

DIFFERENZE DI GENERE E REAZIONI AVVERSE A FARMACI OSPEDALIERI

A cura della Dott.ssa Caterina Russo

TAKE HOME MESSAGE

- Le reazioni avverse ai farmaci (ADR) sono responsabili di circa il 5% dei ricoveri ospedalieri non previsti;
- Non vi è alcuna differenza nel numero di ricoveri ospedalieri associati alle ADR tra uomini e donne;
- Le differenze di genere più significative riguardano il rischio di ricovero ospedaliero associato ad ADR con anticoagulanti e diuretici.

INTRODUZIONE

L'incidenza di diverse malattie (Vetvik et al. 2017), l'efficacia delle terapie farmacologiche e la probabilità di sviluppare reazioni avverse ai farmaci (ADR) è differente tra uomini e donne. È stato osservato che tali reazioni sono responsabili di circa il 5% dei ricoveri ospedalieri non previsti.

Tuttavia, la maggior parte dei farmaci commercializzati prima degli anni '90 venivano studiati solo su animali e uomini di sesso maschile, in quanto le donne erano escluse a causa delle fluttuazioni ormonali e della possibilità di trovarsi in gravidanza (Schiebinger et al. 2003). Nel 1997, con l'introduzione della linea guida ICH sono stati inclusi negli studi clinici partecipanti diversi, rappresentativi della popolazione di utilizzatori (Guideline et al. 1997). Da questo momento è stato possibile osservare che le donne hanno una probabilità di 1.5-1.7 volte superiore rispetto agli uomini di sviluppare ADR (Martin et al. 1998).

METODI

Sono stati identificati i ricoveri ospedalieri associati ad ADR tra il 1° gennaio 2005 e il 31 dicembre 2017, impiegando il *PHARMO Database Network*. Quindi, sono stati inclusi pazienti di età ≥ 16 anni (classificati nelle categorie 16-55, 56-65, 66-75, 76-85 e > 85 anni) che avevano assunto un farmaco sospetto, dispensato dalla farmacia ospedaliera entro 3 mesi antecedenti il ricovero. Le registrazioni di dispensazione hanno consentito di ricavare informazioni sul tipo di farmaco, il regime di dosaggio, la via di somministrazione, la specialità medicinale e i costi. Le registrazioni di ricovero comprendevano, invece, informazioni sull'ammissione e la dimissione dall'ospedale, sulle diagnosi e sul trattamento. È stato calcolato nel corso degli anni il numero di ricoveri ospedalieri associati ad ADR, così come i tipo di farmaci e di ADR che hanno causato ricoveri ospedalieri e questi dati sono stati poi suddivisi in base al sesso. Successivamente, sono stati calcolati gli *odds*

Differenza di genere e ADRs

ratio (OR) aggiustati per età con intervalli di confidenza (IC) del 95% al fine di stimare il rischio relativo di ricovero ospedaliero associato ad ADR nelle donne rispetto agli uomini.

DIFFERENZE DI GENERE E RISCHIO DI ADR

Tra il 2005 e il 2017 si sono verificati 9 575 947 ricoveri ospedalieri riguardanti pazienti di età superiore a 16 anni, di cui il 55.6% donne. Tra questi, 33 147 ricoveri (ossia lo 0.35%) erano associati ad ADR, di cui 18 469 (il 55.7% dei ricoveri) riguardavano le donne (lo 0.35% di tutte le donne ricoverate) e 14 678 (il 44.3%) riguardavano gli uomini (lo 0.35% di tutti gli uomini ricoverati). Al momento del ricovero associato ad ADR, le donne avevano un'età media di 72.1 anni e gli uomini di 71.3. Ne deriva che, le donne presentavano un'età superiore agli uomini al momento del ricovero (Tabella 1).

Tabella 1. Popolazione di studio distinta per età e sesso (Hendriksen et al. 2021).

	Donne (18 469)	Uomini (14678)
Età media, anni (SD)	72.1 (15.5)	71.3 (13.1)
Categorie di età, anni, n (%)		
16-55	2666 (14.4)	1650 (11.2)
56-65	2460 (13.3)	2459 (16.8)
66-75	3886 (21.0)	4183 (28.5)
76-85	6070 (32.9)	4823 (32.9)
> 85	3387 (18.3)	1563 (10.6)

Nessuna differenza di genere è stata rilevata nel numero di ricoveri legati ad ADR. Tuttavia, esso è aumentato dal 2005 al 2017, ad eccezione del 2012. Tali ricoveri sono stati causati da 80 diversi gruppi di farmaci e hanno comportato 2213 diverse ADR. I 10 gruppi di farmaci associati al maggior numero di ricoveri per ADR sono stati: gli anticoagulanti, gli analgesici oppioidi, i diuretici non tiazidici, gli antineoplastici, i corticosteroidi, gli antipertensivi/i farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina aldosterone, i diuretici tiazidici, gli ipoglicemizzanti, i bloccanti del canale del calcio, gli antiaritmici, i β -bloccanti e le penicilline.

Le dieci ADR più frequenti responsabili dei ricoveri ospedalieri sono riportate nella Tabella 2.

Tabella 2. Le 10 ADR più frequenti responsabili di ricoveri ospedalieri suddivise per genere (Hendriksen et al. 2021)

ADR	RICOVERI OSPEDALIERI (n)	DONNE (n)	DONNE (% di tutte le donne ricoverate)	UOMINI (n)	UOMINI (% di tutti gli uomini ricoverati)
Costipazione	788	471	0.009	317	0.007
Ipo-osmolalità e iponatriemia	751	597	0.011	154	0.004
Emorragia, non classificata	650	365	0.007	285	0.007
Infezione del tratto urinario,	625	422	0.008	203	0.005

Differenza di genere e ADRs

sito specificato	non specificato				
Emorragia gastrointestinale, non specificata	606	290	0.005	316	0.007
Nausea e vomito	575	392	0.007	183	0.004
Sincope e collasso	572	297	0.006	275	0.006
Polmonite, non specificata	504	238	0.004	266	0.006
Febbre indotta da farmaco	492	264	0.005	228	0.005
Insufficienza cardiaca, non specificata	434	233	0.004	201	0.005

Su 7797 combinazioni farmaco-ADR, 39 hanno condotto ad almeno 50 ricoveri ospedalieri e tra queste, 9 erano responsabili di 36 diverse reazioni avverse. Le donne sono risultate più a rischio in 9 combinazioni farmaco-ADR mentre gli uomini in 6.

Più in particolare, differenze di genere sono state osservate per i ricoveri dovuti all'uso di **anticoagulanti**. Infatti, tali farmaci sono stati associati nelle donne ad un ridotto rischio di ricovero per ematuria non specificata [0.16 (0.09-0.34)], ematuria ricorrente e persistente [0.31 (0.21-0.45)], emottisi [0.47 (0.30-0.74)], ed emorragia subdurale [0.61 (0.42-0.88)] e ad un aumentato rischio di emorragia rettale [1.48 (1.04-2.11)] ed emorragia non classificata [1.38 (1.18-1.62)] rispetto agli uomini. Tale differenza di genere potrebbe essere spiegata dal fatto che un rischio di ematuria è più frequente nell'uomo in quanto maggiormente soggetto allo sviluppo di cancro alla prostata (Merriell et al. 2018), così come il rischio di emottisi potrebbe risultare come una complicanza del cancro ai polmoni che si sviluppa più comunemente negli individui di sesso maschile (Hamilton et al. 2004).

Un'altra classe di farmaci in cui sono state riscontrate differenze di genere sono stati i **diuretici**. Infatti, nelle donne, i diuretici tiazidici sono stati associati ad un maggiore rischio di ricovero causato da disturbi elettrolitici quali ipokaliemia [3.03 (1.58-5.79)], iponatriemia [3.33 (2.31-4.81)] o da infezioni del tratto urinario [2.26 (1.21-4.23)] rispetto agli uomini. Questo si è verificato anche con altri diuretici [2.21 (1.63-3.00)]. Questo dato è in linea con i risultati riportati da Rodenburg et al. (Rodenburg et al. 2011). L'iponatremia nelle donne potrebbe derivare dal fatto che gli ormoni sessuali modulano il rilascio dell'arginina vasopressina (AVP), determinando così una maggiore escrezione renale di sodio (Stachenfeld et al. 2001), oltre che essere un effetto collaterale indotto dai diuretici tiazidici stessi (Hwang et al. 2010). Inoltre, le donne rispetto agli uomini sono anche maggiormente soggette a sviluppare infezioni del tratto urinario (Bouma et al. 2020; Biggel et al. 2019) e per tale ragione tendono a sottoporsi a maggiori controlli e test di *screening*.

I farmaci **antipertensivi**, compresi quelli che agiscono sul sistema renina- angiotensina aldosterone (RAAS) sono stati associati ad un ridotto rischio di ricoveri per sincope o collasso [0.51 (0.35-0.75)] nelle donne

Differenza di genere e ADRs

rispetto agli uomini. Questo dato potrebbe essere spiegato dal fatto che questa classe di farmaci esercita un'elevata attività sugli individui di sesso maschile e che le donne con insufficienza cardiaca raggiungono uguali effetti di trattamento (intesi come rischio relativo di mortalità o di ricovero in ospedale) impiegando dosi più basse di inibitori della via RAAS rispetto agli uomini (Santerna et al. 2019).

Al contrario, i farmaci **antineoplastici** impiegati dalle donne hanno comportato un maggiore rischio di ricoveri per malessere ed affaticamento [1.50 (1.05-2.14)], nausea e vomito [1.56 (1.17-2.08)] rispetto agli uomini.

Infine, il rischio di ipoglicemia come ADR, caratterizzante le donne in trattamento con farmaci **antidiabetici**, è significativamente più basso rispetto agli uomini [0.63 (0.43-0.91)].

Le differenze di genere appena descritte possono anche essere in parte attribuite a differenze in termini di farmacocinetica e farmacodinamica tra donne e uomini (Whitley et al. 2009; Islam et al. 2017; Farkouh et al. 2019). Tuttavia, ciò potrà essere verificato attraverso ulteriori studi.

In conclusione

- ✓ Non vi è alcuna differenza nel numero di ricoveri ospedalieri associati alle ADR tra uomini e donne;
- ✓ Le differenze di genere più significative intese come rischio di ricovero ospedaliero associato ad ADR hanno riguardato prevalentemente l'uso di anticoagulanti e diuretici;
- ✓ La frequenza dei ricoveri ospedalieri legati ad ADR è aumentata nel tempo sia negli uomini che nelle donne, ad eccezione del 2012;
- ✓ Sono necessari ulteriori studi per aggiustare i risultati prendendo in considerazione potenziali *bias* come la dose del farmaco impiegato, l'uso concomitante di altri farmaci e la presenza di comorbidità nei pazienti e per stabilire se le differenze di genere nelle ADR sono prevedibili attraverso studi di farmacodinamica e farmacocinetica.

BIBLIOGRAFIA

1. Biggel M, Heytens S, Latour K, Bruyndonckx R, Goossens H, Moons P. Asymptomatic bacteriuria in older adults: the most fragile women are prone to long-term colonization. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):170. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1181-4>.
2. Bouma M, Geerlings SE, Klinkhamer S, Knottnerus BJ, Platteel TN, Reuland EA, et al. Urineweginfecties (urinary tract infections). *Nederlands Huisartsen Genootschap (The Dutch College of General Practitioners)*; 2020
3. Farkouh A, Riedl T, Gottardi R, Czejka M, Kautzky-Willer A. Sex-Related Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Frequently Prescribed Drugs: A Review of the Literature. *Adv Ther.* 2019; 37:644–55. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01201-3>.
4. Guideline, ICH Harmonised Tripartite. General Considerations for Clinical Trials E8. *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* 1997. https://pharmexcil.com/uploadfile/ufiles/2090099224_E8_Step4.pdf.
5. Hamilton W, Sharp D. Diagnosis of lung cancer in primary care: a structured review. *Fam Pract.* 2004;21(6):605–11. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmh605>.
6. Hendriksen LC, van der Linden PD, Lagro-Janssen ALM, van den Bemt PMLA, Siiskonen SJ, Teichert M, Kuiper JG, Herings RMC, Stricker BH, Visser LE. Sex differences associated with adverse drug reactions resulting in hospital admissions. *Biology of sex differences* 2021; 12(1): 1-9. <https://doi.org/10.1186/s13293-021-00377-0>.
7. Hwang KS, Kim GH. Thiazide-induced hyponatremia. *Electrolyte Blood Press.* 2010;8(1):51–7. <https://doi.org/10.5049/EBP.2010.8.1.51>.
8. Islam MM, Iqbal U, Walther BA, Nguyen PA, Li YJ, Dubey NK, et al. Genderbased personalized pharmacotherapy: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(6):1305–17. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4363-3>.
9. 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(5):505–11. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00817.x>.
10. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther.* 2018;35(9):1285–94. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0766-1>.
11. Rodenburg EM, Stricker BH, Visser LE. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(1):95–104. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03811.x>.
12. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, et al. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet.* 2019;394:1254–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31792-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31792-1).

13. Schiebinger L. Women's health and clinical trials. *J Clin Invest.* 2003;112(7): 973–7. <https://doi.org/10.1172/JCI19993>.
14. Stachenfeld NS, Splenser AE, Calzone WL, Taylor MP, Keefe DL. Genome and Hormones: Gender Differences in Physiology Selected Contribution: Sex differences in osmotic regulation of AVP and renal sodium handling. *J Appl Physiol.* 2001;91(4):1893–901. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.4.1893>.
15. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol.* 2017;16(1):76–87. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30293-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30293-9).
16. Whitley HP, Lindsey W. Sex-Based Differences in Drug Activity. *Am Fam Physician.* 2009;80(11):1254–8.