



Corso di Perfezionamento in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2011-2012

Le Adverse Drug Reactions nell'ambito della medicina di genere

Stefania Montonati, Daniela Peroni, Carlo Maria Castelletti

A.O. Ospedale di Circolo di Busto Arsizio

PAROLE CHIAVE

Gender medicine
Gender-related differences
Adverse Drug Reactions (ADR)
Pharmacovigilance
Appropriateness

Abstract

According to the World Health Organization (WHO), Gender Medicine is one of the strategic goals to be achieved in public health for the appropriateness of prevention and treatment of human diseases.

Human health is closely linked to aspects which constitute the "gender" and, pertaining to females rather than males, impacting different symptoms, development, progression and course of diseases. In the light of this, investigating the direct effects that gender differences have on patho-physiology and treatment of the most common pathological condition (such as cardiovascular and respiratory illness, osteoporosis, diabetes, rheumatic diseases, and cancer) can be considered as a priority, but nonetheless it is impelling to improve therapies considering their possible adverse reactions (ADR) and then to adopt a gender perspective also for Pharmacovigilance. In fact, a gender approach to medicine cannot prescind from a Pharmacovigilance activity equally gender-oriented. Scientific evidence argues that women are more exposed to ADR than men. The higher frequency and severity of ADR in women can be explained by different factors, such as a particular female susceptibility, differences in pharmacokinetic parameters, the lack of clinical trials in women, hormonal fluctuations, age, polytherapy, and also the circumstance that women generally use more drugs than men.

In conclusion, additional clinical investigations of gender differences are necessary in order to better understand and subsequently satisfy the different needs of men and women in terms of effectiveness and safety of medical therapies. This could lead both to increase appropriateness and reduce errors in clinical practice.

Introduzione

Negli anni '80 del secolo scorso, alcuni ricercatori statunitensi cominciarono ad occuparsi dello studio dell'impatto delle differenze di "genere" sulla fisiologia patologica ovvero sul modo in cui le patologie si manifestavano, si sviluppavano, venivano curate e sulle caratteristiche cliniche delle stesse; in realtà, negli Stati Uniti, l'attenzione scientifica a tale argomento derivava in parte dal movimento femminista degli anni 1960 e 1970, attraverso cui le donne richiedevano un approccio integrato alle loro cure sanitarie.

Nel 1985, la Task Force sulla salute delle donne dei *National Institutes of Health* statunitensi rese pubblico il primo rapporto sulla salute delle donne redatto sulla base delle differenze di genere, concludendo che ben poco si conosceva sulle esigenze me-

Corrispondenza: Stefania Montonati. stefania.montonati@gmail.com

diche delle pazienti femminili [1]. Le ricerche successive confermarono che la salute umana è strettamente legata agli aspetti che costituiscono il “genere” e la diversa appartenenza di genere può comportare differenti sintomi, sviluppo, progressione e decorso delle malattie, nonché relativa diagnosi e trattamento.

Oggi, le differenze di genere sono una realtà scientifica ormai consolidata, a cui la medicina deve saper rispondere in modo efficace anche nell’ambito della ricerca e della sperimentazione di nuovi trattamenti farmacologici. Ciascun genere deve essere considerato nella sua specificità, sia perché la prevalenza di diverse patologie è differente nei due sessi, sia perché i fattori causali e/o predisponenti, la manifestazione clinica e l’approccio terapeutico di una determinata patologia possono variare in relazione al genere maschile o femminile. Inoltre, sebbene le donne si rivelino maggior consumatrici di farmaci rispetto agli uomini - circa il 40% in più [2] - usufruiscano maggiormente di servizi di analisi e controllo della stato di salute [3] e subiscano un maggior numero di reazioni avverse a farmaci [4], continuano ad essere sottorappresentate nella sperimentazione clinica.

La rivista scientifica *Nature* ha pubblicato un articolo nel giugno 2010, in cui si afferma che “continua ad esistere una prevalenza dei soggetti maschi partecipanti agli studi biomedici” e successivamente “la medicina come è attualmente applicata alle donne è meno *evidence-based* rispetto a quanto lo sia per gli uomini”. Diversi studi di autorevoli riviste biomediche hanno riscontrato che alcuni trial clinici pubblicati avevano escluso le donne o avevano fallito nell’analizzare le diversità dovute al sesso, tra i soggetti maschi e femmine. Evidenze simili furono trovate anche in studi su animali. Da un’indagine del 2009 in quasi 2.000 studi su animali, emerse “la presenza di un *male-bias* in 8 su 10 discipline biologiche”, il che significa che per lo sviluppo dei trattamenti di numerose patologie, il genere femminile nei modelli animali non viene utilizzato. Gli autori hanno concluso che è imperativo che nella medicina i *bias* legati alla diversità tra i sessi vengano eliminati al fine di migliorare l’eccellenza scientifica e la salute umana [5].

Le motivazioni principali dell’esclusione delle donne dai *trial* clinici sono state a lungo giustificate da diverse argomentazioni: timore nei confronti della donna in età fertile circa la possibilità di esporre a rischi di tossicità (possibile gravidanza) o di procurare danni ai tessuti fetali, perplessità riguardo l’amplificazione della variabilità (fluttuazione dei livelli ormonali dovuta al ciclo mestruale e terapia contraccettiva), oltre che una minore disponibilità delle donne a partecipare agli studi clinici e difficoltà a mantenerne un campione adeguato. La diretta conseguenza di quanto sopra descritto è la mancanza nella misurazione dell’efficacia e della sicurezza dei farmaci rispetto ai diversi generi ed una grande limitazione nella scoperta e nello sviluppo di farmaci specifici per le donne.

Inoltre, è ampiamente riconosciuto che nelle donne le reazioni avverse a farmaci (*Adverse Drug Reactions* - ADR) si manifestano più frequentemente e con un rischio maggiore di 1,5 - 1,7 volte rispetto agli uomini (**box 1**). Dallo studio di Pirmohamed e colleghi [6] è emerso anche che il 59% dei ricoveri dovuto a ADR è a carico delle donne.

Alcuni dati epidemiologici a livello italiano e internazionale

Le donne vivono più a lungo, ma si ammalano di più ed usufruiscono maggiormente dei servizi sanitari. Secondo gli ultimi dati ISTAT, il 7,1% delle donne riferisce un cattivo stato di salute contro il 4,1% degli uomini. I dati di sintesi relativi alle persone che soffrono di almeno una patologia cronica riportano per gli uomini un dato pari al 35,5% contro il 41,4% per le donne.

Box 1 ADR nelle donne [7].

È noto argomento di discussione nel mondo scientifico che le maggiori segnalazioni di effetti avversi interessano la popolazione femminile

Evidenze scientifiche sostengono che le donne sono più esposte ad ADR rispetto agli uomini

La maggior sensibilità al rischio di ADR può dipendere dalla classe del farmaco, dal tipo di reazione avversa, dall’età e dallo stato fisiologico della donna

Da non dimenticare il fatto che le donne utilizzano dosi di farmaci precedentemente stabilite sulla base di risultati ottenuti in sperimentazioni cliniche per lo più effettuate su soggetti maschi

Tabella 1 Prevalenza di alcune malattie croniche in relazione al **sex** (Fonte dati: ISTAT).

Patologia	Maschi	Femmine
Diabete	5,4%	5,5%
Ipertensione	15,2%	17,6%
Bronchite cronica, Asma bronchiale	6%	6,3%
Artrosi, Artrite	11,6%	21,6%
Osteoporosi	1,9%	13,1%
Malattia del cuore	3,9%	3,2%
Malattie allergiche	9,9%	11,3%
Disturbi nervosi	3,3%	5,5%
Ulcera gastrica e duodenale	2,6%	2,9%

Analizzando il dettaglio dei dati sopracitati ed esplicitati nella **Tabella 1**, si riscontra in modo evidente come alcune malattie croniche colpiscano prevalentemente il sesso femminile.

Da quanto emerge dall'annuario statistico 2012 dell'ISTAT, le malattie del sistema cardiocircolatorio rappresentano complessivamente la principale causa di morte per gli italiani. Tra le donne, le malattie cardiovascolari si confermano come principale causa di morte, mentre i tumori sono al secondo posto; per contro, tra gli uomini la prima causa di morte è rappresentata dai tumori, seguiti dalle malattie del sistema circolatorio. Per entrambi i sessi, al terzo posto troviamo le malattie del sistema respiratorio. Ad oggi, in linea generale, si rende perciò prioritario investigare in modo più approfondito l'impatto che le differenze di genere hanno sulla fisiopatologia e sul trattamento delle più comuni malattie sociali quali ad esempio le malattie cardiovascolari, quelle respiratorie, alcuni tumori e poi l'osteoporosi, il diabete, le malattie reumatiche, quelle neurodegenerative, considerando altresì il possibile impatto di queste diversità di genere anche in termini di reazioni avverse alle terapie farmacologiche [7].

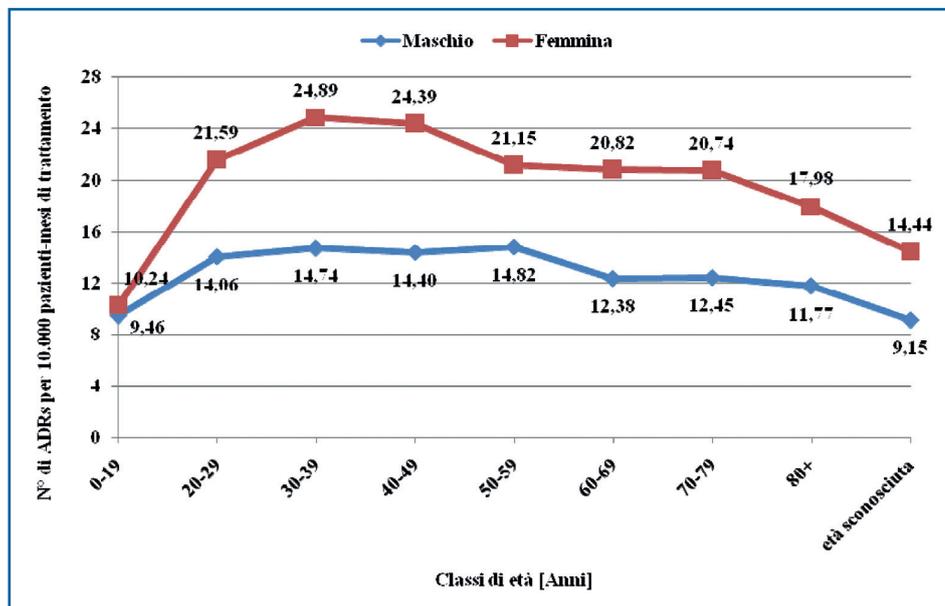
In analogia a quanto rilevato sul territorio italiano, alcuni dati di letteratura riportano che in Europa la malattia coronarica è la principale causa di morte delle donne a partire dai 65 anni di età. Inoltre, la mortalità per malattie cardiovascolari ed in particolare per la malattia coronarica, negli ultimi 30 anni, non ha mostrato nelle donne un *trend* in decrescita come invece lo è per gli uomini. Ad ogni modo, la malattia coronarica continua ad essere percepita come un problema di salute meno per le donne che per gli uomini. Inoltre, gli studi clinici sulla prevenzione e sul trattamento delle malattie cardiovascolari sono stati condotti esclusivamente nei maschi o in campioni con un numero molto basso di femmine [8].

La manifestazione delle *adverse drug reactions* nella popolazione femminile

La prima evidenza di una differenza di genere in campo farmacologico risale al 1932: i due studiosi Nicholas e Barrow rilevarono che la dose ipnoinducente di barbiturici era nei ratti femmina inferiore del 50% rispetto a quella dei maschi. Quanto veniva osservato, però, non suscitò grosso interesse, pertanto si proseguì nella direzione di una terapia farmacologica tarata principalmente sul soggetto di sesso maschile [9]. Ciò risulta davvero paradossale, se si considera che i trattamenti farmacologici vengono studiati in misura minore nel genere che più li utilizza - ovvero le donne. Si dovette aspettare l'anno 1991 quando Bernardine Healy, cardiologa, si occupò della questione "femminile" parlando di "*Yentl Syndrome*" sulla prestigiosa rivista *New England Journal of Medicine*, per raccontare il comportamento discriminante dei cardiologi nei confronti della donna [9], ovvero circa la possibilità che le strategie diagnostiche e terapeutiche non fossero offerte in maniera simile agli uomini e alle donne.

La maggiore frequenza e la maggior gravità delle ADR nelle donne, come già anticipato, possono essere determinate da una serie di fattori, tra i quali una particolare suscettibilità femminile, la carenza di studi clinici nelle donne, le fluttuazioni ormonali, l'età, la politerapia ed il possibile sovradosaggio dei farmaci. Più specificamente, essendo notevoli le differenze biologiche tra i due sessi, queste influenzano la risposta alle terapie farmacologiche in alcuni parametri farmacodinamici e farmacocinetici; tra questi ultimi si sottolinea che l'assorbimento e la biodisponibilità variano nei due generi sia per la differente composizione corporea sia perché il pH gastrico e la moti-

Figura 1
Reazioni avverse e genere: tasso di incidenza (elaborazione dati da Martin et al. [10]).



lità gastrointestinale (ambidue soggetti a variazioni ormonali) sono ridotti nelle donne rispetto agli uomini. Le differenze farmacocinetiche riguardano anche la distribuzione (per le donne il volume di distribuzione è minore per quanto riguarda i farmaci idrofili, mentre si realizza il contrario con i farmaci lipofili), la metabolizzazione dei farmaci (ad esempio l'attività del CYP3A4, che metabolizza circa il 50% dei farmaci, è maggiore nel sesso femminile e sembra variare in funzione degli ormoni) e l'escrezione renale, il cui processo di filtrazione glomerulare è influenzato non solo dal peso, ma anche dal fatto che la velocità di filtrazione è minore del 10% nelle donne rispetto agli uomini. Da sottolineare, poi, che i diversi parametri farmacocinetiche possono cambiare in funzione della fase del ciclo mestruale, della gravidanza, dell'allattamento e anche dell'età [11].

Recentemente è emerso, inoltre, che le differenze di sesso e genere nell'azione di un farmaco coinvolgono anche gli eccipienti contenuti nello stesso [12].

In letteratura, oltre ad essere riportato un tasso di incidenza delle ADR maggiore nel genere femminile (**Figura 1**), sono altresì descritte ADR che hanno una prevalenza maggiore nelle donne rispetto agli uomini; ne sono un esempio la maggiore suscettibilità delle donne a sviluppare la sindrome del QT lungo¹, così come le fratture a livello degli arti in seguito a terapia con tiazolidinedioni [13]. In altri casi si è osservata, invece, una maggiore incidenza delle stesse ADR, come le fratture in corso di terapia con corticosteroidi ad alto dosaggio nei trapiantati di fegato [14], le alterazioni metaboliche con aumento di peso [15] e le alterazioni metaboliche ematiche in corso di terapia con acido valproico e antipsicotici.

Una rassegna effettuata da Zopf et al. [4] conferma che le donne presentano una maggiore incidenza di reazioni avverse ai farmaci rispetto agli uomini. Lo studio multicentrico di farmacovigilanza intensiva ha impiegato analisi di regressione multivariata utilizzando come covariate età, indice di massa corporea e numero di farmaci co-prescritti. Si è così dimostrata un'influenza significativa del sesso femminile per le ADR, specie in quelle dose-correlate, con una associazione costante (presente anche nel maschio) con il numero di farmaci correntemente assunti.

I **farmaci psicotropi** rappresentano una delle classi più frequentemente coinvolte nella manifestazione degli eventi avversi.

¹La sindrome del QT lungo è una sindrome caratterizzata da anomalie elettrocardiografiche (allungamento del QTc > 450 msec) evidenziabili tramite analisi di ECG di superficie e da sintomi quali sincopi e non raramente morte improvvisa. Definizione tratta da Giornale Italiano di Aritmologia e Cardiostimolazione - giac • Volume 13 • Numero 3-4 • settembre-dicembre 2010.

Un recente “progetto di genere” francese, italiano e spagnolo condotto da D’Incau e colleghi [16] sulla *safety* di questi farmaci ha indagato la differenza di genere nelle ADR associate, segnalate nel triennio 2007- 2009 in tre diverse regioni di tre Nazioni: Midi-Pyrénées (Francia), Veneto (Italia) e Castilla-Leon (Spagna). Il numero di ADR in donne e uomini, registrate nei tre centri regionali di farmacovigilanza, è stato rapportato all’utilizzo di psicofarmaci (antipsicotici, ansiolitici, ipnotici, antidepressivi e stimolanti); dai risultati è emerso che il 58% delle segnalazioni di ADR associate agli antipsicotici erano occorse a donne, così come il 66% di quelle associate ad ansiolitici, il 62% agli ipnotici, il 70% agli antidepressivi e il 36% agli stimolanti. Tuttavia, non sono del tutto chiare le ragioni di questo aumento del rischio in pazienti di sesso femminile. Inoltre, si è evidenziato che i farmaci maggiormente responsabili di ADR, sia nelle donne che negli uomini, sono risultati l’aripiprazolo, l’olanzapina e la quetiapina tra gli antipsicotici, l’alprazolam, il bromazepam e il clorazepato tra gli ansiolitici, il lormetazepam, il meprobamato e il midazolam tra gli ipnotici, la duloxetina, l’escitalopram e la mirtazapina tra gli antidepressivi e l’atomoxetina, il metilfenidato e il modafinil tra gli stimolanti.

Il largo uso dei **bifosfonati** nel trattamento dell’osteoporosi post menopausa, una patologia di rilevante impatto epidemiologico, ha posto le basi per due ampi studi di farmacovigilanza [17, 18], effettuati allo scopo di indagare la possibile correlazione tra questa categoria di farmaci e la fibrillazione atriale. Sørensen e colleghi [17] hanno condotto uno studio caso-controllo che ha valutato l’associazione di fibrillazione e *flutter* atriali con l’uso di bifosfonati. Lo studio è stato condotto su 13.586 donne affette dalle suddette patologie e 68.054 controlli, utilizzando i *database* medici di 4 contee danesi. L’uso di etidronato e di alendronato non è risultato associato a un aumento del rischio di fibrillazione e *flutter* atriali. I risultati di questo studio sono coerenti con quelli ottenuti nella ri-analisi di un trial randomizzato e controllato condotto su circa 15.000 pazienti sottoposti a un *follow up* di 3 anni [19], dal quale è emerso che l’incidenza cumulativa di fibrillazione atriale è risultata pari all’1,4% nel gruppo placebo, all’1,3% nel gruppo in trattamento con risedronato 2,5 mg e all’1,4% con risedronato 5 mg.

A distanza di alcuni giorni dalla pubblicazione dell’articolo di Sørensen, un ulteriore studio caso-controllo condotto su 727 donne affette da fibrillazione atriale vs. 1.057 controlli [18] ha evidenziato che, rispetto al non uso di bifosfonati, l’uso di alendronato (*ever use*) era associato a un incremento nel rischio di fibrillazione atriale anche dopo aggiustamento per tutti i potenziali fattori di confondimento. La stima del rischio è risultata minore e priva di significatività statistica per l’uso corrente (*current use*).

In definitiva, appare necessario fare luce su questa problematica in virtù dell’importanza rivestita dai bifosfonati nel trattamento dell’osteoporosi e risulta altresì importante continuare a monitorare le segnalazioni spontanee *post-marketing* di fibrillazione atriale nelle donne trattate con tali farmaci, allo scopo di verificarne il rapporto beneficio/rischio soprattutto nei soggetti con modesto rischio di fratture e che presentano, per contro, fattori di rischio per la comparsa di fibrillazione atriale, quali ad esempio il diabete mellito, le coronaropatie e lo scompenso cardiaco.

Recentemente, sono emerse preoccupazioni circa il fatto che il trattamento dell’osteoporosi con bifosfonati per via orale a lungo termine possa inibire il rimodellamento dell’osso, determinando fratture atipiche; ciò nasce dal fatto che si è registrato un numero crescente di *case report* di donne che hanno sviluppato fratture a livello della regione subtrocanterica o diafisaria del femore, durante una terapia prolungata con bifosfonati, generalmente dopo un trauma minimo. Alla luce di questo, è stato condotto uno studio caso-controllo [20], in una coorte di donne di età ≥ 68 anni, dell’Ontario (Canada), che avevano iniziato una terapia con bifosfonati per via orale (alendronato, etidronato e risedronato) tra aprile 2002 e marzo 2008. I casi erano donne ospedalizzate per una frattura subtrocanterica o diafisaria del femore e per ciascun caso sono stati selezionati fino a 5 controlli dalla coorte senza fratture. I risultati dello studio riportano che in donne anziane il trattamento con bifosfonati per un periodo maggiore di 5 anni è associato a un aumentato rischio di fratture subtrocanteriche o diafisarie femorali, anche se il rischio assoluto di queste fratture è basso.

In riferimento a questo importante tema, nel gennaio 2012, l’Agenzia Italiana del

Farmaco (AIFA) ha emanato una nota informativa diretta agli operatori sanitari relativa al rischio di fratture atipiche del femore associate all'uso di bifosfonati, in particolare nella terapia a lungo termine per l'osteoporosi.

È importante sottolineare comunque che l'osteoporosi è un problema di salute pubblica sia nelle donne che negli uomini. Ad oggi, complessivamente, sono disponibili molti più dati epidemiologici, diagnostici e terapeutici per le donne, comportando una minore attenzione verso i soggetti malati di sesso maschile [8].

Tra le ADR che più frequentemente si manifestano nel genere femminile si riscontra la **sindrome del QT lungo** che talvolta può degenerare in *torsade de pointe*, una grave aritmia (connessa con le alterazioni dei canali del potassio) che può essere anche fatale e che è fortemente influenzata dal genere. I due studiosi Drici e Clement [21] hanno condotto uno studio in cui è emerso che i 2/3 dei casi di torsioni di punta iatrogene si riscontrano in donne, e che tra i farmaci che prolungano la ripolarizzazione cardiaca spiccano gli antiaritmici, i procinetici, gli antipsicotici, gli antistaminici e gli antibatterici.

Studi sperimentali e clinici dimostrano che il genere femminile è associato a condizioni che facilitano l'insorgenza dell'aritmia. Infatti, (1) gli estrogeni favoriscono il prolungamento del tratto QT indotto da bradicardia; (2) i sottostanti difetti genetici dei canali del potassio, talvolta asintomatici in condizioni normali, possono far precipitare l'aritmia farmaco-indotta nelle donne più frequentemente rispetto agli uomini e (3) la ridotta riserva di ripolarizzazione cardiaca nel genere femminile aumenta il rischio di torsione di punta indotta da farmaco. D'altra parte gli androgeni riducono l'intervallo QT e smorzano la risposta QT ai farmaci sopra menzionati.

È importante sottolineare che il rischio aritmogeno può aumentare se si associano due farmaci che possiedono entrambi la capacità di prolungare l'intervallo QT, ma può anche succedere che un farmaco che prolunga il QT venga associato a un altro farmaco che inibisce il metabolismo del primo farmaco. Alla luce di ciò, nella prescrizione di un farmaco che induce un prolungamento del tratto QT, si dovrebbe considerare la disponibilità di alternative terapeutiche ugualmente efficaci, ma con un miglior profilo di sicurezza, la storia personale o familiare (es. una storia di episodi di sincope in età infantile o giovanile, casi in famiglia di morte improvvisa in giovane età) ed evitare, se possibile, nei pazienti in trattamento con farmaci che allungano il QT, la co-somministrazione di farmaci che possano a loro volta indurre lo stesso effetto o che inibiscano il metabolismo del farmaco in questione.

Le differenze di genere hanno implicazioni anche nel campo dell'anestesia. I risultati di 8 studi clinici dimostrano che la dose di morfina necessaria per avere una risposta analgesica è minore nelle donne (60%) rispetto a quella necessaria per gli uomini, pertanto le donne sono maggiormente soggette a depressione respiratoria in seguito a terapia con **analgesici oppioidi** [22]. Sembrerebbe che tali differenze non siano limitate solo agli agonisti dei recettori μ , ma anche agli agonisti dei recettori k (nalbufina, butorfanolo e pentazocina), che pare risultino più efficaci nella donna che nell'uomo [23].

È inoltre opportuno segnalare che tra le reazioni avverse associate all'uso delle **statine**, i disturbi muscolari (dolore, debolezza, crampi), che spesso determinano la sospensione della terapia, si manifestano con maggior frequenza nelle donne rispetto agli uomini [24].

Inoltre, poiché alcune statine quali simvastatina, lovastatina e atorvastatina sono metabolizzate dal CYP3A4, che come già detto è maggiormente espresso nelle femmine, in presenza di inibitori di questo citocromo si possono sviluppare più frequentemente reazioni avverse, anche gravi nel corso della terapia ipolipemizzante [25].

Inoltre, le donne con **AIDS-HIV** in terapia con inibitori nucleosidici e non della transcriptasi inversa sono maggiormente soggette ad ADR quali acidosi lattica e reazioni epatiche. Le reazioni cutanee da nevirapina, così come i disturbi metabolici da inibitori delle proteasi, sono più frequenti nel sesso femminile [26].

Un recente studio di Baggio et al. [8] evidenzia che le differenze di genere, nonostante siano parzialmente note, sono profondamente sottovalutate anche nell'ambito dei trattamenti delle principali **patologie tumorali**. Gli autori sostengono la necessità di codifi-

care e migliorare la conoscenza della variabilità dei tumori sulla base delle differenze di genere, con l'obiettivo di individuare i fattori che possono influenzare la prognosi, la scelta del trattamento e le possibili tossicità correlate. Pertanto, nello sviluppo di nuovi farmaci oncologici, è auspicabile che il "genere" venga considerato come una delle possibili varianti, sia in termini di efficacia che di tossicità.

Infine, alcuni esempi di differenze di genere nella risposta alle terapie farmacologiche completano il contesto in cui tutti gli attori del sistema Sanità, e non solo, si trovano ad operare.

Nell'ambito del trattamento dell'ipertensione, i farmaci calcio-antagonisti sembrano più efficaci nel ridurre la pressione arteriosa nelle donne [27]; per contro, gli ACE-inibitori sembrano in grado di ridurre significativamente la mortalità tra gli uomini, ma non tra le donne [28]. In aggiunta a ciò, le reazioni avverse da ACE-inibitori, come ad esempio la tosse, si riscontrano più frequentemente nella popolazione femminile [29]. Nell'ambito della terapia della depressione sembrerebbe invece che le donne rispondano meglio agli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI), mentre gli uomini traggano maggiori benefici con gli antidepressivi triciclici [30].

Conclusioni

Con la scrittura di questo elaborato si vuole sottolineare la potenzialità dei dati di letteratura citati quale stimolo di riflessione nel rilevare differenze di genere anche nel campo della farmacovigilanza. La farmacovigilanza non solo include le varie attività finalizzate alla descrizione e quantificazione delle sospette reazioni avverse ai farmaci, ma anche le attività di ricerca sia sperimentali che osservazionali, di fase IV o *post-marketing*. In termini più mirati, la farmacovigilanza è finalizzata alla valutazione costante del rapporto rischio/beneficio di un farmaco e al continuo monitoraggio dell'incidenza di effetti indesiderati potenzialmente e temporalmente associati al trattamento farmacologico.

Un approccio di genere alla Medicina non può prescindere da un'attività di farmacovigilanza altrettanto orientata al genere; gli studi di "farmacovigilanza di genere" pubblicati sono piuttosto esigui, così come sono limitati gli studi relativi all'efficacia dei farmaci nel genere femminile. Tuttavia, a fronte di importanti differenze tra uomini e donne, è prioritario indagare maggiormente tali diversità e tradurle in esigenze diverse sul fronte delle terapie (in particolare per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza dei farmaci).

I risultati positivi correlati all'adozione e alla messa in pratica di questo approccio alla Medicina si potrebbero tradurre in risposte significative nel contesto medico-preventivo, con la riduzione del livello di errore nella pratica medica, l'implementazione dell'appropriatezza terapeutica e la personalizzazione delle terapie, mentre nel contesto politico-gestionale, con la possibilità di generare risparmi per il Servizio Sanitario Nazionale ed individuare interventi efficaci per raggiungere l'equità nei trattamenti in tema di salute e assistenza sanitaria.

Anche secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la salute e la Medicina di Genere sono obiettivi strategici per la sanità pubblica e per l'appropriatezza della prevenzione e della cura, senza le quali non si può garantire la tutela della salute della donna e della bambina, dell'uomo e del bambino. L'OMS ha infatti stabilito che il concetto di "equità" in Medicina si associa alla capacità di curare l'individuo, in quanto essere specifico e appartenente a un determinato genere. Alla luce di ciò, la Medicina di Genere considera prioritario il diritto delle donne e degli uomini a un'assistenza sanitaria e farmacologica specifica, che si basi su un diverso modo di interpretare e valutare la programmazione e la produzione normativa in ambito farmaceutico, sanitario e socio-assistenziale. Adottare una prospettiva di genere in campo sanitario e farmaceutico vuol dire ridisegnare la ricerca, la sperimentazione, i trattamenti, ma anche includere espliciti obiettivi di genere, attraverso programmi di prevenzione, formazione del personale medico e parità di accesso ai servizi sanitari.

Anche per le Autorità sanitarie italiane la Medicina di Genere è un obiettivo strategico; sebbene il processo legislativo per conseguirlo proceda lentamente e, a fasi alterne, ha già fatto però registrare numerosi progressi e speranze. Una delle ultime dimostrazioni in ordine temporale di questo mutamento di prospettive è l'avviso emesso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e rivolto alle aziende farmaceutiche con l'obiettivo

di sensibilizzarle, nell'ambito della presentazione della documentazione regolatoria, "ad effettuare anche l'elaborazione di dati disaggregati per genere, in maniera tale da evidenziare le eventuali differenze". Anche secondo l'opinione autorevole dell'ente regolatorio italiano, una maggiore attenzione a questi aspetti potrebbe "consentire una conoscenza sempre più approfondita sulle nuove terapie, nell'obiettivo di offrire a tutti i pazienti terapie farmacologiche sempre migliori e sicure" [31].

Bibliografia

- [1] Miller VM, Rice M, Schiebinger L. Embedding concepts of sex and gender health differences into medical curricula. *J Womens Health (Larchmt)* 2013; 4: 194-202.
- [2] Franconi F, Montilla S, Vella S. *Farmacologia di genere*. Seed Srl Torino, 2010.
- [3] Tseng CL, Sambamoorthi U, Rajan M, Tiwari A, Frayne S, Findley P, et al. Are there gender differences in diabetes care among elderly Medicare enrolled veterans? *J Gen Intern Med* 2006; 21 (Suppl. 3): S47-53.
- [4] Zopf Y, et al. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 999-1004.
- [5] Schiebinger L, Klinge I, Arlow A, Newman S. Gendered innovations - Mainstreaming sex and gender analysis into basic and applied research: Meta-analysis of gender and science research – Topic report 2010; 27.
- [6] Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott A, Walley T, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-9.
- [7] Giorgino FL. *Riv It Ost Gin* 2009 – Num.21 – Salute Donna p.VI.
- [8] Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(4): 713-727.
- [9] Franconi F, Campesi I, Sassu A. Per una farmacologia di genere. *Rivista Monitor (Age.na.s)* 2010 - Num.26.
- [10] Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:505-511.
- [11] Franconi F, Campesi I. *Farmacologia di genere*. Rivista della Società di Medicina Generale Giugno 2008 - Num. 3.
- [12] Freire AC, Basit AW, Choudhary R, Piong CW, Merchant HA. Does sex matter? The influence of gender on gastrointestinal physiology and drug delivery. *Int J Pharm* 2011 Aug 30; 415(1-2): 15-28.
- [13] Murphy CE, Rodgers PT. Effects of thiazolidinediones on bone loss and fracture. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 2014-8.
- [14] Shah SH, Johnston TD, Jeonm H, Ranjan D. Effect of chronic glucocorticoid therapy and the gender difference on bone mineral density in liver transplant patients. *J Surg Res* 2006; 135: 238-41.
- [15] El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, et al. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure* 2007; 16: 226-32.
- [16] 2° Congresso Nazionale sulla Medicina di Genere. Libro degli Abstracts. Ottobre 2010. Disponibile all'indirizzo <http://www.lorenzinfoundation.org/padova2010/programmascientifico.pdf>
- [17] Sørensen HT, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 336: 813-6.
- [18] Heckbert SR, et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 826-31.
- [19] Karam R, et al. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 712-3.
- [20] Park-Wyllie LY et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011; 305: 783-89.
- [21] Drici MD, Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Saf* 2001; 24: 575-585.
- [22] Pleym H, Spigset O, Kharashi ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 241-59.
- [23] Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD. The kappa opioid nalbuphine produces gender and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain* 1999; 83: 339-45.
- [24] Rosenberg H, Allard D. Women and statin use: a women's health advocacy perspective. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42: 268.
- [25] Kapur NK, Musunuru K. Clinical efficacy and safety of statins in managing cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 341.
- [26] Mattisson DR, Mattison Faye AC. Sex differences in drug development. *Blickpunkt der Mann* 2008; 6: 21-5.
- [27] Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P, Oberman A, Kotchen T, Mouton C, Black H, Aragaki A, Trevisan M. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. *Journal of American Medical Association* 2004; 292(23): 2849-2859.
- [28] Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific Aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *European Heart Journal* 2005; 26: 1585-1595.
- [29] Os I, Bratland B, Dahlof B, Gisholt K, Syvertsen JO, Tretli S. Female sex as an important determinant of lisinopril-induced cough. *Lancet* 1992; 339: 372.
- [30] Sloan DM, Kornstein SG. Gender differences in depression and response to antidepressant treatment. *Psychiatric Clinical North America* 2003; 26: 581-94.
- [31] Colombo D. La posizione delle aziende e le problematiche di genere. Atti del II Convegno La Salute della Differenza - Milano, 16 Aprile 2013.

Sitografia

- www.agenziafarmaco.it (ultimo accesso: 24 Giugno 2013)
- www.farmacovigilanza.org (ultimo accesso: 24 Giugno 2013)
- www.istat.it (ultimo accesso: 24 Giugno 2013)
- www.medicinagenera.org (ultimo accesso: 24 Giugno 2013)
- www.salute.gov.it (ultimo accesso: 24 Giugno 2013)
- www.sifweb.org (ultimo accesso: 24 Giugno 2013)
- www.simg.it (ultimo accesso: 24 Giugno 2013)