

ARTICOLO ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLE

Reazioni avverse a farmaci in età geriatrica

Adverse drug reactions in geriatric age

S. ISOLA, S. IMBESI, P. QUATTROCCHI, A. CARNÌ, M. PLOTA, G. SANTORO, F. IETTO, M. AGLIO, P. GALATI, B. FERLAZZO, S. GANGEMI

Scuola di Specializzazione e Unità Operativa Complessa di Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Patologia Umana, Università di Messina

Parole chiave

Reazioni avverse a farmaci • Anziani • Test di tolleranza

Key words

Adverse drug reactions • Aging • Challenge test

Riassunto

Premessa

Le reazioni avverse a farmaci rappresentano un importante problema di salute pubblica. Diversi autori hanno dimostrato una correlazione tra l'aumento dell'età e l'incidenza di reazioni avverse a farmaci, poiché la comorbidità e la conseguente polifarmacoterapia espongono gli anziani ad un aumentato rischio di danno iatrogeno.

Obiettivi

Valutare l'incidenza negli anziani – rispetto alla popolazione generale – delle reazioni acute a farmaci e della richiesta di test di tolleranza.

Metodi

È stato eseguito uno studio retrospettivo su 4.934 pazienti di età compresa tra 15 e 93 anni, ricoverati presso l'U.O.C. di Allergologia e Immunologia del Policlinico Universitario di Messina.

Risultati

Nel periodo preso in esame, le reazioni avverse a farmaci negli over 65 rappresentavano il 34,8% (46 pazienti) dei ricoveri in urgenza (132 pz) mentre la richiesta di test di tolleranza in questa fascia d'età era pari al 12,4% dei ricoveri totali (2.809 pz).

Conclusioni

Si ritiene necessario richiamare l'attenzione sulle reazioni avverse a farmaci negli anziani, per i quali, rispetto ai soggetti più giovani, si registrano un maggior numero di ricoveri in urgenza, periodi di ospedalizzazione più lunghi e una più elevata mortalità.

Background

Adverse drug reactions represent an important problem of public health. Several authors showed a correlation between the increasing of the age and the incidence of adverse drug reactions, because comorbidity and polypharmacy expose the elderly to an increased risk of iatrogen damage.

Objectives

To estimate the incidence of drug acute reactions and challenge test request by the elderly compared to the general population.

Methods

A retrospective study was carried out on 4934 patients (age: 15-93 years), admitted at the Division of Allergy and Clinical Immunology of University of Messina.

Results

In the examined period, emergency hospital admissions for adverse drug reactions in the elderly were 34,8% (46 patients); among total hospital admissions (2809 patients) challenge test were requested by 12,4% elderly patients.

Conclusions

It is necessary to draw the attention to adverse drug reactions in the elderly because emergency hospital admissions, hospitalization periods and mortality are in these patients higher than in young people.

Introduzione

Le reazioni avverse a farmaci rappresentano un importante problema di salute pubblica. L'aumento della loro incidenza, dovuto principalmente ad un eccessivo e/o improprio uso dei farmaci, comporta alti

costi sociali a causa delle spese di ospedalizzazione e incide sulla qualità di vita dei pazienti limitando le possibilità terapeutiche nei confronti degli stessi¹. A questo si aggiunge che, essendo la patogenesi di molte reazioni avverse sconosciuta, i mezzi diagnostici a nostra disposizione sono molto limitati e non privi

di rischi. Dai dati della letteratura emerge una chiara correlazione tra l'aumento dell'età e l'incidenza di reazioni avverse a farmaci poiché la comorbidità e la conseguente polifarmacoterapia espongono gli anziani ad un aumentato rischio di danno iatrogeno². In questi ultimi anni anche la depressione e i disordini correlati sono stati chiamati in causa come fattori di rischio per reazione avversa a farmaci negli anziani^{3,4}. I farmaci più frequentemente responsabili sono gli antibiotici, i FANS, gli anticoagulanti, gli ipoglicemizzanti e gli ACE-inibitori. I quadri clinici più comuni: disturbi gastrointestinali, manifestazioni allergiche, dispnea, alterazioni cardiovascolari. La quasi totalità di queste reazioni è di tipo A (dose-correlate), perciò prevedibili e quindi potenzialmente evitabili. Le restanti reazioni sono di tipo B (non dose-correlate), perciò imprevedibili e potenzialmente fatali⁵. Sebbene la percentuale di reazioni allergiche vere e proprie non sia elevatissima, la loro gravità ci induce a prestare maggiore attenzione a questo tipo di patologia negli anziani, per i quali, rispetto ai soggetti più giovani, si registrano un maggior numero di ricoveri in urgenza, periodi di ospedalizzazione più lunghi e una più elevata mortalità⁶.

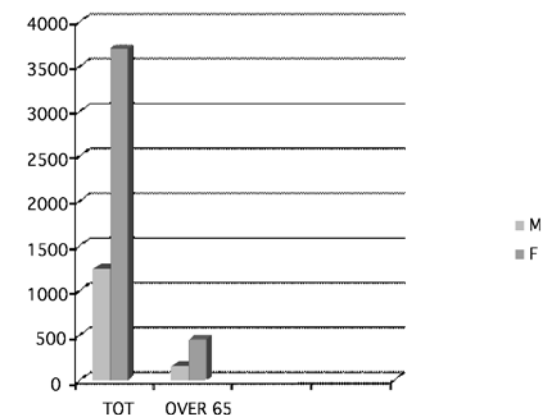
Scopo di questo studio retrospettivo è valutare negli anziani:

- l'incidenza delle reazioni acute a farmaci nei soggetti inviati dal Pronto Soccorso Generale presso la nostra Unità Operativa dal gennaio 2001 al dicembre 2006;
- i farmaci maggiormente implicati e i quadri clinici di più frequente riscontro in questo tipo di reazioni;
- le molecole alternative testate;
- il rapporto, rispetto alla popolazione generale, tra il numero di ricoveri in urgenza e la richiesta di test di tolleranza.

Materiali e metodi

Nel periodo compreso tra gennaio 2001 e dicembre 2006 sono stati ricoverati, presso l'Unità Operativa Complessa di Allergologia e Immunologia Clinica del Policlinico Universitario di Messina, 4.934 pazienti di età compresa tra 15 e 93 anni. Di questi, 617 erano rappresentati da ultrasessantacinquenni (12,5%). I soggetti giunti alla nostra osservazione per reazione avversa a farmaci (acuta o riferita) erano 2.941, cioè il 59,6% di tutti i ricoveri. Tra i pazienti ricoverati per reazione avversa a farmaci, una piccola percentuale (132) veniva inviata dal Pronto Soccorso Generale, mentre nella maggior parte dei casi (2.809 pazienti) il ricovero veniva richiesto per effettuare *challenge test* per farmaci alternativi a quelli responsabili di reazione avversa.

Fig. 1. Prevalenza delle reazioni avverse a farmaci nel sesso femminile.



Risultati

Nel periodo preso in esame, tra i casi di reazione avversa a farmaci, i soggetti di età superiore a 65 anni rappresentavano il 34,8% (46 pazienti) dei ricoveri in urgenza (132 pazienti). Questo dato potrebbe essere spiegato dal fatto che le reazioni osservate negli anziani sono di maggiore gravità rispetto ai più giovani e motivo di ospedalizzazione più frequente per il loro precario equilibrio di salute. La manifestazione clinica più frequente era la sindrome orticaria-angioedema (30 casi), seguita da eczema (6 casi), da vasculite (5 casi) e da esantema bolloso (3 casi). Nei restanti 2 casi

Tab. I. Raccolta dei dati nei due sessi.

Anno	Sesso	Totale dei pazienti	Pazienti over 65
2001	M	172	14
	F	629	56
2002	M	248	30
	F	611	90
2003	M	208	26
	F	608	81
2004	M	205	35
	F	597	59
2005	M	184	26
	F	605	75
2006	M	231	30
	F	646	95
2001-2006	M	1248	161
	F	3696	456

Tab. II. Molecole testate con esito positivo.

Molecole testate	N. di challenge tests con esito positivo
Claritromicina	3
Levofloxacina	3
Ceftazidima	2
Rofecoxib	2
Mepivacaina	2
Lidocaina	2
Ciprofloxacina	1
Netilmicina	1
Lincomicina	1
Piperacillina	1
Etoricoxib	1
Indobufene	1
Nabumetone	1
Teofillina	1
ASA	1
Tramadol	1
Cisatracurio	1

si trattava di shock anafilattico da piperacillina e di sindrome di Stevens-Johnson da piroxicam. In accordo ai dati della letteratura, risultava una lieve predominanza del sesso femminile (26 vs. 20) (Fig. 1) (Tab. I). Per quanto riguarda la richiesta di test di tolleranza, gli over 65 (346 pz) rappresentavano il 12,4% dei ricoveri totali (2.809 pz). Le richieste riguardavano soprattutto antibiotici, anti-infiammatori e anestetici

Tab. III. Molecole testate con esito negativo.

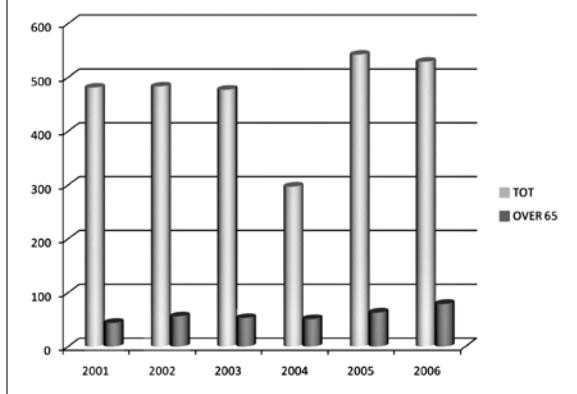
Molecole testate	N. di challenge tests con esito negativo
Levofloxacina	85
Ciprofloxacina	16
Claritromicina	40
Ceftazidima	12
Rofecoxib	23
Etoricoxib	19
Nabumetone	14
Ketorolac	9
Tramadol	8
Mepivacaina	29
Lidocaina	5
Naropina	5

locali, non discostandosi questo dato da quello osservato per i soggetti più giovani. Abbiamo registrato un esito positivo solo in 25 casi su 346 (7,22%), particolarmente nei confronti degli antibiotici (Tab. II). Le reazioni sono state tutte di lieve entità, con esclusivo interessamento cutaneo e, nella maggior parte dei pazienti, si sono verificate alla prima somministrazione del farmaco testato. Nei rimanenti pazienti, i test sono stati condotti a termine con esito negativo; le molecole alternative più frequentemente testate sono state la levofloxacina tra gli antibiotici, il rofecoxib tra gli anti-infiammatori e la mepivacaina tra gli anestetici locali (Tab. III). Inoltre, tutti i soggetti testati sono stati contattati telefonicamente a 3,6 e 12 mesi, ricevendo in ogni caso conferma del risultato ottenuto e suffragando quindi la validità di tale metodica.

Discussione

Le reazioni da ipersensibilità costituiscono il 5-10%⁷ circa di tutte le reazioni avverse a farmaci, ma essendo potenzialmente fatali rappresentano il capitolo più importante di questa patologia, tanto nell'età giovanile che in quella più avanzata. Ed è proprio su quest'ultimo aspetto che abbiamo voluto puntare la nostra attenzione, dal momento che abbiamo osservato una netta discrepanza tra la richiesta di ricovero per reazione acuta a farmaci (34,8%) e quella per challenge test (12,4%) nei soggetti over 65 rispetto alla popolazione generale. Sembrerebbe, quindi, che, in una società in cui l'età media va progressivamente aumentando, il problema sia stato erroneamente sottovalutato dalla classe medica. In effetti, dall'analisi dei nostri dati si registra un trend in ascesa per quanto riguarda la richiesta di challenge test nei soggetti di età superiore ai 65 anni (Fig. 2). Infatti, mentre nel 2001 su un totale di 481 ricoveri solo 44 riguardavano soggetti over 65 (9,1%), nel 2006, su un totale di 529 ricoveri, la quota degli over 65 era pari a 79 (14,9%) (Tab. IV). Ciò non è dovuto ad un aumento dei ricoveri in urgenza per reazione avversa a farmaci, ma all'aumento dell'età media della popolazione e ad una maggiore sensibilizzazione al problema. A tutt'oggi sono molteplici i fattori che rendono difficoltosa sia la diagnosi che la gestione delle reazioni avverse a farmaci, quali ad esempio:

- la costante introduzione nella pratica clinica di nuovi composti;
- l'eterogeneità dei quadri clinici con cui le reazioni si manifestano;
- l'incompleta conoscenza dei fattori di rischio (i quali possono essere legati alle caratteristiche individuali del paziente, alla patologia per cui il farmaco viene utilizzato oppure al farmaco stesso);
- la parziale conoscenza dei meccanismi patogenetici e la conseguente scarsa disponibilità di metodiche diagnostiche standardizzate.

Fig. 2. Trend dei ricoveri per Challenge test di soggetti over 65.

Per quanto riguarda i fattori di rischio legati all'individuo, mancano studi approfonditi e sistematici sulla relazione fra reazioni da ipersensibilità a farmaci ed età: alcuni Autori hanno rilevato che questo tipo di patologia è meno frequente e meno severa nei bambini e negli anziani, probabilmente a causa dell'imaturità e dell'involuzione del sistema immunitario, che rispettivamente caratterizzano queste due fasce d'età⁸. Oggi, però, è di comune riscontro un aumento di tali reazioni in età adulta e senile a causa di un maggior uso⁹ e di una maggiore varietà di farmaci in commercio. Sempre nell'ambito dei fattori di rischio, va ricordato che:

- nelle malattie croniche si verifica una maggiore incidenza di reazioni allergiche¹;
- l'atopia non sembra costituire una condizione predisponente alle reazioni allergiche ai farmaci ma queste possono essere più gravi nei soggetti atopici¹⁰.

Infine, la possibilità che un farmaco provochi reazione allergica può essere influenzata, oltre che dalla sua immunogenicità, anche dal dosaggio utilizzato, dalla via di somministrazione e dalla durata della terapia. Per quanto concerne la diagnosi, è indispensabile,

e spesso dirimente, un'adeguata anamnesi da cui si evincano dati relativi a:

- tipo (e possibilmente nome) del farmaco/i sospetto/i;
- patologia per cui il farmaco è stato prescritto;
- dosaggio e via di somministrazione;
- eventuale precedente esposizione: di solito, infatti, il primo ciclo di terapia non causa alcuna reazione poiché è necessario un periodo di sensibilizzazione;
- durata del trattamento prima dell'insorgenza della reazione;
- intervallo di tempo intercorso tra assunzione del farmaco e comparsa dei sintomi;
- dettagliata descrizione delle manifestazioni cliniche;
- effetto dell'interruzione della terapia col farmaco sospetto;
- modalità di regressione del quadro clinico (spontanea, farmacologica);
- eventuali reazioni conseguenti ad assunzione dello stesso farmaco o di altri in grado di cross-reagire.

Passando ai test diagnostici, per i quali si fa riferimento all'ultima Position Paper dell'ENDA (*European Network for Drug Allergy*), un differente approccio è previsto per le reazioni immediate rispetto a quelle non immediate, con test *in vivo* e *in vitro*¹¹. In particolare, nelle reazioni immediate, è possibile avvalersi delle seguenti tecniche diagnostiche: dosaggio della triptasi sierica, dell'istamina sierica e della metil-istamina urinaria, dosaggio delle IgE specifiche sieriche (disponibile per penicillina G, penicillina V, ampicillina, amoxicillina, cefaclor, insulina, miorilassanti)^{12 13}, test cutanei e test di provocazione. I test cutanei^{14 15}, utilizzabili in maniera standardizzata soltanto per pochi farmaci, devono essere eseguiti iniziando dai prick test e proseguendo eventualmente con i test intradermici. Certamente molto più attendibili sono i test di provocazione (o di tolleranza), che però possono essere rischiosi, per cui, in linea di massima, vanno eseguiti non con i farmaci sospetti bensì con farmaci alternativi, aventi una struttura chimica del tutto diversa^{16 17}.

Tab. IV. Schema riassuntivo dei dati raccolti.

Anno	Ricoveri		Ricoveri ordinari		Casi ADR inviati dal P.S.G.	
	Tot	Over 65	Tot	Over 65	Tot	Over 65
2001	801	70 (8.7%)	481	44 (9.1%)	20	6 (30%)
2002	859	120 (15.1%)	483	56 (11.5%)	17	6 (35.2%)
2003	816	107 (13.1%)	477	53 (11.1%)	33	9 (27.2%)
2004	802	94 (11.7%)	297	51 (17.1%)	24	8 (33.3%)
2005	789	101 (12.8%)	542	63 (11.6%)	23	9 (39.1%)
2006	877	125 (14.2%)	529	79 (14.9%)	25	8 (32%)
Totale	4934	617 (12.5%)	2809	346 (12.3%)	132	46 (34.8%)

Conclusioni

Nel mondo occidentale, a causa del progressivo invecchiamento della popolazione e della frequente concomitanza di patologie, la vendita dei farmaci ha subito un significativo incremento. L'uso sempre più diffuso degli stessi e l'immissione continua di nuovi principi attivi¹⁸ comporta un aumento dell'incidenza

di reazioni avverse e, in particolare, di quelle allergiche e pseudo-allergiche. I nostri risultati, oltre a confermare un dato già esistente e cioè la validità del test di tolleranza in questo tipo di diagnostica, vogliono richiamare l'attenzione sulle reazioni da ipersensibilità a farmaci in una fascia d'età finora considerata, a torto, meno bisognosa di essere indagata sotto tale aspetto.

Bibliografia

- ¹ Beyth RJ, Shorr RI. *Epidemiology of adverse drug reactions in the elderly by drug class*. Drugs Aging 1999;14:231-9.
- ² Hajjar ER, Hanlon JT, Artz MB, Lindblad CI, Pieper CF, Sloane RJ, et al. *Adverse drug reaction risk factors in older outpatients*. Am J Geriatr Pharmacother 2003;1:82-9.
- ³ Ony D, Papat A, Knowles SR, Arrowood JS, Shear NH, Binkley KE. *Objective psychological measurement and clinical assessment of anxiety in adverse drug reactions*. Can J Clin Pharmacol 2004;11:c8-16.
- ⁴ Onder G, Pennix BW, Landi F, Atkinson H, Cesari M, Bernabei R, et al. *Depression and adverse drug reactions among hospitalized older adults*. Arch Int Med 2003;163:301-5.
- ⁵ Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. *Adverse drug reactions in elderly patients*. Br J Clin Pharmacol 2004;57:121-6.
- ⁶ Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, et al. *Adverse drug reactions as cause of hospital admission: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA)*. J Am Geriatr Soc 2002;50:1962-8.
- ⁷ Vila A, San Jose A, Roure C, Armandans L, Vilardell M. *Prospective multicenter study of adverse drug reactions in hospitalized elderly patients*. Med Clin (Barc) 2003;120:613-8.
- ⁸ Barranco P, Lopez-Serrano MC. *General and epidemiological aspects of allergic drug reactions*. Clin Exp Allergy 1998;28(Suppl 4):61-2.
- ⁹ Romano A. *Allergia a farmaci*. In: Zanussi C, ed. *Trattato Italiano di Allergologia*. Selecta Medica editore, vol. II, cap. 37, p. 779-802.
- ¹⁰ Haddi C, Charpin D, Toffreau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, et al. *Atopy and systemic reactions to drugs*. Allergy 1990;45:236-9.
- ¹¹ Demoly P, Bousquet J. *Drug allergy diagnosis work up*. Allergy 2002;57(Suppl 72):37-40.
- ¹² Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. for ENDA and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics*. Allergy 2003;58:961-72.
- ¹³ Romano A, Mondino C, Viola M, Montuschi P. *Immediate allergic reaction to beta-lactams: diagnosis and therapy*. Int J Immunopathol Pharmacol 2003;16:19-23.
- ¹⁴ Brochow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Allergy 2002;57:45-51.
- ¹⁵ Romano A, Viola M, Perrone MR, Gaeta F, Campi P, Marone G, l'ENDA. *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Italian Journal of Allergy and Clinical Immunology 2003;13:219-27.
- ¹⁶ Hein UR, Chantraine-Hess S, Worm M, Zubarbier T, Henz BM. *Evaluation of Systemic provocation tests in patients with suspected allergic and pseudoallergic drug reactions*. Acta Derm Venereol 1999;79:139-42.
- ¹⁷ Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. for ENDA and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations*. Allergy 2003;58:854-63.
- ¹⁸ Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. *Adverse drug reactions in an elderly hospitalized population: inappropriate prescription is a leading cause*. Drugs Aging 2005;22:767-77.