

# Il punto di vista dell'internista/geriatra

S. Zuccaro

U.O.C. Geriatria, Ospedale Israelitico, Roma

La polifarmacoterapia rappresenta un problema molto attuale soprattutto per chi si occupa di anziani. L'unico grande studio longitudinale sull'invecchiamento esistente in Italia, l'ILSA, mostra come tra le fasce d'età 65-69 e 80-84 aumentino sempre di più le persone che soffrono di 2 o più patologie clinicamente significative, con conseguente aumento delle prescrizioni farmacologiche necessarie. Secondo i dati del rapporto OsMed dell'AIFA, con l'aumentare dell'età, il DDD, ovvero le dosi standard giornaliere di farmaco, si incrementano sia negli uomini che nelle donne in maniera molto significativa superati i 65 anni. Nello specifico, per quanto riguarda le prescrizioni di farmaci cardiovascolari e quelli che agiscono sul sistema gastroenterico e metabolico, si è verificato un incremento costante dal 2000 al 2006, con una crescita proporzionale all'aumentare dell'età (Fig. 1) (1).

Di conseguenza è evidente che la spesa farmaceutica in Italia è in gran parte da ascrivere ai pazienti anziani: gli ultra-65enni, che sono circa il 20% della popolazione, spendono il 55,8% della spesa farmaceutica totale. Questa situazione è riscontrabile in tutto il mondo, se si confrontano i dati dell'EMEA, dell'AIFA e della FDA.

Nei paesi più industrializzati, 2/3 degli anziani con più di 65 anni assumono uno o più farmaci al giorno, gli anziani con più di 70 anni assumono 3 o più farmaci/die, gli anziani istituzionalizzati ne assumono da 4 a 8 al giorno.

Man mano che si va avanti con l'età e aumentano le patologie, aumenta anche il numero di medici che vede ogni

singolo anziano, quindi si accumulano stratificandosi l'una sull'altra numerose terapie farmacologiche, non sempre con beneficio.

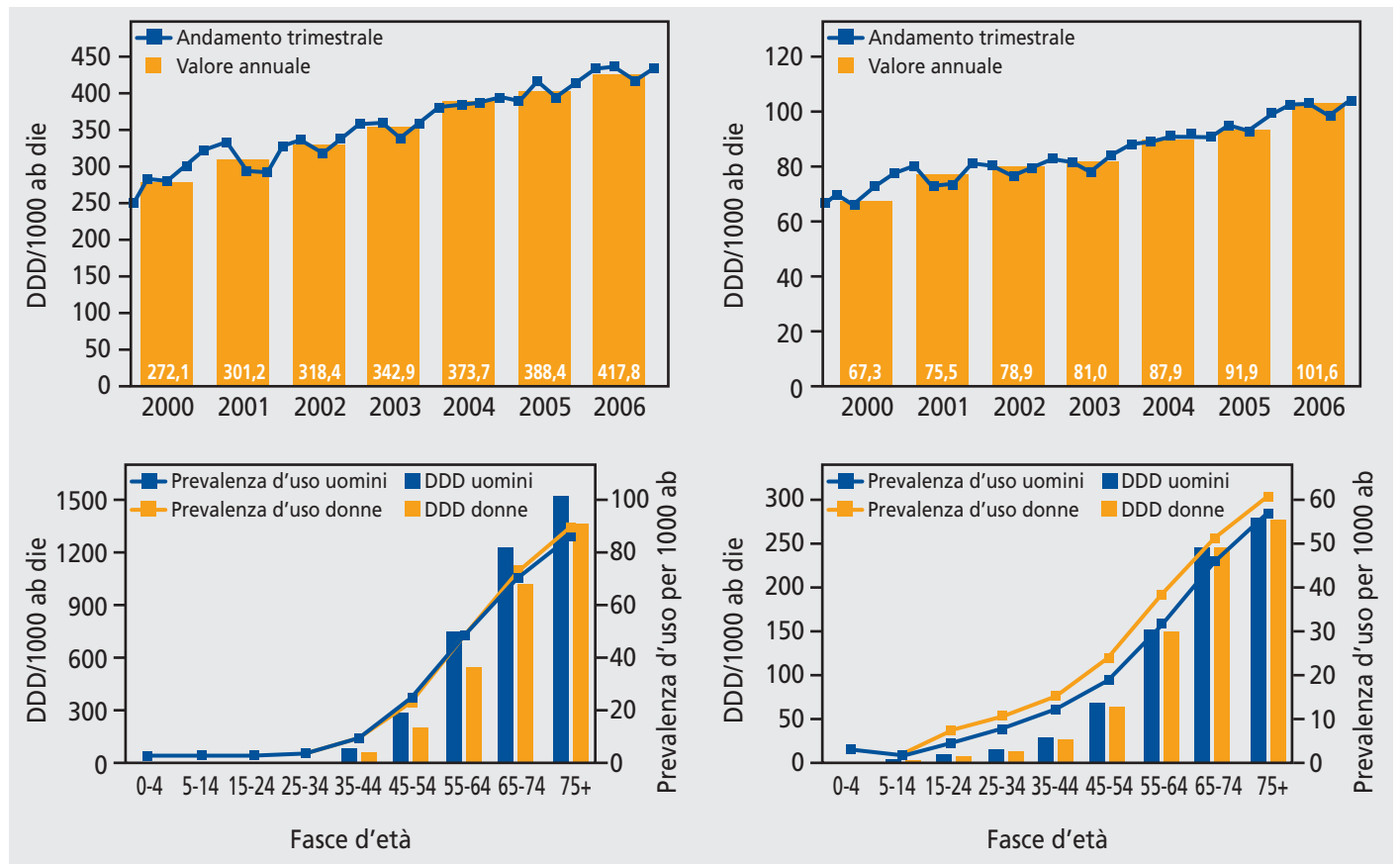
Gli anziani sono a maggior rischio nell'uso di polifarmacoterapie per fattori legati al paziente, quali modifiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, presenza di più patologie, politerapia, minori risorse fisiologiche, fragilità, e per fattori legati al Sistema Sanitario, quali frammentazione delle cure (più medici prescrittori, somministrazione di nuovi farmaci da parte degli specialisti senza considerare la terapia che il paziente già faceva) e inadeguato training nel trattare l'anziano.

Alcuni studi hanno espresso quali sono i problemi legati alla terapia farmacologica nell'anziano:

- gli anziani hanno un rischio di sviluppare patologie iatrogene quasi doppio rispetto ai soggetti più giovani (*British Journal of Clinical Pharmacology*, 2002) (2);
- negli anziani le reazioni avverse ai farmaci tendono a essere più severe (*Drugs & Aging*, 1999) (3);
- un terzo dei ricoveri ospedalieri nei pazienti anziani è legato a reazioni avverse da farmaci, che sono state stimate essere la quinta causa di morte tra i pazienti ricoverati (*Journal of the American Geriatrics Society*, 2002) (4);
- è stato stimato che nel 1994, nei soli USA, siano decedute oltre 100.000 persone a causa di reazioni avverse causate da farmaci (*JAMA*, 1998) (5).

Le reazioni avverse da farmaci possono essere dovute a singolo farmaco, definite effetti collaterali, oppure dovute a interazioni tra più farmaci.

**Figura 1.** DDD/1000/ab/die e prevalenza/1000/ab/die per farmaci dell'apparato cardiovascolare (A) e gastrointestinale e metabolismo (B) (da: Osmed 2007; mod.).

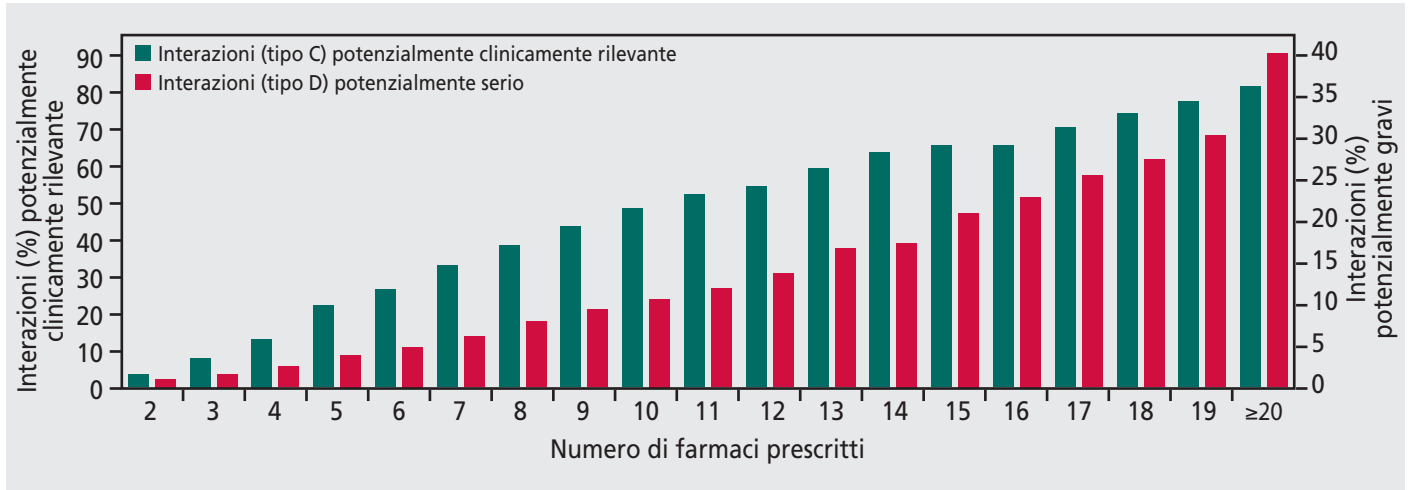


In uno studio condotto da Brandt nel 2006 è stato dimostrato che all'aumentare delle decadi d'età aumenta il rischio di andare incontro a un evento avverso da farmaci (6). Inoltre, secondo uno studio pubblicato sul *BMJ* nel 2004 (7), i ricoveri da eventi avversi ai farmaci sono molto numerosi: il 6,5% dei ricoveri nell'ospedale londinese considerato sono stati determinati da singolo farmaco, mentre il 16% dalle interazioni tra farmaci. I farmaci che hanno determinato il ricovero sono stati soprattutto i FANS, i diuretici e il warfarin. Inoltre i decessi causati da eventi avversi a farmaci sono risultati essere il 2,2% di tutti i decessi e causati nel 29,6% da FANS e nel 10,7% dal-

l'associazione di warfarin e FANS, che costituiscono una combinazione deleteria.

Un vecchissimo lavoro del 1977 aveva dimostrato che pazienti che assumevano dai 6 ai 10 farmaci avessero il 10% di possibilità di avere eventi avversi a farmaci e che la situazione diventava drammatica quando venivano somministrati dai 16 ai 20 farmaci poiché la probabilità saliva al 55%. In uno studio del 2007 si è dimostrato che, in ben 30 anni, la situazione, per quanto riguarda gli anziani, non ha subito grandi modifiche: gli eventi avversi da farmaci clinicamente rilevanti e quelli potenzialmente severi aumentano proporzionalmente al numero di farmaci somministrati (Fig. 2) (8).

**Figura 2.** Relazione tra numero di farmaci somministrati e potenziali reazioni avverse negli anziani (da: Johnell K. 2007; mod).



Anche l'articolo "Drug interactions in the elderly" di Roger Cadieux ha sottolineato che gli eventi avversi da farmaci nell'anziano rappresentano la causa del 3-10% delle ospedalizzazioni e che 2 farmaci determinano un rischio di avere eventi avversi del 6%, 5 del 50% e 8 farmaci danno sicuramente un evento avverso, grave o meno grave che sia (9). Al centro delle reazioni avverse da farmaci c'è il citocromo P450, essenziale per il metabolismo dei farmaci, ma che spesso può dare dei problemi: le principali isoforme sono il CYP3A, che metabolizza il 55% dei farmaci, e il CYP2D6, che ne metabolizza il 24%. È necessario sapere che ci sono moltissime varianti genetiche di queste isoforme, quindi quando si somministra un farmaco a una persona qualsiasi si rischia che ci siano delle notevoli differenze nella farmacocinetica e nella farmacodinamica, determinando effetti tossici o effetti del tutto nulli dal punto di vista dell'azione farmacologica. A tale proposito si è sollecitato la FDA a far sì che quando si effettuano dei trial clinici controllati randomizzati farmaco vs farmaco o vs placebo, si vada a studiare la genetica del CYP per dare dei risultati più attendibili.

Sul *Journal of Clinical Oncology* è stato pubblicato un articolo che riguarda le interazioni farmacologiche possibili

tra il tamoxifene e alcuni farmaci antidepressivi (anche se il tamoxifene oggi è un farmaco sempre meno utilizzato per il cancro della mammella): il metabolita attivo del tamoxifene, l'endoxifene, ha una differente concentrazione nei metabolizzatori rapidi (EM), nei metabolizzatori intermedi (IM) e nelle pazienti a lento metabolismo (PM); nei primi la concentrazione in nmol/L è nettamente superiore rispetto agli altri due gruppi. Nello studio hanno provato a somministrare ai metabolizzatori rapidi sia tamoxifene che alcuni antidepressivi: all'aggiunta del venlafaxina la concentrazione dell'endoxifene rimane quasi la stessa, con sertralina o citalopram si ha una media riduzione mentre con la somministrazione di fluoxetina o paroxetina le concentrazioni di endoxifene si riducono talmente tanto da diventare probabilmente inefficaci (Fig. 3) (10).

Un ulteriore studio ha mostrato come, in coloro che assumono tamoxifene, la mortalità aumenti se hanno un metabolismo lento poiché la concentrazione del metabolita attivo, l'endoxifene, è eccessivamente bassa e meno efficace (11).

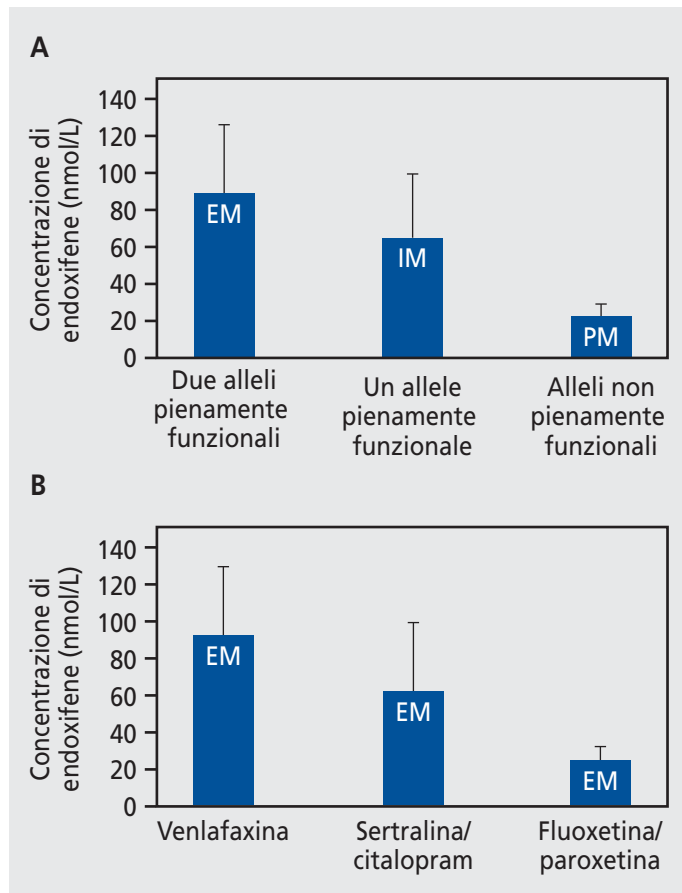
Inoltre, in soggetti trattati con il warfarin, si ha spesso difficoltà a raggiungere un INR adeguato e questo si verifica

per le variabilità genetiche che esistono nel CYP2C9 implicato nel metabolismo del warfarin (12).

La situazione si complica maggiormente quando alle numerose patologie dell'anziano si aggiunge anche il dolore cronico. Nel settembre del 2008 è stato effettuato uno studio multicentrico della durata di soli 15 giorni in 6 ospedali italiani dal Nord al Sud: sono stati valutati pazienti anziani ricoverati nelle varie unità operative geriatriche, non affetti da cancro né da dolore in fase acuta. Si è osservato che il 67,3% dei pazienti aveva un dolore

moderato-severo e che in più del 58% degli anziani durava da oltre sei mesi; inoltre è stato visto che venivano trattati meno dei 2/3 dei pazienti affetti da dolore intollerabile e in grado di influire negativamente e pesantemente sulla qualità di vita. Il tipo di trattamento utilizzato era rappresentato da FANS, assunti anche in maniera cronica. Dallo studio, quindi, è emerso che c'erano troppi pazienti sottotrattati, che venivano utilizzati troppi FANS e troppo poco gli oppiacei o con dosi errate e inefficaci (13).

**Figura 3.** Concentrazione di endoxifene in base all'attività del CYP2D6 (A) e quando il tamoxifene viene somministrato insieme ad antidepressivi (B) (da: Sideras K. 2010; mod.).



Una survey pubblicata sul *The Pain Clinic* nel 2006, afferma che in Germania più del 90% degli ultra-75enni lamenta dolore cronico e ha una media di 5 diagnosi di patologie associate al dolore presenti in diversi distretti organici; la presenza di una polipatologia risulta associata a una politerapia, ragion per cui le potenziali interazioni tra farmaci complicano la terapia del dolore e richiedono la massima attenzione da parte del medico. Inoltre, si è osservato che il numero di morti correlate a eventi avversi da farmaci era di 57.000 e, di questi, 28.000 erano evitabili valutando attentamente la farmacocinetica e la farmacodinamica dei farmaci presi dai pazienti.

In conclusione si evidenzia un crescente bisogno di utilizzare analgesici efficaci e di facile somministrazione, con un favorevole profilo di sicurezza, quindi che non abbiano interazioni con i farmaci che gli anziani normalmente prendono più spesso.

Una Consensus Statement (14) di un insieme di esperti internazionali (tra cui la dottoressa Paola Sacerdote) pubblicata nel 2008, ha messo in risalto, per quanto riguarda l'uso degli oppiacei negli anziani, alcune caratteristiche: è importante che il farmaco sia efficace, che vi sia un equilibrio tra costi e benefici, deve essere valutata la durata d'azione del farmaco e le possibili interazioni tra farmaci. In una review di Bernard e Bruera, "Drug Interactions in palliative care", sono stati elencati dei farmaci che hanno una bassa probabilità di determinare interazioni farmacologiche: per quanto riguarda gli oppiacei questi sono

l'idromorfone e la morfina, mentre, per esempio, l'ossicodone ha elevate probabilità di dare interazioni (15). Inoltre, un articolo di Smith afferma quanto sia necessario conoscere il metabolismo degli oppiacei e su quale citocromo vadano a insistere, soprattutto sul CYP3A4, che metabolizza più del 50% dei farmaci e anche gli oppiacei: siccome alcuni farmaci devono per forza seguire

le reazioni di fase I, mentre altri possono seguire la fase II, nella scelta della polifarmacoterapia in un anziano, ma anche in un non-anziano, è importante scegliere possibilmente oppiacei che non vengano metabolizzati dal CYP o comunque studiare bene le possibili interazioni che si hanno con l'utilizzo combinato di altri farmaci (16).

---

## Bibliografia

1. L'uso dei farmaci in Italia. Osmed. Uso dei farmaci in Italia, 2007, Roma, Ministero della Salute.
2. Bégaud B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F. Does age increase the risk of adverse drug reactions? *Br J Clin Pharmacol* 2002;54(5):550-552.
3. Beyth RJ, Shorr RI. Epidemiology of adverse drug reactions in the elderly by drug class. *Drugs Aging* 1999;14(3):231-239.
4. Onder G, Pedone C, Landi F et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoeconomics in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002;50(12):1962-1968.
5. Fremont-Smith K, Gary R, Kravitz, Bush T et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *JAMA* 1998; 280(20):1741.
6. Brandt N. Adverse Drug reactions as a function of increasing age. *Adv Stud Med* 2006;6(4):182-188.
7. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004 3;329(7456):15-9.
8. Johnell K, Fastborn J, Rosén M, Leimanis A. Inappropriate drug use in the elderly: a nationwide register-based study. *Ann Pharmacother* 2007;41(7):1243-1248.
9. Drug interactions in the Elderly. Roger J Cadieux 2006 supplied by the British Library. The World's Knowledge.
10. Sideras K, Ingle JN, Ames MM, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2768-2776.
11. Goetz MP, Kamal A, Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(1):160-166.
12. Kim MJ, Huang SM, Meyer UA, Rahman A, Lesko LJ. A regulatory science perspective on warfarin therapy: a pharmacogenetic opportunity. *J Clin Pharmacol* 2009;49(2):138-146.
13. Gianni W, Madaio RA, Di Cioccio L et al. Prevalence of pain in elderly hospitalized patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;51(3):273-276.
14. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone). *Pain Pract* 2008;8(4):287-313.
15. Bernard SA, Bruera E. Drug interactions in palliative care. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1780-1799.
16. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009;84(7):613-624.