Comorbidità e ripetute ospedalizzazioni causate da reazioni avverse da farmaci negli anziani

Data 11 ottobre 2009
Categoria scienze_varie

Le patologie croniche concomitanti piuttosto che l'età avanzata aumentano il rischio di rimanifestare reazioni avverse.

Nel periodo 1980-2003 i reiterati ricoveri ospedalieri e i prolungamenti dell'ospedalizzazione causati ripetutamente da reazioni avverse da farmaci (ADR), sono aumentati nella popolazione anziana australiana in misura maggiore rispetto a quelli causati dalle "first time" ADR. Inoltre, nell'Australia occidentale, più del 30% delle ADR si sono manifestate in persone che ne avevano sofferto in precedenza (Zhang M et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 63: 163-70).

Questo studio di coorte retrospettivo è stato condotto per capire se comorbidità, età, altri fattori demografici, nonchè determinate classi di farmaci, siano associate o meno ad una re-ospedalizzazione per ADR in pazienti di età =60 anni.

Sono stati analizzati i dati amministrativi provenienti da tutti gli ospedali pubblici e privati dell'Australia occidentale. La popolazione dello studio consisteva di tutti i residenti di età =60 anni con almeno un ricovero ospedaliero causato da ADR, identificati tramite un sistema probabilistico di data linkage che raggruppava 7 differenti database amministrativi che comprendevano dati su: mortalità (provenienti sia dalle motivazioni di dimissione ospedaliera, che dal registro di mortalità), natalità (data di inizio della gravidanza, del travaglio e di nascita), stato di salute mentale, registro dei tumori, registro elettorale (che fornisce campioni randomizzati di popolazione). Questo sistema è stato precedentemente testato ed ha rilevato solo lo 0,11% di errori nel record linkage (falsi positivi e falsi negativi) (Holman CDJ et al. Aust N Z J Public Health 1999; 23: 453-9). Per questo studio sono stati estratti i dati correlati di ospedalizzazione e mortalità di tutti i pazienti con età =60 anni ricoverati per ADR, tra il 1980 ed il 2003 in Australia Occidentale.
Per assicurare la corretta separazione tra prime ADR ed ADR reiterate, sono state esaminate retrospettivamente tutte le ospedalizzazioni fino al 1970 (803.732 pazienti). Da queste sono stati esclusi i pazienti non residenti in Australia Occidentale e quelli il cui ricovero ospedaliero non era stato causato da un'ADR. Tra il 1980 ed il 2000, 28.548 pazienti sono stati ricoverati per ADR o la loro permanenza in ospedale è stata prolungata da un'ADR.
Il follow-up aveva inizio il giorno stesso della diagnosi di ADR e durava fino ad un nuovo ricovero ospedaliero o prolungamento della stesso causato da un'ADR, per tre anni dal ricovero, oppure fino alla morte del paziente.
Il grado di comorbidità è stato misurato applicando il Charlson comorbidity index (Charlson ME et al. J Chronic Dis 1987; 40: 373-83) alle diagnosi registrate durante il primo ricovero per ADR. Sono state infine effettuate analisi statistiche (univariata e multivariata) per le seguenti variabili: età, sesso, razza (indigeni od occidentali), residenza, livello socioeconomico, tipo di ospedalizzazione, tipo di ospedale, durata del ricovero, insorgenza temporale dell'ADR, Charlson Comorbidity Index e classi di farmaci.

Durante i tre anni di follow-up, 5056 pazienti (17,7%) sono stati ricoverati nuovamente a causa di un'ADR. L'analisi multivariata ha rilevato un Hazard ratio di 1,08 (95% CI 1,02-1,15) per il sesso maschile, di 0,87 (0.80-0.93) per i ricoveri in ospedali privati, di 1.11 (1.05-1.18) per un'ospedalizzazione =14 giorni, di 2.34 (2.00-2.73) per i ricoveri effettuati dal 1995 al 1999 rispetto agli anni precedenti, di 1.71 (1.46-1.99) per i pazienti con Charlson comorbidity index score =7. I residenti in aree metropolitane hanno mostrato un rischio marginalmente significativo (1.10, 1.01-1.19, p=0.03). Non è stato invece rilevato nessun effetto dell'età, razza, tipologia di ricovero e stato socioeconomico.
In rapporto ai pazienti senza comorbidità, il rischio di reiterare un'ospedalizzazione per ADR era maggiore nei pazienti con scompenso cardiaco (1.56, 1.43-1.71), vasculopatie periferiche (1.27, 1.09-1.48), affezioni croniche polmonari (1.61, 1.45-1.79), patologie reumatiche (1.65, 1.41-1.92), patologie epatiche lievi (1.48, 1.05-2.07), diabete (1.18, 1.07-1.30), diabete complicato (1.91, 1.65-2.22), patologie renali (1.93, 1.71-2.17), tutti i tumori (1.87, 1.68-2.09), gravi epatopatie (1.85, 1.18-2.92) e metastasi di tumori solidi (2.25, 1.92-2.64). Di contro, patologie cerebrovascolari (0.85, 0.73-0.98), demenza (0.62, 0.49-0.78), emiplegia o paraplegia (0.73, 0.59-0.89) sembravano apparentemente protettive. Nessuna correlazione con infarto del miocardio, ulcera peptica, AIDS.
L'assunzione di tre categorie di farmaci era associata positivamente al reiterato ricovero per ADR: ormoni (1.51, 1.34-1.69), farmaci sistemici (inclusi antineoplastici, immunosoppressori, antibiotici chemioterapici (2.12, 1.89-2.38) e vaccini batterici (4.06, 2.00-8.26).

Questo studio fornisce una forte evidenza che siano le patologie croniche concomitanti ad aumentare il rischio di rimanifestare ADR, piuttosto che l'età avanzata. Questo risultato può essere spiegato dall'aumentata suscettibilità alle ADR dei soggetti con polipatologie, per alterazioni parafisiologiche, così come per un aumento del numero dei farmaci assunti per trattarli.

Commento

Tra i diversi limiti dello studio, si potrebbe ipotizzare un Berkson bias, per cui le ADR sono più facili da diagnosticare in un soggetto con comorbidità, perché questo verrà più frequentemente a contatto con il sistema sanitario. Inoltre, lo studio è carente di informazioni legate ai farmaci che hanno realmente causato l'ADR: l'analisi è stata infatti effettuata

considerando tutti i farmaci assunti dal paziente nel periodo del ricovero o del prolungamento dello stesso. Infatti, mentre l'alto rischio associato ad ormoni e farmaci sistemici (inclusi gli antineoplastici) è prevedibile, data la loro intrinseca tossicità, l'elevata associazione con i vaccini batterici pone qualche quesito in più ed è messa in dubbio dalla presenza di patologie maligne nel 38% dei soggetti trattati con Bacillo di Calmette-Guerin od altri vaccini non virali. Anche l'aumentato rischio di reiterate ADR notato negli uomini può essere inficiato dall'aumentato rischio di tumori riportato nei pazienti di sesso maschile. È noto infine che solo il 60% delle 17 condizioni concomitanti descritte da Charlson è stata correttamene codificata nei database amministrativi ospedalieri utilizzati per questo studio (Preen DB et al. J Clin Epidemiol 2004; 57: 1295-304). Comunque, gli autori affermano che la presenza di falsi positivi è marginale (0-1,5%) e non c'è motivo di pensare che ci sia una diversa distribuzione di codifica delle patologie concomitanti tra i pazienti con reiterata ADR rispetto a quelli con singola ADR.

L'editoriale di accompagnamento allo studio, riferisce dati dello studio che gli autori non menzionano: il tasso di mortalità è risultato più alto nei pazienti re-ospedalizzati per ADR rispetto a quelli con "first time" ADR (68.1% vs 59.3%). Inoltre suggerisce di interpretare questi dati con cautela, per almeno due motivi. Il primo riguarda aspetti generali sulle difficoltà di riconoscere le ADR e di come la loro incidenza possa essere influenzata da una serie di fattori, quali definizioni, differenze nella popolazione in studio, pubblication bias. La variabilità finora registrata dagli studi che analizzano i ricoveri ospedalieri causati da ADR ne è la controprova più importante. Il secondo riguarda la natura intrinseca dei dati analizzati. Infatti l'analisi è stata retrospettivamente effettuata su dati in cui solo il 60% delle comorbidità sono riportate. Inoltre, l'associazione può rappresentare semplicemente la maggiore fragilità dei soggetti re-ospedalizzati. Infatti, la fragilità è strettamente correlata ad un peggiore stato di salute, incluso un aumentato rischio di sviluppare ADR (Schneider JK et al. Am J Hosp Pharm 1992; 49: 90-6.). Nonostante ciò, questo studio costituisce uno dei primi passi verso l'identificazione dei fattori di rischio che portano a re-ospedalizzazione per ADR. Infine, viene sottolineato come il lavoro di Zhang et al sia importante dal punto di vista culturale in quanto prova a richiamare l'attenzione sul rischi della politerapia cronica cui sono esposti i pazienti affetti da pluripatologia.

Conflitto di interesse

Il primo autore è supportato economicamente dal National Health and Medical Research Council australiano.

Dottor Francesco Salvo

Riferimenti bibliografici

Zhang M et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ 2009; 338: a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

Morgan S. Readmissions as a result of adverse drug reactions in older people. BMJ. 2009; 338: a2436. doi: 10.1136/bmj.a2436.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]