

Note di farmacovigilanza

A cura del Consiglio Direttivo della Sezione Mezzi di Contrasto

Lo sviluppo di un MdC organoiodato

La ricerca in campo farmaceutico può seguire strade diverse. La prima, che viene definita empirica, consiste nello screening di un numero elevato di differenti composti al fine di scoprirne uno con caratteristiche interessanti. Un'altra, quella razionale, si basa sul design di nuovi composti partendo da una ipotesi ben definita di correlazione tra struttura chimica ed una specifica attività biologica. La terza strada quella più seguita, consiste nella manipolazione chimica di composti ad attività nota per ottenere derivati più attivi e/o meglio tollerati e comunque ottimizzati sotto molteplici aspetti anche applicativi.

La ricerca nell'ambito dei mezzi di contrasto iodati si è basata soprattutto sul terzo degli approcci prima ricordati, operando modificazioni chimiche su un numero relativamente ristretto di molecole organiche iodate, al fine di ottenere agenti radioopachi dotati di un margine di sicurezza sempre più ampio in quanto più efficaci dei precedenti, a parità di tossicità molecolare, oppure con tossicità molecolare più bassa, a parità di efficacia. Nei casi più fortunati, come è accaduto con i composti non-ionici, è stato ottenuto sia un aumento di efficacia che una diminuzione di tossicità molecolare rispetto a composti ionici.

I risultati più significativi ottenuti nel tempo mediante la manipolazione chimica delle differenti molecole iodate possono essere introdotti e riassunti facendo riferimento alla tossicità acuta dopo somministrazione endovenosa degli agenti di contrasto più rappresentativi di ciascuna generazione.

Tuttavia bisogna considerare che la sola tossicità sistemica calcolata su modelli animali, è funzione di diversi fattori chemiotossici molecolari, quali esempio la neurotossicità, e comunque ha un valore predittivo non assoluto nella determinazione della effettiva tollerabilità di un MdC, inoltre tra i parametri chimico fisici altri fattori, oltre alla iperosmolarità delle soluzioni contrastografiche, rivestono una grande importanza nel determinare la tollerabilità dei vari composti.

Perché farmacovigilanza

L'immissione sul mercato di un farmaco nuovo, quindi anche di un preparato diagnostico come un mezzo di contrasto o di un dispositivo medico, avviene solo se sono state soddisfatte certe attese di efficacia e tollerabilità. Ciò nondimeno, non si conosce tutto su un farmaco al momento della sua autorizzazione all'immissione in commercio.

Gli studi clinici sperimentali (clinical trials) condotti prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio portano

a risultati attendibili e consistenti riguardanti il profilo di efficacia e mettono in evidenza fenomeni secondari prevedibili, ovvero legati all'azione farmacodinamica del preparato, quindi dose-dipendenti, ad elevata morbilità e bassa mortalità. Un arricchimento delle conoscenze sulla tollerabilità si può ottenere solo con un aumento della dimensione del campione esposto al farmaco ed una maggiore rappresentatività del campione stesso, che dovrebbe avere tutte le caratteristiche genetiche, fisiologiche, patologiche, di abitudini di vita e di condizioni ambientali che influenzano la risposta della popolazione generale al farmaco. Ciò avviene durante la vita commerciale del prodotto (post-marketing surveillance, PMS, o sorveglianza post-marketing). In questa fase un grande numero di pazienti viene esposto ad un farmaco e la probabilità di identificare una o più reazioni avverse rare (con un'incidenza $\leq 1/10$), non prevedibili, non dose-dipendenti, a bassa morbilità e prognosi sfavorevole, è estremamente elevata [6]. Lo scopo della PMS è quindi quello di colmare le lacune lasciate dalle condizioni artificiali della sperimentazione clinica controllata, con un monitoraggio dei farmaci atto a identificare precocemente tutti gli eventi che deviano da quello che ci aspettiamo da un farmaco: efficacia e tollerabilità soddisfacenti.

Se condotta in modo scientificamente corretto, la PMS consente anche la scoperta di nove indicazioni [7], contribuendo alla determinazione del valore terapeutico di un farmaco, ovvero alla valutazione rischio/beneficio [8]. In questa fase gli operatori sanitari, dal medico generico al farmacista e docente universitario, segnalano ad organismi nazionali, sopranazionali (es. Organizzazione Mondiale della Sanità) ed alle industrie farmaceutiche produttrici qualsiasi tipo di evento riscontrato con qualsiasi tipo di farmaco durante la pratica clinica quotidiana (spontaneous reporting o segnalazione spontanea di reazioni avverse). Per i farmaci di recente introduzione sul mercato, si raccomanda di segnalare qualsiasi tipo di evento, senza essere reticenti nel segnalare fenomeni perché noti. Quest'ultimo concetto è stato esemplificato in quelli che Inman [9] definisce i «sette peccati del medico pratico nei confronti della sorveglianza post-marketing»:

- 1) ritenere che solo i farmaci innocui sono approvati;
- 2) incapacità di riconoscere le reazioni avverse;
- 3) renitenza a segnalare le reazioni per timore di conseguenze medico-legali;
- 4) senso di colpa per aver danneggiato il paziente;
- 5) ambizione di raccogliere una casistica "propria";
- 6) timore di segnalare fenomeni già noti o solo sospetti;
- 7) pigrizia.

Farmacovigilanza e farmacoepidemiologia

La PMS non solo si basa sullo spontaneous reporting, gravato da un significativo under-reporting (sottostima del numero di segnalazioni per scarsa attitudine del medico a segnalare qualsiasi evento inatteso) e dalla grossolanità e approssimazione della stima del numero di soggetti esposti ad un farmaco, ma adotta metodologie epidemiologiche e di tipo sperimentale per verificare la relazione di causalità tra assunzione del farmaco ed evento inatteso, e per quantificare il rischio rispetto all'incidenza di quell'evento nella popolazione generale non esposta al farmaco, affetta o no dalle stesse condizioni morbose (background noise). Lo scopo si amplia per fornire inferenze sistematiche sulle probabili relazioni di causalità intercorrenti tra farmaci e fenomeni inattesi all'interno di una popolazione.

Il confine tra la PMS e la ricerca epidemiologica è ambiguo. Infatti i quesiti a cui risponde la PMS hanno carattere prettamente farmacoepidemiologico: perché il farmaco viene utilizzato, come viene utilizzato, in quale popolazione viene utilizzato, cosa succede quando viene utilizzato, quanto è il rischio di danno iatrogeno nella popolazione esposta [10]. Ne deriva l'importanza non solo clinica, ma anche sociale ed economica di questa disciplina: una disciplina che tratta nel

senso più ampio le implicazioni sociali dell'esposizione di popolazioni a prodotti medicinali, con le relative motivazioni all'esposizione, con i fattori sociali che ne influenzano l'utilizzazione e le implicazioni economiche, legate ai costi della tossicità iatrogena (costi ospedalizzazione, costi indiretti, ecc).

Bibliografia

- 1) Magnanimi R, Van Doorne D: I criteri di valutazione della patologia iatrogena. *Progr Med* 40: 173, 1984.
- 2) Farah MH, Edwards R, Lindquist M *et al*: International monitoring of adverse health effects associated with herbal medicines. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 9: 105-112, 2000.
- 3) Rahman SZ, Singhal KC: Problems in pharmacovigilance of medicinal products of herbal origin and means to minimize them. World Health Organization. Supplement to Uppsala Reports, 17 January 2002.
- 4) Lagnaoui R, Moore N, Fach J *et al*: Adverse drug reaction in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 55: 181-186, 2000.
- 5) Ferner RF: The primrose path - errors in prescribing and giving medicines. *Drug Information Journal* 35: 633-638, 2001
- 6) Amery WK: Why there is need for pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 8: 61-64, 1999.
- 7) Lasagna L: Discovering adverse drug reactions. *JAMA* 249: 2224, 1983.
- 8) Hartmann K, Doser AK, Kuhn M: Postmarketing safety information: how useful are spontaneous report? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 8: S65-S71, 1999.
- 9) Gross Fh, Inman WHW: Drug monitoring. Academic Press, London, pag 308, 1977.
- 10) Abenheim L, Moore N, Bègaud B: The role of pharmacoepidemiology in pharmacovigilance: a conference at the 6° ESOP Meeting, Budapest, 28 September 1998. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1999; 8:S1-S7.