

Le interazioni tra farmaci e le possibili sospette reazioni avverse gravi: l'uso della pillola anticoncezionale

■ Andrea Salvetti¹, Sara Simoncioli², Gaia Lusini³, Michele Nannetti⁴

¹ MMG SIMG Toscana

² Tirocinante Corso in Medicina Generale

³ Farmacista FV ASL 9 Grosseto

⁴ Consulente Legale Tribunale di Grosseto

ABSTRACT

Interactions between herbal remedies or food and conventional therapies represent a risk often underestimated by physicians. Besides, wide spreading of over the counter medications and the practise of self medication may enhance the risk, also because a high proportion consumers of herbal remedies could not consult their general practitioner or pharmacist following adverse drug reactions to such remedies. The aim of the article is to provide information and news about the risk of interactions between drugs, and to prevent adverse events related to drugs, promoting monitoring for symptoms and improving communication between patients and providers.

Keywords: adverse drugs reaction (ADR), interaction, oral contraceptives

Adverse drug reactions, interactions and oral contraceptives.

Pratica Medica & Aspetti Legali 2008; 2(1): 21-27

■ INTRODUZIONE

Nella pratica clinica le interazioni tra farmaci rivestono una grande importanza; infatti è stato stimato che esse sono la causa del 6-30% di tutte le reazioni avverse a farmaci (ADR) [1]. Inoltre si tratta di reazioni frequenti non soltanto nel trattamento dei pazienti ospedalizzati, ma anche tra i pazienti ambulatoriali, come si può evincere dalla Tabella I [2].

In alcuni casi i medici possono usare interazioni conosciute per aumentare l'efficacia del trattamento di alcune patologie. Tuttavia, in molti altri casi, i pazienti sono esposti a rischi dovuti alla contemporanea somministrazione di farmaci la cui azione "singola" è nota, ma che, in politerapia, finiscono per interagire in modo negativo e dare luogo a una ADR.

Il fatto che molte delle interazioni tra farmaci siano prevedibili può renderle evitabili, a condizione che il medico prescrittore sia a conoscenza della

farmacologia clinica dei farmaci coinvolti, ovvero della loro farmacodinamica, che comprende assorbimento, eliminazione, biotrasformazione.

Le ADR (comprese le interazioni) avvengono con maggiore frequenza a mano a mano che aumenta il numero di farmaci somministrati. Anche se le interazioni tra farmaci possono dipendere da molti meccanismi, probabilmente quelle più importanti dal punto di vista clinico sono le interazioni che si verificano durante il metabolismo, che per molti farmaci avviene a livello epatico ad opera del citocromo P450 (CYP) che, come è stato accertato,

ADR in pazienti extraospedalieri	27% → 4 volte più elevato di quello in pazienti ospedalizzati (circa 6%)
Frequenza di ADR gravi	13% → inferiore rispetto a quelli di pazienti ospedalizzati (43%)
ADR evitabile o migliorabile	39%

Tabella I. Eventi avversi in pazienti ambulatoriali. Modificata da [2]

non è un sistema omogeneo, ma è composto da una varietà di enzimi appartenenti a diverse famiglie genetiche, sottofamiglie e isoforme, a seconda della loro sequenza aminoacidica.

Negli ultimi trenta anni sono state identificate più di 2.000 coppie di farmaci interagenti e sono stati pubblicati più di 15.000 articoli su queste possibili interazioni: è quindi facilmente intuibile come, anche per il più esperto dei clinici, sia impossibile ricordare tutte le possibili interazioni tra farmaci. È tuttavia importante che tutti i medici che prendono in cura un paziente effettuino una completa anamnesi farmacologica, acquisendo informazioni su tutte le sostanze assunte dal paziente, compresi i medicinali da banco e i rimedi erboristici che, potendo interagire con i farmaci prescritti, possono rendersi responsabili di gravi reazioni avverse [3]. Una volta appreso che due farmaci possono interagire bisogna anche essere informati su come comportarsi e quali procedure adottare per ridurre la probabilità che si verifichi un evento avverso [4,5]. Saper interpretare un segnale che può provenire da una sospetta reazione avversa o da una interazione tra farmaci significa attribuire i sintomi lamentati dal paziente a una patologia iatrogena piuttosto che a una "nuova" malattia e quindi evitare la somministrazione di altri farmaci, ma agire semplicemente attraverso la sospensione e/o la correzione della posologia di quelli già assunti, evitando la cosiddetta "cascata prescrittiva". Il termine *prescribing cascade* (cascata prescrittiva) è stato riportato per la prima volta da Rochon e Gurwitz in un articolo apparso sul *British Medical Journal* nel 1997 [7]. Secondo gli Autori la *prescribing cascade* comincia quando una reazione avversa da farmaci viene erroneamente interpretata come una nuo-

va condizione clinica. Il meccanismo è il seguente: viene prescritto un farmaco e si verifica un evento avverso che viene erroneamente diagnosticato come una nuova condizione clinica; di conseguenza viene prescritto ancora un nuovo farmaco e il paziente viene messo a rischio di sviluppare ulteriori eventi avversi correlati al secondo trattamento, che era invece potenzialmente superfluo.

■ DESCRIZIONE DEL CASO

Si riporta il caso di una donna di 50 anni, di razza caucasica, insegnante di educazione fisica, non fumatrice, affetta da rinite e asma allergica, che da circa 10 anni, con periodiche sospensioni ogni 18-24 mesi, assume a scopo anticoncezionale un estroprogestinico (gestodene + etinilestradiolo, 1 cpr/die). La donna è inoltre in terapia, da circa due mesi a scopo dimagrante, con idocaseina + tiamina 1 cpr/die e assume da due giorni loratadina 1 cpr/die per il riacutizzarsi della rinite allergica. Il marito riferisce che una sera la moglie, guardando la TV, non era stata in grado di capire il significato delle parole che scorrevano al di sotto delle immagini, mentre quest'ultime le risultavano comprensibili. Il mattino successivo insorsero intensa cefalea temporo-parietale e nucale e alterazioni del comportamento: fu pertanto contattato il medico di famiglia che trovò la paziente distesa a letto, apparentemente tranquilla, ma riscontrò una difficoltà a esprimersi con l'introduzione nell'eloquio, che per il resto era fluido e non inceppato,

Gestione dell'interazione	Motivazione
Evitare del tutto l'interazione	Se il rischio di una interazione supera il beneficio che si può trarre essa dovrebbe essere evitata. Poiché le classi di farmaci sono eterogenee per le interazioni, talvolta si può scegliere un'alternativa che non preveda l'interazione
Modificare la dose del farmaco oggetto dell'interazione	È talvolta possibile prescrivere i due farmaci in modo sicuro semplicemente aggiustando la dose del farmaco che è oggetto della interazione
Allungare l'intervallo di tempo tra le dosi	Nel caso di alcune interazioni tra farmaci che formano un legame a livello del tratto gastrointestinale, l'interazione può essere evitata assumendo il farmaco oggetto dell'interazione almeno due ore prima o quattro ore dopo il farmaco precipitante (viene in tal modo consentito al farmaco di essere assorbito in circolo prima che si determini l'interazione con l'altro)
Fare un adeguato monitoraggio per ottenere un riconoscimento precoce	In alcuni casi, quando è necessario somministrare combinazioni di farmaci che interagiscono tra loro, l'interazione può essere trattata con un attento monitoraggio dei risultati clinici o di laboratorio che ne permettano il riconoscimento. In questo modo, possono essere fatte modifiche appropriate del dosaggio o, se necessario, può essere interrotto il trattamento

Tabella II. Gestione delle interazioni tra farmaci. Modificata da [6]

di numeri; alla domanda «dove si trova in questo momento?» la paziente rispose «ventisei, trenta, trentuno». Il medico non riscontrò rigidità nucale, né deficit neurologici apparenti.

Il medico dispose un ricovero urgente presso l'ospedale, dove la paziente venne sottoposta a TAC cranio che rilevò una «possibile trombosi venosa cerebrale»; durante la degenza fu poi sottoposta a RMN cranio che evidenziò «alterazioni di segnale cortico-sottocorticale del giro temporale postero-inferiore di sinistra con componente ematica subaracnoidea e collabimento dei solchi in sede perilesionale, presenza di trombosi del seno traverso di sinistra, del seno sigmoideo e della vena giugulare omolaterale», esami ematici, compresi omocisteina, fattore II e V di Leiden nella norma, visita otorinolaringoiatrica e oculistica nella norma.

Durante il ricovero fu praticata una terapia anti-coagulante e anti-edemigena con miglioramento del quadro clinico, senza peraltro che la paziente ricordasse niente dell'accaduto. Alla dimissione la TAC cranio di controllo mostrava parziale riassorbimento del focolaio infartuate e miglioramento sintomatologico.

Il medico ricorda che la paziente aveva manifestato in un recente passato reazioni avverse consistenti in alterazioni della funzionalità tiroidea, tachicardia e tremori diffusi in seguito all'assunzione di prodotti «dimagranti».

Nei primi due episodi di ADR a carico della paziente, le terapie prescritte e indicate per il trattamento di eccesso ponderale sembravano mirare a ottenere un aumento dell'attività metabolica e/o una soppressione dell'appetito.

Per il trattamento farmacologico dell'eccesso ponderale sovente i farmaci usati, con attività anoressizzante od ormonale, sono associati a preparati di origine officinale. Nel primo caso si trattava di una specialità medicinale che contiene ormoni tiroidei estratti dalla tiroide di maiali a cui era stato aggiunto un preparato contenente l'acido tri-iodoacetico, presente nelle preparazioni officinali utilizzate a scopo dimagrante. Nel periodo che precedeva l'insorgenza del secondo attacco di tachicardia e tremore, la stessa paziente assumeva oltre a zonisamide, farmaco antiepilettico che in questo caso veniva usato a scopo dimagrante (uso *off-label*), un prodotto omeopatico, contenente alga marina a base di alginati e iodio. Quest'ultimo componente ha un effetto molto complesso sulla tiroide: in dosi fisiologiche e in soggetti affetti da ipotiroidismo può stimolarne il funzionamento, mentre a dosi più elevate può causare un effetto opposto e l'aumentata funzionalità tiroidea può portare a un conseguente aumento del metabolismo basale. Il terzo episodio avverso, conclamato con la diagnosi mediante TAC cranio di tromboembolismo idiopatico, cioè non conseguente ad alcun processo morboso evidente o noto, sopraggiungeva invece du-

rante il trattamento, poi sospeso, con la specialità usata nella terapia tiroidea contenente iodocaseina, ormone ad azione tiroxinizzante ed eccito-metabolica, e vitamina B1.

In tutti e tre gli episodi esiste un comune denominatore: la paziente cercava di ridurre il proprio peso, ma il farmaco ideale per la terapia dell'obesità o comunque di un sovrappeso ponderale dovrebbe essere in grado di indurre perdita esclusiva di grasso corporeo, senza causare effetti collaterali. L'orientamento generale della ricerca farmacologica è indirizzato oggi alla ricerca di farmaci che possano agire sul dispendio energetico e/o sull'assunzione dei nutrienti con effetti selettivi sulla lipolisi (scissione dei grassi) e sull'assunzione di grassi e/o carboidrati. Le principali categorie di farmaci utilizzati sono:

- anoressizzanti, che inducono modificazioni chimiche sul processo di assorbimento dei lipidi;
- serotoninergici, che agiscono inducendo anoressia tramite la stimolazione del senso di sazietà;
- peptici che, benché siano in studio per questa indicazione, sono tutt'ora in fase di sperimentazione clinica, e al momento non hanno un uso riconosciuto nella pratica clinica per la terapia dell'obesità.

Qui si inserisce la zonisamide, farmaco autorizzato per le proprietà antiepilettiche, che recenti evidenze propongono come nuovo e promettente approccio terapeutico per il trattamento e prevenzione dell'obesità [8]. Implicato prevalentemente nella modulazione del senso di sazietà e nella riduzione della liponeogenesi, il meccanismo d'azione non è stato ancora chiarito, ma sembra coinvolgere il sistema monoaminergico e l'inibizione sull'anidasi carbonica. L'uso di questo farmaco nella terapia dell'obesità non è tuttavia al momento contemplato tra le sue indicazioni riportate in scheda tecnica: il suo utilizzo in questo senso va quindi inteso come *off-label*.

Vi è inoltre la categoria degli ormoni, ma il loro impiego è controverso per i loro effetti collaterali: gli ormoni tiroidei inducono perdita di peso anche con una significativa perdita di massa magra, vanificando la terapia.

Il concetto che ipotiroidismo e aumento ponderale siano associati è molto diffuso. In realtà, solo nei casi di marcata e prolungata riduzione della funzione tiroidea si assiste a un incremento del peso corporeo. L'impiego di ormone tiroideo per dimagrire, abbastanza diffuso in passato, non determina in verità calo ponderale se non a dosaggi molto elevati, ma può sicuramente causare danni seri all'organismo con riduzione della massa magra, alterazioni del ritmo cardiaco, rischio di malattie ossee. Ovviamente la terapia con ormoni tiroidei trova un suo razionale di impiego quando l'obesità

è conseguenza di una dimostrata riduzione della funzione tiroidea. L'opportunità dunque del ricorso a terapie che inducono una stimolazione sulla funzionalità tiroidea (vedi i prodotti a base di iodio, idocaseina + tiamina ed estratti della tiroide usati dalla paziente) è giustificato solo nel caso in cui sia stata diagnosticata un'obesità disendocrina o comunque una deviazione metabolica tale da giustificare un'interferenza in tale processo. Attualmente la signora sta bene, ha ripreso la sua attività lavorativa, è in terapia anticoagulante con warfarin mantenendo INR nel range terapeutico, non assume altri farmaci, né prodotti omeopatici.

■ ASPETTI CLINICI

Le reazioni avverse manifestate, ossia tachicardia e tromboembolismo, possono essere facilmente ricondotte a una comune categoria: quella degli eventi avversi cardiovascolari. Si potrebbero dunque ipotizzare alcuni fattori comuni che possano aver scatenato una medesima reazione avversa, seppure con gravità diversa.

Almeno quattro sono i fattori di rischio:

- l'indicazione per la quale sono stati prescritti i diversi farmaci: l'obesità è sicuramente un fattore di rischio da considerare;
- la terapia anticoncezionale in essere da molti anni e durante i tre episodi di eventi avversi;
- il ricorso a sostanze che modificano la funzionalità tiroidea, sia ormonali che preparati di estrazione vegetale;
- nel caso inoltre dei trattamenti che hanno conseguenze estetiche, come appunto i trattamenti per contrastare gli aumenti di peso, non bisogna escludere anche il rischio di un potenziale abuso da parte dei pazienti i quali tendono a incrementare da soli i dosaggi con l'idea di poter ottenere maggiori risultati più rapidamente.

Oltre ai suddetti fattori di rischio è noto che le capacità di metabolizzazione dei farmaci sono in buona parte soggette a influenze genetiche: gli isoenzimi del citocromo P450 sono soggetti a un controllo genetico e sono state identificate una dozzina di varianti genetiche, soprattutto per il CYP2D6 e il CYP2C19 [9-12].

Il tromboembolismo venoso rappresenta una complicazione nota dei contraccettivi orali e il rischio aumenta con l'avanzare dell'età e in presenza di altri fattori di rischio.

L'incidenza di tromboembolia venosa in donne sane, non gravide, che non assumono contraccettivi orali è stato stimato in circa 5 casi su 100.000 donne all'anno. Per quelle che assumo-

no contraccettivi orali combinati contenenti progestinici di seconda generazione, come per esempio levonorgestrel, l'incidenza è circa 15 casi su 100.000 donne per ogni anno di utilizzo. Alcuni studi hanno riportato un incremento del rischio di tromboembolia venosa in donne che assumono preparazioni contenenti i progestinici di terza generazione quali desogestrel e gestodene; l'incidenza in questo caso sarebbe circa 25 su 100.000 donne per ogni anno di utilizzo. Il rischio assoluto di tromboembolia venosa in donne che assumono contraccettivi orali contenenti progestinici di terza generazione rimane comunque molto basso e ben al di sotto di quello associato alla gravidanza. Assunto che tutte le donne siano informate riguardo al rischio di tromboembolia venosa e lo accettino, la scelta del tipo di contraccettivo va sempre intrapresa insieme, dalla donna e dal medico, alla luce della storia clinica individuale e delle controindicazioni.

I contraccettivi orali devono essere impiegati con cautela in presenza di una qualsiasi delle seguenti condizioni, ed evitati in presenza di due o più fattori:

- **anamnesi familiare positiva per tromboembolia venosa** in parenti di primo grado di età inferiore ai 45 anni (evitare contraccettivi contenenti desogestrel e gestodene), o in presenza di anomalie della coagulazione note, per esempio anticorpi contro il fattore V di Leiden o antifosfolipidi (incluso l'anticoagulante lupico);
- **obesità**: prescrivere con cautela se l'indice di massa corporea è superiore a 30 kg/m², evitare se è superiore a 39 kg/m²;
- **immobilizzazione da lungo tempo**;
- **vene varicose**: evitare durante trattamento sclerosante o in caso di trombosi pregresse.

Per quanto riguarda i fattori di rischio per patologia arteriosa, i contraccettivi orali devono essere impiegati con cautela in presenza di una qualsiasi delle seguenti condizioni ed evitati in presenza di due o più condizioni:

- **anamnesi familiare positiva per arteriopatie** in parenti di primo grado di età inferiore ai 45 anni (evitare se profilo lipidico aterogenico);
- **diabete mellito**: evitare in presenza di complicazioni;
- **ipertensione**, ossia per valori di pressione sistolica > 140 mmHg e diastolica > 90 mmHg; evitare se la sistolica è > 160 mmHg e la diastolica è > 100 mmHg;
- **fumo**: evitare in caso di consumo superiore a 40 sigarette al giorno;
- **età superiore ai 50 anni**;
- **obesità**: evitare se l'indice di massa corporea è > 39 kg/m²;
- **emicrania**.

Fattori di rischio	N° dei casi (tempo medio prima della data indice)	N° dei controlli (tempo medio prima della data indice)
Frattura agli arti inferiori	7 (14 gg)	0 (-)
Intervento chirurgico	6 (17 gg)	0 (-)
Cancro	1	2 (-)
Artroscopia	5 (8 gg)	0 (-)
Lesione alle caviglie	2 (12 gg)	2 (30 gg)
Endoscopia invasiva	1 (10 gg)	2 (10 gg)
Altro *	4	0 (-)
Nessun fattore di rischio	106	767
Totale	132	773

Tabella III. Condizioni cliniche acute predisponenti al tromboembolismo venoso. Frequenza e momento di comparsa dell'evento in relazione alla data indice, nei casi e nei controlli. Nell'analisi dei dati è stato utilizzato il metodo di Mantel-Haenszel

* fibrosi cistica, colecistite acuta, sepsi pelvica severa

Definizioni

- **Trombosi:** formazione di un trombo in un vaso sanguigno o nel cuore
- **Embolia:** improvvisa occlusione parziale o completa di un vaso sanguigno da parte di un embolo trasportato in circolo
- **Tromboembolismo:** improvvisa occlusione parziale o completa di un vaso sanguigno ad opera di un embolo, con successiva trombosi (definizione del Consiglio per le Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche)

ASPETTI LEGALI

Anche nel campo della farmacovigilanza, come è intuibile considerando il caso clinico qui descritto, assume importanza l'aspetto della responsabilità del medico associata all'obbligo del cosiddetto "consenso informato".

Una recente sentenza emessa dalla Suprema Corte, la n. 5444 del 2006, ribadisce l'importanza dell'obbligo del medico di informare il paziente a proposito della cura che gli prescrive [13].

Nel caso specifico, relativamente alla prescrizione di medicinali, è improbabile che un medico possa intuire qualunque tipo di potenziale risvolto delle interazioni tra farmaci, tuttavia dovrà fare il possibile per evitare l'insorgere di effetti collaterali facendo attenzione all'anamnesi farmacologica della persona che necessita di cure, nonché esponendo il più chiaramente possibile quali potrebbero essere le conseguenze legate all'assunzione di farmaci, soprattutto nel caso di politerapie.

L'assolvimento dei suddetti incumbenti rappresenta appunto il rispetto del cosiddetto "consenso informato".

Del resto, nella stragrande maggioranza dei casi, il medico prescrive un medicinale in base alla indicazione clinica inclusa nella relativa scheda tecnica. I casi di prescrizioni più potenzialmente rischiose per il possibile verificarsi di effetti collaterali non programmati accadono più facilmente quando un medico ordina a un paziente l'uso di un farmaco *off-label* o fuori indicazione, vale a dire per indicazioni non riportate nella scheda tecnica, oppure quando l'indicazione clinica è autorizzata, ma la posologia o le modalità di somministrazione sono diverse rispetto a quanto indicato dalla registrazione. Quando il medico si assume tale responsabilità, deve tuttavia sempre rispettare, oltre a quello già esposto a proposito del consenso informato del paziente, anche alcuni requisiti tra cui quello di verificare che non esistano altre valide alternative terapeutiche e l'esistenza in proposito di autorevoli pubblicazioni scientifiche internazionali. Infatti l'art. 82, comma 1, della Legge Finanziaria 2008 stabilisce che «in nessun caso il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda. Parimenti, è fatto divieto al medico curante di impiegare [...] un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata [...] qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda».

A mio avviso la *ratio* di tale disposizione normativa è quella di limitare il più possibile che l'evento

inaspettato condizionato ad esempio da una prescrizione *off-label* sia la realizzazione di un rischio non consentito, escludendo cioè il più possibile la responsabilità del medico per dolo e per colpa in una serie di ipotesi che rischierebbero di rientrarvi.

te reazioni avverse siano presenti in alcuni piuttosto che in altri soggetti con farmaci o associazioni usati alle stesse posologie, vie di somministrazione e di eliminazioni e in presenza di condizioni sovrapponibili. Un aiuto per una buona prescrizione e per evitare il più possibile ADRs non prevedibili può essere rappresentato dalle "10 regole d'oro" che proponiamo qui di seguito [16].

■ CONCLUSIONI

Il presente *case report*, nato dalla comunicazione dell'evento indesiderato insorto in un paziente sotto forma di breve lettera da parte del medico che lo ha osservato, rappresenta un tipico esempio di segnalazione spontanea che, pur evidenziando una sospetta reazione avversa già nota, vuole mettere in evidenza come accanto a un tromboembolismo idiopatico [14], ovvero in assenza di fattori di rischio documentati, vi sia la possibile interazione con farmaci usati per altra indicazione in una paziente che già in passato aveva presentato reazioni avverse, anche se di altro tipo, a seguito di associazioni farmacologiche. Lo studio di un farmaco va quindi visto non solo singolarmente nel suo aspetto farmacologico, ma nella sua possibile associazione con altri farmaci, con meccanismi d'azione diversi, ma che possono interagire tra loro, con potenziamento o riduzione dell'attività terapeutica [15], sia attraverso meccanismi fisiologici sia attraverso una possibile predisposizione farmacogenetica. Non potremmo spiegarci altrimenti come cer-

Le 10 regole d'oro nella prescrizione dei farmaci [16]

1. Usare pochi farmaci, ben conosciuti
2. Utilizzare farmaci nuovi solo se indispensabili
3. Quando si deve aggiungere un farmaco in politerapia è bene domandarsi se gli altri hanno seri motivi per essere mantenuti
4. Tenere in ordine e aggiornato il database con farmaci continuativi e intolleranze
5. Rivedere periodicamente le politerapie e le terapie di vecchia data
6. Prevedere per evitare: valutare il rischio di ADR su "quel paziente"
7. Di fronte ai sintomi, valutare sempre l'ipotesi iatrogena
8. Effettuare l'anamnesi e un'educazione mirata al paziente sull'uso di prodotti da banco, fitofarmaci, integratori, medicine alternative ed eventualmente sospenderli
9. Tenersi informati su indicazioni, tossicità e interazioni farmacologiche
10. Segnalare e farlo bene

■ BIBLIOGRAFIA

1. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991; 26: 2847-51
2. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003; 348:1555-1564
3. Thomas A, Routledge T. Le interazioni tra farmaci nella pratica clinica. *Bollettino di farmacovigilanza* 2003; maggio. Disponibile su: <http://www.farmacovigilanza.org>
4. Hansten PD, Horn JR, Hazlet TK. ORCA: OpeRational ClassificAction of drug interactions. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41: 161-8
5. Peterson JF, Bates DW. Preventable medication errors: identifying and eliminating serious drug interactions. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41: 159-160
6. Galatti L, Caputi AP. Interazioni tra farmaci: come gestirle? Disponibile su: <http://www.farmacovigilanza.org>
7. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 1997; 315: 1096-9
8. Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR 2nd, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 1820-5
9. Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PH, Eichelbaum M (a cura di). *Metabolic drug interactions*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000
10. Vandenbrouke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1527-35
11. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease and breast tumours. *Lancet* 1973; 1: 1399-1404

12. WHO Collaborative Study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptive: results of international multicentre case control study. *Lancet* 1995; 364: 1575-82
13. Cassazione civile, sez. III, sentenza n. 5444 del 1 dicembre 2005-14 marzo 2006
14. Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: a cohort and case control analysis. *Br Med J* 2000; 321: 1190-5
15. Prescrire Redaction. Eviter les interactions medicamenteuses. *Rev Prescrire* 1995; 15: 354-360
16. Germini F. Pharmasearch. Todi, 14 gennaio 2005

CORRESPONDING AUTHOR

Dott. Andrea Salvetti, e-mail: asalvett@tiscalinet.it