze significative ascrivibili al genere anche per poter tener conto della diversa incidenza o decorso della patologia. L'inferiorità numerica nella partecipazione delle donne ai trial clinici, che determina un *bias* di genere, è dovuta a diverse ragioni [14, 15]:

- a) *cecità di genere (gender blindness)*, ossia un pregiudizio di esclusione basato sull'assunto che, al di fuori della sfera sessuale, l'uomo e la donna siano molto simili;
- b) *fattori socio-culturali*: alcuni studi sociologici mettono in rilievo le difficoltà e la resistenza delle donne ad entrare negli studi clinici, generata probabilmente da difficoltà connesse al loro ruolo nella società (mancanza di tempo dovuta al ruolo di cura familiare o nel caso di donne lavoratrici per il duplice impegno lavorativo e domestico) o a causa di basso reddito;

- c) *fattori ambientali esterni*: vi sono anche fattori legati allo stile di vita, che può dar luogo all'esposizione a sostanze che influenzano la risposta clinica alla sperimentazione farmacologica o l'esposizione di sostanze che possono interagire con i farmaci sperimentali;
- d) *fattori di tipo economico*: le case farmaceutiche preferiscono non investire sulla sperimentazione femminile in quanto la ricerca di genere sarebbe più complessa e più costosa a causa delle importanti e continue variazioni dei parametri fisiologici della donna, dovuti anche alle fluttuazioni ormonali, la cui complessità ciclica mal si adatterebbe ai modelli standard tradizionali degli studi sperimentali [16];
- e) *fattori di tipo biologico*: le donne sono state sempre considerate soggetti "difficili" per la sperimentazione a causa della diversità biologica e fisiologica, ma soprattutto enzimatica e ormonale, dovute alle variazioni in età fertile e non fertile (ciclo mestruale, gravidanza, allattamento, menopausa) e all'assunzione possibile di anticoncezionali a scopo contraccettivo o terapeutico (estrogeni e progestinici modificano il metabolismo delle donne; gli estrogeni influenzano anche il funzionamento dei geni). Tale variabilità non consente di ottenere dati apprezzabili dai trial misti per sesso e diminuisce la potenza statistica della sperimentazione.
- f) *fattori di tipo etico*: la possibile gravidanza in età fertile [17] è una delle ragioni che porta le case farmaceutiche ad escludere le donne dalle sperimentazioni; essa è connessa alla possibilità che la sperimentazione di un nuovo farmaco possa danneggiare il feto e/o il nascituro in caso di gravidanza per l'eventuale insorgenza di effetti teratogeni non noti [8].

Le patologie più frequenti nelle donne

Alcune patologie si manifestano con frequenza e modalità diverse nella popolazione femminile e in quella maschile, e alcune malattie considerate tipicamente maschili a causa della struttura corporea o delle abitudini comportamentali sul piano individuale e sociale tendono oggi ad essere diffuse anche nel sesso femminile. Uomini e donne, inoltre, non rispondono ugualmente alle cure. Un farmaco che funziona per un genere può invece avere effetti indesiderati anche gravi per l'altro. Questo è dovuto a una diversa distribuzione di massa magra, un metabolismo diverso e un assetto ormonale completamente opposto. Tra le patologie più frequenti nelle donne si evidenzia un aumento delle patologie cardiache; infatti, ad esempio, le donne appaiono più vulnerabili rispetto alla sindrome del QT lungo e alle *torsade de pointes* iatrogene, poiché la ripolarizzazione cardiaca dopo la pubertà è più lunga nelle donne rispetto agli uomini [1]; inoltre le donne appaiono più suscettibili anche rispetto all'osteoporosi e alle fratture da farmaci. Nel tempo, nelle donne sono state evidenziate anche:

- 1) un aumento di patologie psichiche (sindromi ansiose e depressive, disordini alimentari, sindromi psicotiche);
- 2) la tendenza all'incremento dell'obesità a causa di scarsa attività fisica e vita sedentaria con aumento di rischi di malattie cardiovascolari e diabete;
- 3) un aumento dell'abuso di alcool;
- 4) un incremento di malattie neurodegenerative. Invece molti eventi avversi generati dall'uso di un farmaco possono essere evidenziati soltanto dopo la loro immissione in commercio, nella cosiddetta "fase postmarketing" e per questa ragione risulta quindi interessante andare ad osservare se quantità, tipologia e andamento dell'insorgenza di tali eventi possano in qualche modo essere influenzati, per i dati disponibili, dal genere dei pazienti coinvolti.

Obiettivo del progetto

Alla luce di queste premesse, si è voluto indagare le differenze nel genere femminile e valutare la possibilità di procedere verso una "individualizzazione" della terapia per garantire una buona efficacia e una maggiore sicurezza dei farmaci. Considerando i database amministrativi dell'ASL5 Spezzino è stato possibile ottenere un patrimonio di dati di consumo di medicinali in modo da poter avere nel concreto un quadro dei consumi riferiti alle donne che possano essere correlati con le ADR, per trarne riflessioni e spunti di miglioramento da condividere poi con gli operatori sanitari.

Metodi

Nell'analisi sono state attentamente raccolte e analizzate tutte le schede di segnalazione di ADR pervenute presso il Servizio di Farmacovigilanza e Centro Documentazione sul farmaco dell'ASL 5 Spezzino, S. C. Farmaceutica Territoriale Ospedale S. Bartolomeo, Sarzana. La ASL5 Spezzino, grazie ai propri database amministrativi, possiede un patrimonio di dati di consumo dei medicinali che, una volta analizzati e sistemizzati in forma anonima, possono essere stratificati per genere in modo da poter avere nel concreto un quadro dei consumi riferiti alle donne.

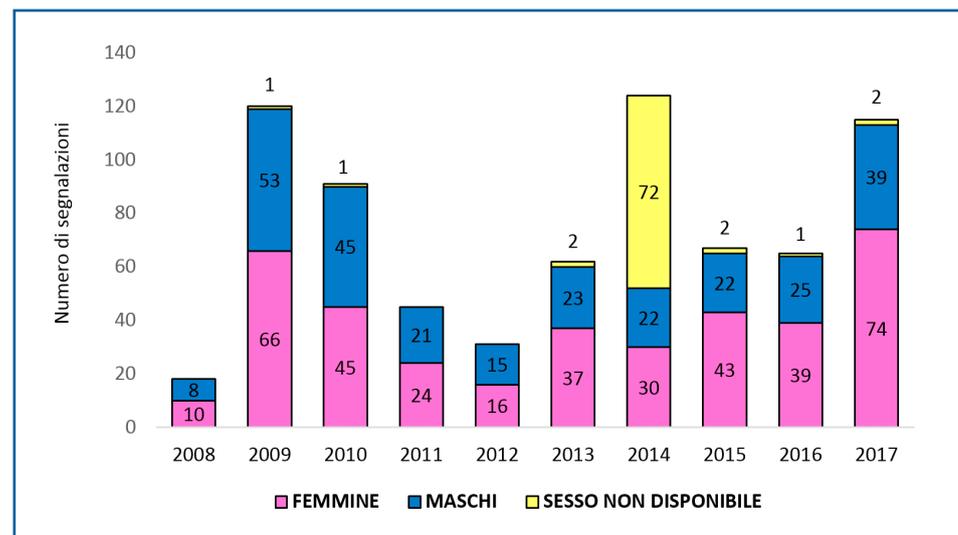
È stato considerato il periodo temporale compreso tra l'1 gennaio 2008 e il 31 dicembre 2017 (complessivamente 10 anni). Tutti i dati ritenuti significativi ai fini dell'analisi sono stati raccolti in tabelle Excel, anno per anno, e ordinati in relazione agli aspetti da focalizzare (sesso dei pazienti coinvolti negli eventi avversi, età dei pazienti, classificazione ATC, gravità delle segnalazioni, principi attivi, indicazioni terapeutiche, segnalatori).

Per tutte le segnalazioni effettuate sono state inoltre riportate le conseguenze dell'evento avverso (es. ospedalizzazione, pericolo di vita, decesso, nessuna conseguenza) e tutti i prodotti farmaceutici segnalati sono stati analizzati e raggruppati per principio attivo, omettendone il nome commerciale. Tali aspetti sono stati evidenziati mediante la realizzazione di grafici.

Risultati

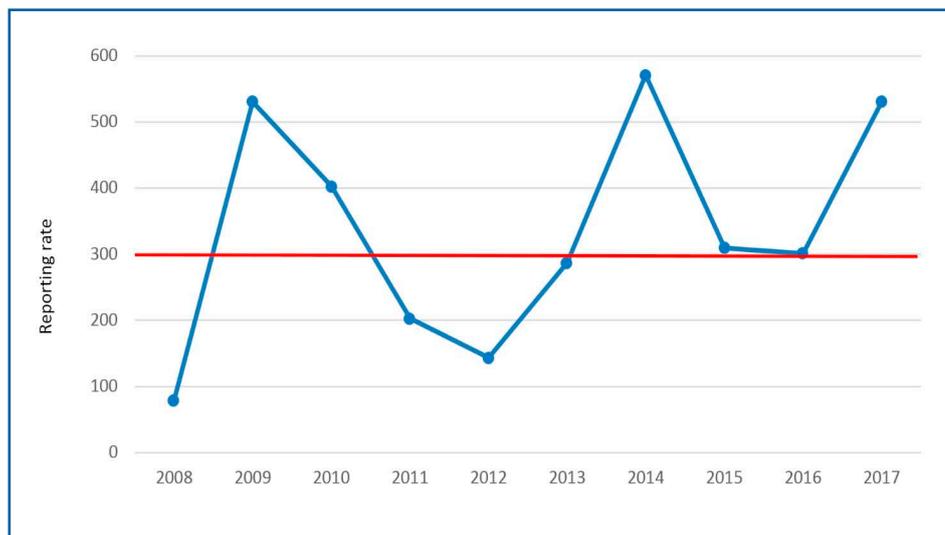
Nell'arco del decennio 2008-2017 sono state considerate nello specifico le schede di segnalazione di eventi avversi da farmaco sopraggiunte presso l'ASL 5 Spezzino, anno per anno, e sono state identificate in totale 738 segnalazioni. Nel corso degli anni, nella ASL5 Spezzino, è cresciuta la sensibilità verso la segnalazione di ADR (**Figura 1**), anche grazie alla realizzazione di specifici progetti di farmacovigilanza attiva (2009-2010-2014) e campagne di sensibilizzazione rivolte ad operatori sanitari e cittadini.

Figura 1 Andamento e distribuzione delle ADR per anno e per sesso nell'ASL 5 Spezzino nel decennio 2008-2017.



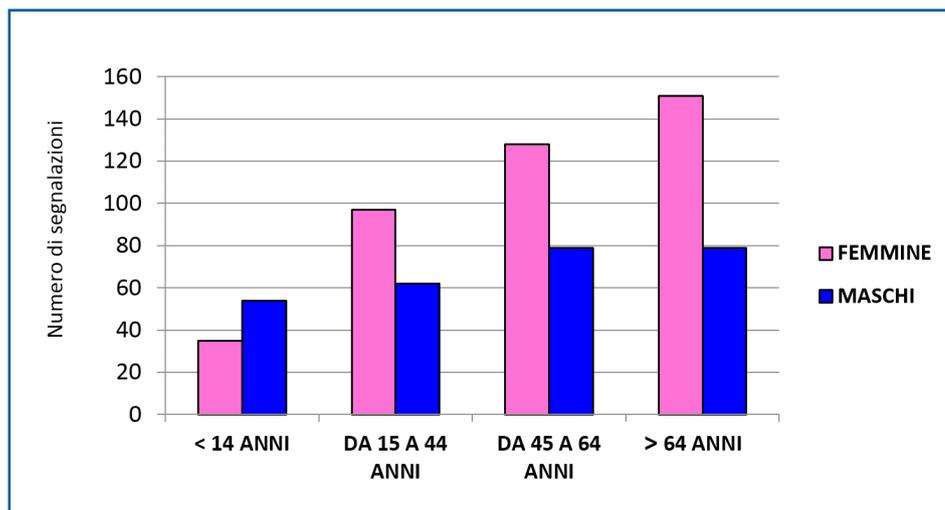
L'andamento del tasso di segnalazione anno per anno è molto diversificato. Il tasso di segnalazione per milione di abitanti (**Figura 2**) è aumentato complessivamente nel tempo, passando in particolare da 79 nel 2008 a 530 nel 2017; ciò ha permesso il raggiungimento e talora il superamento del Gold Standard di segnalazione richiesto dall'OMS, pari a 300 segnalazioni/milione di abitanti e indica il grado di efficienza per un sistema di farmacovigilanza atto a generare tempestivamente segnali di allarme. Come detto, il dato è comunque fortemente influenzato dallo svolgimento di progetti di farmacovigilanza attiva negli anni 2009, 2010 e 2014 nel corso dei quali si può notare un tasso di segnalazione molto alto. Va però segnalato che nel 2014 la qualità dei dati risultava scarsa, in quanto in 72 schede di segnalazione non è stato indicato il sesso dei pazienti da parte dei segnalatori.

Figura 2 Andamento del tasso di segnalazione annuale per milione di abitanti nell'ASL 5 Spezzino nel decennio 2008-2017.



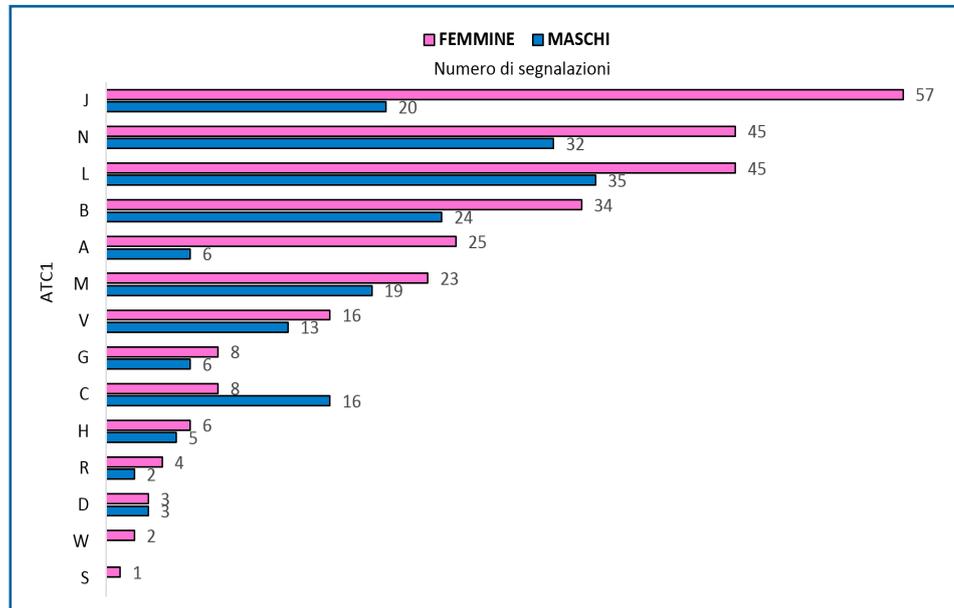
Per quanto riguarda il sesso degli individui oggetto di ADR nella ASL5 Spezzino, la maggioranza è costituita da soggetti di sesso femminile: tra le segnalazioni di reazioni avverse identificate nel decennio 2008-2017, 384 (52%) hanno riguardato pazienti di sesso femminile, 273 (37%) di sesso maschile, mentre per le restanti schede (81, 11%) il sesso non era disponibile. La fascia di età coinvolta nel maggior numero di segnalazioni è rappresentata dai 45 ad oltre 85 anni: tali soggetti appartenenti a tale fascia di età sono i maggiori utilizzatori di farmaci, oltre ad essere in taluni casi pazienti in politerapia quindi maggiormente esposti al pericolo di reazione avversa. Anche in questo caso, tra questi individui il maggior numero di segnalazioni di eventi avversi riguarda la popolazione femminile, ad eccezione della fascia d'età pediatrica dove sembra essere più rappresentata la popolazione maschile (**Figura 3**).

Figura 3 Andamento delle reazioni avverse per fascia d'età nel decennio 2008-2017.



Tra i gruppi terapeutici dei farmaci sospettati di aver causato le ADR negli anni 2008-2017 (**Figura 4**), al primo posto per quanto riguarda la popolazione femminile vi erano i farmaci antimicrobici per uso sistemico (ATC J, 20,6%), seguiti dai farmaci del sistema nervoso centrale e quelli antineoplastici e immunomodulatori (ATC N, ATC L 16,2%). Anche per quanto riguarda la popolazione maschile, il gruppo terapeutico più rappresentato era quello degli antimicrobici (ATC J, 11,0%), a seguire i farmaci antineoplastici e immunomodulatori (ATC L, 19,2%) e quelli del sistema nervoso centrale (ATC N, 17,6%).

Figura 4 Distribuzione dei gruppi terapeutici (ATC) coinvolti in ADR per sesso nel decennio 2008-2017.



In particolare, nell'ambito della categoria ATC J01, i principi attivi maggiormente riportati nelle ADR in soggetti di sesso femminile sono stati l'associazione amoxicillina-acido clavulanico (7,6%) e il ceftriaxone (5,9%). Nell'ambito della categoria ATC B01, il principio attivo prevalente è stato il dabigatran (5,5%), mentre per la categoria ATC L04 l'etanercept (4,2%).

I principi attivi maggiormente segnalati nei soggetti di sesso maschile invece appartenevano alla classificazione ATC B01 e sono stati il dabigatran (6%), il clopidogrel (4,7%) e l'etanercept (L04 4,7%). Questi dati rispecchiano i dati nazionali rilevati nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, dove ad esempio il dabigatran sembra essere maggiormente segnalato nella popolazione femminile (50,1%) rispetto a quella maschile (49,9%); allo stesso modo nell'ASL 5 Spezzino le reazioni avverse a dabigatran che coinvolgono pazienti femminili sono risultate essere in percentuale maggiore rispetto a quelle di sesso maschile (59,1% vs 40,9%). Considerando anche il principio attivo etanercept, le reazioni avverse inserite in Rete Nazionale coinvolgono più donne (64,9%) che uomini (35,1%), in linea con il dato dell'ASL 5 Spezzino che vede il 58,8% di segnalazioni riguardanti femmine e il 41,2% di segnalazioni riguardanti maschi. La **Tabella 1** riporta i primi 8 principi attivi in percentuale per numero di segnalazioni stratificate per sesso.

La maggior parte delle segnalazioni nel corso dei dieci anni presi in esame riguardava ADR classificate come non gravi (75%), il 12% come gravi mentre nel 13% non è stata indicata la gravità. Le ADR gravi includono quelle fatali, quelle che hanno provocato o prolungato l'ospedalizzazione, quelle che hanno provocato disabilità gravi o permanenti e segnalazioni comunque valutate clinicamente gravi dal segnalatore.

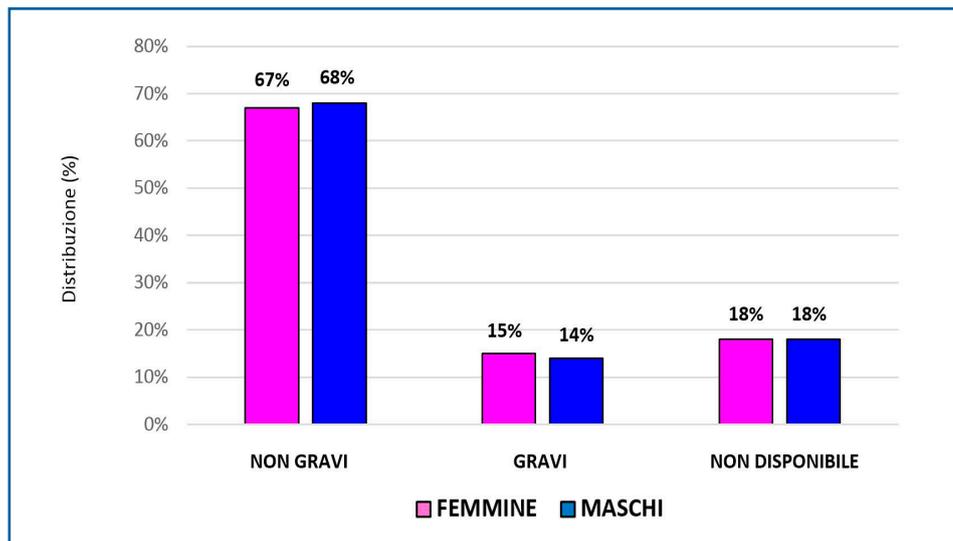
Tabella 1 Principi attivi nei soggetti di sesso femminile e maschile nel decennio 2008-2017.

Principi attivi riportati nelle ADR dal 2008 al 2017			
Donne		Uomini	
AMOXICILLINA+ACIDO CLAVULANICO	7,6%	DABIGATRAN	6,0%
CEFTRIAZONE	5,9%	CLOPIDOGREL	4,7%
DABIGATRAN	5,5%	ETANERCEPT	4,7%
ETANERCEPT	4,2%	CIPROFLOXACINA	4,0%
CLOPIDOGREL	3,4%	AMOXICILLINA+ACIDO CLAVULANICO	3,4%
LEVOFLOXACINA	3,0%	RIVASTIGMINA	2,7%
ADALIMUMAB	2,5%	LENALIDOMIDE	2,7%
ALTRO	67,9%	ALTRO	71,8%

Nel corso del decennio 2008-2017 il numero di segnalazioni di reazioni avverse non gravi di pazienti femminili è risultato 182, mentre quelle per il sesso maschile 139, allo stesso modo anche per le reazioni gravi la popolazione femminile aveva un numero di ADR pari a 42 rispetto a 28 segnalazioni gravi di pazienti di sesso maschile (**Figura 5**).

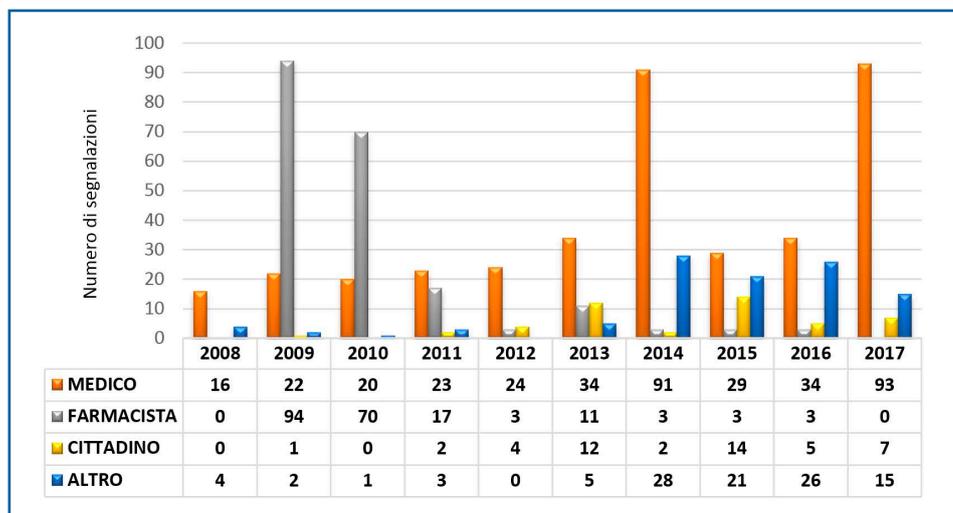
Per quanto riguarda la gravità delle reazioni avverse, 22 reazioni avverse in pazienti di sesso femminile hanno portato alla ospedalizzazione o prolungamento; 9 hanno messo in pericolo di vita; 5 hanno portato ad una condizione clinicamente rilevante e 3 a decesso. Una situazione analoga si osserva per il sesso maschile dove 18 segnalazioni hanno portato ad ospedalizzazione o prolungamento; 3 hanno portato ad una condizione clinicamente rilevante, 3 a decesso e 3 ad invalidità permanente.

Figura 5 Numero delle ADR gravi e non gravi in maschi e femmine nel decennio 2008-2017.



Un'ulteriore analisi dei dati presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza confrontati con quelli dell'ASL 5 Spezzino ha permesso di evidenziare come sia a livello nazionale che locale i maggiori segnalatori risultino i medici. Quasi tutte le segnalazioni sono state fatte da medici (52%) per la maggior parte ospedalieri, mentre rimane basso il numero di segnalazioni che arrivano da farmacisti aperti al pubblico rispetto ai farmacisti ospedalieri e dai cittadini (**Figura 6**). Il ruolo del farmacista nella segnalazione è poco rappresentativo, in particolare nel 2017 non è pervenuta alcuna

Figura 6 Andamento dei segnalatori di reazioni avverse nell'ASL 5 Spezzino nel decennio 2008-2017.



segnalazione da parte di farmacisti, nonostante il farmacista delle farmacie aperte al pubblico è sul territorio il primo operatore sanitario a cui si rivolgono i cittadini/pazienti, potendo stimolare la segnalazione di ADR anche da prodotti da banco, SOP e farmaci di fascia C.

Discussione

Da questa analisi, frutto dall'elaborazione dei dati della segnalazione spontanea raccolti dal 2008 al 2017 nell'ASL 5 Spezzino, è possibile ipotizzare che le reazioni avverse da farmaci abbiano una preferenza di genere; infatti le donne sono risultate essere più esposte a reazioni avverse da farmaco rispetto agli uomini, dati in linea con i dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza. È anche emersa una maggiore numerosità delle segnalazioni di ADR nei soggetti di sesso femminile in tutte le fasce d'età, ad eccezione della fascia di età inferiore ai 14 anni.

Nell'arco del decennio 2008-2017 il sistema della segnalazione delle sospette ADR nell'ASL 5 Spezzino ha subito numerosi e importanti cambiamenti grazie anche allo svolgimento di progetti di farmacovigilanza attiva che hanno contribuito a sviluppare una maggiore consapevolezza e sensibilità da parte degli operatori sanitari e dei cittadini verso la farmacovigilanza. Vi è ancora un ampio margine di miglioramento per diffondere la cultura della segnalazione avversa da farmaco. È fondamentale la sensibilizzazione continua dei medici e di tutti gli operatori sanitari alla farmacovigilanza e alla segnalazione spontanea vista non come atto burocratico, ma come parte integrante della pratica clinica quotidiana. Un maggior coinvolgimento dei segnalatori rappresenta un obiettivo importante per allargare la provenienza delle segnalazioni di reazioni avverse e avere un quadro maggiormente definito della situazione sia ospedaliera che territoriale. Una buona qualità e un numero adeguato di segnalazioni consentono di generare precoci segnali d'allarme che, una volta confermati, possono contribuire a definire con maggiore accuratezza il profilo rischio beneficio dei farmaci nelle reali condizioni d'impiego. Elemento essenziale del sistema di farmacovigilanza è che essa non deve essere percepita come un obbligo né dai pazienti/cittadini né dagli operatori sanitari, ma come un utile strumento per migliorare le conoscenze sulla sicurezza nell'utilizzo dei medicinali.

Bibliografia

- [1] Farmacologia di genere, Seed Torino, 2010.
- [2] Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 143-157.
- [3] Donovan MD. Sex and racial differences in pharmacological response: effect of route of administration and drug delivery system on pharmacokinetics. *J Women Health* 2005; 14: 30-37.
- [4] Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 499-523.
- [5] Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol* 2009; 76: 215-228.
- [6] Bebawy M, Chetty M. Gender differences in p-glycoprotein expression and function: effects on drug disposition and outcome. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 322-328.
- [7] Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, et al. Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation* 2003; 107: 1891-1895.
- [8] Malorni W, Campesi I, Straface E, et al. Redox features of the cell: a gender perspective. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 1779-1801.
- [9] Maselli A, Matarrese P, Straface E, et al. Cell sex: a new look at cell fate studies. *FASEB J* 2009; 23: 978-984.
- [10] Li W, Jin X, Covey DF, et al. Neuroactive steroids and human recombinant rho1 GABAC receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 236.
- [11] Jiang P, Kong Y, Zhang XB, et al. Glycine receptor in rat hippocampal and spinal cord neurons as a molecular target for rapid actions of 17-beta-estradiol. *Mol Pain* 2009; 5: 2.
- [12] Anthony M, Lee KY, Bertram CT, et al. Gender and age differences in medications dispensed from a national chain drugstore. *J Womens Health (Larchmt)* 2008; 17: 735-743.
- [13] Franconi F, Canu S, Campesi I, Gruppo di lavoro "Approccio di genere alla salute". Approccio di genere nella ricerca, nelle sperimentazioni e nei trattamenti farmacologici, cit.
- [14] Wrigt DT, Chew NJ. Women as Subjects in Clinical Research, in "Applied Clinical Trials" 1996; 5 (9): 44-54.
- [15] Shuster E, For her Own Good: Protecting (and Neglecting) Women in Research, in "Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics" 1996, 5: 346-361.
- [16] Britton A, McKee M, Black N, et al. Threats to applicability of randomized trials: exclusions and selective participation. *J Health Serv Res Policy* 1999; 4: 112-121.
- [17] Halbreich U, Carson SW. Drug Studies in Women of Childbearing Age: Ethical and Methodological Considerations. *J Clin Pharmacol* 1989; 9: 328-333.