

ISSN 0017-0305



Organo ufficiale
della Società Italiana
di Gerontologia e Geriatria



GIORNALE DI GERONTOLOGIA

Gli anziani e le badanti

Aprile 2007

Attenzione al *Triple Whammy!*

Volume LV

L'invecchiamento della popolazione

Numero 2

Medicina di famiglia e ricerca sulle demenze

La valutazione orale dei residenti in RSA

Il bisogno d'intimità nel paziente anziano oncologico

Tratti di personalità e capacità di *coping*

Quale destino dopo la riabilitazione
per i pazienti anziani?

La Capacitazione

Riabilitazione del paziente geriatrico

Pervietà interatriale nell'anziano

"Anzianismo"



Attenzione al *Triple Whammy!* Una patologia iatrogena ancora sottovalutata

Attention to *Triple Whammy!* A iatrogenic condition still underestimated

F. LAPI, A. VANNACCI, A. MUGELLI

Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica, Università di Firenze, Sistema di FarmacoVigilanza della Regione Toscana, Area Vasta Centro (Firenze); www.farmacovigilanza.toscana.it

Parole chiave: Triple Whammy • Polifarmacoterapia • Insufficienza renale

Key words: Triple Whammy • Polypharmacy • Kidney failure

Il termine *Triple Whammy* è stato introdotto nella letteratura da alcuni clinici e ricercatori australiani per definire il trattamento farmacologico costituito da un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un antagonista dell'angiotensina II (A2RA), da un diuretico e da un antinfiammatorio non steroideo (FANS), compresa l'aspirina a basse dosi^{1,2}. L'utilizzo concomitante di questi tre farmaci risulterebbe infatti correlato ad un incremento del rischio di insufficienza renale. Tuttavia il termine *Triple Whammy* viene anche utilizzato per definire lo stesso evento avverso causato da questa combinazione².

La traduzione italiana di *Triple Whammy* non è semplice. "To wham" significa "colpire" (soprattutto nel gergo del baseball); un "triple whammy" vuole quindi significare dare un "brutto colpo" alla squadra avversaria e, in senso lato, a chi lo subisce. Il paziente che sviluppa insufficienza renale in seguito ad un trattamento farmacologico, ad esempio, va di sicuro incontro ad un "triple whammy".

Certamente questa problematica assume particolare rilievo nel soggetto anziano, dove la polifarmacoterapia, rappresenta un problema ben noto. Numerosi studi infatti, anche nel contesto italiano, individuano l'assunzione di più farmaci quale predittore indipendente di ospedalizzazione e/o decesso^{3,4}. Un ambito in cui il geriatra si trova spesso ad impiegare più farmaci, e spesso proprio quelli responsabili del *Triple Whammy*, è quello delle malattie cardiovascolari, prima causa di morte nel nostro Paese⁵. Coerentemente, i farmaci per il loro trattamento rappresentano la prima categoria per numero di prescrizioni⁶. Il paziente anziano infine, oltre ad assumere più farmaci, presenta spesso alterazioni fisiopatologiche in grado di influenzare la farmacocinetica e la farmacodinamica dei vari agenti terapeutici, creando così condizioni cliniche ancora più complesse. In questo contesto, la valutazione del rapporto rischio/beneficio nella scelta di una terapia farmacologica adeguata risulta



sempre più un fattore determinante e di difficile gestione, in cui il geriatra ha un ruolo fondamentale.

Il *Triple Whammy* è un esempio ideale per contestualizzare questa tematica. Gli ACE inibitori (ACEI) e gli antagonisti dei recettori per l'angiotensina II (A2RA), sono molecole ampiamente utilizzate per il trattamento dello scompenso cardiaco, dell'ipertensione, della nefropatia diabetica⁷. Queste molecole sono quindi fondamentali per la terapia farmacologica del paziente anziano con patologia cardiovascolare, ed il loro impiego è spesso associato ad un diuretico (esistono anche associazioni precostituite delle due classi farmacoterapeutiche); data la frequente co-esistenza di malattie infiammatorie croniche (es.: osteoartrosi), vengono spesso prescritti in questi pazienti anche antinfiammatori non steroidei (FANS), i quali, essendo disponibili anche come farmaci da automedicazione, possono essere utilizzati anche all'insaputa del medico.

Da un punto di vista strettamente farmacologico, ciascuna di queste molecole agisce sul sistema di filtrazione glomerulare. Gli ACEI, inibendo la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (forma attiva), possono ridurre o persino abolire la filtrazione glomerulare in soggetti che già presentano una ridotta funzione renale causando insufficienza renale grave e progressiva. Sono infatti controindicati nei pazienti che già presentano patologia nefrovascolare. Gli A2RA, agendo direttamente a livello del recettore dell'angiotensina II, hanno il medesimo profilo di rischio a carico del meccanismo di filtrazione glomerulare. Anche il sistema delle prostaglandine, mediatori sintetizzati dagli enzimi ciclossigenasi 1 (COX-1) e 2 (COX-2), ha un ruolo primario nell'assicurare l'adeguata perfusione renale, soprattutto in presenza di patologie concomitanti come lo scompenso cardiaco. Proprio la sintesi delle prostaglandine è inibita dai FANS non selettivi e selettivi (COXIB).

La plausibilità biologica del danno renale causato dal *Triple Whammy* sembrerebbe quindi riconducibile all'alterazione di una serie di meccanismi fisiologici che comprendono l'inibizione del tono sia del sistema arteriolare glomerulare afferente, controllato dalle prostaglandine, che di quello a carico delle arteriole efferenti, modulato dall'angiotensina. I diuretici, infine, attraverso una riduzione del volume plasmatico, possono determinare una ridotta perfusione renale.

Risulta dunque comprensibile come l'associazione di ACEI/A2RA, diuretici e FANS, ponga il paziente anziano ad un maggior rischio di insufficienza renale. Senza poi considerare che questa categoria di pazienti può presentare, come fattori predisponenti, riduzione pregressa della *clearance* glomerulare, disidratazione, presenza di più patologie acute e/o croniche.

Sebbene questa problematica clinica sia riconducibile ad un razionale biologico quantomeno prevedibile, le segnalazioni spontanee e gli studi postregistratori a tale riguardo sono scarsi se non del tutto assenti, sia a livello nazionale che internazionale. Il Paese, che non a caso possiede il sistema più efficiente di Farmaco-Vigilanza (FV) al mondo, l'Australia, ha portato però all'attenzione del clinico, in particolare del medico di medicina generale (MMG), il problema del *Triple Whammy*. Già nel 2003 l'Agenzia Australiana per il Controllo dei Medicinali (ADRAC), pubblicava sul suo bollettino un'informativa importante sul rischio di danno renale associato all'impiego di questa triplice combinazione⁸. La stessa *alert*, questa volta dal titolo più intimidatorio "*Beware the Triple Whammy!*", è stato di nuovo pubblicato nel 2006 a seguito del ricevimento da parte dell'ADRAC, di 21 segnalazioni spontanee di insufficienza renale nel corso del 2005⁹. Queste segnalazioni indicavano, assieme alla tossicità da digossina, alla presenza di una patologia acuta ed alla disidratazione, l'utilizzo di FANS quale fattore precipitante l'insufficienza renale, in soggetti già in terapia con ACEI o A2RA assieme ad un diuretico⁹.

Questa problematica clinica è stata quindi oggetto di un processo di revisione da parte del *National Prescribing Service* (NPS) australiano che ha integrato gli indicatori di corretta prescrizione per il MMG ("*Indicators of Quality Prescribing in General Practice: a manual for users*") con una sezione sul *Triple Whammy* (www.nps.org.au) rinforzando così il messaggio su come evitarlo e sull'attenzione da porre ai soggetti anziani con molteplicità di rischio (terapia con ACEI o A2RA, FANS, presenza di ipofunzionalità renale, disidratazione, età più avanzata).

Come già accennato, gli studi di popolazione che hanno tentato di caratterizzare l'esposizione a questa triplice combinazione sono pochissimi. Inserendo su PubMed la *keyword* "*Triple Whammy*" si ottengono i soli studi australiani, pubblicati sull'*Australian Medical Journal* e sul

British Journal of Clinical Pharmacology che hanno portato all'informativa ADRAC^{1 10 11}.

Cosa può fare dunque il geriatra italiano qualora si trovi nella tutt'altro che rara condizione di avere a che fare con pazienti esposti al *Triple Whammy*?

Il geriatra può trovarsi spesso nella condizione di prevedere determinate reazioni avverse a farmaci, dovendo controllare numerosi fattori sia nel processo diagnostico che in quello terapeutico. Come sempre, dovrà valutare la razionalità di usare quel farmaco in quel determinato paziente, monitorare costantemente la terapia farmacologica ed i suoi effetti (in questo caso sulla funzionalità renale) e, nel caso di reazione avversa, segnalarla. Questo tipo di approccio potrebbe contribuire a chiarire la reale rilevanza nel nostro Paese di questa patologia iatrogena ed, eventualmente, a ridurne l'impatto sulla salute pubblica.

Nel caso specifico, è inoltre possibile fornire una serie di indicazioni clinico-farmacologiche che nascono dall'integrazione delle informazioni presenti in letteratura e dagli unici indicatori di qualità prescrittiva esistenti per questa eve-

nienza medica, riportati nell'"*Indicators of Quality Prescribing in General Practice: a manual for users*" australiano.

Esistono condizioni concomitanti che rappresentano importanti fattori di rischio per il *Triple Whammy*: ridotta funzionalità renale pre-esistente, età più avanzata, disidratazione, sono fattori predisponenti all'ulteriore riduzione della funzionalità renale. L'anamnesi farmacologica è fondamentale (eventuale autosomministrazione di FANS non soggetti a prescrizione medica) e, qualora sia impossibile evitare l'esposizione ai farmaci che potrebbero alterare la funzionalità renale, diventa essenziale il monitoraggio della clearance della creatinina. Infine, qualora la funzione renale presenti modificazioni dei valori di clearance della creatinina, indicativi di una progressione del danno renale, l'evento deve essere segnalato al Responsabile di FV di riferimento.

Ci auguriamo che queste indicazioni possano essere di aiuto per utilizzare nel modo più appropriato farmaci di grande valore nel trattamento di patologie cardiovascolari, ma non scevri da rischi.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Thomas MC. *Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs – the triple whammy*. Med J Aust 2000;172:184-5.
- ² Boyd IW, Mathew TH, Thomas MC. *COX-2 inhibitors and renal failure: the triple whammy revisited*. Med J Aust 2000;173:274.
- ³ Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. *Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA)*. J Am Geriatr Soc 2002;50:1962-8.
- ⁴ Espino DV, Bazaldua OV, Palmer RF, Mouton CP, Parchman ML, Miles TP, et al. *Suboptimal medication use and mortality in an older adult community-based cohort: results from the Hispanic EPESE Study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006;61:170-5.
- ⁵ Rapporto ISTAT 2006. Sanità e Salute (Capitolo 3).
- ⁶ Il consumo dei Farmaci in Italia. Rapporto OsMed Gennaio-Settembre 2006. www.agenziafarmaco.it.
- ⁷ Guida Uso Farmaci 2005. www.agenziafarmaco.it.
- ⁸ ADRAC. *ACE inhibitors, diuretic and NSAIDs: a dangerous combination*. Aust Adv Drug React Bull 2003;22:14-5.
- ⁹ ADRAC. *Beware the triple whammy!* Aust Adv Drug React Bull 2006;25:18.
- ¹⁰ ADRAC. *ACE inhibitors, diuretic and NSAIDs-the triple whammy*. Med J Aust 2000;172:184-5.
- ¹¹ Lobo KK, Shenfield GM. *Drug combinations and impaired renal function – the 'triple whammy'*. Br J Clin Pharmacol 2005;59:239-43.