

**Facoltà di Scienze Motorie
Università degli Studi di Verona**

**Corso di
“Farmacologia”
Lezione n. 12: Reazioni Avverse da Farmaci**

**Docenti:
Guido Fumagalli e Roberto Leone**

“...la terra datrice di biade produce moltissimi farmachi, molti buoni, e misti coi quali molti mortali....”
(Omero, *Odissea*, trad. R. Calzecchi Onesti, Einaudi, Torino 1972, libro IV, vv.219-232).

“Lo stesso medicamento dovrebbe avere sempre la stessa azione, ma così non è poiché essa varia molto nei vari casi.

I farmaci evacuanti ora purgano molto, ora poco, ora giovano, ora nuocciono, secondo i vari individui in cui sono adoperati”

(Ippocrate, *De locis in homine*).

Gravi reazioni avverse che, in epoca moderna, hanno attirato l'attenzione sui rischi da farmaci

Anno	Farmaco	Reazione
1880	Cloroformio	Arresto cardiaco
1937	Sulfanilamide	Avvelamento da dietilenglicole
1952	Cloramfenicolo	Anemia aplastica
1954	Stalinon	Avvelenamento fatale
1961	Talidomide	Focomelia
1966	Contraccettivi	Tromboembolismo
1967	Simpaticomimetici	Morti da asma
1972	Dietilstilbestrolo	Carcinoma vaginale
2001	Cerivastatina	Rabdomiolisi
2004	Rofecoxib	Patologie cardiovascolari

REAZIONI AVVERSE DA FARMACI

REAZIONE AVVERSA DA FARMACI DEFINIZIONE DELL'OMS
(Tech Rep Serv WHO, n. 498, 1972)

Una risposta ad un farmaco che procuri danno e che sia non intenzionale, e che si verifica alle dosi normalmente utilizzate nell'uomo per profilassi, diagnosi o terapia.

L'abbreviazione di Reazione Avversa da Farmaci maggiormente utilizzata è **ADR** dall'inglese **Adverse Drug Reaction**

Tutti i farmaci possono provocare delle reazioni avverse. Naturalmente esistono delle differenze tra i diversi principi attivi in termini di gravità delle reazioni, di apparati colpiti, di frequenza delle reazioni.

Reazioni avverse da farmaci (ADR): dimensione del problema

- Secondo alcuni esperti (Moore e coll. BJCP 1998) il 5-10% dei pazienti trattati con farmaci ha una ADR
- Circa il 5% dei pazienti ricoverati in ospedale lo sono a causa di una ADR
- Circa il 10% dei pazienti ospedalizzati va incontro ad un reazione avversa da farmaci
- Negli USA, nel 1994, si sono avuti 106.000 morti provocati da ADR (Lazarou e coll. JAMA 1998). Questo dato classificherebbe le ADR come la quarta causa di morte negli USA. In UK le morti annuali da ADR sarebbero più di 10.000 all'anno (Pirmohamed e coll. BMJ 2004)

REAZIONE AVVERSA DA FARMACI

DEFINIZIONE DI GRAVITÀ

Qualsiasi reazione che provoca la morte di un individuo, ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga l'ospedalizzazione, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa, comporta una anomalia congenita o un difetto alla nascita.

Esempi di patologie con un'alta frazione di casi dovuti ai farmaci

Patologia	Stima dei casi correlati ai farmaci (%)
Necrolisi epidermica tossica	90
Agranulocitosi	70
Eritema multiforme	50
Anafilassi	45
Emorragia GI	40
Anemia aplastica	20
Asma	10
Uremia (cronica)	10
Pancreatite acuta	<10
Cadute traumatiche	7
Incidenti d'auto	2-6

CLASSIFICAZIONE DELLE ADR IN BASE AL MECCANISMO

- Effetti collaterali
- Effetti tossici
- Reazioni immuno-mediate
(ipersensibilità o allergie)
- Reazioni farmacogenetiche
(idiosincrasia, iperattività)
- Farmacodipendenza
- Teratogenesi (embrio- fetotossicità)

EFFETTI COLLATERALI

Effetti che accompagnano l'azione terapeutica del farmaco e che si verificano in organi o distretti diversi da quelli desiderati. Sono dovuti essenzialmente alla sua distribuzione in tutto l'organismo

- Cefalea da nitrati
- Nausea da digitale
- Ipokaliemia da diuretici

EFFETTI TOSSICI

Sono espressione della tossicità del farmaco e si possono verificare anche a dosi terapeutiche in particolari pazienti, o in determinate condizioni cliniche

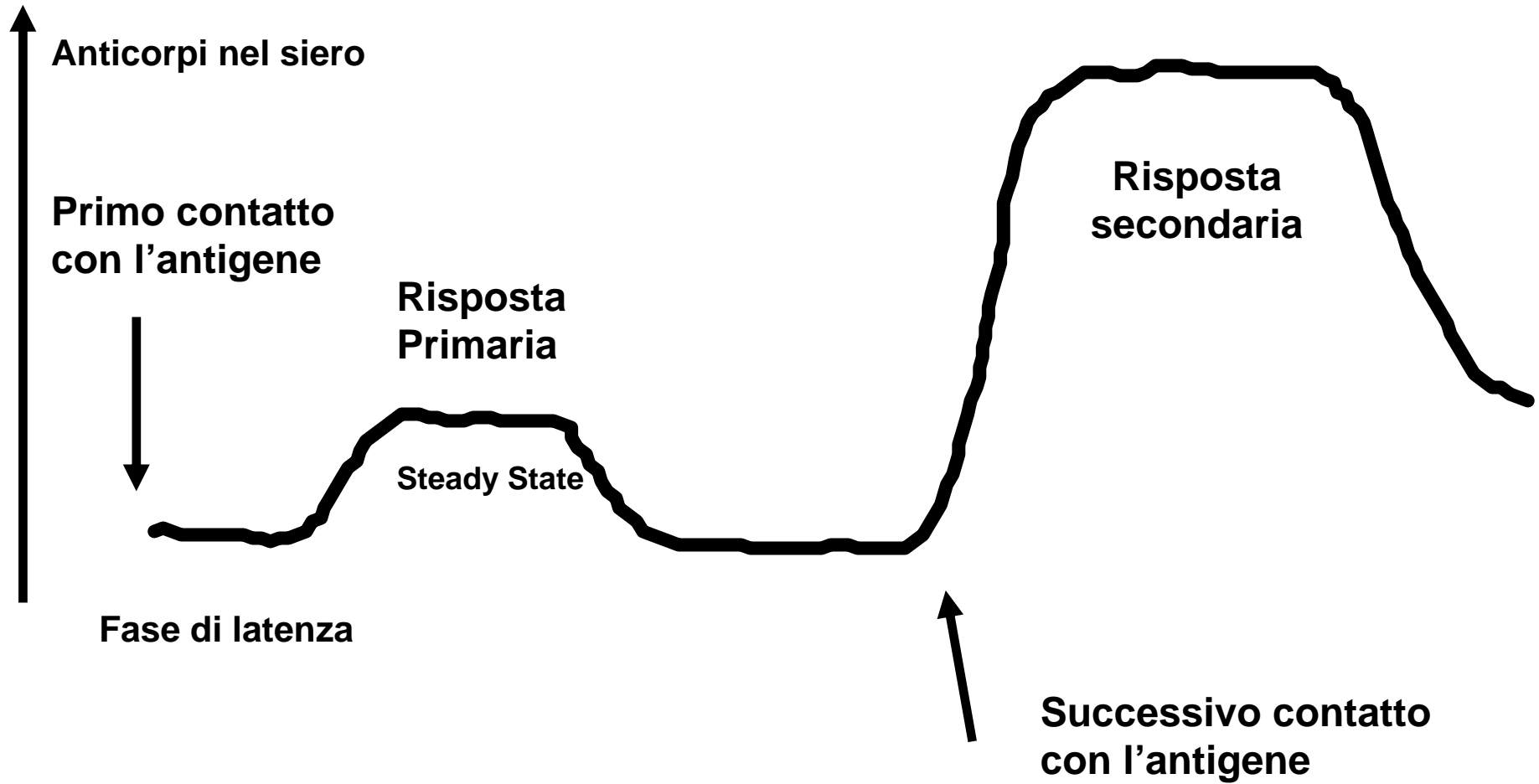
- Alcalosi respiratoria da aspirina
- Danno epatico da paracetamolo
- Aritmie da digitale

Reazioni immuno-mediate

Il meccanismo dell'allergia dipende dall'interazione fra un antigene esterno e anticorpi prodotti dall'organismo o linfociti sensibilizzati. I farmaci possono indurre reazioni allergiche nei seguenti modi:

1. Il farmaco può essere una proteina potenzialmente immunogenica
2. Può diventare un antigene completo in seguito al legame con proteine endogene
3. Può causare o potenziare una reazione fra un antigene self modificato e un anticorpo
4. Può causare la sintesi di autoanticorpi

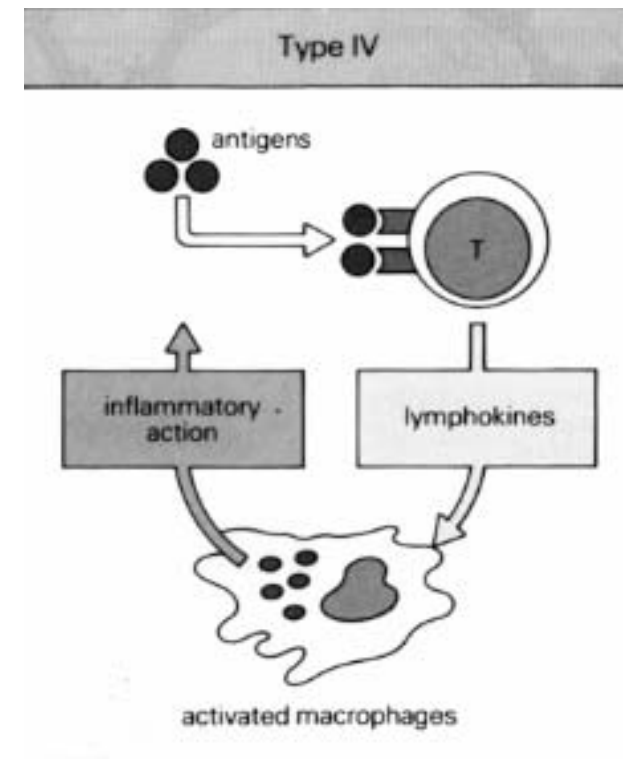
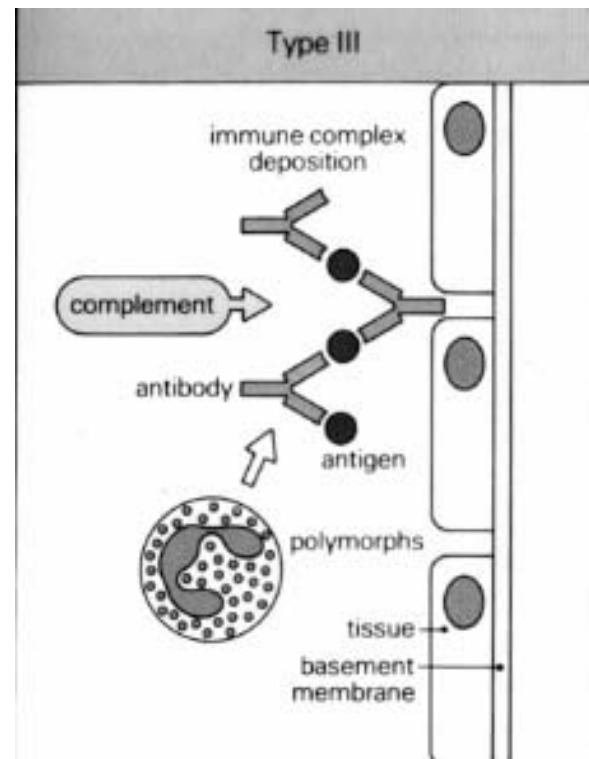
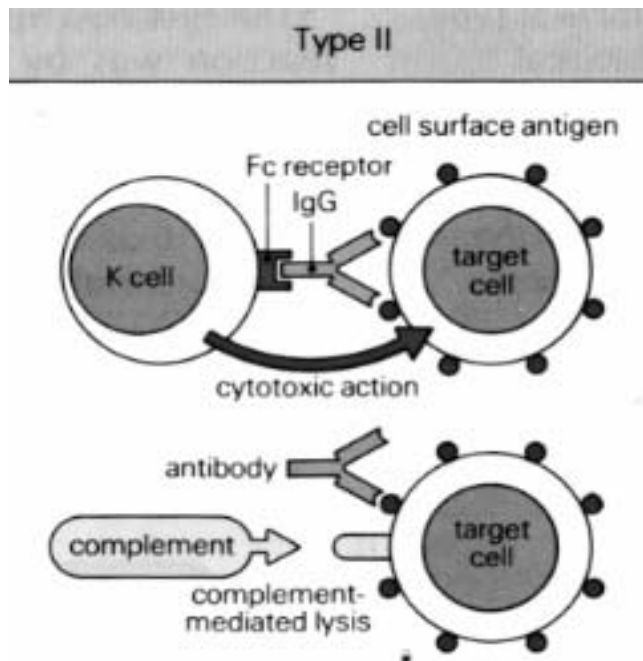
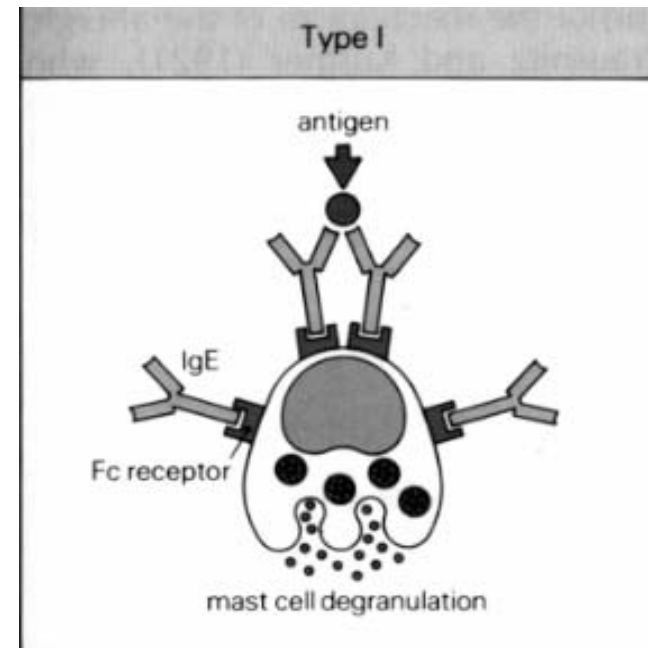
Risposta immunitaria primaria e secondaria



Classificazione delle allergie

- Tipo I Immediate o anafilattiche
- Tipo II Citolitiche
- Tipo III da immunocomplessi
- Tipo IV da sensibilità ritardata

Quattro diversi meccanismi alla base delle reazioni allergiche



ESEMPI DI REAZIONI ALLERGICHE

<i>Farmaco</i>	<i>Reazione</i>	<i>Tipo</i>
Penicillina	Shock anafilattico	I
Aspirina	Orticaria	I
Rifampicina	Emolisi	II
Chinidina	Trombocitopenia	II
Cefalosporine	Nefriti	III
Penicillina	Malattia da siero	III
Antibiotici, Anestetici	Dermatite da contatto	IV
Captopril	Anemia emolitica	*
Fenitoina	Lupus eritematoso	*

* Autoimmune

Esempi di reazioni avverse da farmaci su base immunologica

Cute

- ✱ Orticaria
- ✱ Rash maculopapulare
- ✱ Eritema nodoso
- ✱ Eczema
- ✱ Eruzione lichenoidale
- ✱ Vasculite
- ✱ Sindrome di Stevens-Johnson
- ✱ Necrolisi epidermica tossica

Sangue

- ✱ Trombocitopenia
- ✱ Agranulocitosi
- ✱ Anemia emolitica
- ✱ Anemia aplastica

Fegato

- ✱ Epatite colestatica
- ✱ Epatite epatocellulare

Rene

- ✱ Nefrite interstiziale
- ✱ Glomerulonefrite

Polmone

- ✱ Polmonite (eosinofila, alveolare, interstiziale)

Sistemiche

- ✱ Anafilassi
- ✱ Vasculiti
- ✱ Malattia da siero
- ✱ LES

Esempi di farmaci che provocano reazioni allergiche

Anafilassi

- ✱ Aspirina
- ✱ Cefalosporine
- ✱ Diclofenac
- ✱ Penicilline
- ✱ Streptochinasi
- ✱ Cotrimossazolo
- ✱ Suxametonio
- ✱ Tiopentale
- ✱ Tubocurarina

Reazioni epatiche

- ✱ Carbamazepina
- ✱ FANS
- ✱ Alotano
- ✱ Fenitoina
- ✱ ACE-inibitori
- ✱ Amiodarone

Discrasie ematiche

- ✱ Captopril
- ✱ Clorpromazina
- ✱ Penicilline
- ✱ Penicilline
- ✱ Sulfasalazina
- ✱ Cotrimossazolo
- ✱ Ac. Valproico
- ✱ Ticlopidina

Reazioni cutanee

- ✱ Carbamazepina
- ✱ Penicilline
- ✱ Lamotrigina
- ✱ Fenitoina
- ✱ Fenobarbitale
- ✱ Fluorochinoloni

Tempo di comparsa delle reazioni allergiche

0-60 min Reazioni acute	1-24 ore Reazioni subacute	1g-varie settimane Reazioni ritardate
Shock anafilattico		
Orticaria/angioedema/asma bronchiale/febbre		
	Esantema, porpora vascolare, pneumopatie agranulocitosi, trombocitopenia, malattia da siero, angioite allergica	
	Malattie di organo, dermatiti	

Reazioni avverse su base genetica

Legate a variazioni su base genetica che possono alterare la farmacocinetica (iper-reattività) o la risposta tissutale (idiosincrasia) ai farmaci.

IPER-REATTIVITA'

Polimorfismi genetici a livello del sistema citocromo P-450 o di altri enzimi farmacometabolizzanti (es. apnea da succinilcolina, neuropatie da isoniazide)

IDIOSINCRASIA

Carenza di G6PD (anemia emolitica da agenti ossidanti)

Carenza di metaemoglobina reductasi (metaemoglobinemia da cloroquina)

Carenza di glutatione (epatotossicità da paracetamolo)

FARMACODIPENDENZA

- La dipendenza da una sostanza (che viene da questo punto di vista definita come droga) si caratterizza come un desiderio compulsivo e irrefrenabile di assunzione della stessa (dipendenza psichica).
- La dipendenza fisica si manifesta attraverso la sindrome d'astinenza che compare quando non si assume più la droga. La sindrome d'astinenza si verifica dopo un certo periodo di tempo dall'ultima assunzione (variabile a seconda del tipo di droga) ed è caratterizzata da una serie di eventi spiacevoli, anche gravi, tipici di ciascuna droga.

FARMACODIPENDENZA

- La dipendenza fisica si instaura dopo un tempo variabile, anche in questo caso, a seconda del tipo di droga (ad esempio è più rapida con l'eroina) e della dose.
- La dipendenza fisica è sempre accompagnata dal fenomeno della tolleranza, cioè dalla necessità di aumentare la dose della droga per ottenere l'effetto desiderato.
- Esempi di farmacodipendenza: oppioidi, benzodiazepine, amfetamine, alcool, cannabinoidi, cocaina, purganti

Malformazioni alla nascita causate da farmaci

L'incidenza delle malformazioni congenite
viene stimata intorno al 3-4%

Il 5% di queste sarebbero causate da sostanze chimiche

Quelle da farmaci sarebbero poco meno del 1%

Ogni anno in Italia potrebbero esserci
100-200 casi di malformazioni da farmaci

Assunzione di farmaci in gravidanza

% donne gravide	Uso di farmaci
61	1-3 farmaci
26	4-6 farmaci
4	>7 farmaci
10	nessun farmaco

RILEVANTI FATTORI PER LA COMPARSA DI ADR -1-

Relativi al farmaco

- Caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche
- Dose
- Frequenza e via di somministrazione
- Durata della terapia
- Formulazione farmaceutica

RILEVANTI FATTORI PER LA COMPARSA DI ADR -2-

Relativi al paziente

- Età
- Sesso
- Gravidanza
- Gravità della patologia
- Patologie concomitanti-intercorrenti
- Allergie
- Predisposizioni genetiche

Età del paziente

- I soggetti che, per la loro età, hanno un rischio maggiore di comparsa di reazioni avverse da farmaci sono:
 - il neonato
 - l'anziano (in particolare con età >75 anni)
- Le cause del maggior rischio nel neonato sono dovute principalmente alla ridotta funzionalità epatica (metabolismo dei farmaci) e renale (eliminazione dei farmaci). Inoltre nel neonato si ha un minore legame dei farmaci alle proteine, e una barriera emato-encefalica più permeabile. Le stesse cause entrano in gioco per l'anziano con in più la presenza di patologie e farmaci concomitanti.

Esempi di ADR dovute a patologie concomitanti -1-

Patologia	Farmaco	ADR	Meccanismo
Insuff. renale	Aminoglicosidi	Ototossicità	Inib. eliminazione
Cirrosi	Lidocaina	Tossicità SNC	Inib. metabolismo
Patologie emorragiche	Aspirina	↑ rischio sanguinamento	Farmacodinamico
Gastroenterite acuta	CO	Gravidanza indesiderata	Inib. assorbimento
Schizofrenia	Corticosteroidi	Aggravamento schizofrenia	Farmacodinamico
Asma	β-antagonisti	Broncospasmo acuto	Farmacodinamico

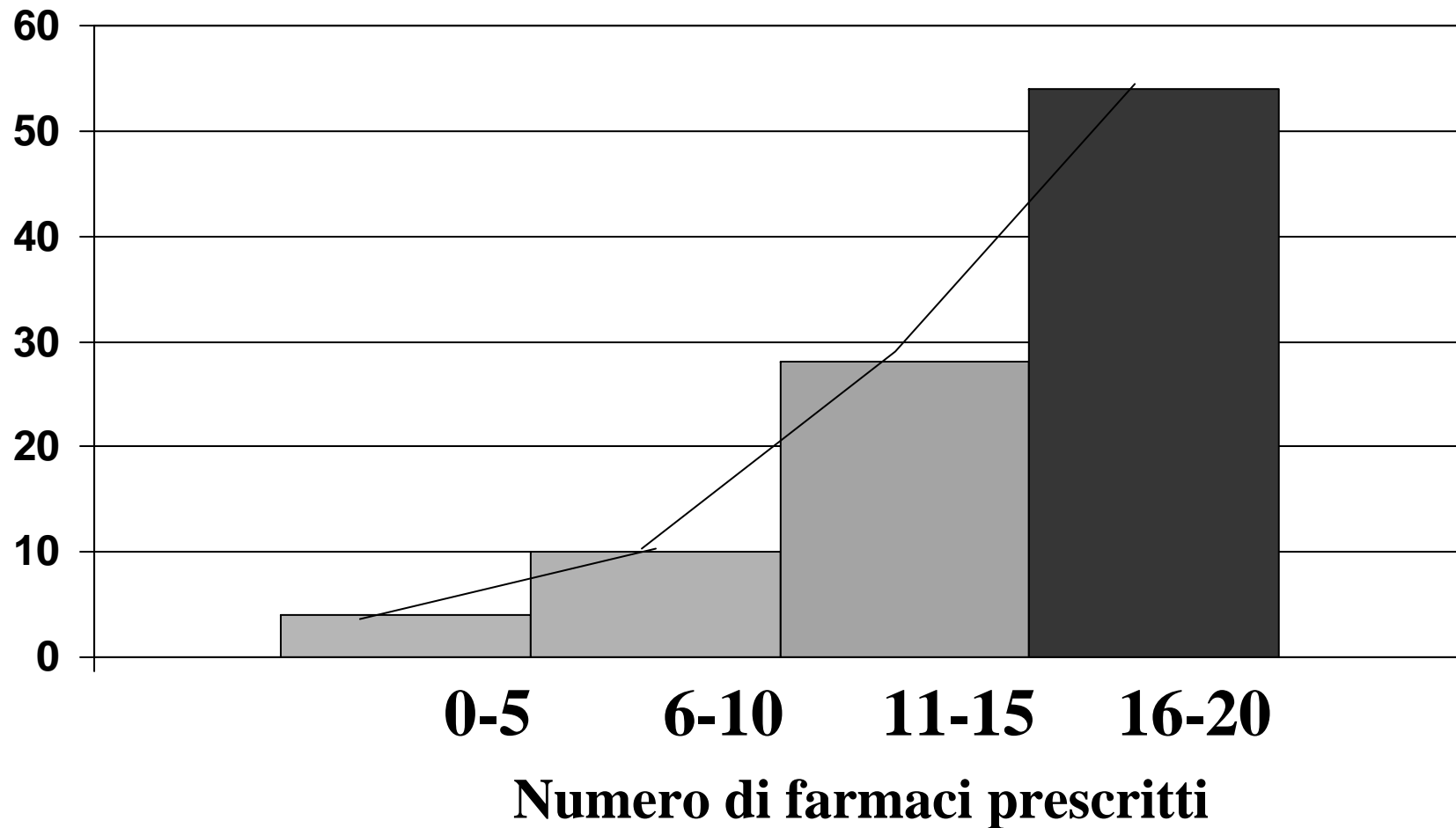
RILEVANTI FATTORI PER LA COMPARSA DI ADR -3-

Estrinseci addizionali

- Interazioni tra farmaci
- Autosomministrazione
- Interazioni con cibo/bevande
- Consumo di alcool
- Farmaci scaduti
- Conservazione del farmaco
- Inquinanti ambientali

INCIDENZA DI ADR IN RELAZIONE AL NUMERO DI FARMACI PRESCRITTI

May FE et al. Clin Pharmacol Ther 1977; 22: 322



ADR a carico dell'apparato muscolo-scheletrico

Circa il 5% delle ADR segnalate sono a carico dell'apparato muscolo scheletrico (banca dati ADR del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza)

Le ADR più frequenti a carico di questo apparato sono:

Mialgie	42%
Artralgie	20%
Tendiniti	11%
Rabdomiolisi	8%
Debolezza muscolare	6%

ADR a carico dell'apparato muscolo-scheletrico

I farmaci maggiormente responsabili di causare ADR a carico dell'apparato muscolo scheletrico sono :

Statine

Fluoroquinoloni

Vaccini

Inibitori pompa protonica

Bifosfonati

I RISCHI DA FITOTERAPICI

Rischi indiretti:

- Mancata diagnosi
- Ritardo nella diagnosi
- Ritardo nell'instaurare una terapia più efficace
- Aggravamento della patologia
- Interruzione di farmaci prescritti

Rischi diretti:

- Reazioni allergiche
- Reazioni tossiche
- Interazioni con farmaci concomitanti
- Mancanza controlli di qualità

Reazioni avverse da fitoterapici alcuni esempi

(Ernst E. Meyler's Side Effects of Drugs. 14th Ed. 2000)

Aloe	Nefriti a dosi elevate, uso in gravidanza sconsigliato perché l'irritazione intestinale può portare a congestione pelvica.
Aristolochia	Nefrotossicità ad alte dosi, effetti mutageni.
Arnica	Reazioni allergiche cutanee, gastroenteriti.
Artemisia v.	Reazioni allergiche cutanee, attività abortiva.
Efedra	Stimolazione, insonnia, tachicardia, aritmie. Interazione con antiipertensivi.
Ginseng	Ipertensione arteriosa, nervosismo, insonnia, vertigini, cefalea, ipoglicemia.

Reazioni avverse da fitoterapici alcuni esempi

(Ernst E. Meyler's Side Effects of Drugs. 14th Ed. 2000)

Ginko Biloba	Emorragie (oculari, intracraniche, ecc.)
Iperico (erba di S. Giovanni)	Vertigini, confusione mentale, nausea, rash, astenia, irrequietezza. Interazioni con molti farmaci.
Kava-kava	Sedazione, rilassamento muscolare, reazioni cutanee, sintomi neurologici, epatiti.
Senna	Rari casi di epatite.
Ricinus c.	Nausea, vomito, coliche, diarrea intensa e violenta.
Yohimbine	Broncospasmo, LES, reazioni cutanee, vertigini, cefalea, disturbi GI, interazioni con fenotiazine, fenitoina, antiipertensivi e antidepressivi triciclici .

Farmacovigilanza

- Le sperimentazioni pre-marketing lasciano delle inevitabili lacune sugli effetti dei farmaci nell'uomo
- Le lacune principali sono nell'ambito della sicurezza dei farmaci
- Per colmare tali lacune si è sviluppata la farmacovigilanza
- Con questo termine si comprendono tutte le attività svolte dopo l'immissione di un farmaco sul mercato volte ad individuare effetti non conosciuti prima della commercializzazione

Metodiche in farmacovigilanza

- Segnalazione spontanea
- Studi di coorte
- Studi caso-controllo
- Studi di incrocio dei dati (Record-Linkage)
- Metanalisi
- Trial clinici randomizzati controllati

Obiettivi principali per un sistema di farmacovigilanza

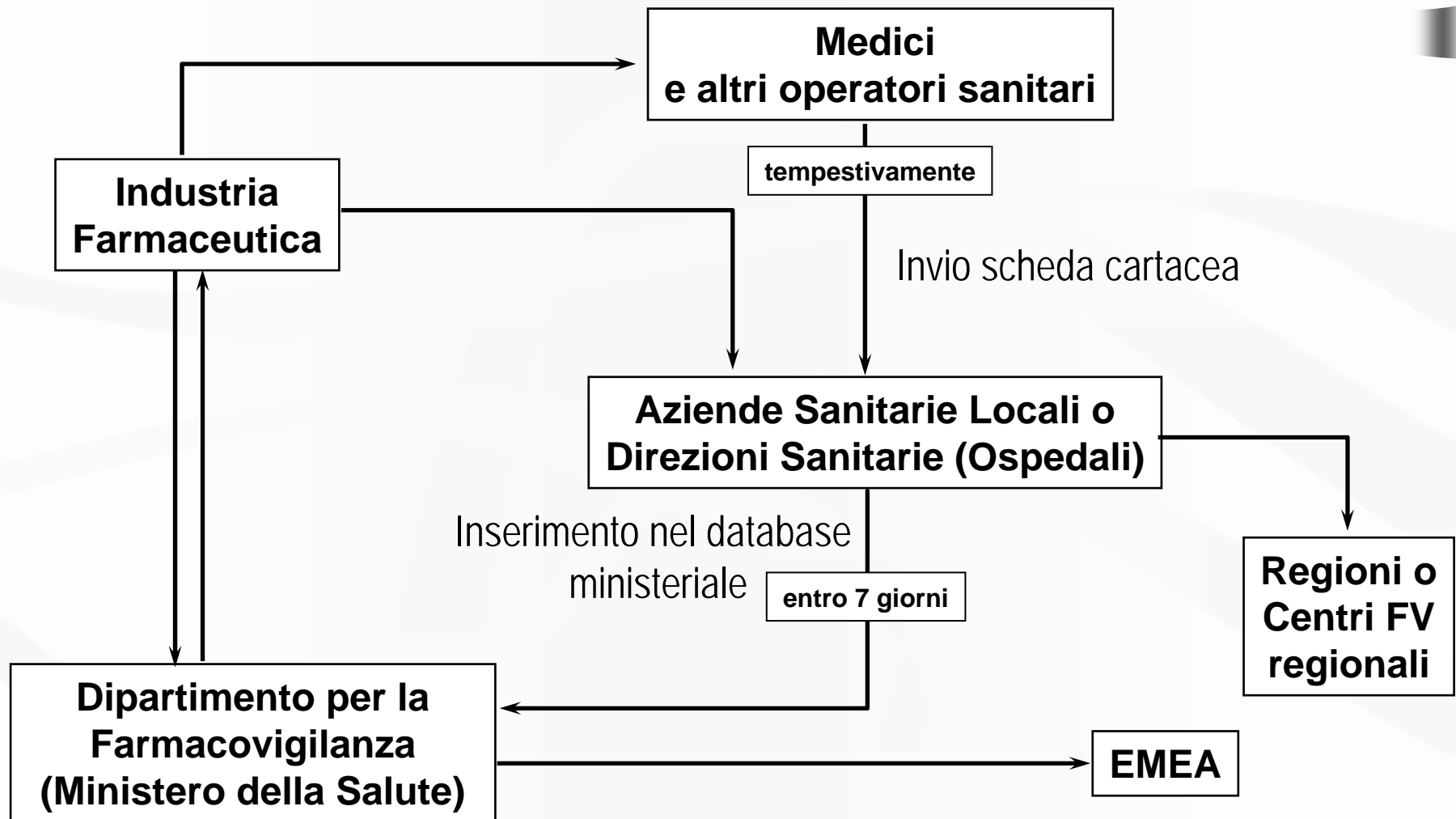
Individuare reazioni avverse da farmaci inattese (non note) e gravi

Individuare un aumento della frequenza di ADR note e gravi

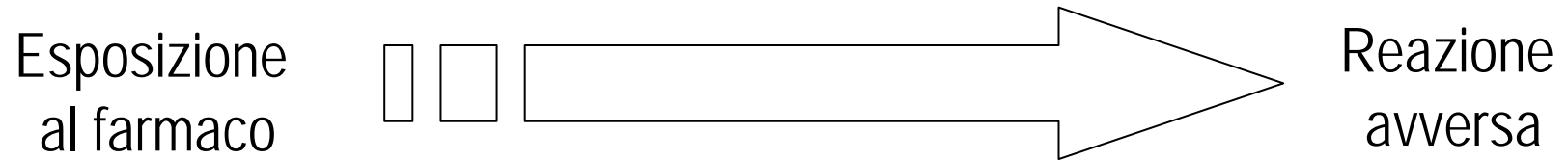


Segnale

Schema organizzativo della segnalazione spontanea in Italia come previsto dal Decreto Legislativo 95/03



STUDI DI COORTE



STUDI CASO-CONTROLLO

