



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Dottorato di Ricerca in Scienze Farmacologiche  
Curriculum in Farmacologia Molecolare e Cellulare  
Ciclo XXIX

**PATOLOGIE IATROGENE NEGLI ANZIANI FRAGILI:  
PREVALENZA E ANALISI DEI PREDITTORI ASSOCIATI AL LORO SVILUPPO**

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Piero Maestrelli  
Supervisore: Ch.mo Prof. Andrea Cignarella  
Tutor esterno: Dr. Umberto Gallo

Dottorando: Daniel Dumitru Tinjala

## INDICE

<b>Abstract/Riassunto</b> .....	4
<b>Abbreviazioni</b> .....	7
<b>Introduzione</b> .....	9
<b>1. Revisione della letteratura</b> .....	11
1.1. <i>La popolazione anziana</i> .....	11
1.1.1. Aspetti demografici .....	11
1.1.2. Aspetti clinici .....	12
1.2. <i>La terapia farmacologica nell'anziano</i> .....	14
1.2.1. Epidemiologia dell'uso dei farmaci in età geriatrica in Italia .....	14
1.2.2. Il paziente anziano e gli studi clinici .....	15
1.2.3. Effetti dell'età correlati al trattamento farmacologico .....	17
1.3. <i>Le reazioni avverse (ADRs) nel soggetto anziano</i> .....	21
1.3.1. Definizione e classificazione delle ADRs .....	21
1.3.2. Epidemiologia delle ADRs in età geriatrica .....	22
1.3.3. Ospedalizzazioni correlate a ADRs .....	23
1.3.4. Fattori di rischio associati allo sviluppo di ADRs negli anziani.....	24
1.3.5. Suggerimenti per la prevenzione delle ADRs negli anziani .....	25
1.4. <i>Le prescrizioni potenzialmente inappropriate nell'anziano</i> .....	26
1.4.1. Classificazione delle PPI .....	26
1.4.2. DDI: definizione, prevalenza e rilevanza clinica .....	26
1.4.3. DDSI: definizione, prevalenza e rilevanza clinica .....	31

1.4.4.	Duplicazioni terapeutiche: definizione, prevalenza e rilevanza clinica	32
1.4.5.	La “cascata prescrittiva” .....	32
1.5.	<i>Metodi per la rilevazione delle PPI</i>	33
1.5.1.	Classificazione dei criteri di in appropriatezza .....	33
1.5.2.	Criteri espliciti .....	33
1.5.3.	Criteri impliciti .....	35
1.5.4.	Criteri misti .....	35
1.5.5.	Sistemi informatizzati .....	36
1.5.6.	Prevalenza delle PPI negli anziani e relativi predittori .....	38
1.6.	<i>Evidenze disponibili sugli interventi volti a migliorare l’appropriatezza prescrittiva in età geriatrica</i>	40
<b>2.</b>	<b>Obiettivi dello studio</b>	<b>43</b>
<b>3.</b>	<b>Materiali e Metodi</b>	<b>44</b>
3.1.	<i>Il software utilizzato</i>	44
3.2.	<i>Revisione della terapia</i>	45
3.3.	<i>Analisi della sopravvivenza e degli accessi ospedalieri</i>	47
3.4.	<i>Sviluppo di un modello predittivo dei pazienti a rischio di PPI</i>	49
3.5.	<i>Analisi statistica</i>	50
3.5.1.	Analisi descrittiva .....	50
3.5.2.	Analisi inferenziale .....	50
3.5.3.	Analisi della sopravvivenza .....	50
3.5.4.	Analisi logistica per l’individualizzazione dei predittori associati a PPI	50
3.6.	<i>Software statistico utilizzato</i>	53
<b>4.</b>	<b>Risultati</b>	<b>54</b>
4.1.	<i>Miglioramento dell’appropriatezza</i>	54

4.1.1.	Caratteristiche della popolazione .....	54
4.1.2.	Frequenza e tipologia di PPI rilevate prima dell'intervento .....	56
4.1.3.	Modificazioni delle PPI in seguito all'intervento .....	56
4.2.	<i>Analisi della sopravvivenza e degli accessi ospedalieri</i> .....	60
4.2.1.	Caratteristiche della coorte analizzata .....	60
4.2.2.	Esiti clinici .....	62
4.3.	<i>Realizzazione di un modello predittivo del rischio di PPI in una terapia</i> .....	64
4.3.1.	Rilevazione delle variabili associate alla presenza di PPI .....	64
4.3.2.	Sviluppo del modello predittivo di PPI .....	67
4.3.3.	Validazione del modello predittivo di PPI .....	68
<b>5.</b>	<b>Discussione</b> .....	70
<b>6.</b>	<b>Conclusioni</b> .....	79
<b>7.</b>	<b>Bibliografia</b> .....	80
	<b>Appendici</b> .....	87
–	Appendice 1: criteri di STOPP .....	87
–	Appendice 2: scheda rilevazione dati .....	92
–	Appendice 3: esempi di reportistica consegnata ai medici .....	94

## ABSTRACT

**Background.** The potentially inappropriate prescriptions (PIPs) are frequent among the elderly, and generally, they are associated to the appearance of adverse drug reactions, hospital admissions and elevated welfare expenses. In literature, multiple studies aimed to improve the appropriateness of prescribing to the elderly, however with conflicting results. Today the choice of the tool to adopt for the improvement of the appropriateness of prescribing to the elderly represents, globally, a challenge for all the Health Services.

**Aims.** This study aimed to review the pharmacological therapy in a group of patients admitted to a Geriatric Ward of Padua's ULSS 16 and to evaluate if there is an association with the reduction of clinically relevant events such as mortality and the access to hospitals by an improvement to the appropriateness of prescribing. Furthermore, the study aimed to realize a logistic regression model to highlight the variable registries, clinical and therapeutic of the inappropriate prescription.

**Methods.** For each hospitalized patient, during the period of april 1<sup>st</sup> 2012 and july 31<sup>st</sup> 2016, clinical and therapeutic data were collected. Such information is entered in a "built-in software" able to detect the presence of any PIP associated to drug interactions identified by Micromedex and the unsuitability of prescriptions according to the STOPP criteria. Lastly, the software produces a report that was discussed with the physician and the level of inappropriateness was measured by the MAI (Medication Appropriateness Index). Patients who have improved in terms of appropriateness were compared later with a group of patients without improvement, in order to highlight any differences in terms of mortality and use of health facilities. These data were extracted from administrative fluxes of Ulss 16. Finally, was realized a logistic regression model to highlight the demographic, clinical and therapeutic variables associated with PIPs.

**Results.** During the observation period a total of 1,848 therapies were evaluated. At admission, they presented a high degree of fragility and, 67% of them, had significant degree of polypharmacy ( $\geq 5$  drugs). After a proper review, a significant reduction in the MAI/patient score was noticed [4 (IQR=2-6) vs. 2 (IQR=0-5);  $p < 0.001$ ]. The subsequent realization of a retrospective cohort study highlighted, in favor of patients with improved prescription appropriateness, a downward trend in mortality at 12 months (7% vs 14%,  $p = 0.08$ ) and a significant reduction of hospitalizations expressed as the number of accesses/100 days of observation [0.27 (IQR=0.00 to 0.30)] vs [0.28 (IQR=0.00 to 0.86)].

Conclusively the logistics analysis has identified as predictors of PIPs: the number of drugs, the presence of antipsychotics, antidepressants, anti-thrombotic, NSAIDs and a diagnosis of COPD.

**Conclusions.** This study revealed that improving appropriateness prescription, through a "built-in software", will drastically reduced hospital admissions. The logistic regression model highlighted factors related to the presence of PIPs, therefore, will be used in hospitals for punctual and proper pharmacological review in frail elderly.

## RIASSUNTO

**Introduzione.** Le prescrizioni potenzialmente inappropriate (PPIs) sono molto frequenti nella popolazione anziana e, generalmente, sono associate alla comparsa di reazioni avverse, ricoveri ospedalieri e ad elevati costi assistenziali. In letteratura, numerosi studi si sono proposti di migliorare l'appropriatezza prescrittiva nell'anziano con risultati tuttavia discordanti. La scelta dello strumento da adottare per il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva nell'anziano rappresenta oggi, a livello globale, una sfida per tutti i Servizi Sanitari.

**Obiettivi.** Il presente studio si è proposto di revisionare la terapia farmacologica in un gruppo di pazienti ricoverati consecutivamente presso un reparto di Geriatria dell'Ulss 16 di Padova e di valutare se vi è una riduzione di eventi clinicamente rilevanti quali la mortalità e l'accesso alle strutture ospedaliere di seguito ad un miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva. Inoltre, lo studio si è proposto di realizzare un modello logistico regressionale per evidenziare le variabili anagrafiche, cliniche e terapeutiche suggestive di inappropriatezza prescrittiva.

**Metodi.** Per ciascun paziente ricoverato, nel periodo periodo 01.04.2012-31.07.2016, sono stati rilevati i dati clinici e terapeutici. Tali informazioni sono state inserite in un software "integrato" in grado di rilevare la presenza di eventuali PPIs associate ad interazioni farmacologiche identificate da Micromedex e altre inappropriatezze prescrittive secondo i criteri di STOPP. I dati sull'appropriatezza prescrittiva sono stati discussi con il medico ospedaliero e il suo miglioramento è stato misurato attraverso il MAI (Medication Appropriateness Index). I pazienti con miglioramento prescrittivo sono stati confrontati successivamente con un gruppo di soggetti senza miglioramento, al fine di evidenziare eventuali differenze in termini di mortalità e ricorso alle strutture sanitarie. Tali dati sono

stati estratti dai flussi gestionali dell'Ulss 16. È stato infine realizzato un modello logistico regressionale per evidenziare le variabili anagrafiche, cliniche e terapeutiche associate alle PPIs.

**Risultati.** Nel periodo di osservazione sono state valutate complessivamente le terapie di 1.848 pazienti. Tali soggetti presentano all'ingresso un elevato grado di fragilità e, nel 67% dei casi è stato riscontrato un importante grado di politerapia ( $\geq 5$  farmaci). Dopo l'intervento, si è osservata una significativa riduzione del punteggio MAI/paziente [4 (IQR=2-6) vs 2 (IQR=0-5);  $p < 0.001$ ]. La successiva realizzazione di uno studio di coorte retrospettivo ha permesso di evidenziare, nei pazienti con miglioramento prescrittivo alla dimissione rispetto ai soggetti senza miglioramento, un trend di riduzione della mortalità a 12 mesi (7% vs 14%,  $p = 0,08$ ) e una significativa riduzione dei ricoveri espressi come numero di accessi/100 giorni di osservazione [0,27 (IQR=0,00-0,30)] vs [0,28 (IQR=0,00-0,86)]. Infine, l'analisi logistica ha permesso di identificare come predittori di inappropriata prescrizione il numero di medicinali assunti, la presenza di farmaci antipsicotici, antidepressivi, antitrombotici, FANS e una diagnosi di BPCO.

**Conclusioni.** Il presente studio ha rilevato che il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, effettuato con uno specifico software integrato, ha permesso una significativa riduzione dei ricoveri ospedalieri. Il modello logistico regressionale ha consentito di evidenziare i fattori correlati alla presenza di PPI e, pertanto, sarà utilizzato in ambito aziendale per una puntuale e corretta revisione farmacologica nell'anziano fragile.

## ABBREVIAZIONI

- **ACE:** Angiotensin Converting Enzyme
- **ADL** (*Activities of Daily Living*): strumento che misura la capacità di effettuare attività del vivere quotidiano come muoversi, vestirsi, andare al bagno ecc.
- **ADR** (*Adverse Drug Reaction*): reazioni avverse a farmaci
- **ADE** (*Adverse Drug Event*): evento avverso a farmaci
- **AIFA:** Agenzia Italiana del Farmaco
- **ASA:** acido acetil-salicilico
- **BPCO:** broncopneumopatia cronico-ostruttiva
- **CDS:** *Computerised Decision Support*
- **CIRS** (*Cumulative Index Rating Scale*): strumento che misura il numero di comorbidità
- **CPOE-WIS** (*Computer Prescriber Order Entry Warning Integrated System*): sistema informatizzato che permette l'inserimento delle prescrizioni con produzioni di specifiche "alert" per la segnalazione di potenziali prescrizioni inappropriate
- **DDD** (*Defined Daily Dose*): dosi definite giornaliere
- **DDIs:** *Drug-Drug Interactions*
- **DDSi:** *Drug-Disease Interactions*
- **EM:** *Extensive Metabolizer*
- **ESS** (*Exton Smith Scale*): strumento che misura il rischio di sviluppare piaghe da decubito
- **FANS:** Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei
- **HR:** *Hazard Rate Ratio*
- **IADL** (*Instrumental Activities of Daily Living*): strumento che misura la capacità di effettuare attività strumentali del vivere quotidiano come usare il telefono, fare la spesa, ecc.
- **IC95%:** intervallo di confidenza al 95%
- **IQR:** interquartile range
- **IRC:** Insufficienza Renale Cronica
- **IMA:** infarto miocardico acuto
- **MAI:** *Medication Appropriateness Index*
- **MedRA:** *Medical Dictionary for drug Regulation Activities*
- **MNA** (*Mini Nutritional Assessment*): strumento per la misurazione dello stato nutrizionale

- **MPI** (*Multidimensional Prognostic Index*): strumento prognostico di mortalità basato sulla esecuzione di una VMD
- **NNH** (*Number Needed to Harm*): numero di pazienti da trattare per osservare un effetto avverso
- **NNT** (*Number Needed to Treat*): numero di pazienti da trattare per evitare un evento clinico
- **OR** (*Odds Ratio*): rapporto incrociato
- **PM**: *Poor Metabolizer*
- **PPI**: Prescrizioni Potenzialmente Inappropriate
- **RCT** (*Randomized Controlled Trial*): studi clinici randomizzati
- **RR**: Rischio Relativo
- **SNC**: Sistema Nervoso Centrale
- **SPMSQ** (*Short Portable Mental Status Questionnaire*): strumento per la misurazione dello stato cognitivo
- **SSN**: Servizio Sanitario Nazionale
- **SSRI** (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*): Inibitori selettivi del reuptake della serotonina
- **STOPP**: *Screening Tools of older Persons' Prescriptions*
- **TCA** (*Tricyclic Antidepressant*): antidepressivi triciclici
- **TIA** (*Transient Ischemic Attack*): attacco ischemico transitorio
- **UM**: *Ultrarapid Metabolizer*
- **VMD** (*Valutazione Multidimensionale*): strumento di scelta per la diagnosi di fragilità, in quanto in grado di esplorare la multidimensionalità dell'anziano

## INTRODUZIONE

La prescrizione di farmaci nel soggetto anziano è un atto complesso a causa di numerosi fattori che contribuiscono a rendere difficoltosa la definizione del reale profilo rischio-beneficio di una terapia. In questi pazienti, spesso esclusi dagli studi clinici, la presenza di regimi farmacologici sempre più complessi mal si correla con il frequente riscontro di uno stato di “fragilità”, associato alla presenza di comorbilità e alle tipiche modificazioni fisiologiche dell’età senile, che li predispone a manifestare severe reazioni avverse a farmaci (*adverse drugs reactions*, ADRs). Specifiche indagini condotte in età geriatrica indicano, infatti, che l’anziano rispetto a un giovane adulto presenta un rischio quattro volte superiore di andare incontro ad una ospedalizzazione correlata all’uso di farmaci.

In questo contesto, le prescrizioni potenzialmente inappropriate (PPI) sono state riconosciute essere tra i principali fattori che possono contribuire alla comparsa di ADRs prevedibili, anche in funzione del loro frequente riscontro nella popolazione anziana. Le PPI, definite come quelle terapie dove il rischio di eventi avversi supera il beneficio atteso, si possono manifestare nella pratica clinica in diverse forme quali: presenza di interazioni farmaco-farmaco o farmaco-patologia, duplicazioni terapeutiche e prescrizione di farmaci di per sé controindicati in età geriatrica.

A questo proposito, numerosi Autori concordano sulla stringente necessità da parte dei diversi Servizi Sanitari di promuovere adeguati sistemi per la revisione della terapia nell’anziano, anche attraverso l’attivazione di specifici progetti che prevedono la collaborazione di più figure professionali, compresa quella del farmacista clinico, e l’impiego di specifici supporti informatici atti alla rilevazione delle inappropriatezze prescrittive.

Tuttavia, le diverse esperienze condotte per migliorare l’appropriatezza prescrittiva nell’anziano presentano numerose limitazioni nell’applicazione pratica in quanto richiedono l’impiego di specifici software, talvolta non disponibili in commercio, o prevedono una “dispendiosa” revisione della terapia di tutti i pazienti indipendentemente dalla loro anamnesi clinico-farmacologica.

A tutt’oggi, infatti, in letteratura non si rilevano studi di “*medicina di iniziativa*” atti a identificare i potenziali soggetti a rischio di PPI, e quindi di ADRs, sulla base di semplici variabili anagrafiche, cliniche e farmacologiche facilmente disponibili attraverso l’interrogazione di banche dati utilizzate a scopo amministrativo dai diversi Servizi Sanitari o sistemi assicurativi.

Il presente studio, che si inserisce in un progetto avviato nell'Usls 16 di Padova denominato SAFE (*"Safety Alerts for Frail Elderly"*), ha lo scopo di individuare i possibili predittori di prescrizioni inappropriate presenti nella terapia di un paziente attraverso lo sviluppo e la validazione di un modello statistico. Tale modello troverà una successiva applicazione pratica per consentire l'identificazione dei soggetti "a rischio di PPI" e permettere, in tal modo, la puntuale revisione della terapia farmacologica da parte del medico curante.

# Capitolo 1

## 1. REVISIONE DELLA LETTERATURA

### 1.1 La popolazione anziana

#### 1.1.1 Aspetti demografici

Tradizionalmente la definizione di persona anziana viene effettuata sulla base di una “*soglia anagrafica di ingresso*” (65 anni). Invece, oggi si tende a definire questa fase in termini di “*vita residua*” ossia del numero medio di anni che un individuo può aspettarsi di vivere. Secondo questo criterio, scegliendo come valore 10 anni di vita residua, l’età di soglia per individuare la fascia di popolazione anziana in Italia si è spostata dai 65 anni per entrambi i sessi del 1901, a circa 73 anni per gli uomini e 77 per le donne del 1990 [Istituto Superiore di Sanità, 2013].

Infatti, come nella maggior parte dei Paesi industrializzati, la durata media della vita ha raggiunto oggi valori che all’inizio del XX secolo erano inimmaginabili considerando che, all’inizio del ‘900, un neonato aveva un’aspettativa di vita media di circa 41 anni, indipendentemente dal sesso. Poco dopo più di un secolo (2007), un neonato poteva attendersi di vivere mediamente 79 anni mentre una neonata ben 84, ponendo così la popolazione italiana tra le più longeve, non solo in Europa, ma anche nel mondo. In particolare, nel 2011 l’Italia, con 147 anziani ogni 100 giovani, è al secondo posto nella graduatoria dell’indice di vecchiaia dei ventisette paesi europei dopo la Germania prima con il 154 per cento.

L’incremento della sopravvivenza raggiunto dall’Italia, fino agli anni Sessanta, è attribuibile principalmente al crollo della mortalità infantile determinata principalmente dall’introduzione di programmi di vaccinazione che si sono susseguiti nel tempo, dall’uso degli antibiotici e dal miglioramento delle condizioni di vita della popolazione. A partire dagli anni Ottanta, il declino della mortalità sta interessando le fasce di età adulte e in misura sempre più rilevante le età anziane. Infatti, un numero sempre più elevato di persone raggiunge e supera la soglia dei 90 anni: nel 2009 erano il 7% abitanti e ci si aspetta che diventino il 21% nel 2030 [Ministero della Salute, 2010].

L'evoluzione positiva della sopravvivenza ha visto tramutare la struttura della mortalità per età e causa. Ad oggi, i decessi avvengono ad un'età sempre più elevata e la mortalità per malattie infettive è stata surclassata da quella legata alle malattie cronic-degenerative.

### 1.1.2 Aspetti clinici

Il rapido invecchiamento della popolazione ha consentito ad una parte degli individui di raggiungere un'età avanzata in buone condizioni di salute, ma in modo concomitante ha determinato anche una crescita del numero degli anziani affetti da malattie croniche e disabilità. In particolare, tra i soggetti con età superiore ai 65 anni, il 30% non risulta affetto da alcuna patologia importante (*"in buona salute"*), il 20% riferisce una patologia cronica senza particolari effetti sulla funzione fisica e cognitiva e il 50% presenta morbidità croniche multiple, con conseguenti problemi di mobilità o di difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane in almeno il 40% dei casi. Tra le persone con più di 70 anni, il 10% ha uno stato di salute instabile, è affetto da morbidità complesse e va incontro a un rapido deterioramento delle capacità fisiche e cognitive. Nella letteratura geriatrica ci si riferisce a questi soggetti come *"fragili"* [Ministero della Salute, 2010]. La fragilità si rende soprattutto evidente in condizioni che richiedono un rapido adattamento omeostatico, quali l'esercizio fisico intenso, importanti variazioni della temperatura ambientale o l'insorgenza di malattie acute. Il concetto di fragilità è stato oggetto di crescente interesse nell'ultimo trentennio, anche in relazione al succitato fenomeno della *"transizione demografica"*. Tuttavia, benché la letteratura scientifica abbia dato ampio spazio alla fragilità, non è stato ancora raggiunto un pieno accordo per decidere quali fossero i criteri più corretti per identificarla. Nella sua definizione più semplice, la fragilità è intesa come maggiore vulnerabilità dell'individuo agli stress e, quindi, rappresenta una situazione complessa associata a numerose condizioni che predispongono a esiti negativi e possiede connotati specifici che la diversificano dalla disabilità e dalla comorbidità con le quali, tuttavia, presenta alcune sovrapposizioni (Tabella I).

Tabella I. Comuni indicatori di fragilità nell'anziano

– Declino funzionale, disabilità e necessità di aiuto	– Stato infiammatorio e disendocrino
– Stato sociale: dipendenza o necessità di caregivers	– Polifarmacoterapia
– Stato cognitivo: deterioramento o depressione	– Malattie croniche
– Frequenti cadute e traumi (frattura del femore)	– Malnutrizione
– Istituzionalizzazione o ospedalizzazione	– Età avanzata

Nel corso degli ultimi venti anni, vari ricercatori hanno cercato di realizzare modelli interpretativi della fragilità con l'obiettivo di identificarne i determinanti nelle complesse interazioni tra ambiente e fisiopatologia. Da un punto di vista metodologico, tre sono i principali approcci di studio della fragilità che riflettono interpretazioni concettuali differenti [Pilotto A et al., 2011]:

1. la fragilità definita come *“sindrome fisiopatologica”*, ovvero l'incapacità di adattamento ad *“eventi stressanti”*, risultante dal declino cumulativo di sistemi fisiologici multipli che causano vulnerabilità;
2. la fragilità definita come *“progressivo accumulo di deficit di natura funzionale e clinica”* con perdita di uno o più domini funzionali (fisico, psichico, sociale) che possono essere misurati con un indice di fragilità (Frailty Index) che esprime quantitativamente il numero di tali deficit nel singolo individuo.
3. la fragilità intesa *“condizione integrata e multidimensionale”* con multipli domini (o dimensioni).

Il *“modello fisiopatologico”* è stato proposto dal gruppo di ricerca di Linda Fried che, utilizzando dati del Cardiovascular Health Study, ha tracciato un *“ciclo della fragilità”* che si trasformerebbe in una caduta a spirale la quale, in assenza di interventi, porterebbe a eventi catastrofici. Da questo modello è scaturita una definizione operativa di fragilità in cui hanno un ruolo centrale la sarcopenia e la malnutrizione, che condurrebbero a ridotta produzione di energia e quindi condizionerebbero negativamente le attività fondamentali quali camminare o mantenere l'equilibrio. Il modello riconosce che alle origini della fragilità siano le malattie (acute e croniche), intese come eventi stressanti, che si sommano con le modificazioni legate all'invecchiamento. La cascata di eventi conduce a un quadro sindromico che è almeno in parte indipendente dagli eventi che lo hanno determinato ed è caratterizzato da cinque condizioni misurabili: 1) debolezza muscolare, 2) perdita involontaria di peso, 3) riduzione della velocità del cammino, 4) ridotto livello di attività fisica e 5) maggiore senso di fatica.

Secondo il modello dell'*“accumulo di deficit”*, la fragilità viene misurata mediante un Frailty Index calcolato dalla somma di deficit in scale che possono comprendere da 32 a 70 predittori. Il confronto diretto dei diversi metodi indica che il Frailty Index offre una definizione più precisa del rischio rispetto all'approccio basato sui cinque predittori del modello fenotipico. Tuttavia, i diversi strumenti identificano gruppi di soggetti fragili con caratteristiche differenti tra loro ad indicare che i diversi modelli concettuali catturano concetti differenti di fragilità.

Di fatto, nessuno dei precedenti strumenti presenta caratteristiche utili nella pratica clinica in quanto privi di caratteristiche “clinimetriche”, ossia di un’accuratezza prognostica che indirizzi in modo appropriato il tipo di intervento ed una sensibilità alla variazione del rischio che permetta di misurare l’effetto dell’intervento terapeutico o preventivo sulla fragilità nel singolo individuo.

Recentemente un nuovo concetto di fragilità è emerso in relazione alla sua applicabilità nella pratica clinica. Secondo questa visione, la fragilità viene interpretata come una condizione integrata e multidimensionale in cui multipli domini, come quello biologico, funzionale, psicologico e sociale, interagiscono tra loro determinando e caratterizzando la fragilità. Poiché alla base della complessità biopsico-sociale e clinica dell’anziano fragile vi è verosimilmente l’interazione dei diversi “domini”, la valutazione multidimensionale (VMD) è lo strumento di scelta per la diagnosi di fragilità, in quanto garantisce un quadro clinico globale dell’anziano. In questo ambito è stato recentemente descritto e validato nell’anziano il *Multidimensional Prognostic Index* (MPI) [Pilotto A et al., 2008].

## **1.2 La Terapia Farmacologica nell’Anziano**

### *1.2.1 Epidemiologia dell’uso dei farmaci in età geriatrica in Italia*

L’età è il principale fattore predittivo dell’uso di farmaci sia in termini di spesa sia di dosi prescritte. Infatti, il notevole incremento delle fasce di età più avanzate ha ampliato il numero di soggetti affetti da patologie croniche multiple e trattate con complessi regimi polifarmacologici. Tale evenienza è ampiamente confermata dai periodici rapporti dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che indicano come, da oltre dieci anni, più del 60% dei medicinali a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia utilizzato da persone anziane. In particolare, da una recente analisi emerge che la metà della popolazione in età senile assume da 5 a 9 farmaci al giorno e che l’11% assume più di 10 farmaci al giorno, per un totale di quasi sette milioni e mezzo di persone.

Di conseguenza, e come atteso, il livello di aderenza al trattamento risulta problematico: circa il 50% dei soggetti ipertesi o con osteoporosi presenta una bassa aderenza alla terapia; tali valori risultano ancora più bassi nei pazienti che assumono farmaci antidiabetici o antidepressivi.

Altro dato importante riguarda l’uso concomitante di farmaci che possono provocare delle interazioni potenzialmente pericolose per l’individuo (es. aumento del rischio di sanguinamento oppure comparsa di aritmie cardiache o insufficienza renale) e che, sebbene percentualmente basso in termini di incidenza (in genere minore dell’1%), coinvolge un numero non irrilevante di soggetti. Si

stima infatti che circa 100.000 pazienti anziani hanno ricevuto in un anno associazioni di farmaci che possono aumentare il rischio di sanguinamento e altri 36.000 sono stati esposti all'uso contemporaneo di due o più farmaci che aumentano l'intervallo QT [Working Group geriatrico AIFA, 2013].

### 1.2.2 Il paziente anziano e gli studi clinici

Ottimizzare il trattamento in presenza di condizioni di comorbidità multiple può essere un compito estremamente difficile, e ciò è particolarmente vero per quanto riguarda gli anziani, poiché tutti gli elementi sui quali solitamente si basano le decisioni terapeutiche (es. evidenze scientifiche, indicazioni provenienti dalle linee guida) hanno un'utilità limitata in questa fascia di popolazione.

Infatti, i pazienti anziani sono poco rappresentati negli studi clinici randomizzati (*Randomized Controlled Trial*, RCT) e questo fenomeno rallenta inevitabilmente il progresso della conoscenza sugli effetti che i processi biologici dell'invecchiamento e le patologie età-correlate determinano sulla risposta ai farmaci. A titolo di esempio, nell'anno 2000 solo il 3,5% di quasi 9.000 RCT ed un mero 1% di oltre 700 metanalisi hanno interessato persone ultrasessantacinquenni [Nair BR et al., 2002]. Più recentemente Cherubini A e coll. denunciano che nel 25% degli RCT sull'insufficienza cardiaca, patologia di frequente riscontro in età geriatrica, sono stati esclusi i soggetti anziani solamente sulla base dell'età anagrafica e che un ulteriore 43% è stato escluso per criteri non sufficientemente giustificati [Cherubini A et al., 2011].

Nonostante le numerose iniziative mirate a incrementare l'inclusione dei pazienti anziani negli RCT, questo problema è ancora lontano dall'essere attualmente risolto e si riflette inevitabilmente anche sulla generalizzazione delle attuali linee guida nei pazienti anziani che, ovviamente, sono basate sull'evidenza proveniente dagli RCT e dalle revisioni sistematiche. Il risultato netto di questa sistematica esclusione è che, almeno per la popolazione anziana ultraottantenne, la pedissequa applicazione dei risultati degli RCT e delle linee guida per singola patologia finisce per creare importanti regimi polifarmacologici a lungo termine.

La questione diventa ancora più complessa se si considera che le informazioni sulla sicurezza dei farmaci nella popolazione anziana sono molto scarse. Infatti, generalmente, gli RCT non sono progettati per avere sufficiente potenza nel rilevare il rischio di ADRs e quindi solo i dati provenienti da studi osservazionali, con tutti i loro limiti intrinseci, possono essere d'aiuto per avere alcune informazioni relativamente al profilo di rischio/beneficio di un terapia in questa popolazione. Di conseguenza, un approccio mirato alla semplicistica applicazione delle linee guida per patologia in

pazienti anziani con comorbidità multiple può avere l'effetto "indesiderato" di indurre alla prescrizione di regimi polifarmacologici complessi, con notevole incremento del rischio di sviluppare interazioni farmaco-farmaco e/o farmaco-patologia [Boyd CM et al., 2005].

Nella Tabella II sono riportate le stime del profilo rischio/beneficio di alcuni farmaci comunemente utilizzati nell'anziano espresse rispettivamente in NNT (*Number Needed to Treat*) e NNH (*Number Needed to Harm*). Come si può osservare, ad esempio, l'impiego di ASA per 6 anni in prevenzione primaria espone l'anziano ad un maggior rischio di sanguinamento (NNT=73) rispetto al beneficio atteso in termini di prevenzione di un evento cardiovascolare (NNT=120). Al momento sono invece completamente assenti evidenze sperimentali riguardo all'efficacia della terapia antipertensiva nel soggetto ultraottantenne [Hilmer SN et al., 2012].

Tabella II. Stima del profilo rischio/beneficio di alcuni farmaci usati nell'anziano

Farmaco	Beneficio	Età	RR, OR, HR (95% CI)	NNT	NNH
Statine	Prevenzione secondaria per tutte le cause di mortalità	≥60 anni	RR=0.85 (0.78 - 0.93)	28 per prevenire il decesso per oltre 5 anni	10-20 per manifestare mialgia
Antipertensivi	Prevenzione secondaria per tutte le cause di mortalità	≥60 anni	RR=0.90 (0.84 - 0.97)	84 per prevenire il decesso per un periodo medio di 4.5 anni	2 per manifestare qualsiasi ADE per un periodo medio di 4.5 anni
	Prevenzione secondaria per tutte le cause di mortalità	≥80 anni	RR=1.01 (0.90 - 1.13)		
ASA	Prevenzione primaria per tutte le cause di mortalità	57 anni (media)	OR=0.94 (0.88 - 1.00)	120 per prevenire un evento cardiovascolare per oltre 6 anni	73 per manifestare un severo sanguinamento per oltre 6 anni
Bifosfonati	Acido zoledronico per prevenire il decesso in seguito a frattura alla testa del femore	≥50 anni	HR=0.75 (0.58 - 0.97)	27 per prevenire il decesso per oltre 3 anni	18 per manifestare piressia, 45 per mialgia, 45 per dolori ossei e 53 per dolori muscolari per oltre 3 anni

### 1.2.3 Effetti dell'età correlati al trattamento farmacologico

L'invecchiamento comporta una serie di modificazioni fisiologiche che determinano una riduzione della "capacità di riserva" in diversi organi e conseguente alterazione dei meccanismi di regolazione omeostatica. Queste variazioni, associate anche alle modificazioni di carattere farmacocinetico e farmacodinamico, rendono il soggetto anziano particolarmente sensibile agli effetti dei farmaci con conseguente aumento del rischio di manifestare reazioni avverse.

Di seguito sono riportati i principali cambiamenti fisiologici che compaiono in età geriatrica e che possono determinare alterazioni nella risposta farmacologica.

#### ▪ *Variazioni dell'omeostasi*

Secondo la definizione data nel 1997 da O'Neill, l'omeostasi è la "capacità di un organismo vivente di mantenere un equilibrio interno stabile, grazie a un insieme di processi di autoregolazione, nonostante le variazioni delle condizioni dell'ambiente esterno" [O'Neill PA et al., 1997].

La principale conseguenza dell'invecchiamento è la riduzione delle capacità di omeostasi dell'organismo che rende l'anziano, soprattutto se fragile, particolarmente vulnerabile ad eventi "stressanti" quali, ad esempio, traumi modesti e condizioni patologiche acute anche di lieve entità.

In particolare, in età geriatrica, si osserva una variazione dei seguenti processi omeostatici:

- ridotta capacità di escrezione del carico di acqua libera a causa di una diminuzione della produzione renale di prostaglandine;
- ridotta conservazione renale del sodio a causa della diminuzione della renina plasmatica e dell'aldosterone (iponatriemia);
- comparsa frequente di ipotensione posturale determinata da più fattori quali una diminuzione della risposta dei barocettori, un'alterazione della sensibilità e reattività simpatica, una compromissione della risposta vasomotoria sia nelle arteriole che nelle vene e un'alterazione della regolazione di volume;
- maggior sensibilità a manifestare episodi di ipoglicemia.

#### ▪ *Variazioni farmacocinetiche*

I farmaci, in qualità di xenobiotici, sono sostanze che l'organismo tende ad eliminare attraverso diversi sistemi. Per la maggior parte dei farmaci, la velocità istantanea di eliminazione ( $dQ/dt$ ), nel range delle dosi terapeutiche, può essere considerata come funzione della quantità residua del

farmaco nell'organismo secondo la costante di proporzionalità lineare ( $k_e$ ) nota come costante di eliminazione. Nella pratica clinica si preferisce utilizzare la costante emivita ( $t_{1/2}$ ) invece della costante di eliminazione ( $k_e$ ), essendo queste costanti legate dalla semplice relazione  $t_{1/2} = 0,693/k_e$ . Dunque l'emivita di un farmaco si allunga quando diminuisce la funzione di eliminazione, come nel caso di una ridotta funzionalità renale per invecchiamento. Ancora più utilizzata nella pratica clinica è la clearance sistemica del farmaco (Cl), una costante che corrisponde al rapporto tra la velocità istantanea di eliminazione ( $dQ/dt$ ) e la concentrazione plasmatica ( $C_t$ ) del farmaco nello stesso istante, ovvero al prodotto della costante di eliminazione ( $k_e$ ) moltiplicata per il volume di distribuzione ( $V_d$ ), ( $Cl = k_e \cdot V_d$ ), avendo presente che  $C_t = Q/V_d$ . Dunque, la clearance può variare perché varia il Volume di distribuzione e/o perché varia la funzione di eliminazione dall'organismo. La clearance può risultare diminuita se la funzione di eliminazione del volume di farmaco diminuisce ed il volume di distribuzione non varia. A volume costante, il valore della clearance è inversamente proporzionale al valore dell'emivita ( $t_{1/2} = 0,693 \cdot V_d / Cl$ ).

Gli studi che hanno valutato le variazioni della clearance in soggetti adulti hanno rilevato che, questo parametro, resta sostanzialmente inalterato nelle prime sei decadi di vita per poi iniziare a diminuire sensibilmente negli anni successivi. La massima variazione è stata osservata a partire dagli 80-85 anni di età dove la clearance si riduce del 50% e l'emivita dei farmaci aumenta del 60% [Ginsberg G et al., 2005].

Tutte le modificazioni farmacocinetiche sono elencate nella Tabella III, mentre di seguito sono sintetizzate le possibili implicazioni a livello terapeutico [Mangoni AA et al., 2003]:

- *Assorbimento di farmaci:* con l'avanzare dell'età si assiste, a livello gastrico, alla progressiva riduzione della secrezione di acido cloridrico e, a livello intestinale, a una diminuita superficie di assorbimento intraluminale. Al momento, le evidenze scientifiche relative a modificazioni significative nell'assorbimento di alcuni farmaci assunti per via orale (es. vitamina B<sub>12</sub>, sali di ferro e di calcio) sono limitate e tra loro contrastanti, probabilmente per l'utilizzo di diversi metodi per misurare l'entità dell'assorbimento.
- *Metabolismo di primo passaggio:* l'invecchiamento è associato ad una riduzione del metabolismo di primo passaggio determinato, probabilmente, dalla riduzione del numero di epatociti e del flusso epatico. Pertanto, la biodisponibilità di farmaci soggetti ad un estensivo "effetto di primo passaggio" come alcuni  $\beta$ -bloccanti (es. propranololo e labetalolo) può aumentare significativamente. Per contro alcuni pro-farmaci, che richiedono una loro attivazione da parte

degli enzimi epatici (es. enalapril, perindopril), possono avere una diminuzione delle biodisponibilità e, conseguentemente, un ridotto effetto farmacologico.

- *Distribuzione*: il volume di distribuzione di un farmaco è funzione della composizione corporea e del profilo proteico plasmatico. Con l'avanzare dell'età si assiste a un progressivo declino della quantità d'acqua corporea che si riduce del 10-15% e a un aumento della massa grassa, che aumenta del 20-40%, associato ad una progressiva riduzione della massa magra a partire dall'età di 45 anni. Ciò è alla base della diminuzione del 10-20% del volume di distribuzione dei farmaci idrofili (es. gentamicina, digossina, teofillina) e dell'aumento, di un'analoga frazione, dei farmaci lipofili (es. benzodiazepine).
- *Legame con le proteine plasmatiche*: farmaci con caratteristiche di acidi deboli (es. diazepam, fenitoina, warfarina, ASA) si legano principalmente con l'albumina mentre farmaci basici (es. propranololo) si legano con l' $\alpha_1$ -glicoproteina acida. Sebbene non siano state rilevate variazioni sostanziali di queste proteine con l'invecchiamento, si rileva che una significativa riduzione dell'albumina può essere presente nell'anziano con malnutrizione o con importante epatopatia mentre un aumento dell' $\alpha_1$ -glicoproteina acida risulta aumentata nel corso di infezioni e processi infiammatori.
- *Clearance renale*: dopo i 40 anni di età, ogni anno in più di vita comporta una perdita fisiologica dell'1% della filtrazione glomerulare. Questo evento è da attribuirsi principalmente a fenomeni di sclerosi glomerulare, alla riduzione del flusso renale e dei processi di trasporto tubulare. Nell'anziano, pertanto, si assiste ad una progressiva riduzione dell'eliminazione renale di farmaci idrosolubili comunemente usati per diverse patologie tipiche dell'età senile (es. diuretici, aminoglicosidi, digossina,  $\beta$ -bloccanti, litio e FANS). L'importanza clinica di tale riduzione è in funzione della loro tossicità e quindi la posologia di farmaci con basso indice terapeutico come gli aminoglicosidi, la digossina e il litio deve essere proporzionata al grado di funzionalità renale di ciascun singolo individuo.
- *Clearance epatica*: questo parametro dipende sia dalla capacità di estrazione del farmaco da parte degli epatociti ("rapporto di estrazione") che dal flusso ematico nel fegato. Generalmente il fegato è dotato di una grande riserva e, pertanto, nell'anziano non si registrano particolari variazioni nell'emivita di farmaci metabolizzati da quest'organo. Tuttavia in particolari condizioni di alterata funzionalità (es. grave insufficienza epatica) o di riduzione del flusso ematico (es. grave scompenso cardiaco o presenza di insufficienza portale), si può manifestare un'importante riduzione nel metabolismo di farmaci metabolizzati principalmente a livello epatico.

Tabella III. Modificazioni fisiologiche dell'invecchiamento che possono determinare variazioni nella farmacocinetica

<i>Farmacocinetica</i>	<i>Modificazioni</i>	<i>Rilevanza clinica</i>	<i>Esempi</i>
Assorbimento	Forse rallentato, ma la quota di farmaco assorbita non risulta in genere influenzata	Bassa	-
Distribuzione	Declino della massa magra e aumento della massa adiposa	Importante per alcuni farmaci	- Aumento del $V_d$ per farmaci liposolubili (es. vancomicina, amiodarone, diazepam e flunitrazepam) - Aumento del $t_{1/2}$ per farmaci idrosolubili (es. digossina e litio)
Metabolismo epatico	Il metabolismo epatico può risultare diminuito a causa della riduzione del flusso ematico portale e della riduzione degli epatociti	Importante per numerosi farmaci	Amlodipina, diltiazem, ropirinolo e teofillina
Eliminazione renale	Riduzione del flusso renale e del numero di glomeruli funzionanti	Molto importante	Digossina, gabapentin, glipizide e idroclortiazide

▪ *Variazioni farmacodinamiche*

Le modificazioni età-dipendenti della risposta farmacodinamica ai farmaci sono state meno studiate. Generalmente, nell'anziano, si assiste ad una maggior sensibilità agli effetti farmacologici dei medicinali benché, per alcuni farmaci, si possa osservare anche una riduzione della risposta (Tabella IV). Tra i principali effetti di carattere farmacodinamico che si riscontrano in età senile, si ricordano le seguenti [Midlöv P et al., 2013]:

- *Effetti cardiovascolari*: nel soggetto anziano vi è un ridotto effetto dei farmaci  $\beta$ -bloccanti nel modulare la frequenza cardiaca e il volume di eiezione. Per i farmaci antipertensivi si assiste invece ad un aumento del rischio di fenomeni di ipotensione ortostatica, con conseguenti cadute, a causa di un deficit del riflesso modulato dai barocettori. La comparsa di ipotensione ortostatica è stata altresì osservata con l'uso di antipsicotici e farmaci antiparkinson. L'invecchiamento comporta anche altri effetti cardiovascolari, per esempio, ad un aumento della sensibilità alla tossicità da digossina.
- *Effetti sul Sistema Nervoso Centrale (SNC)*: l'invecchiamento è associato con modificazioni strutturali e neurochimiche del SNC dovute ad una minore efficacia protettiva della barriera

ematoencefalica che determinano un'eccessiva esposizione del cervello ad alcuni farmaci. In particolare, antipsicotici, agenti anticolinergici e benzodiazepine possono causare episodi di confusione nell'anziano. La trasmissione colinergica può essere inoltre alterata a diversi livelli; farmaci con effetti anticolinergici possono determinare la comparsa di incontinenza urinaria o fenomeni di delirium.

Tabella IV. Principali alterazioni recettoriali correlate all'invecchiamento

Tipo di recettore	Tessuto	Densità e/o sensibilità
Serotonina 5HT <sub>1</sub> e 5HT <sub>2</sub>	Cervello	Diminuita
Ormone Paratiroideo	Rene	Diminuita
α <sub>1</sub> -adrenergico	Fegato	Diminuita
B <sub>1</sub> -adrenergico	Cuore	Lieve riduzione
Dopamina D <sub>1</sub>	Cervello	Diminuita
Dopamina D <sub>2</sub>	Cervello	Aumentata
Muscarinico	Cervello	Diminuita
Oppioidi	Cervello	Diminuita

### 1.3 Le Reazioni Avverse a Farmaci (ADRs) nel soggetto anziano

#### 1.3.1 Definizione e classificazione delle ADRs

Ancora oggi le reazioni avverse ai farmaci (ADRs, *adverse drug reactions*) sono percepite come eventi poco frequenti nonostante numerose indagini epidemiologiche dimostrino quanto siano clinicamente (ed economicamente) meritevoli di attenzione. In questo ultimo decennio, complice il progressivo invecchiamento della popolazione e la crescente polifarmacoterapia associata alla cronicità, sta emergendo la cosiddetta “patologia iatrogena” che costituisce, specie nei paesi industrializzati, una delle principali problematiche sanitarie del momento.

In particolare, i ricoveri correlati ad ADRs negli anziani sono in continuo e costante aumento, con un aggravio di costi a carico dei servizi sanitari. A questo proposito, uno studio olandese ha evidenziato che, nel periodo 1981-2007, il numero di ricoveri causati da ADRs in età geriatrica sono aumentati del 143% [Hartholt KA, 2010].

L'attuale normativa europea definisce una reazione avversa a un farmaco come un "effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale" [Decreto 30 aprile 2015]. In questa definizione sono ricompresi, oltre alle reazioni che possono normalmente manifestarsi nel corso del corretto uso del farmaco, anche tutti gli eventi che possono insorgere a seguito di un suo impiego inappropriato (es. uso off-label) ovvero a un errore terapeutico (es. erronella somministrazione).

Le ADRs possono essere suddivise nelle seguenti due principali tipologie [Rawlins MD, 1977; Caputi AP, 2009]:

- *Reazioni di tipo A (Augmented)*: rappresentano il tipo più diffuso di reazioni avverse la cui prevalenza si attesta attorno al 25-40%. Queste reazioni sono spesso indicate anche con il termine di "effetti collaterali". Sono dose-dipendenti, riconducibili all'attività farmacologica, con un'incidenza relativamente elevata e meccanismo patologico conosciuto (es. ipotensione posturale da antipertensivi e parkinsonismo da neurolettici). Queste ADRs sono generalmente prevedibili nella pratica clinica e possono risultare rilevanti per quei farmaci che presentano un ristretto indice terapeutico (es. warfarin, digossina);
- *Reazioni di tipo B (Bizzare)*: rappresentano la seconda delle due tipologie più frequenti di ADRs. Queste reazioni sono spesso di natura allergica, immunologica o idiosincrasica. Sono meno frequenti delle reazioni di tipo A e la loro manifestazione è imprevedibile, non correlata all'attività farmacologica e non dose-dipendente. La gravità della reazione è variabile e può andare da manifestazioni minori (es. esantemi cutanei, eritemi) a manifestazioni potenzialmente mortali (es. reazioni anafilattiche, discrasie ematiche).

### *1.3.2 Epidemiologia delle ADRs in età geriatrica in ambito ambulatoriale e residenziale*

Nella letteratura internazionale gli studi che si sono proposti di valutare l'incidenza delle ADRs in età geriatrica sono piuttosto limitati e difficilmente confrontabili a causa delle diverse metodologie utilizzate per la loro rilevazione.

Tra gli studi disponibili condotti in soggetti ambulatoriali, quello di Gurwitz e coll. è quello di maggior rilevanza in quanto ha il pregio di aver seguito oltre 27.000 pazienti anziani per un periodo di 12 mesi. L'indagine ha permesso di rilevare un'incidenza di ADRs pari a 50 eventi su 1.000 anni/persona. Tra gli eventi avversi registrati, il 38% è stato classificato come grave in quanto ha messo in pericolo di vita il paziente o si è rilevato fatale e il 42% di questi è risultato essere prevedibile ed evitabile. Tra i medicinali che hanno determinato ADRs prevedibili in ambito

ambulatoriale, i più rappresentati sono stati i farmaci cardiovascolari (24%), seguiti dai diuretici (22%), dagli oppioidi (15%) e dagli agenti ipoglicemizzanti (10%) [Gurwitz JH, 2003].

Sempre a causa delle diverse metodologie utilizzate, anche per quando riguarda i pazienti istituzionalizzati in residenze sanitarie (RSA), i dati relativi all'incidenza delle ADRs risultano piuttosto discordanti. La revisione di Handler e coll. evidenzia, infatti, una variabilità nell'incidenza delle ADRs compresa tra l'1,2 e il 7,3% residenti/mese [Handler SM, 2006]. Lo studio di Gurwitz e coll., ha rilevato invece che il 50% delle ADRs incorse in pazienti ospiti di RSA sono prevedibili e riguardano, in particolare, anticoagulanti e farmaci attivi sul SNC (antipsicotici, antidepressivi, sedativo/ipnotici) [Gurwitz JH, 2000].

### *1.3.3 Ospedalizzazioni correlate a ADRs in età geriatrica*

Specifiche indagini condotte in età geriatrica indicano che, rispetto a un giovane adulto, l'anziano presenta un rischio quattro volte superiore di andare incontro ad una ospedalizzazione correlata all'uso di farmaci [Beijer H, 2002].

Una recente revisione sistematica indica che la prevalenza di ricoveri causati da ADRs è pari al 10% (IC<sub>95%</sub>: 7,2-12,8%) mentre la stima delle ADRs che insorgono nel corso di un ricovero ospedaliero si attestano intorno all'11% (IC<sub>95%</sub>: 0-27,7%) [Alhawassi TM, 2014]. Altre indagini rilevano che una notevole percentuale di questi eventi, compresa tra il 60% e l'80%, è prevedibile ed evitabile nella pratica clinica, comparato al 24% riscontrato nei soggetti più giovani [Beijer H, 2002; Pirmohamed M, 2004]. Questa differenza nella prevedibilità delle reazioni avverse in età geriatrica è essenzialmente da ascrivere al fatto che negli anziani, in circa l'80% dei casi, le ADRs di più frequente riscontro sono quelle di tipo A che, come precedentemente riportato, sono correlate all'azione farmacologica e al dosaggio del medicinale [Routledge PA, 2003].

Un'analisi condotta su database amministrativi da Budnitz e coll. evidenzia che ogni anno, nei soli Stati Uniti, vi sono quasi 100.000 accessi al pronto soccorso causati da ADRs che coinvolgono soggetti ultrassessantacinquenni; circa la metà di questi casi interessa pazienti con più di 80 anni. Lo studio rileva che quattro categorie di medicinali (warfarin, insulina, antiaggreganti e ipoglicemizzanti orali), da sole o in associazione, determinano i 2/3 delle ospedalizzazioni. Nel 65% dei casi il ricovero ospedaliero è stato associato a un sovradosaggio non intenzionale del farmaco, evitabile attraverso un più stretto monitoraggio del paziente e/o un coinvolgimento attivo dello stesso (o del caregiver) nella terapia [Budnitz DS, 2011].

#### 1.3.4 Fattori di rischio associati alla comparsa di ADRs negli anziani

Come sopra riportato, gli anziani sono maggiormente esposti alla manifestazione di ADRs poiché, rispetto ai soggetti più giovani, possono presentare i seguenti fattori di rischio:

- presenza di uno stato di fragilità, determinato da vari fattori tra i quali si ricordano la presenza di modificazioni omeostatiche indotte dall'invecchiamento e variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche;
- presenza di regimi di politerapia, frequentemente associate anche a prescrizioni potenzialmente inappropriate;
- anamnesi di precedenti ricoveri da ADRs.

Relativamente al primo punto si ricorda che, con il trascorrere degli anni, gli anziani subiscono importanti modificazioni fisiologiche tra le quali si annoverano principalmente una ridotta capacità ad eliminare xenobiotici ed una diversa sensibilità recettoriale ai farmaci, soprattutto per quanto concerne quelli ad azione sul sistema cardiovascolare e sul SNC. Per un approfondimento su questa tematica si rimanda alla lettura dell'articolo precedentemente pubblicato in questa rivista [\[Gallo U et al., 2014\]](#).

La presenza di una politerapia riconosce invece diverse concause imputabili a fattori demografici (es. razza bianca e grado di scolarità), alla presenza di particolari patologie croniche (es. diabete, ipertensione e osteoartrite) e al ricorso da parte del paziente a più specialisti (cosiddetta "frammentazione delle cure") [\[Patterson SM, 2012\]](#). A questo proposito, è necessario precisare che la definizione stessa di politerapia è generalmente ambigua in letteratura, anche se diversi Autori tendono a distinguere tradizionalmente una "politerapia minore" (assunzione di 2-4 farmaci) e una "politerapia maggiore" (assunzione di 5 o più farmaci) [\[Bjerrum L, 1997\]](#). Quest'ultima definizione sembra essere quella più utile sul piano clinico poiché, al di sopra della soglia di 4 farmaci contemporaneamente assunti, il rischio di ADRs aumenta in maniera significativa e indipendente da altre variabili. Infatti, è stato stimato che il rischio di comparsa di una ADR è del 13% in presenza di due farmaci ma aumenta considerevolmente tra gli utilizzatori di cinque e sette o più farmaci, dove il rischio di incorrere in una reazione avversa si attesta rispettivamente al 58% e all'82% [\[Patterson SM, 2012\]](#).

È stato inoltre dimostrato che l'aumento della complessità del regime terapeutico è frequentemente associato alla presenza di prescrizioni potenzialmente inappropriate, quali interazioni farmaco-farmaco e interazioni farmaco-patologia. In particolare, una recente revisione

sistematica ha constatato che le prescrizioni potenzialmente inappropriate possono essere frequentemente causa di ADRs in età geriatrica [Gnjidic D, 2013].

Anche un'anamnesi di precedenti ricoveri per ADRs rappresenta un fattore di rischio predittivo per un nuovo ricovero correlato a farmaci. Lo studio di Zhang M e coll., condotto su dati amministrativi provenienti da tutti gli ospedali pubblici e privati dell'Australia, ha evidenziato che, nel periodo 1980-2000, 28.548 pazienti ultrasessantenni sono stati ricoverati per ADRs o la loro permanenza in ospedale è stata prolungata da una ADR. Il disegno dello studio prevedeva un follow-up di tre anni dalla diagnosi di ADR ed è proseguito fino ad un nuovo ricovero ospedaliero oppure fino al decesso del paziente. I risultati hanno evidenziato che, durante tale periodo, il 17,7% dei soggetti è stato nuovamente ricoverato a causa di una ADR e che l'elemento di predittività di aumento del rischio di ricovero per una reazione avversa è correlato alla presenza di una condizione di fragilità piuttosto che dall'età avanzata [Zhang MD, 2009].

### *1.3.5 Suggestioni per la prevenzione delle ADRs negli anziani*

Come precedentemente illustrato, la maggior parte delle ADRs negli anziani sono di tipo A e, pertanto, prevedibili ed evitabili. Di seguito sono riportati alcuni suggerimenti per una possibile prevenzione di queste ADRs nella pratica clinica quotidiana [Petrovic M, 2012]:

1. Conoscere le principali variazioni nella cinetica e risposta dei farmaci in età geriatrica al fine di utilizzare i farmaci e i dosaggi più appropriati. In particolare, in pazienti fragili, con insufficienza renale o deficit cognitivi una buona regola da seguire è quella di utilizzare sempre la minima dose efficace del farmaco.
2. Rivalutare periodicamente la terapia farmacologica, soprattutto nei pazienti con complessi regimi politerapici, al fine di effettuare una puntuale ricognizione di nuovi medicinali eventualmente prescritti da altri medici o assunti spontaneamente dal paziente come farmaci da automedicazione. A questo proposito potrebbero essere utili specifici software, appositamente validati, per la rilevazione automatica della presenza di prescrizioni potenzialmente inappropriate.
3. Monitorare periodicamente il paziente per valutare la comparsa di eventuali ADRs, soprattutto in caso di prescrizioni di nuovi farmaci, ricordando sempre il seguente aforisma di J. Gurwitz: *“Fino a prova contraria, considerare che ogni nuovo sintomo in un paziente anziano può essere dovuto alla terapia farmacologica”*. Questo significa saper riconoscere le più comuni ADRs che possono insorgere in età geriatrica al fine di non trattarle come “nuove patologie” con ulteriori

trattamenti farmacologici e dare così origine alla cosiddetta “*cascata prescrittiva*”. A questo proposito è utile ricordare che, negli anziani, le ADRs possono presentarsi con caratteristiche aspecifiche: confusione mentale, costipazione, ipotensione e cadute che possono assumere contorni di una patologia primitiva ma potrebbero anche rappresentare le manifestazioni di una reazione a un farmaco, rendendo così la diagnosi differenziale più complessa.

## **1.4 Le prescrizioni potenzialmente inappropriate nell'anziano**

### *1.4.1 Classificazione delle PPI*

La prima definizione di prescrizione potenzialmente inappropriata è stata fornita nel 1991 da Beers e coll. a seguito della pubblicazione degli omonimi criteri. In questo contesto un farmaco è stato considerato potenzialmente inappropriato quando “*il rischio di eventi avversi supera il beneficio atteso dal trattamento, in particolare quando è disponibile un’evidenza scientifica a supporto di un’alternativa di trattamento più sicura e/o efficace per la stessa condizione clinica*” [Beers MH et al., 1991].

Come precedentemente accennato, esistono varie forme di prescrizione inappropriata che possono essere così classificate:

1. associazioni di medicinali in grado di determinare potenziali interazioni farmaco-farmaco (DDIs);
2. farmaci che interagiscono con altre patologie concomitanti (DDSIs);
3. associazioni di medicinali appartenenti alla stessa categoria terapeutica (*uplicazioni terapeutiche*);
4. presenza di una “*cascata prescrittiva*” intesa come trattamento con un altro farmaco di una ADR non riconosciuta.

### *1.4.2 Interazioni farmaco-farmaco (DDIs): definizione, prevalenza e rilevanza clinica*

Una DDI si verifica quando la risposta farmacologica o clinica alla somministrazione contemporanea di due o più farmaci è diversa da quella attesa, o più semplicemente quando gli effetti di un farmaco sono modificati dalla presenza di un altro farmaco e possono essere di natura farmacocinetica o farmacodinamica.

Per quanto riguarda le *interazioni farmacocinetiche*, queste possono avvenire in fase di assorbimento, distribuzione, metabolismo o eliminazione di un farmaco. Alcuni farmaci che possono

modificare il pH gastrico, come gli antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> e gli inibitori della pompa protonica, possono influenzare l'assorbimento di altri principi attivi (es. sali di calcio o ferro). Le interazioni a livello di distribuzione sono relativamente poco frequenti e possono essere clinicamente rilevanti solo quando il farmaco si lega alle proteine plasmatiche in misura superiore al 90% oppure quando il farmaco spiazzato presenta un basso indice terapeutico (es. somministrazione contemporanea di diclofenac e warfarin).

Le DDIs in fase di biotrasformazione sono fundamentalmente determinate dall'attività del sistema citocromiale P-450 (CYP), costituito da numerose famiglie di enzimi ossidativi, ciascuno dei quali è prodotto da uno specifico gene, con importanti differenze tra le specie. Nell'uomo esistono circa 30 isoforme di citocromi ma solamente 6 di queste sono principalmente coinvolte nel metabolismo dei farmaci a livello epatico (CYP1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6 e 2E1) [Palleria C et al., 2013]. Alcuni di questi geni sono polimorfici nella popolazione, con varianti alleliche che possono produrre citocromi con diversi livelli di attività. Questo determina l'esistenza di fenotipi con differente capacità metabolica per la presenza di varianti enzimatiche ad attività nulla o ridotta in alcuni soggetti (*"poor metabolizer"*, PM), ad attività "normale" in altri (*"extensive metabolizer"*, EM) ed estremamente elevata in altri ancora (*"ultrarapid metabolizer"*, UM). Di conseguenza i soggetti PM non sono in grado di eliminare efficientemente i farmaci che sono substrato di questi enzimi, e sono esposti al rischio di accumulo del farmaco nel sito di azione. Il rischio per questi pazienti è di sviluppare ADRs più o meno gravi anche dopo somministrazione di dosi ben tollerate nella popolazione EM. Viceversa, i soggetti geneticamente dotati di un sistema di metabolizzazione troppo rapido rischiano di non beneficiare degli effetti terapeutici del farmaco a causa di un suo elevato metabolismo pre-sistemico e di una veloce eliminazione dall'organismo.

Considerando che la biotrasformazione della maggior parte dei farmaci (composti liposolubili che devono essere convertiti in metaboliti polari per un'efficiente eliminazione dall'organismo) coinvolge una o più isoforme citocromiali, è evidente che questo processo può essere alterato dalla contemporanea assunzione di composti in grado di agire come inibitori od induttori di tali enzimi (Tabella V).

L'inibizione metabolica è frequentemente il risultato della competizione per uno specifico enzima tra due o più principi attivi, con conseguente riduzione della biotrasformazione del farmaco con minore affinità per tale enzima; altre, più complicate interazioni possono essere dovute ad un legame specifico al ferro eminico del citocromo P-450 o alla formazione di complessi con tale sistema, e portano all'abolizione dell'attività catalitica dell'enzima. Il fenomeno di inibizione interessa

prevalentemente i soggetti EM (e UM) ed è clinicamente rilevante per i farmaci con un ristretto indice terapeutico. In questi casi si viene a determinare una competizione di legame per lo stesso sito enzimatico con conseguente diminuzione del grado di metabolismo del farmaco con minore affinità e, pertanto, un maggior effetto farmacologico di quest'ultimo (comparsa di ADR di tipo A).

L'induzione è dovuta ad un momentaneo aumento dell'attività di specifici citocromi, conseguente all'esposizione cronica ad un dato principio attivo che accelera il metabolismo pre-sistemico e la clearance di un substrato dell'enzima indotto. È la conseguenza ad una risposta adattativa dell'organismo che mira a proteggersi dagli xenobiotici aumentando l'attività dei sistemi enzimatici detossificanti. Il fenomeno dell'induzione è pertanto un processo lento, che può ridurre la concentrazione plasmatica di un farmaco e, di conseguenza, comprometterne l'efficacia in maniera tempo dipendente (comparsa di ADR di tipo F).

Infine, tra le interazioni clinicamente significative che possono modificare l'escrezione di un farmaco ricordiamo quelle che agiscono a livello renale, in quanto il rene rappresenta il principale organo deputato all'eliminazione di xenobiotici: in questo caso distinguiamo i farmaci che possono interferire con il pH urinario e quelli che possono interferire con la secrezione tubulare. I farmaci che sono in grado di modificare il pH urinario verso l'alcalinità sono soprattutto gli antiacidi (bicarbonato, citrato e lattato di sodio) e alcuni diuretici (acetazolamide, tiazidi, triamterene, amiloride) mentre quelli che rendono le urine più acide sono essenzialmente i sali di ammonio e i fosfati. Tra i farmaci che interagiscono a livello tubulare vi sono sulfonamidi, acetazolamide, tiazidi, probenid, indometacina, acido salicilico, clorpropamide, sulfonpirazone, diazossido, penicilline, cefalosporine, dicumarolo e metotrexato.

Le *interazioni farmacodinamiche* provocano una modificazione degli effetti di un farmaco come conseguenza della presenza di un altro farmaco nello stesso sito d'azione. Ad esempio, i farmaci possono competere per uno stesso tipo di recettore, come potrebbe accadere per la somministrazione di salbutamolo ( $\beta_2$ -agonista) e di atenololo ( $\beta$ -bloccante non selettivo) in un soggetto asmatico affetto anche da ipertensione arteriosa. Le interazioni possono portare ad un effetto additivo o ad un effetto di antagonismo o di opposizione. Ad esempio, la somministrazione di farmaci sedativi contemporaneamente a quella di alcool, anche in quantità moderata, è seguita da un aumento dell'intensità dell'azione deprimente sul sistema nervoso centrale (effetto ipnotico). Al contrario, l'ingestione di caffeina antagonizza l'effetto ipnoinducente di farmaci sedativi. La somministrazione di gentamicina insieme a quella di cefalotina aumenta la tossicità renale posseduta

dai singoli farmaci, mentre un trattamento con vitamina K inibisce l'effetto anticoagulante del warfarin.

Tabella V. Farmaci che sono substrati, inibitori o induttori del citocromo P-450

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
<b>Substrati</b>	caffaina	glipizide	clopidogrel	amitriptilina	alprazolam
	clozapina	nateglinide	fenitoina	atomoxetina	amiodarone
	olanzapina	warfarin		carvedilolo	Ca-antagonisti
	teofillina			codeina	ciclosporine
				aloperidolo	fentanyl
				idrocodone	metadone
				metoprololo	midazolam
				tamoxifene	oxicodone
				tramadolo	quetiapina
				TCA	inibitori proteasi
					repaglinide
					simvastatina
					tacrolimus
	<b>Inibitori forti</b>	fluvoxamina	fluconazolo	fluvoxamina	bupropione
			isoniazide	fluoxetina	succo di pompelmo
			lansoprazolo	paroxetina	isoniazide
			omeprazolo	chinidina	Itraconazolo
				terbinafina	Ketoconazolo
					Nefazodone inibitori proteasi
<b>Inibitori moderati</b>	cimetidina	amiodarone	cimetidina	amiodarone	Amiodarone
	ciprofloxacina	fluoxetina		difenidramina	Cimetidina
	fluoxetina	metronidazolo		duloxetina	Diltiazem
		sulfametoxazolo		sertralina	Eritromicina
					Fluconazolo Fluoxetina Verapamil
<b>Induttori forti</b>	carbamazepina	carbamazepina	carbamazepina		Carbamazepina
	fenitoina	fenitoina	fenitoina		Oxicarbazepina
	fenobarbital	fenobarbital	fenobarbital		Fenitoina
	rifampicina	rifampicina	rifampicina		Fenobarbital
	fumo sigaretta	iperico	iperico		Rifampicina
	iperico				iperico

Per quanto riguarda la stima della prevalenza delle DDIs è necessario anzitutto precisare che, in letteratura, esiste un'ampia variabilità a causa delle metodologie utilizzate per la loro definizione:

alcuni studi hanno definito una DDI come l'esposizione a una specifica coppia di farmaci interagenti, mentre altre indagini hanno utilizzato appositi software per rilevare la presenza di potenziali DDIs.

Alla luce di quanto sopraesposto, la prevalenza stimata di DDIs nella popolazione generale varia tra l'1,5% e il 47,4% mentre in ambito ospedaliero la frequenza di potenziali DDIs tra gli anziani risulta più ampia, oscillando tra il 2,5% e l'80%. Solo sette studi hanno stimato l'esposizione a potenziali DDIs in ambito residenziale; in questo caso la prevalenza è compresa tra il 3,3% e il 55% (Tabella VI) [Gnjidic D et al., 2013]. In particolare, la revisione narrativa di 17 studi di Hines e Murphy rileva le principali associazioni di farmaci correlate a tale rischio sono risultate essere quelle tra ACE-inibitori/sartani con risparmiatori del potassio, calcio-antagonisti con macrolidi, benzodiazepine con inibitori del CYP3A4 e warfarin con FANS [Hines LE et al., 2011].

Una revisione del 2007 rileva che, in ambito geriatrico, le DDIs sembrano essere responsabili del 4,8% dei ricoveri ospedalieri [Becker ML et al., 2007]. Tra i cinque studi inclusi nella review, quattro riportano un'associazione positiva tra DDI e un aumentato rischio di ospedalizzazione.

Tabella VI. Rilevanza clinica delle DDIs in ambito geriatrico [Gnjidic D et al., 2013]

<b>Riferimento</b>	<b>Paese</b>	<b>Setting (n° partecipanti)</b>	<b>Tipo di studio</b>	<b>Risultati</b>
Hines e Murphy	Diversi Paesi	ambulatoriale (n=17 studi)	narrativo	Aumento del rischio di ospedalizzazione (stima complessiva non disponibile)
Chrishilles <i>et al.</i>	USA	ambulatoriale (n=626)	coorte prospettico	Nessuna associazione con le ADR auto-rilevate (OR=1.67, IC95%=0.72-3.36)
Lund <i>et al.</i>	USA	ambulatoriale (n=236)	coorte prospettico	Aumento del rischio di ADR (OR=1.13, IC95%=1.02-1.26)
Hanlon <i>et al.</i>	USA	ambulatoriale (n=359)	coorte prospettico	Nessuna associazione con le ADR di tipo A (OR=2.37, IC95%=0.91-6.11)
Lindley <i>et al.</i>	USA	ospedaliero (n=416)	cross-sectional	Aumento del numero di ricoveri ospedalieri (49.7%, p<0.001)
Hohl <i>et al.</i>	USA	ospedaliero (n=281)	cross-sectional	Nessuna associazione con le visite al pronto soccorso (10.6%, non significativo)
Bero <i>et al.</i>	USA	ospedaliero (n=706)	cross-sectional	Aumento del rischio di riammissione (6.7% riammissione collegata al farmaco)

Courtman <i>et al.</i>	Canada	ospedaliero (n=150)	cross-sectional	Aumento del rischio di riospedalizzazione (41% collegata al farmaco)
Doucet <i>et al.</i>	Francia	ospedaliero (n=1000)	cross-sectional	Aumento del rischio di riospedalizzazione (53.8% collegata al farmaco)

### 1.4.3 Interazioni farmaco-patologia (DDSIs): definizione, prevalenza e rilevanza clinica

Le DDSIs si riferiscono a quelle interazioni clinicamente significative nel quale un farmaco assunto per un'indicazione può potenzialmente esacerbare una patologia cronica pre-esistente. Tra le interazioni di più frequente riscontro in età geriatrica si rileva la prescrizione di ASA in soggetti con anamnesi di ulcera peptica, l'utilizzo di calcio-antagonisti in pazienti con scompenso cardiaco e l'impiego di FANS in soggetti affetti da insufficienza renale [Lindblad CI *et al.*, 2006].

L'esposizione degli anziani a DDSIs è stata valutata in vari ambiti assistenziali utilizzando diversi criteri. La prevalenza di DDSIs in anziani ambulatoriali varia tra il 3,2% e il 30% mentre in ambito ospedaliero la presenza di almeno una DDSI è stata identificata nel 40,1% dei pazienti ricoverati. Al momento, non risultano essere state ancora pubblicate indagini volte a stimare la prevalenza di DDSIs tra i pazienti ospiti in case di riposo [Gnjidic D *et al.*, 2013].

La rilevanza clinica delle DDSIs è meno studiata rispetto alle DDIs. Tre soli studi hanno valutato, in un setting ambulatoriale, la correlazione tra interazioni farmaco-patologia e comparsa di ADRs (Tabella VII). In tutte e tre le indagini è stata riscontrata un'associazione tra la presenza di DDSI e reazioni avverse. Al momento non esistono in letteratura altri studi che hanno valutato la relazione tra DDSIs e altri outcome clinici (es. ospedalizzazioni e mortalità).

Tabella VII. Rilevanza clinica delle DDSIs in ambito geriatrico [Gnjidic D *et al.*, 2013]

<b>Riferimento</b>	<b>Paese</b>	<b>Setting (n° partecipanti)</b>	<b>Tipo di studio</b>	<b>Risultati</b>
Chrischles <i>et al.</i>	USA	ambulatoriale (n=626)	coorte prospettico	Aumento del rischio di ADRs auto-rilevate (OR=1.67, IC95%=1.02-3.86)
Lund <i>et al.</i>	USA	ambulatoriale (n=236)	coorte prospettico	Aumento del rischio di ADRs (OR=1.13, IC95%=1.02-1.26)
Hanlon <i>et al.</i>	USA	ambulatoriale (n=359)	coorte prospettico	Aumento del rischio di ADRs di tipo A (OR=1.93, IC95%=1.00-3.72)

#### 1.4.4 Duplicazioni terapeutiche: definizione, prevalenza e rilevanza clinica

Per duplicazione terapeutica si intende la prescrizione nel medesimo paziente di medicinali appartenenti alla stessa categoria terapeutica e che, pertanto, condividono lo stesso meccanismo d'azione. Questa pratica è particolarmente frequente in campo psichiatrico quando, in modo non sempre appropriato, vengono associate tra loro due benzodiazepine, due antidepressivi oppure due antipsicotici anche se, al momento, non risultano sono pubblicati specifici studi di letteratura atti a stimare la reale prevalenza di questo fenomeno in età geriatrica. È comunque accertato che la presenza di queste duplicazioni possono risultare particolarmente pericolose in età geriatrica in quanto espongono l'anziano ad un maggior rischio di cadute, spesso causa di elevata mortalità e morbilità. In particolare, lo studio di Nurminen e coll. ha evidenziato un incremento di fratture, correlate a cadute, rispettivamente quattro e otto volte superiore negli anziani esposti all'associazione di due benzodiazepine (RR=4.7; IC<sub>95%</sub>=1.4-16.3) o di due antipsicotici (RR=8.3; IC<sub>95%</sub>=1.0-66.2) [Nurminen J et al., 2010].

#### 1.4.5 La "cascata prescrittiva"

Descritta per la prima volta da Gurwitz nel 1997, si riferisce al processo per cui una reazione avversa ad un farmaco che non viene riconosciuta come tale ma interpretata come manifestazione di una nuova patologia. Di conseguenza, per il trattamento di questa "nuova" manifestazione clinica, sono prescritte ulteriori terapie, non necessarie, che espongono il paziente al rischio di sviluppare nuove reazioni avverse. Un tale fenomeno può essere facilmente prevenuto eseguendo una corretta "diagnosi di ADR" [Kalisch LM et al., 2011]. Nella Tabella VIII sono riportati alcuni esempi di "cascata prescrittiva" di più frequente riscontro nella pratica clinica.

Tabella VIII. Alcuni esempi di "cascata prescrittiva" [Kalisch LM et al., 2011]

Farmaco	Reazione avversa	2° farmaco prescritto per il trattamento dell'effetto collaterale del 1° farmaco
Vasodilatatori, diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, FANS, analgesici oppiacei, sedativi	Vertigini	Proclorperazina
Digossina, nitrati, diuretici dell'ansa, ACE-inibitori, corticosteroidi orali, antibiotici, FANS, oppioidi analgesici, metilxantine	Nausea	Metoclopramide
Inibitori dell'acetil colinesterasi	Incontinenza	Anticolinesterasici (ossibutinina)
FANS	Ipertensione	Antipertensivi
Diuretici tiazidici	Iperuricemia, gotta	Allopurinolo, colchicina
Metoclopramide	Alterazioni del movimento	Levodopa

## 1.1 Metodi per la rilevazione delle PPI

### 1.5.1 Classificazione dei criteri di inappropriatezza

Per garantire una elevata qualità dei trattamenti farmacologici e un profilo di sicurezza che tenga conto della maggior fragilità della popolazione anziana rispetto alla popolazione giovane-adulta, si è resa necessaria la ricerca di strumenti che possano essere da ausilio al medico per la scelta dei farmaci più appropriati nella pratica clinica quotidiana, aiutandolo a porre attenzione e cercando di evitare prescrizioni di farmaci considerate potenzialmente inappropriati.

L'inappropriatezza prescrittiva può essere valutata mediante misure esplicite (basate su linee-guida predefinite), implicite (basate sulla valutazione del caso clinico) o miste. Gli *indicatori espliciti* sono orientati al farmaco o alla malattia; possono essere applicati su grandi banche dati, anche in assenza di un giudizio clinico e/o della conoscenza delle caratteristiche cliniche del paziente e non prendono in considerazione i fattori che definiscono la qualità dell'assistenza sanitaria. Viceversa gli *indicatori impliciti* sono focalizzati sull'analisi dei pazienti piuttosto che su quella di farmaci o malattie e risultano meno standardizzabili. Esistono infine dei *criteri misti* basati sia su liste di farmaci predefinite sia sul giudizio clinico del singolo paziente.

Nella *Tabella IX* sono sintetizzati i differenti indicatori rilevati dai diversi criteri: una parte di questi riguarda il farmaco come strumento terapeutico di per sé, senza alcuna correlazione con la condizione patologica e con le caratteristiche del paziente (indicatori a-g) mentre la seconda parte considera la correlazione farmaco-patologia a partire dai dati individuali del paziente (indicatori h-p).

### 1.5.2 Criteri espliciti

Per identificare l'inappropriatezza prescrittiva nell'anziano i criteri espliciti più conosciuti e utilizzati in letteratura sono: i criteri di M. Beers e i più recenti criteri STOPP sviluppati da P. Gallagher.

I *criteri di Beers* sono stati elaborati nel 1991 negli Stati Uniti da parte di un gruppo di esperti attraverso metodologie standard di ricerca del consenso (metodo Delphi) e sono stati in seguito ripetutamente aggiornati. Tali criteri, strutturati inizialmente per la popolazione di anziani istituzionalizzata, sono stati poi rivisti e aggiornati nel 1997, nel 2003 e nel 2012, estendendo la loro applicabilità in altri ambiti assistenziali. I criteri di Beers del 2012 comprendono tre liste [[American Geriatrics Society, 2012](#)]: la prima include farmaci o classi farmacologiche potenzialmente lesive per la maggior parte della popolazione anziana, indipendentemente dalle condizioni cliniche del

paziente, la seconda include farmaci potenzialmente pericolosi solo in determinate condizioni cliniche (es. utilizzo di FANS in soggetti che presentano insufficienza cardiaca) e la terza elenca farmaci che potrebbero essere appropriati solo in alcuni soggetti, ma il cui rischio comporta un livello di cautela maggiore (es. utilizzo ASA in prevenzione primaria di eventi cardiaci in soggetti di età  $\geq 80$  anni o l'utilizzo di dabigatran o prasugrel in soggetti di età  $\geq 75$  anni).

Nel corso degli anni sono state mosse alcune obiezioni ai criteri di Beers, a sottolineare come i criteri espliciti non possano pienamente “catturare” tutti i fattori che definiscono l’appropriatezza prescrittiva o perché non strettamente basati sulla “medicina dell’evidenza” [O’Mahony D et al., 2008]. D’altra parte lo scopo di questi criteri è essenzialmente informativo/educativo e non deve essere inteso come una limitazione assoluta delle libertà prescrittiva da parte del medico. Altre critiche rivolte alla lista di Beers si riferiscono invece al fatto che molti dei farmaci presenti non sono commercializzati in diversi Paesi europei e che questi criteri non contemplano alcuni problemi particolarmente rilevanti nell’anziano quali la sottoutilizzazione di farmaci efficaci, le interazioni farmacologiche e l’impiego di duplicazioni terapeutiche.

Proprio per questi motivi la misurazione dell’inappropriatezza nell’uso dei farmaci è stata oggetto di iniziative europee volte alla ridefinizione di criteri che rispondessero all’esigenza di una maggiore applicabilità clinica. Tra le iniziative di maggior rilievo sono da segnalare i criteri STOPP (*Screening Tools of older Persons’ Prescriptions*) [Gallagher P et al., 2008a]. Tali criteri (*Appendice 1*) constano di una lista comprensiva di 65 indicatori di prescrizioni potenzialmente inappropriate suddivisi in 10 aree clinico/terapeutiche per facilitare il prescrittore all’utilizzo della lista: 7 aree appartenenti a diversi sistemi anatomici (ad esempio sistema cardiovascolare o muscolo-scheletrico) una ad una classe di farmaci (farmaci analgesici), una a farmaci che possono causare cadute e, un’ultima, alle prescrizioni duplicate. Tali criteri, validati attraverso specifici trials clinici, individuano il rischio di ADRs correlati a ricoveri ospedalieri in misura maggiore rispetto ai criteri di Beers [Gallagher P et al., 2008b]. In seguito all’ultimo aggiornamento del 2014, la lista dei sopraccitati criteri di inappropriatezza è stata ampliata a 80 [O’Mahony D, 2014].

I criteri IPET (*Improving Prescribing in the Elderly*), altrimenti conosciuti come i “criteri Canadesi”, consistono in una lista dei 14 errori prescrittivi più frequenti, identificati da un gruppo di esperti tra un lungo elenco di prescrizioni inappropriate [Naugler CT et al., 2000]. Di seguito alcuni esempi:  $\beta$ -bloccanti in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o con BPCO; antidepressivi triciclici in pazienti con glaucoma, farmaci anticolinergici per trattare gli effetti avversi dei farmaci antipsicotici. I criteri IPET, pur essendo utilizzati in Canada, non hanno trovato un grande riscontro in altri Paesi.

### 1.5.3 Criteri impliciti

Il principale criterio implicito utilizzato in letteratura è l'indice MAI (*Medication Appropriateness Index*), sviluppato negli USA nel 1992, si basa sulla valutazione di 10 criteri impliciti che sono stati sviluppati con lo scopo di assistere il clinico e il ricercatore nella valutazione della qualità delle prescrizioni farmacologiche nel paziente anziano [Hanlon JT, 1992]. Ciascuna prescrizione viene classificata sulla base di un punteggio finale in appropriata (score 1), marginalmente appropriata (score 2) o inappropriata (score 3). Nonostante il ridotto numero dei quesiti proposti da tale metodo, che ne dovrebbero rendere snella l'applicazione, la sua implementazione richiede mediamente 10 minuti per singolo farmaco, tempo che si dilata ulteriormente se si considera che la maggior parte dei pazienti anziani è sottoposto a politerapie e che i dati specifici sul profilo beneficio/rischio dei farmaci in questa popolazione sono piuttosto limitati. Tale metodo sembra essere invece efficace quando applicato per controllare l'appropriatezza prescrittiva dopo un intervento di educazione/formazione al prescrittore.

### 1.5.4 Criteri misti

Lo strumento ACOVE (*Assessing Care of the Vulnerable Elderly*) nasce nel 2001 negli USA ed è stato costruito considerando sia criteri impliciti che espliciti, che spaziano dalla rilevazione delle interazioni farmaco-farmaco e farmaco-patologia, agli aspetti critici per una attenta gestione del paziente. Comprende 22 condizioni cliniche critiche per il paziente anziano: 3 riguardano la gestione del paziente ospedalizzato, la riconciliazione terapeutica e la medicina preventiva, 1 riguarda l'area farmaci e le altre 18 includono patologie specifiche (ad esempio ipertensione, osteoporosi, polmonite). Per ognuna delle 22 aree sono stati definiti da un minimo di 6 indicatori specifici per un totale di 236. Tali indicatori oltre ad essere specifici per la singola condizione clinica individuata, sono tra loro interconnessi. Sebbene da un lato lo strumento ACOVE appaia il più completo per il numero di criticità rilevate per la varietà di aspetti considerati, sembrerebbe anche il più complesso e pertanto il meno applicabile nella pratica clinica [American College of Physicians, 2001].

Il "metodo australiano" (*Inappropriate Medication Use and Prescribing Indicators Tool*) è stato pubblicato nel 2008 come strumento decisionale a supporto del medico per l'appropriatezza prescrittiva nell'anziano. Si basa sulla valutazione dei farmaci più prescritti nella realtà australiana e sulle principali patologie che affliggono tale popolazione. Il metodo propone una lista unica di 48 indicatori, di cui tre impliciti e gli altri espliciti, che valutano sia la gestione ottimale di un farmaco (attraverso un'analisi sul rischio/beneficio), sia la gestione ottimale del paziente (attraverso domande

sulle comorbidità). Questo strumento risulta tuttavia poco maneggevole perché gli indicatori non sono tra loro raggruppati in categorie terapeutiche o cliniche [Basger BJ et al., 2008].

Tabella IX. Indicatori rilevati dai diversi criteri di appropriatezza prescrittiva

Indicatori rilevati	Criteri espliciti			Criteri impliciti			Criteri misti		
	BEERS 2012	STOPP-START	IPET	LIPTON	MAI	POM	Metodo Australiano	ACOVE	
a. Farmaci potenzialmente inappropriati (n)	29 classi	16 classi	4 classi				2 classi	3 classi	
b. Dose inappropriata	3pa	2 classi		x	x	x		1 classe	
c. Durata inappropriata	3 classi	8 classi	2 classi		x		1 classe		
d. Prescrizioni duplicate		x		x	x				
e. Allergia al farmaco				x				x	
f. Costo					x				
g. Interazioni farmaco-farmaco	2	3		x	x	x	3		
h. Interazioni farmaco-malattia	13	20	8		x		9	4	
i. Farmaci potenzialmente appropriati negli anziani per determinare patologie		17 classi					x	10 classi	12 classi
l. Scelta appropriata per il paziente				x	x	x			X
m. Informazione al paziente per l'uso del farmaco					x				X
n. Monitoraggio del paziente							X	X	
o. Rivalutazione della risposta alla terapia							3 mesi	6 mesi	
p. Abitudine al fumo							X	X	
Setting di utilizzo dello strumento	ospedale territorio	territorio	ospedale territorio	ospedale territorio					

### 1.5.5 Sistemi informatizzati

Alla luce dei rischi di ADRs correlati alla presenza di politerapie nell'anziano, in quest'ultimo decennio sono state approntate diverse strategie allo scopo di prevenire e ridurre le PPI. In particolare, con l'avanzare delle tecnologie informatiche e l'integrazione di dati sanitari, nell'ultimo decennio, sono stati realizzati e implementati sistemi automatizzati per la prescrizione di medicinali (CPOE - *Computerized Physician Order Entry*). Tali software sono spesso accompagnati da sistemi di supporto decisionali (CDS - *Computerised Decision Support*) in grado di rilevare, tramite specifiche "alert" automatiche, eventuali PPI nella terapia di un paziente correlate a, dosaggi da utilizzare, duplicazioni terapeutiche, DDSIs e DDIs [Kuperman JG et al., 2007].

- *Dosaggio*: la corretta quantità della dose da somministrare al paziente può essere suggerita al prescrittore attraverso un controllo del dosaggio prescritto con quello previsto dalla scheda tecnica del medicinale oppure attraverso un “aggiustamento” effettuato sulla base dei parametri ematochimici (es. valori di creatinina).
- *Duplicazioni*: generalmente, la rilevazione delle duplicazioni terapeutiche viene effettuata attraverso una ricerca dei farmaci appartenenti alla medesima categoria terapeutica, definita come l'appartenenza allo stesso raggruppamento ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*) di 3° livello.
- *DDSI*s: la maggior parte dei CPOE oggi in commercio utilizza per identificare le interazioni farmaco-patologia diversi strumenti. I più diffusi sono rappresentati dall'uso delle controindicazioni riportate su compendi (es. *British National Formulary*) o l'impiego di criteri espliciti come quelli di Beers.
- *DDI*s: più complessa si dimostra invece la ricerca delle DDI in quanto, a livello internazionale, in quanto attualmente non esiste una banca dati di riferimento per la rilevazione delle potenziali interazioni tra farmaci. Tra gli strumenti più utilizzati ricordiamo la lista del *British National Formulary*, il compendio francese *Vidal* e i due compendi statunitensi *Drug Interaction Facts* e *Drug-Reax di Micromedex*. Proprio a causa dell'assenza di un'unanime standardizzazione della terminologia per definire la gravità di una DDI, esiste un'ampia intervareabilità delle banche dati disponibili in termini di sensibilità e specificità. La *sensibilità* viene definita come la capacità di un software nell'identificare un' interazione clinicamente significativa mentre, al contrario, la *specificità* viene definita come la capacità di ignorare la presenza di un'interazione non importante. La valutazione di questi parametri nel lavoro di Barrons, ha permesso di calcolare, per ciascuna banca dati un *indice di accuratezza*; su un punteggio globale di 400 punti i migliori compendi sono risultati essere *iFacts* e *Drug-Reax di Micromedex* (Tabella X) [Barrons R, 2004].

Alcuni studi hanno documentato gli effetti positivi nella riduzione delle PPI esercitata dai CDS, evidenziando tuttavia che un'eccessiva segnalazione può determinare una ridotta attenzione nei confronti delle “*alert*” clinicamente significative. Inoltre, i CDS sono stati implementati attraverso la rilevazione alternativa di DDI o DDSI [Kuperman JG et al., 2007]. Nessuno studio, al momento pubblicato, risulta in grado di evidenziare contemporaneamente nella terapia i rischi correlati a interazioni farmacologiche clinicamente significativi o ad altre forme di inappropriatezza prescrittiva.

Tabella X. Accuratezza dei software per la rilevazione delle DDIs [Barrons R, 2004]

<i>Banca Dati</i>	<i>Sensitività</i>	<i>Specificità</i>	<i>PPV*</i>	<i>NPV*</i>	<i>Accuratezza°</i>
iFACTS	0,9750	0,9737	0,97	0,97	390
Micromedex	0,9500	1,0000	1,00	0,95	390
Lexi-Interact	0,9750	0,9000	0,91	0,97	375
Mosby's Drug Consult	0,9487	0,9231	0,92	0,95	374
Cl. Pharmac. OnHand	1,0000	0,7500	0,80	1,00	355
ePocrates Rx	0,8718	0,8500	0,85	0,87	344
Handbook ADR interact.	0,9250	0,7250	0,77	0,90	333
Mobile PDR	0,9412	0,7059	0,76	0,92	333
Tarascon Pharmac.	0,9250	0,7000	0,75	0,90	328

\* PPV=positive predictive value; NPV=negative predictive value

° Massimo punteggio per l'accuratezza = 400

#### 1.5.6 Prevalenza delle PPI negli anziani e relativi predittori

Ad oggi, gli studi che hanno cercato di identificare i predittori associati alla presenza di PPI nella terapia di soggetti anziani sono eterogenei, limitati ed attualmente privi di revisioni sistematiche. Nella *Tabella XI* sono sintetizzate le prevalenze di PPI e i relativi predittori identificati dai pochi studi osservazionali pubblicati nella banca dati PubMed.

Lo studio di Weng MC e coll. ha valutato la presenza di PPI in una coorte di 780 soggetti anziani (età media 75 anni) utilizzando i criteri di STOPP 2008. La presenza di almeno una PPI è stata riscontrata nel 39% dei soggetti partecipanti. L'analisi logistica ha rilevato una correlazione significativa tra gli assuntori di 5 o più farmaci e i portatori di patologie cardiovascolari e/o gastrointestinali [Weng MC et al., 2013].

L'indagine di Bell JS e coll., condotta su 781 soggetti, ha rilevato la presenza di PPI nel 30% dei pazienti utilizzando i criteri della Finnish Medicines Agency. In questo caso le variabili associate alle prescrizioni inappropriate sono risultate essere la politerapia e il grado di fragilità misurato attraverso il *Mini Mental State* (MMS), il *Maximum Walking Speed* (MWH), il *Timed Up and Go* (TUG) e l'*Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) [Bell JS et al., 2013].

Lo studio di Chang B e coll. ha invece valutato, in oltre 25.000 pazienti, la prevalenza di PPI e relativi i predittori di PPI utilizzando tre diversi criteri (Beers 2012, PIM-Taiwan e Priscus). L'impiego dei criteri di Beers 2012 ha permesso di rilevare la presenza di almeno una PPI nell'83% dei pazienti

mentre l'uso dei criteri PIM-Taiwan e Priscus ha consentito il riscontro di una prescrizione inappropriata rispettivamente nel 63% e 68% dei soggetti. L'analisi statistica ha evidenziato, per tutti i criteri utilizzati, un'associazione significativa tra PPI ed età ( $\geq 85$  anni), numero di patologie croniche ( $\geq 10$ ) e numero di farmaci ( $\geq 20$ ) [Chang CB et al., 2014].

Infine, il recente studio di popolazione di Morin L e coll., condotto su un registro svedese di prescrizioni farmaceutiche relative a 1.346.709 pazienti, rileva una prevalenza di PPI del 24% utilizzando i criteri di Beers e rispettivamente del 16% e del 19% impiegando i criteri NORGEP e Priscus. In questa indagine la presenza di PPI è stata associata all'età avanzata, al numero di medicinali assunti e alla provenienza da una residenza sanitaria assistita (RSA) [Morin L et al., 2015].

Tabella XI. Prevalenza delle PPI in età geriatrica e relativi predittori

<b>Studio (anno)</b>	<b>Criteri utilizzati</b>	<b>% PPI</b>	<b>Predittori</b>	<b>OR (IC<sub>95%</sub>)</b>
<b>Weng MC et al. (2013)</b>	Criteri di STOPP 2008	39%	N° farmaci $\geq 5$	1,1 (1,1-1,2)
			Patologie cardiovascolari	2,5 (1,7-3,6)
			Patologie gastrointestinali	1,6 (1,2-2,2)
<b>Bell JS et al. (2013)</b>	Finnish Medicines Agency	30%	N° farmaci	1,2 (1,1-1,3)
			MMS $< 18$ <sup>(1)</sup>	2,3 (1,4-2,6)
			Basso punteggio MWS <sup>(2)</sup>	1,6 (1,1-2,4)
			Basso punteggio TUG <sup>(3)</sup>	1,7 (1,1-2,5)
			Basso IADL <sup>(4)</sup>	1,5 (1,1-2,1)
<b>Chang CB et al. (2014)</b>	Beers 2012	83%	Età $\geq 85$	1,14 (1,03-1,25)
			N° patologie croniche $\geq 10$	1,4 (1,3-1,6)
			N° farmaci $\geq 20$	4,9 (4,4-5,5)
	PIM-Taiwan	63%	Età $\geq 85$	0,88 (0,81-0,95)
			N° patologie croniche $\geq 10$	1,4 (1,3-1,5)
			N° farmaci $\geq 20$	3,2 (2,9-3,4)
	Priscus	68%	Età $\geq 85$	0,9 (0,8-1,0)
			N° patologie croniche $\geq 10$	1,1 (1,0-1,2)
			N° farmaci $\geq 20$	2,5 (2,3-2,7)
<b>Morin L et al. (2015)</b>	NORGEP	16%	Età $\geq 85$ anni	1,08 (1,06-1,09)
			Istituzionalizzazione in RSA <sup>(5)</sup>	1,9 (1,9-2,0)
			N° farmaci $\geq 5$	6,5 (6,4-6,6)
	Priscus	19%	Età $\geq 75$	1,20 (1,18-1,21)
			Istituzionalizzazione in RSA <sup>(5)</sup>	1,7 (1,7-1,8)
			N° farmaci $\geq 5$	4,4 (4,4-4,5)
	Beers 2012	24%	Età $\geq 75$	1,12 (1,11-

Tabella XI. Prevalenza delle PPI in età geriatrica e relativi predittori

<i>Studio (anno)</i>	<i>Criteri utilizzati</i>	<i>% PPI</i>	<i>Predittori</i>	<i>OR (IC<sub>95%</sub>)</i>
				1,13)
			Istituzionalizzazione in RSA <sup>(5)</sup>	2,2 (2,1-2,2)
			N° farmaci ≥ 5	4,4 (4,4-4,5)

(1) *MMS=Mini Mental State Examination*

(2) *MWS=Maximum Walking Speed*

(3) *TUG=Timed Up and Go*

(4) *IADL= Instrumental Activities of Daily Living*

(5) *RSA=Residenza Sanitaria Assistita*

## 1.6 Evidenze disponibili sugli interventi volti a migliorare l'appropriatezza prescrittiva in età geriatrica

In questi ultimi anni la letteratura internazionale ha dedicato notevole attenzione allo studio degli interventi per la riduzione delle PPI e al miglioramento dell'attività prescrittiva in età geriatrica. In questo contesto, la figura del farmacista sembra rappresentare sempre più la figura centrale nell'ottimizzazione della prescrizione e dell'uso razionale del farmaco nella popolazione anziana, soprattutto all'interno di gruppi multidisciplinari. Numerose evidenze dimostrano, infatti, che l'intervento del farmacista mediante azioni volte alla revisione e alla riconciliazione terapeutica può rappresentare una strategia per incrementare l'appropriatezza terapeutica nei soggetti anziani.

Una recente revisione sistematica del gruppo Cochrane ha esaminato gli esiti dei diversi tipi di interventi impiegati per ottimizzare l'appropriatezza prescrittiva in pazienti anziani in politerapia [Patterson SM, 2014]. Tale revisione ha analizzato tutti gli studi clinici, randomizzati e non, pubblicati in Medline e in Embase fino al 2014, considerando i seguenti criteri di inclusione:

- pazienti con età ≥65 anni;
- soggetti in politerapia (numero di farmaci ≥ 4);
- pazienti con comorbidità multiple, con esclusione di persone in trattamento chemioterapico.
- studi che hanno misurato il miglioramento prescrittivo attraverso strumenti validati in letteratura (es. MAI, criteri di Beers o criteri di STOPP).

La revisione ha esaminato le tipologie di interventi che, direttamente o indirettamente, hanno cercato di migliorare l'appropriatezza prescrittiva di regimi politerapici, quali:

- interventi educazionali, volti a migliorare le competenze dei prescrittori;
- interventi di revisione delle terapie ad opera di farmacisti e team multidisciplinari;
- interventi supportati da sistemi computerizzati, *Clinical Decision Support (CDS)* o *Information and Communication Technology (ICT)*, per la rilevazione delle PPI;

- interventi finanziari al fine di incentivare modifiche nella pratica prescrittiva.
- interventi normativi e legislativi vari.

Dei 2.790 studi censiti, solo 12 (n=22.438 pazienti) sono risultati essere in accordo con i criteri di inclusione per la revisione. La maggior parte degli studi selezionati ha previsto l'intervento di un farmacista o di un team multidisciplinare mentre un solo studio ha valutato l'efficacia dell'impiego di CDS. Sette studi sono stati condotti in setting ospedalieri, due in ambito ambulatoriale (con coinvolgimento dei medici di famiglia) e tre in case di riposo (residenze sanitarie assistite, RSA).

I quattro studi che hanno misurato la differenza del punteggio MAI prima e dopo l'intervento, hanno evidenziato una riduzione di tale indice pari a -6,78 (IC<sub>95%</sub>= da -12,34 a -1,22). Complessivamente, gli studi inseriti nella revisione, presentano una bassa qualità metodologica e un'elevata eterogeneità a causa del differente disegno degli stessi, dei diversi strumenti impiegati per misurare l'inappropriatezza prescrittiva, della ridotta numerosità campionaria e della diversa durata temporale dell'intervento.

Gli Autori della revisione concludono che, sebbene i risultati ottenuti siano suggestivi di un sostanziale miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, specialmente quando l'approccio è di natura multidisciplinare, il reale impatto clinico in termini di riduzione del tasso di ospedalizzazione o delle ADRs non è al momento noto a causa della succitata eterogeneità degli studi. Infine, viene sottolineata l'importanza di sviluppare strumenti validati, facili e immediati nella valutazione dell'efficacia degli interventi per la riduzione delle PPI, quali i criteri di STOPP.

Un'altra revisione sistematica, condotta sempre dal gruppo Cochrane, si è proposta di valutare se specifici interventi volti a migliorare l'appropriatezza prescrittiva in ambito ospedaliero, possano determinare una successiva riduzione di rilevanti outcome quali la mortalità o l'accesso a strutture ospedaliere (pronto soccorso o ricovero) [Christensen M, 2013].

La revisione è stata limitata solo a studi clinici randomizzati e delle 4.647 pubblicazioni, inizialmente rilevate, solo cinque (n=1.186 pazienti) sono risultate coerenti con i criteri di inclusione. Di questi studi, con un follow-up variabile tra 1 e 12 mesi, tre sono stati condotti in reparti di medicina interna/generale e gli altri due rispettivamente in pronto soccorso e in ortopedia.

Tra i quattro studi che hanno valutato la mortalità per qualsiasi causa a 3-12 mesi (n=1.002 pazienti) non è stata rilevata una differenza tra i pazienti che hanno ricevuto una revisione della terapia e i controlli (RR=0,98; IC<sub>95%</sub>=0,78-1,23). Quattro studi hanno valutato il numero di riospedalizzazioni, per qualsiasi causa (n=956), da 3 a 12 mesi. Anche in questo caso la revisione non ha rilevato alcuna differenza tra i pazienti che hanno ricevuto una revisione della terapia e i

corrispettivi controlli (RR=1,01; IC<sub>95%</sub>=0,88-1,16). Solo lo studio di Gillespie e coll. (n=368 pazienti, follow-up=12 mesi) ha rilevato una riduzione delle riospedalizzazioni, specificatamente imputabili a reazioni avverse, nel gruppo di intervento rispetto al controllo (R=0,28; IC<sub>95%</sub>=0,14-0,57) [Gillespie U, 2013]. Infine, tre studi (n=574 pazienti) hanno valutato la differenza in termini di accessi al pronto soccorso tra i pazienti con revisione della terapia e i controlli con un follow-up variabile tra 3 e 12 mesi. Per quanto riguarda questo end-point, l'analisi dei dati ha rilevato una riduzione, statisticamente significativa, nei soggetti che avevano ricevuto una revisione della terapia in ambito ospedaliero (RR=0,64; IC<sub>95%</sub>=0,46-0,89).

Gli Autori della review concludono affermando che la revisione di una terapia in ambito ospedaliero comporta solo un miglioramento degli outcome associati ai soli accessi al pronto soccorso. Tuttavia viene altresì sottolineata la breve durata degli studi e, pertanto, suggeriscono la realizzazione di indagini con periodi di osservazione più lunghi focalizzati in gruppi di popolazione ad alto rischio di incorrere in reazioni avverse.

Sulla base dei dati di letteratura precedentemente descritti, che identificano l'anziano fragile in politerapia come soggetto ad alto rischio per lo sviluppo di reazioni avverse e alla luce di alcuni studi che indicano il possibile ruolo della revisione della terapia in questi assistiti nel ridurre il numero di prescrizioni inappropriate, nel 2012, è stato avviato nell'ULSS 16 di Padova il progetto pilota SAFE ("*Safety Alerts for Frail Elderly*") condotto in diversi ambiti assistenziali (pazienti ospedalizzati, istituzionalizzati in case di riposo o in assistenza domiciliare).

Tale studio ha previsto innanzitutto la realizzazione e la validazione di uno specifico software in grado di rilevare le PPI dovute a DDIs clinicamente significative e/o ai criteri di STOPP. Le inappropriatezze sono state quindi discusse con il medico curante per valutare il profilo rischio/beneficio della terapia per ciascun paziente. La successiva analisi dei dati condotta nel 2012 su un piccolo gruppo di pazienti (n=549) ha permesso di dimostrare una significativa riduzione di tali inappropriatezze, misurate attraverso il *Medication Appropriateness Index* (MAI).

## Capitolo 2

### OBIETTIVI DELLO STUDIO

Alla luce di quanto sopra evidenziato, il presente studio ha come obiettivo primario quello di verificare l'efficacia dell'intervento in termini di sopravvivenza, riduzione della frequenza dei ricoveri ospedalieri e degli accessi al Pronto Soccorso nei pazienti che hanno conseguito un miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva nell'ambito della prima fase del progetto pilota (pazienti con terapia revisionata nel periodo 01.04.2012 - 31.12.2012).

Gli end-point secondari si sono proposti di:

1. analizzare le tipologie di PPI in un più ampio gruppo di pazienti ricoverati presso l'UO di Geriatria dell'Ospedale S. Antonio dell'Ulss 16 nel periodo 01.04.2012-31.07.2016 e verificare la riduzione delle stesse a seguito di un intervento di revisione terapeutica;
2. realizzare un modello logistico regressionale per evidenziare le variabili anagrafiche, cliniche e terapeutiche suggestive di inappropriatezza prescrittiva.

# Capitolo 3

## MATERIALI E METODI

### 3.1 Il software utilizzato

Il progetto SAFE ha previsto la realizzazione e la validazione di uno specifico *software integrato* (Figura 1) in grado di rilevare automaticamente la presenza di eventuali PPI nella terapia di un paziente [Grion AM, 2016]. In particolare, il software utilizzato consente l'individuazione delle PPI rilevate sia dai criteri STOPP 2008 sia dalle interazioni maggiori secondo Drug-Reax di Micromedex [Micromedex, 2016]. L'integrazione con quest'ultima banca dati si è resa necessaria dal momento che solamente 3 dei 65 indicatori dei criteri STOPP considerano questa forma di inappropriata prescrizione. In particolare, questa banca dati identifica le potenziali DDIs sulla base della rilevanza clinica del rischio (Tabella XII) fornendo, per ognuna, informazioni riguardo alle conseguenze cliniche e consigli pratici per la prevenzione e/o il monitoraggio dell'interazione.

Per stabilire la tipologia di rischio associato a ciascuna interazione è stata adottata la terminologia del *Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities* (MedDRA, versione 9.1), utilizzata a livello internazionale per la classificazione delle ADRs [MedDRA, 2013].

Figura 1. Maschera inserimento dati del CPOE-WIS

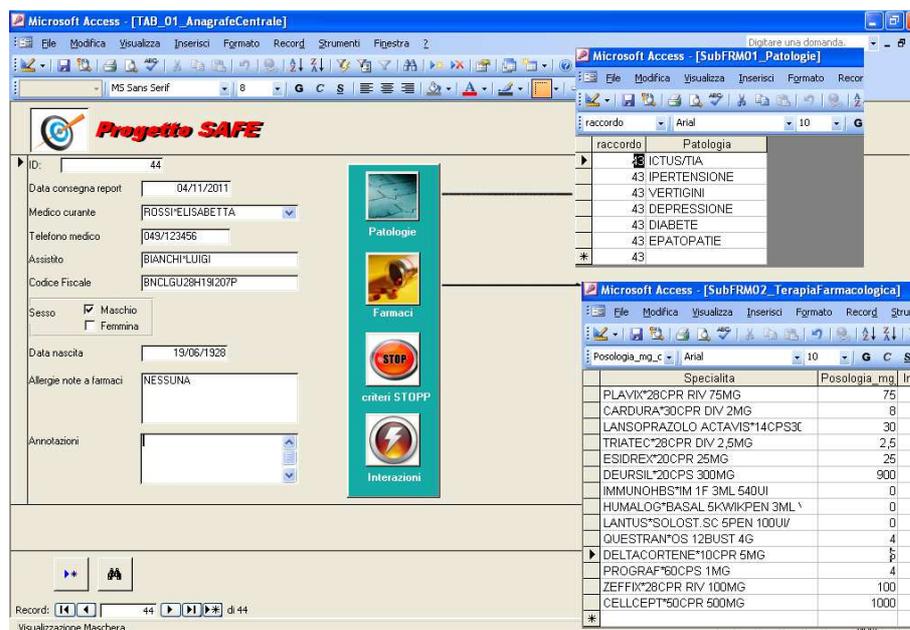


Tabella XII. Classificazione delle interazioni da parte di Drug Reax (Micromedex)

Gravità	Descrizione
Farmaci controindicati	Sulla base della documentazione di letteratura, l'associazione , è controindicata in quanto potrebbe mettere in pericolo di vita il paziente.
Interazione maggiore	L'interazione, clinicamente rilevante, può costituire una minaccia per la vita e richiede l'intervento del medico per minimizzare o prevenire la comparsa di gravi effetti avversi.
Interazione moderata	L'interazione può determinare un peggioramento del quadro clinico del paziente e richiede una modifica della terapia.
Interazione minore	L'interazione può comportare effetti avversi di modesta entità, ma tali da non indurre una modifica importante nella terapia.

### 3.2 Revisione della terapia

Nello studio sono stati arruolati tutti i pazienti con età  $\geq 65$  anni ricoverati presso l'UO di Geriatria dell'Ospedale S. Antonio nel periodo 01.04.2012 - 31.07.2016. Sono stati esclusi dalle analisi i soggetti affetti da patologia neoplastica terminale e quelli deceduti o trasferiti nel corso del periodo di follow-up.

Lo studio ha previsto, per ciascun paziente, la puntuale raccolta dei seguenti dati attraverso una apposita scheda di rilevazione (Appendice 2):

- *dati anagrafici*: data di nascita, sesso, codice fiscale;
- *dati clinici*: patologie in atto e/o malattie croniche, anamnesi di recenti cadute e/o di episodi ipoglicemici (< 1 mese);
- *indice di fragilità*: è stato calcolato l'indice di fragilità attraverso il *Multidimensional Prognostic Index*. Tale analisi ha permesso di stratificare i pazienti nei seguenti tre gruppi di rischio di mortalità ad un anno: basso (MPI=1), medio (MPI=2) e alto (MPI=3). Tale indice, validato in diversi ambiti assistenziali, presenta un'ottima correlazione con la mortalità realmente osservata [Pilotto A, 2008].
- *medicinali assunti cronicamente (> 1 mese)*: per ciascun farmaco, identificato con il corrispettivo codice ATC (*Anatomic Therapeutic and Chemical code*), sono stati raccolti i dati relativi alla dose prescritta e alla frequenza di somministrazione. Sono stati esclusi dall'analisi tutti i medicinali utilizzati in acuto (es. antimicrobici) e tutte le forme farmaceutiche ad uso topico (es. colliri,

creme e pomate) ad eccezione delle formulazioni transdermiche a rilascio protratto (es. clonidina TTS e fentanile TTS).

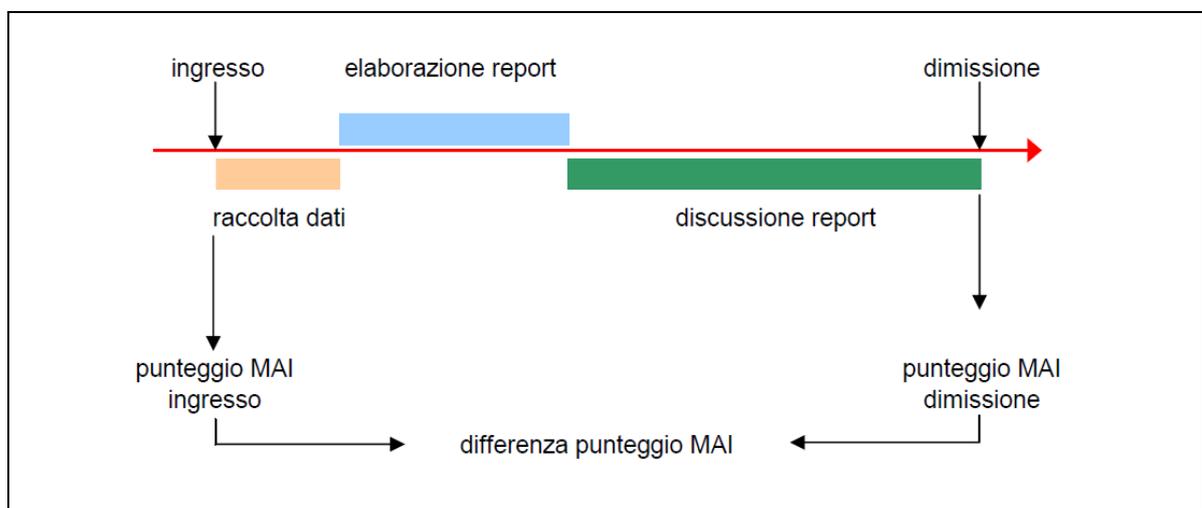
I succitati dati sono stati inseriti nel CPOE-WIS che ha permesso di produrre dei report che riportavano, per ciascuna PPI identificata (criterio di STOPP o interazione clinicamente rilevante), il rischio clinico associato con il relativo consiglio per la gestione della stessa (Appendice 3). Tali report sono stati quindi discussi con il medico curante. Lo studio ha previsto la revisione della terapia per ciascun paziente, identificando attraverso il CPOE-WIS, le PPI eventualmente ancora presenti dopo l'intervento al momento della dimissione ospedaliera (Figura 2).

L'eventuale miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva è stato calcolato in termini di variazione dell'indice MAI (*Medication Appropriateness Index*) misurato prima e dopo l'intervento [Hanlon JT, 1992]. Nel presente studio sono stati utilizzati 6 dei 10 indicatori previsti dall'indice MAI originale. In particolare, ciascun farmaco assunto dal paziente è stato classificato come "appropriato" o "inappropriato" qualora rilevato come PPI dal CPOE-WIS. Come nel punteggio MAI originale, il peso assegnato a ciascuna PPI è stato così attribuito:

- assenza di indicazione d'uso (+3);
- dose inappropriata (+2);
- interazione farmaco-farmaco (+2);
- interazione farmaco-patologia (+2);
- durata inappropriata del trattamento (+1);
- duplicazione terapeutica (+1).

Per ciascun paziente è stato calcolato, prima e dopo l'intervento, il punteggio MAI complessivo derivante dalla somma del peso assegnato a ciascuna PPI rilevata dal CPOE-WIS (Figura 2).

Figura 2. Rappresentazione schematica dell'intervento in ambito ospedaliero



### 3.3 Analisi della sopravvivenza e degli accessi ospedalieri

Allo scopo di verificare se la riduzione delle PPI osservata nei pazienti ricoverati presso l'UO di Geriatria dall'01.04.2012 al 31.12.2012 con almeno una PPI (n=381) è associata anche alla diminuzione di end-point clinicamente rilevanti, quali la mortalità e gli accessi ospedalieri, è stato condotto uno specifico studio di coorte osservazionale retrospettivo. La scelta è ricaduta su questo gruppo di pazienti in quanto erano disponibili, al momento della presente analisi, tutti i dati relativi alla mortalità e agli accessi ospedalieri con un follow-up di 12 mesi dalla dimissione ospedaliera.

I pazienti sono stati suddivisi nei seguenti due gruppi:

1. Pazienti con miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva alla dimissione in termini di differenza del punteggio MAI misurato prima e dopo la riconciliazione terapeutica ("gruppo con miglioramento delle PPI alla dimissione"). Questi pazienti sono stati definiti come "cas".
2. Pazienti senza miglioramento prescrittivo alla dimissione ("gruppo senza miglioramento delle PPI alla dimissione"). Questi soggetti sono stati definiti come "controlli".

Per valutare la presenza di un diverso grado di fragilità nei due gruppi, quale confondente per la successiva analisi degli accessi ospedalieri e della mortalità, ciascun "caso" è stato appaiato con un corrispettivo "controllo" sulla base dell'indice MPI rilevato alla data della dimissione. Per i pazienti con miglioramento delle PPI alla dimissione è stato analizzato il mantenimento della continuità terapeutica, da parte del MMG, nel corso del 2° trimestre dalla dimissione.

Per la rilevazione degli accessi alle strutture ospedaliere (ricoveri/ricorso a prestazioni di Pronto Soccorso) è stato utilizzato il flusso informativo delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) previste dal DM 380/2000 dalle quali è possibile rilevare per ciascun paziente i seguenti dati: informazioni anagrafiche (identificativo del paziente, genere, data di nascita, luogo di residenza, ecc), informazioni sanitarie relative al ricovero (data di ricovero, codice identificativo dell'istituto, specialità e reparto di ricovero, provenienza del paziente, ecc), eventuali trasferimenti intraospedalieri (data e reparto), informazioni relative alla dimissione (data e tipo di dimissione), informazioni cliniche alla dimissione (diagnosi principale e cinque diagnosi secondarie, intervento principale e cinque procedure secondarie con relative date di esecuzione) e DRG (Diagnosis Related Groups).

La rilevazione dei *ricoveri ospedalieri* e dei dati delle *prestazioni di Pronto Soccorso*, per tutti i pazienti della coorte, è stata effettuata tramite record-linkage attraverso l'impiego di una chiave univoca anonima (codice identificativo sanitario) partendo dai flussi SDO sia di produzione (prestazioni effettuate in strutture dell'Ulss 16) sia di mobilità passiva (prestazioni effettuate da strutture sanitarie di altre Ulss oppure generate da IRCSS, Aziende Ospedaliere o presidi ospedalieri convenzionati).

I dati di *mortalità* sono stati invece estratti, sempre tramite record-linkage, dall'anagrafe aziendale dell'Ulss 16.

Il numero degli accessi ospedalieri e la sopravvivenza sono stati calcolati a partire dalla data di dimissione ospedaliera in cui è stata effettuata la riconciliazione terapeutica (definita come "*data indice*"). In particolare, le diverse analisi sui succitati end-point sono state effettuate come di seguito riportato:

- *Analisi dei ricoveri ospedalieri*: sono stati considerati i ricoveri effettuati, a partire dalla "*data indice*" con un follow-up di 12 mesi, in reparti di medicina interna/generale, geriatria, lungodegenza e neurologia che, sulla base dei dati di letteratura, rappresentano le strutture di accoglimento proprie per la comparsa di eventuali reazioni avverse a farmaci [Alhawassi TM, 2014]. Inoltre, allo scopo di considerare solamente le ospedalizzazioni compatibilmente correlate alla comparsa di ADRs e non determinate da cause chiaramente diverse, sono stati esclusi tutti i ricoveri i cui codici ICD-9 e/o DRG sono compatibili a interventi chirurgici o a patologie infettive (es. broncopolmoniti, infezioni delle vie urinarie).
- *Analisi degli accessi al Pronto Soccorso (PS) e della mortalità*: per gli accessi al Pronto Soccorso sono state considerate tutte le prestazioni, attive e passive, effettuate successivamente alla "*data indice*" con un follow-up di 12 mesi.

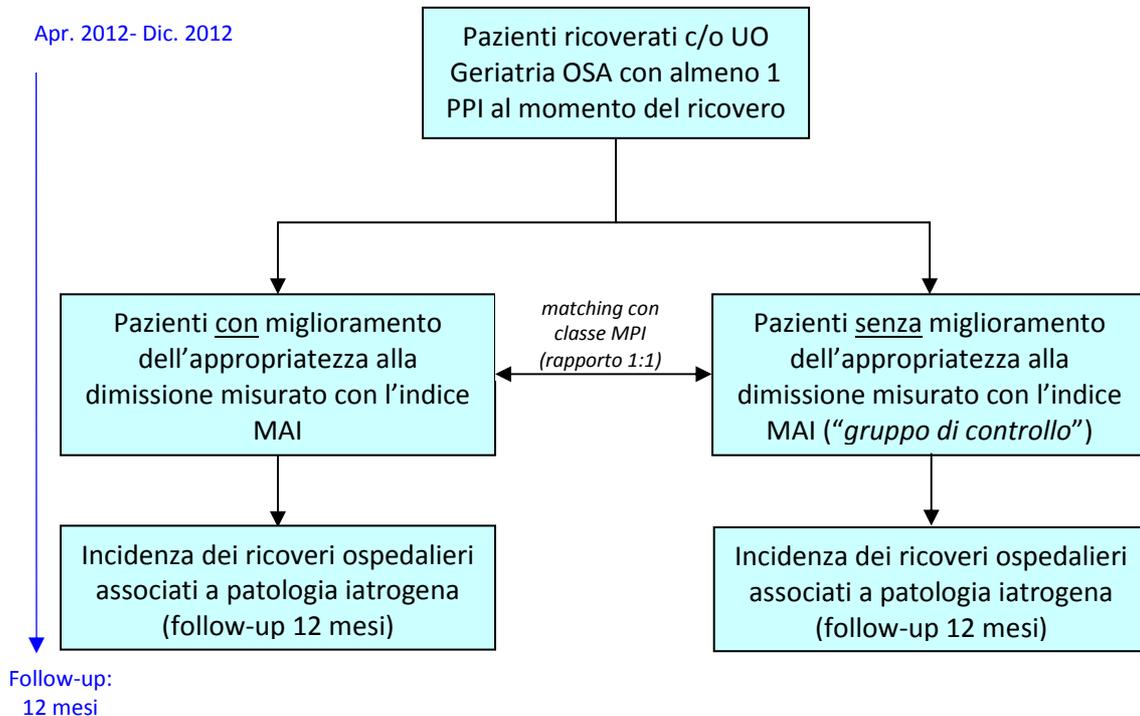
– *Modalità di misurazione degli esiti*

Tutti i dati relativi alla frequenza degli accessi ospedalieri sono stati espressi in termini di n° ricoveri/100 giorni di osservazione effettivi e di n° accessi PS/100 giorni di osservazione effettivi, escludendo dal denominatore gli eventuali giorni dovuti a ricoveri ospedalieri intercorsi nel periodo di follow-up. La mortalità è stata espressa in termini di tasso di mortalità per qualsiasi causa.

- *Tecniche di Controllo del confondimento*: allo scopo di bilanciare quanto più possibile le differenze tra i due gruppi al baseline, riguardo il rischio di morte a 12 mesi e il ricorso agli accessi presso le

strutture ospedaliere, ciascun “caso” è stato appaiato con un “controllo” sulla base del grado di fragilità misurato con l’MPI alla dimissione della “data indice”. L’appaiamento è stato effettuato con un rapporto 1:1 (Figura 3).

Figura 3. Disegno dello studio di coorte retrospettivo per la rilevazione degli esiti clinici



### 3.4 Sviluppo di un modello predittivo dei pazienti a rischio di PPI

Sulla base dei dati di letteratura precedentemente descritti, che identificano l’anziano fragile in politerapia come soggetto ad alto rischio per lo sviluppo di reazioni avverse e alla luce di alcuni studi che indicano il possibile ruolo della revisione della terapia in questi assistiti nel ridurre il numero di prescrizioni inappropriate, è stata effettuata una specifica analisi per valutare la possibilità di realizzare un modello in grado di rilevare le PPI nella terapia di un paziente. In particolare, attraverso la costruzione e validazione di un modello logistico regressionale si sono volute evidenziare le variabili anagrafiche, cliniche e terapeutiche suggestive di inappropriatezza prescrittiva.

Per la costruzione del modello sono stati arruolati tutti i pazienti ricoverati presso l’U.O. di Geriatria dell’Ospedale S. Antonio nel periodo 01.04.2012-31.12.2015. Per la definizione delle variabili anagrafiche, cliniche e terapeutiche associate alla presenza di prescrizioni inappropriate, i pazienti dello studio sono stati classificati nei seguenti gruppi:

- *gruppo PPI*: soggetti con almeno una prescrizione potenzialmente inappropriata nella terapia al momento del ricovero;
- *gruppo senza PPI*: soggetti senza alcuna prescrizione potenzialmente inappropriata al momento del ricovero.

## **3.5 Analisi statistica**

### *3.5.1 Analisi descrittiva*

Per l'analisi descrittiva dei dati normalmente distribuiti verrà utilizzata la media e la deviazione standard mentre per quelli non normalmente distribuiti verrà utilizzata la mediana e l'interquartile range (IQR).

### *3.5.2 Analisi inferenziale*

Per il confronto delle variabili continue con distribuzione normale, la significatività statistica verrà analizzata tramite il test t di Student mentre per le variabili quantitative non normalmente distribuite verrà utilizzato il Wilcoxon rank-sum test. Le variabili categoriche verranno analizzate con il test di Fischer o il test del chi-quadro.

### *3.5.3 Analisi della sopravvivenza*

Lo studio della sopravvivenza è stato condotto utilizzando il metodo di Kaplan-Meier per rappresentare graficamente il trend e il log-rank test per stimare l'eventuale differenza tra i due gruppi.

### *3.5.4 Analisi logistica per l'individuazione dei predittori associati a PPI*

La tipologia di predittori associati a PPI è stata effettuata confrontando il "gruppo PPI" e il "gruppo senza PPI". L'analisi inferenziale è stata eseguita utilizzando il *test t di Student* per le variabili continue con distribuzione normale e il *Wilcoxon rank-sum test* per le variabili quantitative non normalmente distribuite. Le variabili categoriche sono state invece analizzate con il *test di Fischer* o il *test del chi-quadro*.

La tipologia di predittori associati a PPI è stata effettuata confrontando il "gruppo PPI" e il "gruppo senza PPI". L'analisi inferenziale è stata eseguita utilizzando il *test t di Student* per le variabili continue con distribuzione normale e il *Wilcoxon rank-sum test* per le variabili quantitative non

normalmente distribuite. Le variabili categoriche sono state invece analizzate con il *test di Fischer* o il *test del chi-quadro*.

Dal momento che le PPI presentano un'elevata frequenza nella popolazione esaminata (>10%), è stata applicata la correzione proposta dal *metodo di Zhang e Yu* per una più precisa e conservativa stima del *Rischio Relativo* (RR) a partire dagli Odds Ratio (OR), come di seguito riportato:

$$RR = \frac{OR}{(1 - risk_0) \cdot (risk_0 + OR)}$$

dove  $risk_0$  rappresenta il rischio di presentare una particolare variabile predittiva nel "gruppo PPI" o nel "gruppo senza PPI".

Per tutte le analisi effettuate tra i due gruppi di popolazione, il riscontro di un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo.

In generale, la regressione logistica permette di studiare contemporaneamente la relazione tra più variabili di tipo binario e rappresenta uno strumento utile per la comprensione del confondimento e dell'interazione di variabili predittive. In particolare, l'equazione della regressione logistica del modello si presenta nella seguente forma:

$$\text{logit } y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 \dots \beta_n x_n$$

dove  $\text{logit } y$  è il logaritmo naturale della variabile dipendente,  $\beta_0$  rappresenta l'intercetta della retta,  $\beta_n$  i coefficienti di regressione ("stimatori") e  $x_n$  sono le variabili indipendenti.

L'equazione può essere espressa anche nella seguente forma:

$$\text{logit}(p) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right)$$

dove  $p$  rappresenta la probabilità che l'evento  $y$  si verifichi.

Il calcolo del numero di farmaci, predittivo di PPI, da considerare nel modello è stato sempre effettuato attraverso un'analisi logistica per il calcolo dello stimatore. Il "cut-off" di significatività statistica è stato quindi calcolato nel seguente modo:

$$p = \frac{e^{\beta \cdot x}}{1 + e^{\beta \cdot x}}$$

dove  $\beta$  è il coefficiente di regressione e  $x$  il numero di farmaci.

Il potere predittivo del modello identificato tramite l'analisi logistica è stato testato attraverso l'analisi della curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*). Nello studio in oggetto, la curva ROC rappresenta un'analisi statistica che permette di misurare la performance di un modello predittivo di prescrizioni inappropriate, lungo tutto il range dei valori possibili, attraverso il calcolo dei seguenti parametri (v. Tabella XIII):

- la *sensibilità*, intesa come la proporzione dei “veri positivi” cioè la proporzione di quei pazienti con presenza stimata di PPI nella terapia tra tutti quelli che hanno realmente una PPI  $[a/(a+c)]$ ;
- la *specificità*, intesa come la proporzione dei “veri negativi” cioè la proporzione di quei pazienti con assenza di PPI secondo il modello tra tutti quelli che non hanno realmente una PPI  $[d/(b+d)]$ ;
- l'*accuratezza*, cioè la proporzione di pazienti correttamente classificati  $[a+d/N]$ ;
- Il *potere predittivo positivo (PPV)*, cioè la proporzione dei pazienti con una effettiva PPI tra tutti quelli identificati “con PPI” dal modello  $[a/(a+b)]$ ;
- Il *potere predittivo negativo (NPV)*, cioè la proporzione dei pazienti senza PPI nella realtà tra tutti quelli identificati “senza PPI” dal modello  $[d/(c+d)]$ .

La curva ROC è stata costruita considerando tutti i possibili valori del test e, per ciascuno di questi, è stata calcolata la proporzione di veri positivi (*sensibilità*) e la proporzione di falsi positivi, calcolata attraverso la formula standard: *1-specificità*.

Tabella XIII. Tabella 2x2 tra i risultati del modello (positivo/negativo) e la presenza/assenza di PPI

<b>Risultato del modello</b>	<b>Reale presenza di PPI</b>		
	<b>Presente</b>	<b>Assente</b>	
<b>Positivo</b>	a	b	a+b
<b>Negativo</b>	c	d	c+d
<b>Totale</b>	a+c	b+d	N

L'area sottostante alla curva ROC (AUC, acronimo del termine inglese “*Area Under the Curve*”) rappresenta una misura di accuratezza del modello e può assumere valori compresi tra 0,5 e 1,0. In altre parole: tanto maggiore è l'AUC tanto maggiore è il potere discriminante del modello predittivo.

Sotto ipotesi parametriche, si assume che X e Y siano variabili casuali con funzioni di densità, rispettivamente  $f_x(x; \theta_x)$  e  $f_y(y; \theta_y)$ , l'AUC può essere espressa come segue:

$$AUC = AUC(\theta) = P(X < Y) = \int_{-\infty}^{+\infty} F_x(t; \theta_x) dF_y(t; \theta_y)$$

Per l'interpretazione dell'AUC, si può tenere presente la classificazione della capacità discriminante di un test proposta da *Swets*. Essa è basata su criteri largamente soggettivi ed avviene secondo lo schema seguente:

- $AUC = 0,5$              $\Rightarrow$  il modello non è predittivo;
- $0,5 < AUC \leq 0,7$      $\Rightarrow$  il modello è poco accurato;
- $0,7 < AUC \leq 0,9$      $\Rightarrow$  il modello è moderatamente accurato;
- $0,9 < AUC < 1,0$      $\Rightarrow$  il modello è altamente accurato;
- $AUC = 1$                $\Rightarrow$  il modello è perfetto.

### **3.6 Software statistico utilizzato**

L'analisi di tutti i dati verrà effettuata utilizzando il package statistico R-project (vers. 2.15.1 per Windows).

# Capitolo 4

## RISULTATI

### 4.1 Miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva

#### 4.1.1 Caratteristiche della popolazione

Nella Tabella XIV sono riportate le caratteristiche di tutti i pazienti ricoverati presso l'UO di Geriatria dell'Ospedale S. Antonio nel periodo 01.04.2012 - 31.07.2016 (n=1.848). Nella popolazione esaminata, il sesso femminile risulta essere più rappresentato rispetto a quello maschile (59% donne vs 41% maschi). Dal punto di vista anagrafico, l'età mediana dei pazienti è di 87 anni (IQR = 81-91) mentre, dal punto di vista clinico, il punteggio MPI rilevato all'ingresso evidenzia un elevato indice di fragilità (mediana valore MPI=0,69).

Le patologie rilevate all'ingresso sono quelle tipiche dell'età senile avanzata: il 67% dei pazienti è affetto da ipertensione, il 43% da demenza, il 42% da ischemia cardiaca e/o da pregresso IMA e il 32% da disturbi del ritmo cardiaco.

La popolazione esaminata presenta un elevato grado di politerapia: la mediana dei medicinali assunti cronicamente a domicilio è pari a 6 (IQR = 4-8) e il 67% dei soggetti assume cronicamente 5 o più medicinali.

Come si evince dalla Tabella XV, che riporta le principali categorie di farmaci utilizzati al momento del ricovero, i 3/4 della popolazione è in terapia con un antitrombotico (ASA, eparine o warfarin) e/o un antipertensivo e oltre la metà dei soggetti utilizza cronicamente un inibitore di pompa protonica. Elevata è anche l'esposizione a farmaci che agiscono sul SNC: le benzodiazepine sono utilizzate dal 23% dei pazienti mentre l'esposizione ad almeno un farmaco antidepressivo e antipsicotico interessa rispettivamente il 26% e il 18% dei soggetti.

Tabella XIV. Caratteristiche dei pazienti al momento del rيوero (n=1.848)

	<b>N. pazienti</b>	<b>%</b>
<b>Caratteristiche anagrafiche</b>		
Maschi (n, %)	766	41%
Femmine (n, %)	1.082	59%
Età [anni, mediana (IQR)]	87 (81-91)	
65-74 anni (n, %)	135	7%
75-84 anni	608	33%
≥ 85 anni	1.105	60%
<b>Classe MPI</b>		
MPI [score, mediana (IQR)]	0,69 (0,50-0,81)	
<b>Utilizzo di farmaci</b>		
N. di farmaci [mediana (IQR)]	6 (4-8)	
Pazienti con <5 farmaci (n, %)	602	33%
Pazienti con ≥ 5 farmaci (n, %)	1.246	67%
<b>Principali diagnosi (n, %)</b>		
Ipertensione	1.238	67%
Demenza	793	43%
Cardiopatía ischemica/IMA	778	42%
Disturbi della conduzione cardiaca	594	32%
Scompenso cardiaco	471	25%
Diabete	452	24%
Ictus/attacco ischemico transitorio (TIA)	361	20%
Broncopneumopatía cronico-ostruttiva (BPCO)	353	19%
Insufficienza renale cronica	293	16%
Depressione	246	13%
Parkinson	171	9%

Tabella XV. Principali classi di farmaci rilevate al momento del ricovero (n=1.848)

<b>Gruppo Terapeutico (codice ATC)</b>	<b>N. pazienti</b>	<b>%</b>
Antipertensivi (C02, C03A, C03B, C03C, C07, C08C, C09)	1.387	75%
Antitrombotici (B01)	1.320	71%
Inibitori di pompa (A02BC)	1.019	55%
Antidepressivi (N06A)	475	26%
Benzodiazepine (N05B, N05C)	421	23%
Antidiabetici (A10)	379	21%
Neurolettici (N05A)	337	18%
Ipolipemizzanti (C10)	318	17%
Glicosidi cardioattivi (C01A)	196	11%
Opioidi (N02A)	144	8%
FANS (M01A)	46	2%

#### 4.1.2 Frequenza e tipologia di PPI rilevate prima dell'intervento

L'analisi dei dati di prescrizione all'ammissione ha individuato, su un totale di 10.827 prescrizioni, la presenza complessiva di 3.043 (28%) medicinali correlati a PPI definite come tali secondo i criteri di STOPP e/o secondo la banca dati Drug-Reax. Come evidenziato nella Tabella XVI, in due pazienti su tre (n=1.186; 64%) è stata rilevata al momento del ricovero almeno una PPI. In particolare, la metà dei pazienti (47%) presenta nella propria terapia almeno un criterio di STOPP e 1/3 (39%) una o più interazioni clinicamente rilevanti.

Tabella XVI. PPI rilevate in ambito ospedaliero prima dell'intervento (n=1.848)

	<b>N. pazienti</b>	<b>%</b>
N. pazienti con almeno un criterio di STOPP	866	47%
N. pazienti con almeno una DDI maggiore	720	39%
N. pazienti con almeno una PPI (criterio di STOPP e/o DDI maggiore)	1.186	64%
Punteggio MAI per paziente <sup>(*)</sup> - mediana (IQR)	4 (2-6)	-

<sup>(\*)</sup>Punteggio calcolato nei pazienti con almeno una PPI rilevata prima dell'intervento.

#### 4.1.3 Modificazioni delle PPI in seguito all'intervento

Nella Figura 4 è riportato il numero assoluto di PPI suddivise in base alla tipologia di inappropriata, rilevate prima e dopo l'intervento. Nel complesso, il numero di PPI secondo i criteri di STOPP si è ridotto del 33%; in particolare, le duplicazioni terapeutiche e le inappropriata legate alla durata della terapia si sono ridotte rispettivamente del 57,5% e del 40,8%, mentre le problematiche relative all'indicazione d'uso e alla presenza di DDSI sono diminuite del 25,4% e del 30,6%. Anche il numero di potenziali DDI rilevate da Drug-Reax si è ridotto di 1/3, passando dalle 1347 DDI rilevate prima dell'intervento alle 956 osservate dopo la consegna del report (-29%).

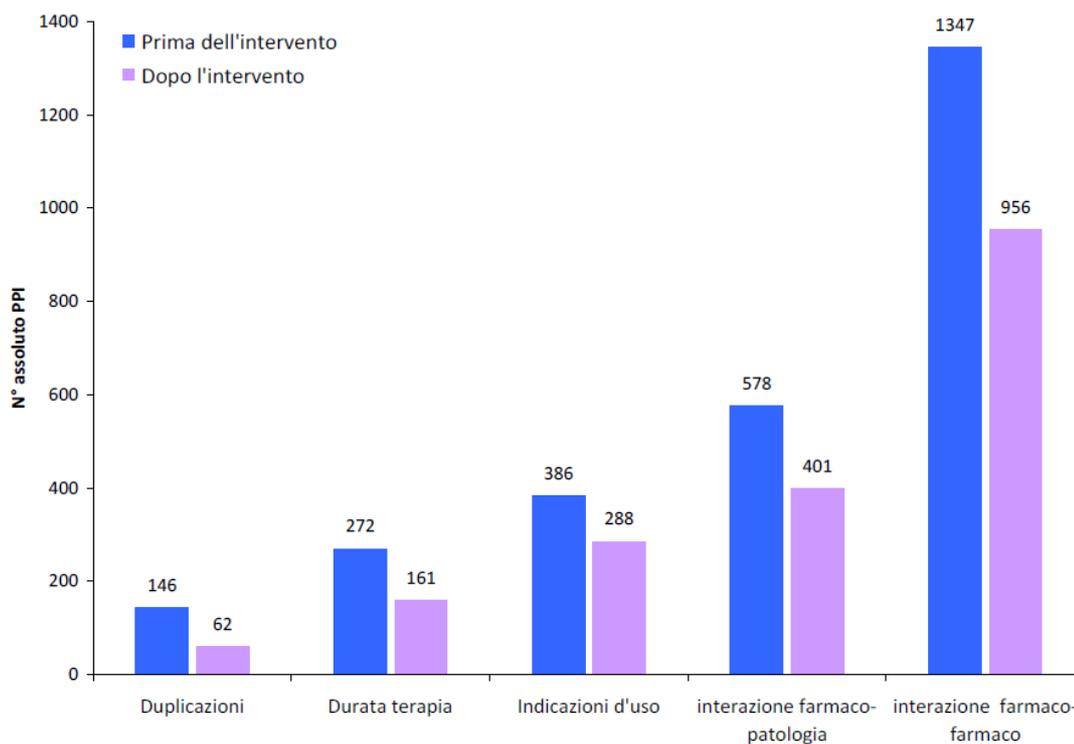
Come si evince dalla Tabella XVII, dei 1.186 pazienti con almeno una PPI rilevata al momento del ricovero, il 54% (n=645) ha registrato una diminuzione del punteggio MAI rispetto all'ingresso, mentre il 46% (n=541) non ha migliorato tale punteggio.

Per quanto riguarda i criteri di STOPP, si sono osservate le seguenti riduzioni (Tabella XVIII): impiego di ASA senza anamnesi di eventi occlusivi cardio-cerebrovascolari (-30%), utilizzo di inibitori di pompa protonica ad alto dosaggio nel lungo termine (-58%), uso di calcio-antagonisti in soggetti affetti da stipsi cronica (-27%), associazioni di farmaci ad azione ipnotico-sedativa (-63%) o antipsicotica (-33%), uso di antiaggreganti/anticoagulanti in pazienti con recenti eventi emorragici (-30%).

In merito alle variazioni apportate sulle DDI clinicamente rilevanti, dalla Tabella XIX si evince che, l'intervento di revisione della terapia, ha permesso di ottenere una riduzione delle associazioni di medicinali in grado di determinare eventi emorragici (-40%), allungamento dell'intervallo QT (-42%) o cardi tossicità (-17%). Il rischio di iperkaliemia rappresenta l'unica interazione che, alla dimissione è risultata aumentata a seguito dell'associazione di ACE-i/sartani e risparmiatori di potassio/integratori di sali di potassio (+6%).

Il miglioramento complessivo dell'appropriatezza prescrittiva è stato ulteriormente confermato dall'analisi non parametrica, confrontando l'indice MAI all'ingresso e alla dimissione (Figura 5). In seguito all'intervento del farmacista tale indice ha registrato una riduzione, passando da un valore mediano di 4 (IQR=2-6) a un valore di 2 (IQR=0-5), con una significatività statistica pari a  $p < 0,001$ .

Figura 4. Variazioni delle PPI prima vs dopo l'intervento (n=1.186)



	Duplicazioni	Durata terapia	Indicazioni d'uso	interazione farmaco-patologia	interazione farmaco-farmaco
Prima dell'intervento	146	272	386	578	1347
Dopo l'intervento	62	161	288	401	956
<b>Differenza %</b>	<b>-57,5%</b>	<b>-40,8%</b>	<b>-25,4%</b>	<b>-30,6%</b>	<b>-29,0%</b>

Tabella XVII. Criteri di STOPP, DDIs e punteggio MAI prima vs dopo l'intervento

	<i>Criteri di STOPP (n=866)</i>	<i>Interazioni maggiori (n=720)</i>	<i>Punteggio MAI (n=1.186)</i>
N° pazienti (%) con miglioramento	422 (49%)	401 (56%)	645 (54%)
N° pazienti (%) senza variazione	386 (45%)	244 (34%)	338 (28%)
Numero pazienti (%) con peggioramento	58 (6%)	75 (10%)	203 (18%)

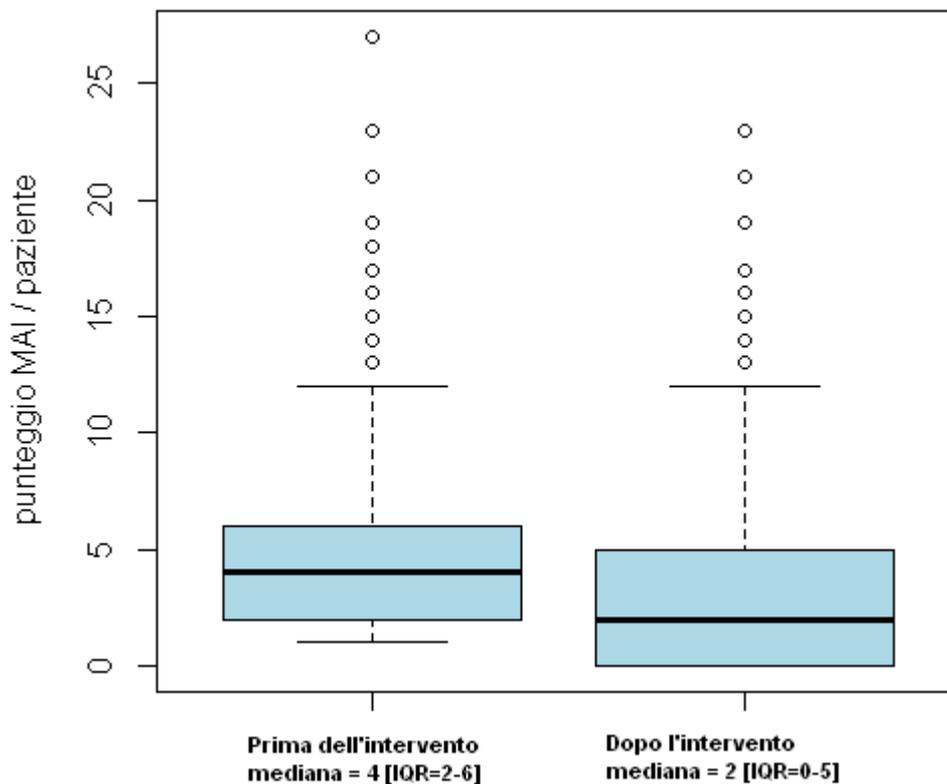
Tabella XVIII. Differenza dei criteri di STOPP prima vs dopo l'intervento

<b>Criterio STOPP</b>	<b>Prima intervento</b>	<b>Dopo intervento</b>	<b>Diff. %</b>
ASA senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi	240	169	-30%
PPI per ulcera peptica a pieno dosaggio terapeutico per un tempo > 8 settimane	104	44	-58%
Calcio-antagonisti in paziente con stipsi cronica	95	69	-27%
ASA, clopidogrel, prasugrel, dipiridamolo e warfarin con malattie emorragiche concomitanti e/o pregresse	69	48	-30%
Diuretici dell'ansa in edema localizzato solo alle caviglie senza segni clinici di scompenso cardiaco	53	61	+15%
Benzodiazepine in paziente con ricorrenti cadute	52	31	-40%
Uso di diltiazem o verapamile in scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV	51	48	-6%
Uso a lungo termine (> 1 mese) di neurolettici nel Parkinson	46	38	-17%
Associazione di due ipnotici e/o farmaci sedativi	41	15	-63%
Uso a lungo termine (> 1 mese) di neurolettici come ipnotici a lunga durata d'azione	40	34	-15%
Neurolettici in paziente con ricorrenti cadute	39	40	+3%
Associazione di due antipsicotici	39	26	-33%
Farmaci antimuscarinici in pazienti con demenza	37	33	-11%
Alfa-bloccanti in paziente portatore di catetere urinario a lungo termine (> 2 mesi)	36	17	-53%
Corticosteroidi per via sistemica invece di corticosteroidi per via inalatoria per il mantenimento della terapia in bpcO da moderata a severa	35	35	0%
FANS in paziente con ipertensione da moderata a grave	32	4	-88%
Farmaci antimuscarinici in pazienti con stipsi cronica	26	22	-15%
Alfa-bloccanti in maschi con frequente incontinenza urinaria (> 1 episodio giornaliero)	26	19	-27%
Uso a lungo termine (> 1 mese) di benzodiazepine a lunga durata d'azione	24	8	-67%
Altri criteri di STOPP	226	118	-48%
<b>TOTALE Criteri di STOPP</b>			<b>-33%</b>

Tabella XIX. Differenza del rischio associato a DDIs prima e dopo l'intervento

<i>Rischio associato all'interazione</i>	<i>Prima intervento</i>	<i>Dopo intervento</i>	<i>differenza %</i>
Emorragia	441	265	-40%
Intervallo QT dell'elettrocardiogramma, prolungato	179	103	-42%
Farmaco inefficace	131	95	-27%
Iperkaliemia	120	127	+6%
Cardiotossicità	95	79	-17%
Sindrome da serotonina	81	55	-32%
Rabdomiolisi/Miopatia	79	36	-54%
Depressione respiratoria	59	38	-36%
Bradycardia	22	12	-45%
Necrosi tossica epidermica	12	2	-83%
Livello di farmaco aumentato	11	3	-73%
Sindrome da astinenza	10	8	-20%
Sedazione	9	4	-56%
Altre interazioni	81	43	-56%
<b>Totale</b>			<b>-35%</b>

Figura 5. Variazione dell'indice MAI prima vs dopo l'intervento (n=1.186)



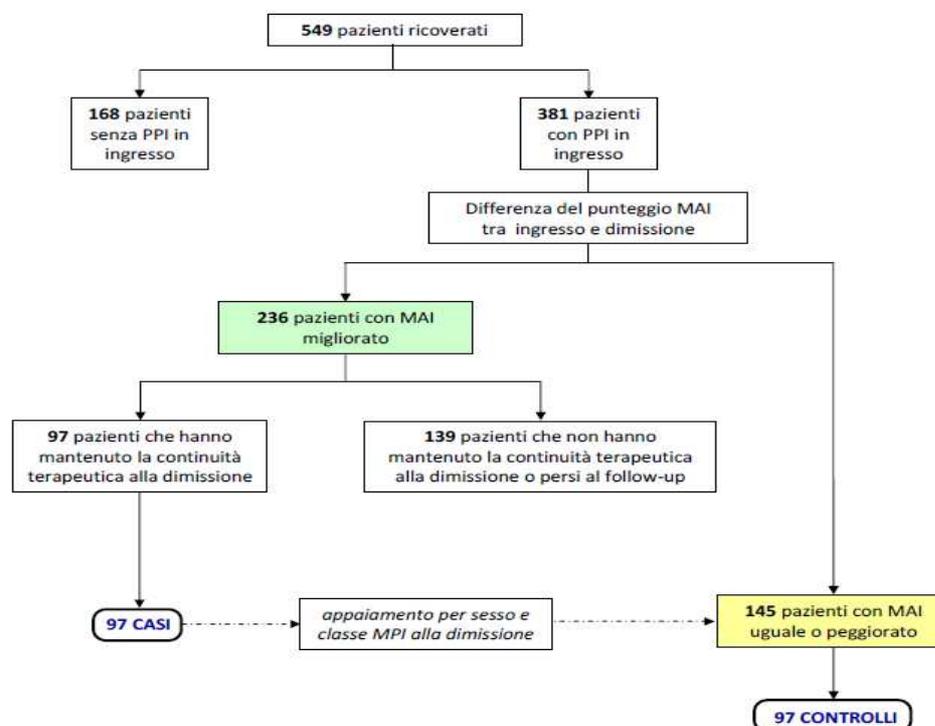
## 4.2 Analisi della sopravvivenza e degli accessi ospedalieri

### 4.2.1 Caratteristiche della coorte analizzata

Come indicato nel paragrafo 3.3 della Sezione “*Materiali e Metodi*”, al fine di rilevare eventuali differenze in termini di esiti clinici rilevanti (mortalità, accessi al Pronto Soccorso, ricoveri ospedalieri) è stato eseguito uno studio osservazionale retrospettivo sulla coorte storica arruolata nel periodo 01.04.2012 - 31.12.2012 che presentava, al momento del ricovero, almeno una PPI (n=381). In particolare, i pazienti con miglioramento dell’indice MAI alla dimissione e mantenimento della continuità terapeutica da parte del MMG nel corso del 2° trimestre dalla dimissione, sono stati confrontati con quei pazienti che, contrariamente, non avevano modificato tale indice.

Come evidenziato dalla Figura 6, poiché per molti pazienti non è stato possibile disporre di un follow-up nel trimestre considerato (es. per istituzionalizzazione in RSA, inserimento in programmi di assistenza domiciliare, ecc.) si è proceduto all’analisi di 97 pazienti (“*pazienti con miglioramento prescrittivo - casi*”) per i quali erano disponibili tutte le informazioni. Questi casi sono stati appaiati a 97 assistiti di pari sesso e classe di fragilità alla dimissione (misurata attraverso l’MPI) estratti in serie tra i 145 pazienti che non avevano ottenuto un miglioramento prescrittivo dopo il ricovero (“*pazienti senza miglioramento prescrittivo - controlli*”).

Figura 6. Selezione della coorte dei pazienti per l’analisi degli esiti clinici



Come si evince dalla Tabella XX, le caratteristiche anagrafiche, cliniche e terapeutiche delle due coorti all'ingresso in ospedale sono risultate sovrapponibili in termini di età, valore di MPI e grado di politerapia. Anche per quanto riguarda i giorni di degenza non si sono rilevate differenze tra i casi e i controlli.

Per quanto riguarda invece le PPI, riscontrate al momento del ricovero, i casi evidenziano un maggior numero di inapproprietezze all'ingresso rispetto ai controlli [2 (IQR, 1-3) vs 1 (IQR, 1-2);  $p < 0,001$ ], tali da influenzare il punteggio MAI [5 (IQR, 3-6) vs 3 (IQR, 2-4);  $p < 0,001$ ]. I dati relativi alle patologie associate all'ingresso ospedaliero nel gruppo dei casi e dei controlli, non evidenziano invece differenze statisticamente significative.

Alla dimissione ospedaliera le due coorti sono risultate sovrapponibili in termini di fragilità (misurata con l'MPI) mentre, come atteso, il punteggio MAI è risultato essere significativamente inferiore nei casi rispetto ai controlli [1 (IQR, 0-2) vs 4 (IQR, 2-5);  $p < 0,001$ ].

Per quanto riguarda il follow-up disponibile in seguito al ricovero ospedaliero, calcolato come indicato nel paragrafo 3.3 del capitolo "Materiali e Metodi", i casi presentano un maggior numero di giorni di osservazione rispetto ai controlli [354 (IQR, 313-362) vs 342 (IQR, 0,36-0,75);  $p = 0,04$ ], probabilmente correlato ad una maggior mortalità osservata in quest'ultima coorte (v. paragrafo 4.2.2).

Tabella XX. Caratteristiche delle due coorti

	<b>Casi (n=97)</b>	<b>Controlli (n=97)</b>	<b>p</b>
Età [anni, mediana (IQR)]	87 (81-90)	86 (81-90)	ns
Degenza [giorni, mediana (IQR)]	8 (0-25)	13 (1-22)	ns
Politerapia all'ingresso [ $\geq 5$ farmaci, (%)]	81,4%	81,4%	ns
PPI all'ingresso [n°, mediana (IQR)]	2 (1-3)	1 (1-2)	<0,001
Criteri di STOPP all'ingresso (%)	78,4%	73,2%	ns
DDIs clinicamente rilevanti all'ingresso (%)	68,0%	45,4%	0,001
Punteggio MAI all'ingresso [score, mediana (IQR)]	5 (3-6)	3 (2-4)	< 0,001
Punteggio MAI alla dimissione [score, mediana (IQR)]	1 (0-2)	4 (2-5)	< 0,001
MPI all'ingresso [score, mediana (IQR)]	0,62 (0,50-0,81)	0,69 (0,56-0,81)	ns
MPI alla dimissione [score, mediana (IQR)]	0,63 (0,36-0,75)	0,56 (0,36-0,75)	ns
Follow-up alla dimissione [giorni, mediana (IQR)]	354 (313-362)	342 (170-359)	0,04

Tabella XX. Caratteristiche delle due coorti

	<b>Casi (n=97)</b>	<b>Controlli (n=97)</b>	<b>p</b>
Patologie all'ingresso (n)			
<i>Ipertensione</i>	75	74	ns
<i>Aritmie</i>	40	39	ns
<i>Cardiopatìa Ischemica</i>	27	33	ns
<i>Stipsi</i>	27	32	ns
<i>Demenza</i>	29	28	ns
<i>Scompenso Cardiaco</i>	32	25	ns
<i>Diabete</i>	20	23	ns
<i>BPCO</i>	17	23	ns
<i>Edema alle Caviglie</i>	18	20	ns
<i>Infarto Miocardico Acuto</i>	15	22	ns
<i>Ictus</i>	20	13	ns
<i>Insufficienza Renale Cronica</i>	15	17	ns

ns = non significativo,  $p > 0,05$

#### 4.2.2 Esiti clinici

La Figura 7 rappresenta la curva di sopravvivenza, calcolata con il metodo Kaplan-Meier, dei casi rispetto ai controlli. Nel corso del primo semestre, la mortalità tra casi e controlli è risultata essere sovrapponibile (12,4% vs 10,3%,  $p=0,65$ ). Dopo sei mesi dalla data di dimissione ospedaliera si è invece osservata una mortalità raddoppiata tra i controlli ( $n=12/88$ , 14%), ossia tra gli assistiti che non avevano migliorato il punteggio MAI alla dimissione, rispetto ai casi ( $n=6/85$ , 7%). L'analisi al log-rank test ha rilevato un maggior trend nella mortalità tra i controlli rispetto ai casi ai limiti della significatività statistica (OR=2,1; IC<sub>95%</sub> 0,8-5,7  $p=0,08$ ).

Per quanto riguarda gli accessi al Pronto Soccorso (Figura 8) l'analisi dei dati non evidenzia alcuna differenza tra il gruppo dei casi e quello dei controlli in termini di numero di accessi/100 giorni di osservazione [0,57 (IQR=0,27-1,12) vs 0,57 (IQR=0,27-1,37),  $p > 0,05$ ].

Al contrario, i ricoveri ospedalieri (Figura 9), sempre espressi come numero di accessi/100 giorni di osservazione, sono risultati significativamente più elevati nei controlli [0,27 (IQR=0,00-0,30)] rispetto ai casi [0,28 (IQR=0,00-0,86)].

Figura 7. Analisi della mortalità (da 7 a 12 mesi dalla dimissione ospedaliera)

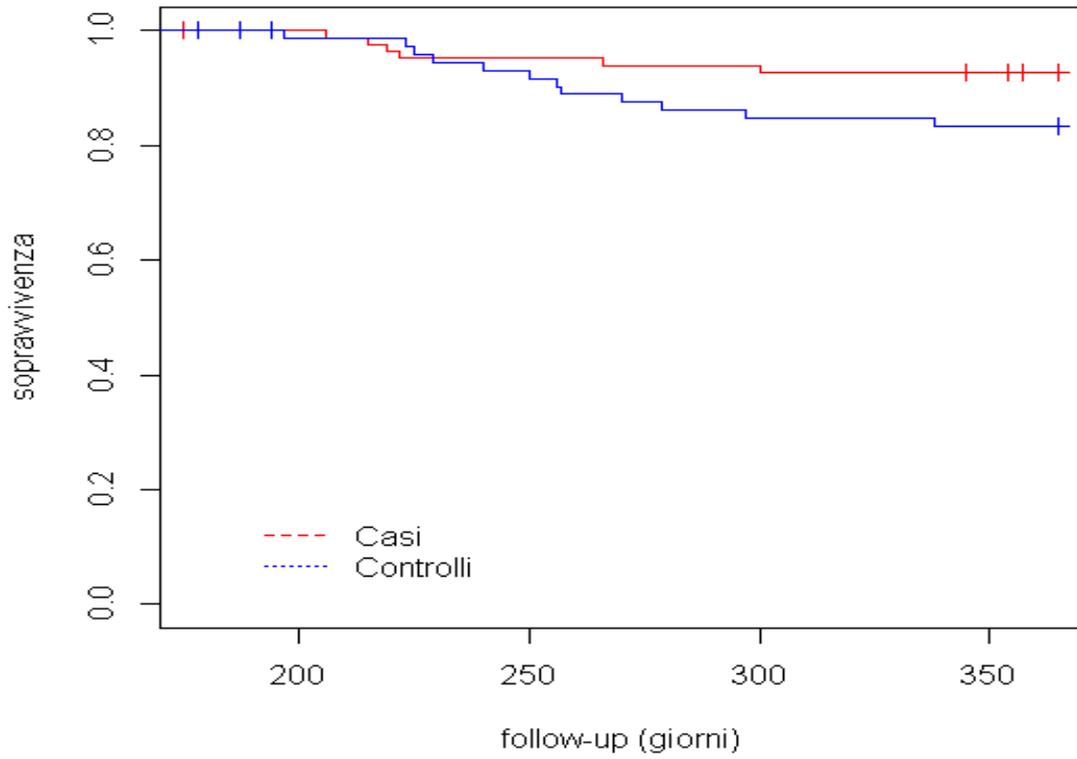


Figura 8. N° di accessi al Pronto Soccorso/100 giorni di osservazione

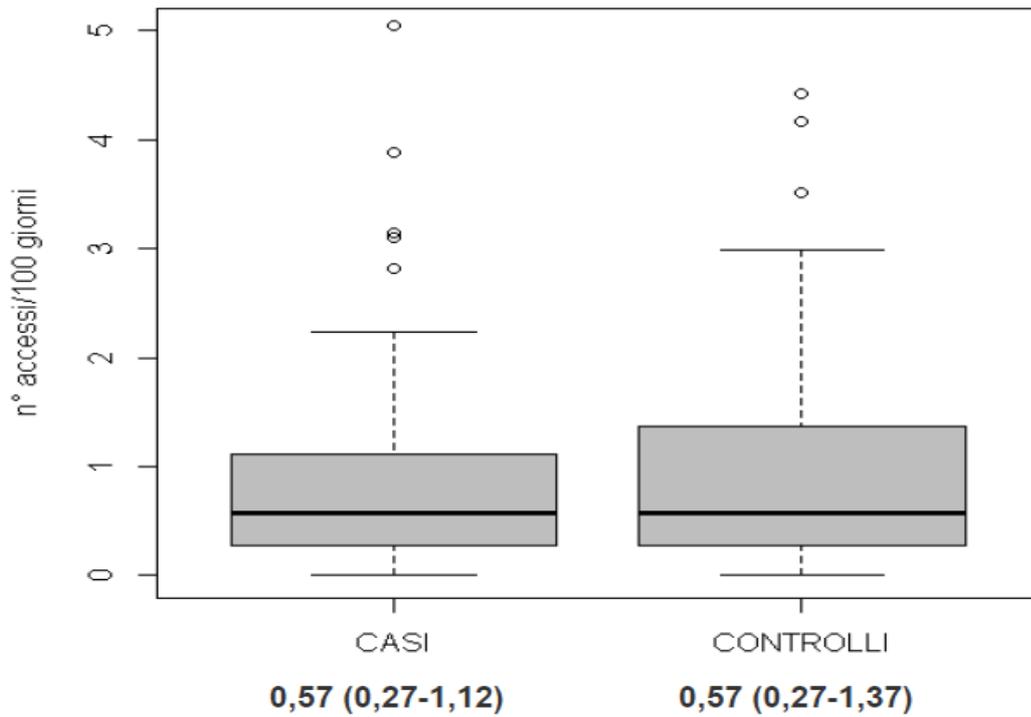
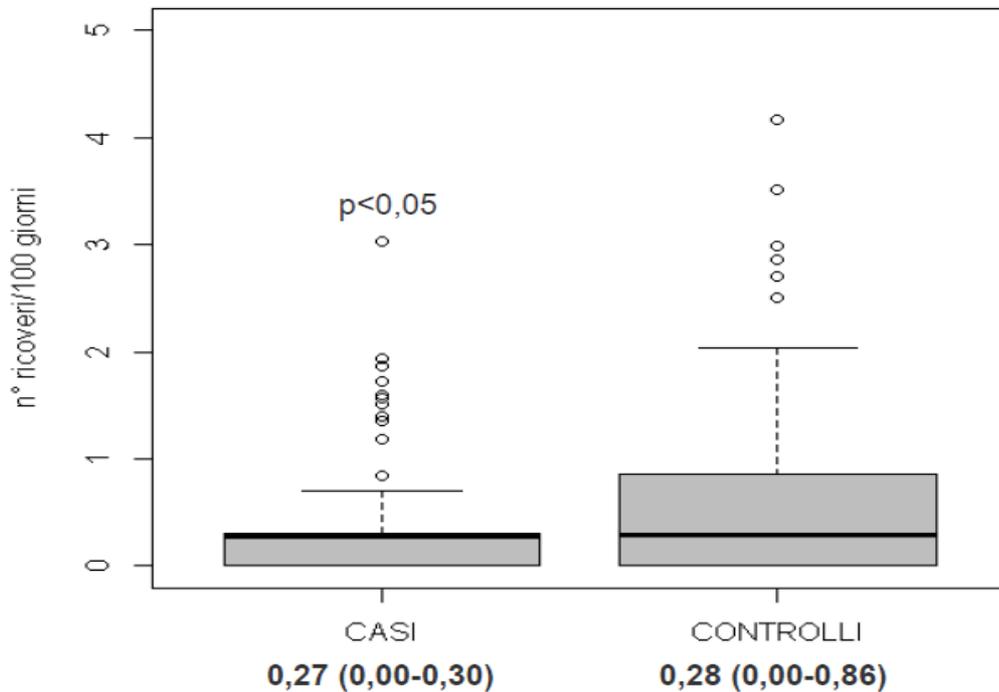


Figura 9. N° di ricoveri ospedalieri/100 giorni di osservazione



### 4.3 Realizzazione di un modello predittivo del rischio di PPI in una terapia

#### 4.3.1 Rilevazione delle variabili associate alla presenza di PPI

Nel periodo 01.04.2012 - 31.12.2015 dei 1.531 pazienti analizzati, il 63% (n=971) sono risultati avere all'ingresso almeno 1 PPI mentre il 37% (n=560) non presentava alcuna prescrizione potenzialmente inappropriata.

Come riportato nella Tabella XXI, l'analisi univariata dei dati non evidenzia nessuna differenza tra i pazienti con o senza PPI in termini di sesso, età e grado di fragilità. Le variabili cliniche correlate alla presenza di PPI all'ingresso sono risultate essere la presenza di una diagnosi di BPCO, di ipertensione e il riscontro di un disturbo del SNC (morbo di Parkinson, demenza o depressione). Le seguenti classi di farmaci nella terapia del paziente sono risultate significativamente associate alla presenza di PPI: antipsicotici, inibitori di pompa protonica, antidepressivi, benzodiazepine, antipertensivi, ipolipemizzanti, farmaci del SNC, antitrombotici, glicosidi digitalici e FANS.

Tutte queste variabili sono state confermate essere associate a inappropriata prescrizione anche in una successiva analisi più conservativa della stima del rischio relativo (RR) calcolata con il metodo di Zhang e Yu (Figura 10) e, pertanto, sono state inserite nel modello finale di regressione logistica i cui risultati sono riportati nella Tabella XXII. In particolare, lo stimatore correlato al n° di farmaci presenti nella terapia di un paziente è risultato essere pari a 0,380 e, pertanto, la probabilità

(p) associata a PPI in funzione del numero di medicinali presenti nella terapia di un paziente è

risultata essere la seguente: 
$$p = \frac{e^{0,380 \cdot n^{\circ} \text{ farmaci}}}{1 + e^{0,380 \cdot n^{\circ} \text{ farmaci}}}$$

Un numero di medicinali cronici  $\geq 8$  al momento del ricovero è stato identificato essere significativamente predittivo della presenza di almeno una PPI. In particolare, il corrispettivo RR, calcolato con il metodo di Zhang e Yu, evidenzia che la presenza di 8 o più farmaci cronici in una terapia si associa ad un rischio 4 volte superiore di riscontrare almeno 1 PPI (RR= 4,06; IC<sub>95%</sub>= 3,11-5,30), indipendentemente da altre variabili.

**Tabella XXI. Variabili analizzate per la valutazione della presenza di PPI nella terapia di un paziente al momento del ricovero [pazienti con PPI (n=971) vs pazienti senza PPI (n=560)]**

	<b>OR (IC<sub>95%</sub>)</b>	<b>p value</b>
<b>Variabili anagrafiche</b>		
Sesso (maschi vs femmine)	0,96 (0,75-1,23)	ns
Età (65-79 vs $\geq 80$ anni)	1,09 (0,81-1,48)	ns
Fragilità (MPI1 vs MPI2-3)	0,77 (0,48-1,26)	ns
<b>Variabili cliniche (presenza vs assenza)</b>		
BPCO	1,42 (1,03-1,97)	<0,05
Depressione	1,93 (1,28-2,95)	<0,001
Ipertensione	1,41 (1,10-1,82)	<0,05
Patologie SNC	1,65 (1,30-2,10)	<0,001
Demenza	1,14 (0,89-1,46)	ns
Aritmia	1,26 (0,98-1,63)	ns
Cardiopatia ischemica-IMA	1,20 (0,92-1,55)	ns
Ictus-TIA	1,03 (0,76-1,40)	ns
Diabete	1,01 (0,76-1,34)	ns
Parkinson	1,20 (0,79-1,86)	ns
IRC	1,27 (0,91-1,80)	ns
Scompenso cardiaco	1,26 (0,95-1,67)	ns
<b>Terapia farmacologica (presenza vs assenza)</b>		
Antipsicotici	2,96 (2,00-4,50)	<0,001
Inibitori di pompa protonica	1,99 (1,56-2,55)	<0,001
Antidepressivi	4,58 (3,19-6,71)	<0,001
Benzodiazepine	2,17 (1,57-3,03)	<0,001
Antiipertensivi	1,89 (1,44-2,48)	<0,001
Ipolipemizzanti	1,85 (1,32-2,61)	<0,001

Tabella XXI. Variabili analizzate per la valutazione della presenza di PPI nella terapia di un paziente al momento del ricovero [pazienti con PPI (n=971) vs pazienti senza PPI (n=560)]

	<b>OR (IC<sub>95%</sub>)</b>	<b>p value</b>
Farmaci del SNC	2,69 (2,11-3,46)	<0,001
Antitrombotici	3,10 (2,38-4,06)	<0,001
Digitalici	1,79 (1,17-2,80)	<0,05
FANS	5,07 (1,79-19,80)	<0,001
Farmaci diabete	1,03 (0,76-1,39)	ns
Oppioidi	1,60 (0,94-2,77)	ns

ns = non significativo, p>0,05

Figura 10. Stima dei RR calcolati con il metodo di Zhang e Yu per le variabili risultate significative all'analisi univariata (n=1.531)

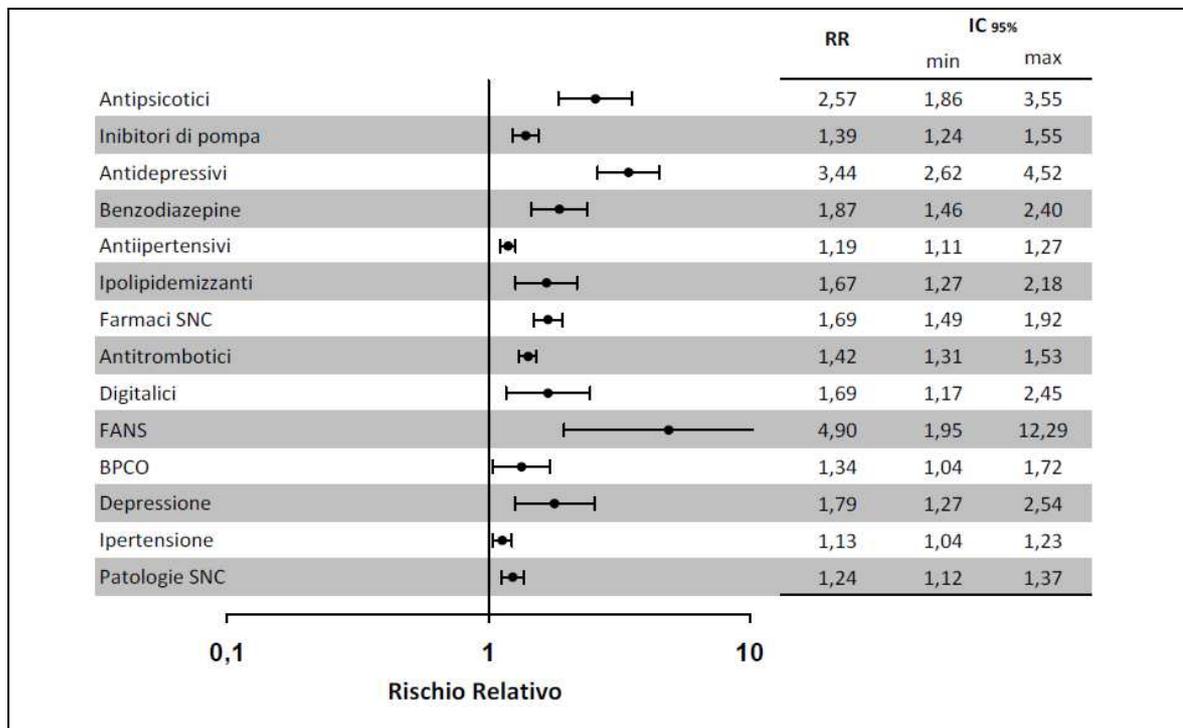


Tabella XXII. Analisi del n° di farmaci per la valutazione della presenza di PPI (n=1.531)

N° farmaci	$p = \frac{e^{\beta \cdot x}}{1 + e^{\beta \cdot x}}$	p value = 1 - p
1	0,59	0,41
2	0,68	0,32
3	0,82	0,18
4	0,83	0,17
5	0,87	0,13
6	0,91	0,09
7	0,93	0,07
8	0,96	0,04

#### 4.3.2 Sviluppo del modello predittivo di PPI

Le variabili risultate significative all'analisi univariata sono state analizzate con un modello di regressione logistica, utilizzando il metodo *stepwise*, per effettuare un'ulteriore selezione di quelle da inserire nel modello finale. Dai risultati, riportati nella Tabella XXIII, si evince che le variabili fortemente significative ( $p < 0,001$ ) per la predizione di PPI in una terapia sono risultate essere, oltre al numero di medicinali assunti, anche la presenza di farmaci antipsicotici, antidepressivi, antitrombotici, FANS e una diagnosi di BPCO.

Tabella XXIII. Risultati del modello logistico per la selezione delle variabili predittive suggestive di presenza di PPI da inserire nel modello finale

glm(formula = Presenza.PPI ~ n.farmaci.in + antipsicotici + inibitori.pompa.protonica + farmaci.antipertensivi + farmaci.ipolipemizzanti + antidepressivi + benzodiazepine + farmaci.SNC + farmaci.antitrombotici + farmaci.digitalici + fans + bpcO + depressione + ipertensione + patologie.SNC, family = binomial(logit), data = mod01)				
<i>Deviance Residuals:</i>				
Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.7157	-0.9104	0.4441	0.8576	1.9558
<i>Coefficients:</i>				
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
<b>(Intercept)</b>	<b>-2.07185</b>	<b>0.22981</b>	<b>-9.016</b>	<b>&lt; 2e-16 ***</b>
<b>n.farmaci.in</b>	<b>0.27632</b>	<b>0.04037</b>	<b>6.844</b>	<b>7.68e-12 ***</b>
<b>antipsicotici[T.SI]</b>	<b>0.95802</b>	<b>0.25802</b>	<b>3.713</b>	<b>0.000205 ***</b>
inibitori.pompa.protonica[T.SI]	0.07236	0.14758	0.490	0.623920
farmaci.antipertensivi[T.SI]	-0.11189	0.18033	-0.620	0.534929
farmaci.ipolipemizzanti[T.SI]	-0.02660	0.20297	-0.131	0.895723
<b>antidepressivi[T.SI]</b>	<b>1.27315</b>	<b>0.24269</b>	<b>5.246</b>	<b>1.55e-07 ***</b>
benzodiazepine[T.SI]	0.29526	0.22828	1.293	0.195868
farmaci.SNC[T.SI]	-0.15979	0.22002	-0.726	0.467666
<b>farmaci.antitrombotici[T.SI]</b>	<b>0.76543</b>	<b>0.16847</b>	<b>4.543</b>	<b>5.54e-06 ***</b>
farmaci.digitalici[T.SI]	0.28830	0.23893	1.207	0.227583
<b>fans[T.SI]</b>	<b>2.14384</b>	<b>0.57628</b>	<b>3.720</b>	<b>0.000199 ***</b>
<b>bpcO[T.SI]</b>	<b>0.40211</b>	<b>0.18197</b>	<b>2.210</b>	<b>0.027127 *</b>
depressione[T.SI]	0.47321	0.25384	1.864	0.062296 .
ipertensione[T.SI]	0.25171	0.15080	1.669	0.095075 .
patologie.SNC[T.SI]	-0.12156	0.16936	-0.718	0.472882

Le variabili contrassegnate con \*\*\* sono quelle con  $p < 0,001$

Sulla base di quanto rilevato dall'analisi regressionale, il miglior modello predittivo per la presenza di PPI è risultato essere il seguente (v anche Tabella XXIV):

$$\text{logit [presenza PPI]} = -2,07 + 0,28 \cdot [\text{n}^\circ \text{ farmaci}] + 0,96 \cdot [\text{antipsicotici}] + 1,27 \cdot [\text{antidepressivi}] + 0,77 \cdot [\text{antitrombotici}] + 2,14 \cdot [\text{FANS}] + 0,40 \cdot [\text{BPCO}]$$

Tabella XXIV. Modello di regressione logistica multipla (variabile dipendente: presenza di PPI)

<b>Variabile indipendente</b>	<b>Unità di aumento</b>	<b>Coefficiente di regressione (<math>\beta_n</math>)</b>	<b>OR (IC<sub>95%</sub>)</b>	<b>p</b>
N° farmaci	1 farmaco	0,286	1,33 (1,25-1,41)	<0,001
Antipsicotici	Presenza nella terapia	0,799	2,22 (1,44-3,49)	<0,001
Antidepressivi	Presenza nella terapia	1,220	3,39 (2,31-5,06)	<0,001
Antitrombotici	Presenza nella terapia	0,730	2,08 (1,50-2,87)	<0,001
FANS	Presenza nella terapia	2,146	8,55 (3,07-30,55)	<0,001
BPCO	Diagnosi positiva	0,391	1,47 (1,04-2,11)	0,029
<i>Intercetta (<math>\beta_0</math>) = -1,962</i>				

#### 4.3.3 Validazione del modello predittivo di PPI

La validazione della performance del modello predittivo è stata effettuata attraverso l'analisi della curva ROC (Figura 11). L'area sottesa alla curva (AUC), che predice il rischio di PPI, è risultata essere pari a 0,789 (IC<sub>95%</sub>=0,763-0,814). In altre parole, il modello è in grado di descrivere nel 78,9% dei casi (IC<sub>95%</sub>= 76,3%-81,4%) l'effettiva presenza di PPI in funzione delle variabili considerate.

Nella Tabella XXV sono riportate nel dettaglio le principali misure di performance del modello. In particolare, l'accuratezza è risultata essere pari al 68,2% mentre la specificità e la sensibilità sono risultate pari rispettivamente all'82,6% e 59,8%.

Figura 11. Curva ROC ottenuta dal modello della Tabella XIX

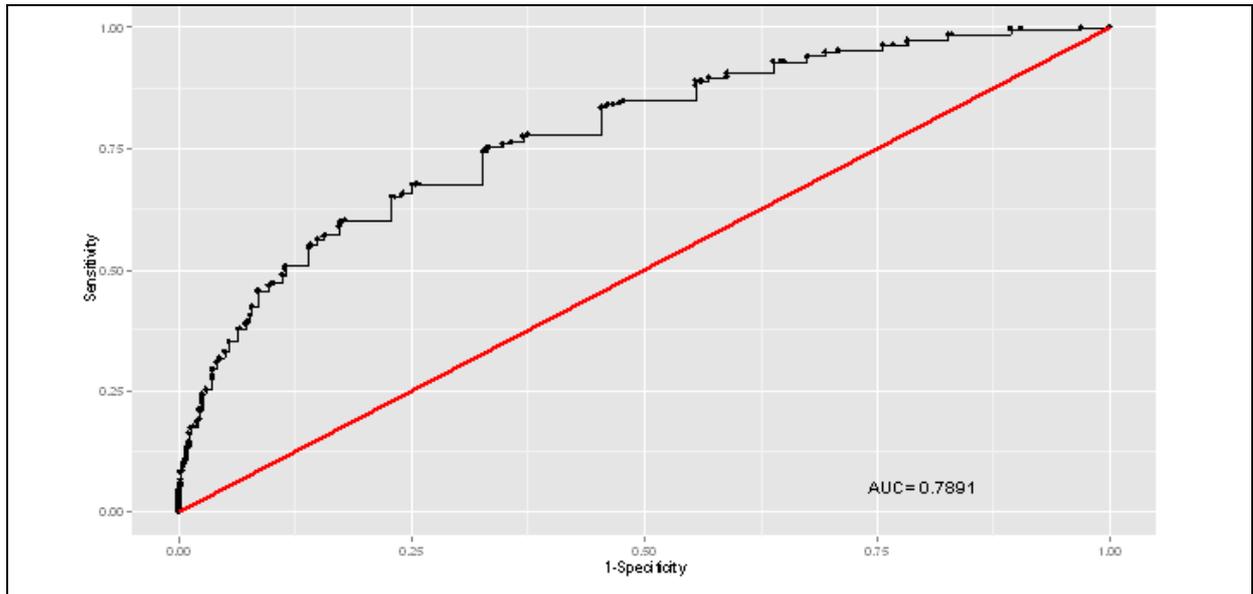


Tabella XXV. Indicatori di performance del modello

Specificità	Sensibilità	Accuratezza	PPV	NPV
0,826	0,598	0,682	0,857	0,542

## Capitolo 5

### DISCUSSIONE

Il presente studio si inserisce nell'ambito dei cosiddetti interventi di "riconciliazione terapeutica" nei quali, partendo dall'analisi delle prescrizioni farmacologiche di ciascun paziente, viene anche effettuata una revisione della terapia farmacologica allo scopo di evidenziare la presenza di eventuali discrepanze terapeutiche che potrebbero determinare la comparsa di reazioni avverse.

Tale revisione ha richiesto la preventiva realizzazione e la successiva validazione di un sistema informatizzato della classe "Computer Prescriber Order Entry Warning Integrated System (CPOE-WIS)" in grado di rilevare le PPI clinicamente significative associate a interazioni clinicamente rilevanti e a inapproprietezze identificate dai criteri di STOPP [Grion AM et al, 2016]. Questo strumento è stato quindi utilizzato nel progetto pilota SAFE ("Safety Alerts for Frail Elderly") dove un farmacista ha discusso con i medici di un reparto di Geriatria le eventuali PPI rilevate dal software nei pazienti ricoverati.

I soggetti analizzati nello studio possono essere considerati rappresentativi della categoria dei cosiddetti "grandi anziani fragili" poiché quasi due assistiti su tre sono ultraottantacinquenni e la maggior parte di essi presenta all'ingresso un elevato indice MPI. Tali pazienti, pertanto, costituiscono proprio quella categoria di soggetti che la letteratura definisce "ad alto rischio" di manifestare ADRs a causa della loro vulnerabilità fisiologica correlata sia alla minor capacità di eliminare adeguatamente i farmaci che a una maggiore sensibilità agli stessi [Budnitz D, 2011; Petrovic M, 2012].

L'analisi delle prescrizioni, al momento del ricovero ospedaliero, ha rilevato un'elevata frequenza di PPI tra i soggetti ricoverati (2 soggetti su 3 con almeno una PPI). I dati noi rilevati non sono tuttavia facilmente confrontabili con quanto descritto in letteratura a causa dell'ampia variabilità di metodologie utilizzate per la loro definizione, come già ricordato nel Capitolo 1. È doveroso comunque sottolineare che, nel presente studio, la prevalenza di inapproprietezza prescrittiva è stata superiore a quanto registrato in un'indagine multicentrica effettuata nel medesimo ambito assistenziale utilizzando gli stessi criteri espliciti. Nell'indagine di Gallagher e coll., infatti, l'applicazione dei soli criteri di STOPP in sei diversi ospedali europei ha permesso di evidenziare la

presenza di almeno una PPI nel 51% dei pazienti ricoverati. Nel presente studio, pertanto, l'integrazione delle DDIs, ritenute clinicamente rilevanti secondo la banca dati Drug-Reax, ha consentito di individuare una prevalenza di PPI più elevata. Infatti, il CPOE-WIS ha identificato una non trascurabile percentuale di pazienti con PPI correlate a DDIs che non possono essere rilevate dall'applicazione dei soli criteri di STOPP e che, comunque, rappresentano un'importante causa di ricovero ospedaliero. Lo studio di Tulner e coll., infatti, ha evidenziato che le DDIs sono responsabili della comparsa di una reazione avversa nel 25% dei soggetti anziani [Tulner LR, 2008] mentre una recente revisione di 17 studi, condotti in età geriatrica, ha rilevato un'associazione significativa tra presenza di DDIs nella terapia e ricoveri ospedalieri [Hines LE, 2011].

Nel merito della tipologia di PPI riscontrate con i criteri di STOPP, la più frequente inappropriatezza osservata è stata quella relativa all'impiego di ASA a "basse dosi" in assistiti senza menzione di eventi occlusivi in anamnesi. Per quanto riguarda l'uso di ASA a dosaggio antiaggregante in prevenzione primaria è necessario precisare che, ad oggi, non sono presenti le stesse evidenze di letteratura esistenti nella prevenzione secondaria di eventi cardio-cerebrovascolari dove, pertanto, la sua prescrizione risulta ampiamente giustificata. L'assenza di specifici studi nella popolazione anziana rende particolarmente difficile stabilire se i possibili benefici dell'impiego di ASA superino i rischi di sanguinamento gastrointestinale, notoriamente più elevato in questa fascia di età. Tra i pazienti ricoverati si rileva, inoltre, un'elevata frequenza nella prescrizione di calcio-antagonisti in presenza di una stipsi cronica e l'impiego di PPI a pieno dosaggio per un periodo superiore a due mesi. In merito ai calcio-antagonisti si precisa che, pur non rappresentando un pericolo per la manifestazione di serie reazioni avverse, questi farmaci possono ridurre la qualità della vita dei pazienti con stipsi a causa del peggioramento di tale situazione determinata da un rallentamento della peristalsi intestinale tipico dell'età senile. Relativamente all'impiego nel lungo termine di PPI a pieno dosaggio è doveroso sottolineare che le principali linee internazionali sul trattamento delle ulcere gastro-duodenali sono in accordo nel consigliare l'assunzione di un inibitore di pompa a tali dosi per non più di 4-6 settimane per proseguire, in presenza di ulteriori fattori di rischio, con il minimo dosaggio efficace. Relativamente diffuse sono anche le duplicazioni di farmaci ad azione ipnotico-sedativa quali benzodiazepine e/o imidazopiridine (zolpidem). Tali duplicazioni sono note in letteratura per essere negli anziani un fattore di rischio per cadute, con conseguenze potenzialmente gravi come la frattura del femore e il traumatismo cranico. In particolare, lo studio di van der Hooft e coll. ha evidenziato, in soggetti anziani, un raddoppio del rischio di andare incontro ad una frattura a seguito di un uso inappropriato di benzodiazepine sia per dosaggio (OR=1,80; IC<sub>95%</sub>= 2,16-2,78) che per durata

temporale, intesa come assunzione continuativa per 15-90 giorni (OR=2,15; IC<sub>95%</sub>= 1,14-4,08). [van der Hoof CS, 2008].

La presenza nella terapia di un antipsicotico, utilizzato dal 18% della popolazione analizzata, per il trattamento dei sintomi neuropsichiatrici associati a demenza, è risultata essere in relazione con la presenza di PPI rilevate dai criteri di STOPP. A questo proposito è necessario sottolineare che, nel corso degli ultimi anni, numerose indagini epidemiologiche hanno cercato di approfondire il profilo di rischio di questi farmaci nella demenza, evidenziando un incremento della mortalità associata soprattutto alla comparsa di eventi cerebrovascolari. In quest'ambito, lo studio del 2008 di Douglas e Smeeth si distingue dagli altri per originalità del disegno sperimentale ("*self controlled case series*") utilizzato per rilevare la frequenza di eventi cerebrovascolari nell'ambito di una popolazione anziana esposta ad antipsicotici, indipendentemente dalla presenza o meno di una diagnosi di demenza [Douglas IJ, 2008]. Tale metodo, basato sul "confronto intrapersona" tra il periodo di esposizione e di non esposizione al farmaco, è stato in grado di eliminare potenziali confondenti legati alle caratteristiche interindividuali quali il grado di fragilità e i fattori di rischio per malattie cardiovascolari. Il rischio è stato determinato calcolando il rate ratio, definito come il rapporto tra la frequenza di ictus durante il periodo di esposizione e quello di non esposizione. I rate ratio, calcolati considerando tutti i pazienti arruolati nello studio (n=6.790), sono stati 1,73 (IC<sub>95%</sub>=1,60-1,87) per tutti i farmaci antipsicotici, 1,69 (IC<sub>95%</sub>=1,55-1,84) per i soli tipici e 2,32 (IC<sub>95%</sub>=1,73-3,10) per i soli atipici. Il rate ratio per i pazienti ai quali sono stati prescritti farmaci antipsicotici che hanno avuto diagnosi di demenza prima dello stroke è stato 3,50 (IC<sub>95%</sub>=2,97-4,12), quello per i pazienti non affetti da demenza 1,41 (IC<sub>95%</sub>=1,29-1,55). Le implicazioni cliniche dei risultati di tale studio sono piuttosto rilevanti in quanto, per la prima volta, è stato accertato che l'uso di antipsicotici comporta un aumento della frequenza di ictus, soprattutto nei pazienti affetti da demenza, indipendentemente dal profilo cardiovascolare basale del paziente. Più recentemente, uno studio retrospettivo condotto su 37.000 pazienti anziani trattati con inibitori dell'acetilcolinesterasi ha evidenziato un rischio, significativamente più elevato di manifestare un infarto del miocardio entro l'anno successivo negli assuntori di antipsicotici [Pariente A, 2012].

In merito alle potenziali reazioni avverse determinate da interazioni farmacologiche il rischio di emorragia è stato quello rilevato con maggior frequenza. Si precisa che proprio tale evento è stato identificato da Budnitz e coll. come la principale causa di ricovero ospedaliero nella popolazione anziana statunitense [Budnitz D, 2011]. In numerosi casi l'interazione coinvolge un inibitore del reuptake della serotonina (SSRI) associato ad un antiaggregante piastrinico o a un anticoagulante. Il

meccanismo sotteso all'interazione interessa per l'appunto l'inibizione della ricaptazione della serotonina, indispensabile per l'attività pro-aggregante piastrinica. A questo proposito, alcuni studi epidemiologici indicano che il rischio addizionale assoluto di un sanguinamento del tratto gastrointestinale che necessiti di ricovero a seguito della somministrazione di un SSRI in monoterapia è di 1 ogni 300 pazienti trattati per un anno. Se l'SSRI viene invece prescritto in associazione con ASA il rischio aumenta a 1 paziente per 200/anno, mentre se si associa a un antiaggregante/anticoagulante il rischio di sviluppare un evento sale a 1 paziente per 80/anno [Patron C, 2005]. È doveroso inoltre precisare che il profilo rischio-beneficio degli antidepressivi negli anziani risulta tutt'oggi poco noto a causa della loro bassa rappresentatività negli studi clinici e al fatto che la maggior parte delle indagini presenta un breve follow-up, con conseguente difficoltà nella corretta stima della tipologia e dell'incidenza di eventi avversi in questo gruppo di pazienti. Lo studio di coorte di Coupland C e coll., condotto su oltre 54.000 pazienti anziani affetti da depressione, ha evidenziato che gli utilizzatori di SSRI presentano inoltre un maggior rischio di incorrere in cadute (HR=1,66; IC<sub>95%</sub>=1,58-1,73) o fenomeni di iponatriemia (HR=1,52; IC<sub>95%</sub>=1,33-1,75). Infine, nel suddetto studio, il rischio assoluto ad un anno di mortalità è stato del 7,0% per i pazienti che non assumevano antidepressivi, dell'8,1% per coloro che assumevano antidepressivi triciclici e del 10,6% per gli assuntori di SSRI [Coupland C, 2011]. Alla luce di tali dati si rileva la necessità di una prescrizione più attenta di questi medicinali in età senile che consideri il grado di fragilità del paziente, il numero di medicinali assunti e la possibilità di intraprendere, dove possibile, un approccio di tipo psicologico-comportamentale in luogo di una terapia farmacologica.

L'impiego di una metodologia integrata ha permesso di rilevare un maggior numero di prescrizioni inappropriate rispetto al solo utilizzo di criteri espliciti o della sola banca dati Drug-Reax e la loro discussione con i medici ha ridotto significativamente il punteggio MAI alla dimissione. A questo proposito è doveroso precisare che, in letteratura, esistono diversi studi che si sono proposti di migliorare l'appropriatezza prescrittiva nel soggetto anziano attraverso i cosiddetti interventi di "revisione terapeutica" con risultati tuttavia discordanti e difficilmente confrontabili. Le motivazioni di tale eterogeneità di esiti è da ascrivere alle diverse metodologie utilizzate per la rilevazione e la comunicazione delle PPI e alla bassa numerosità campionaria degli studi [Patterson SM et al., 2012]. In ogni caso, in ambito ospedaliero, numerosi interventi hanno dimostrato l'utilità della revisione della terapia nel soggetto anziano. Tra i diversi studi disponibili, gli unici che hanno utilizzato i criteri di STOPP nell'ambito di un RCT sono stati quelli di Gallagher, di Gillespie e di O'Connor. Nei primi due RCT, l'impiego di tali criteri ha permesso una significativa riduzione al momento della dimissione delle PPI nel gruppo di intervento rispetto a quello di controllo [Gallagher PF et al., 2011; Gillespie U

[et al., 2013](#)]. Inoltre, nell'indagine di Gillespie, è stata rilevata un'associazione positiva tra il numero di criteri di STOPP presenti alla dimissione e successive riospedalizzazioni dovute a reazioni avverse. Il più recente RCT pubblicato da O'Connor e coll. ha evidenziato invece che l'applicazione dei criteri di STOPP in 372 soggetti ospedalizzati ha consentito una riduzione assoluta del 9,3% di ADRs nel corso del ricovero rispetto ad un pari gruppo di controllo (*Number Needed to Treat*, NNT = 11) [[O'Connor MN et al., 2016](#)]. In altre parole, è sufficiente migliorare l'appropriatezza in 11 pazienti che presentano un criterio di STOPP al momento dell'ammissione per evitare una reazione avversa correlata.

Nel corso degli anni numerosi studi sono stati condotti, in diversi setting, al fine di valutare se specifici interventi basati sulla revisione delle terapie in soggetti anziani potessero determinare una riduzione delle PPI. Tali interventi, caratterizzati da un'ampia eterogeneità nel disegno dello studio e nell'impiego di diversi strumenti atti a rilevare le PPI, hanno evidenziato nel complesso la capacità di determinare una riduzione delle PPI senza tuttavia "esplorare" la loro ricaduta in termini di esiti assistenziali rilevanti quali la riduzione degli accessi in strutture ospedaliere o la mortalità. A questo proposito, una recente revisione del gruppo Cochrane auspica la realizzazione di specifici studi volti ad indagare se il miglioramento prescrittivo nell'anziano sia effettivamente o meno associato anche al miglioramento di esiti clinici.

Alla luce dei risultati ottenuti del progetto SAFE in termini di un miglioramento prescrittivo rilevato alla dimissione ospedaliera (end-point "*surrogato*"), si è resa necessaria una puntuale conferma in merito alla relativa ricaduta in termini di mortalità e/o accessi ospedalieri (end-point "*hard*"). A questo scopo è stato quindi condotto uno specifico studio di coorte retrospettivo sui pazienti ricoverati nel periodo 01.04.2012 - 31.12.2012 al fine di rilevare se la riduzione del punteggio MAI osservato alla dimissione in alcuni pazienti sia associato anche ad una diminuzione di end-point "*hard*" rispetto ai soggetti che, dopo il ricovero ospedaliero, non avevano migliorato tale indice. A questo proposito, come descritto nella sezione "Materiale e Metodi", 97 pazienti con miglioramento dell'indice MAI ("*cas*") sono stati associati con altrettanti assistiti senza miglioramento di tale indice ("*controlli*"), appaiati per classe MPI. L'uso di tale indice ha permesso di ridurre eventuali bias correlati alla diversa fragilità del paziente e, pertanto, al corrispettivo diverso rischio di mortalità nel medio-lungo termine [[Pilotto A, 2008](#)].

L'analisi dei dati ha rilevato una tendenza nella riduzione della mortalità nei casi rispetto ai controlli. Tale riduzione, al limite della significatività statistica ( $p=0,08$ ), è probabilmente imputabile alla bassa numerosità campionaria ma, comunque, riflette sia un trend a favore del miglioramento

dell'appropriatezza prescrittiva sia la necessità di condurre studi a "lungo termine" per poter valutare in modo più appropriato esiti clinici correlati ad ADRs che, per loro natura, si rendono "visibili" in intervalli temporali più prolungati.

Per contro, l'analisi dei ricoveri ospedalieri, aggiustati in termini di eventi/100 giorni di osservazione, ha rilevato una significativa riduzione dell'ospedalizzazione tra i casi rispetto ai controlli. Tale dato si discosta da quanto riportato nella letteratura internazionale ed è ascrivibile al fatto che, nella presente indagine, i ricoveri sono stati associati ad ADRs solo qualora allocati in strutture e/o patologie non suggestive di "eventi acuti". A tal proposito sono state esclusi dall'analisi i ricoveri attribuiti a patologie infettive o ad eventi coronarici oppure ospedalizzazioni effettuate in reparti di chirurgia non correlabili alla manifestazione di reazioni avverse. Utilizzando questi criteri, il numero di ricoveri è risultato significativamente inferiore nei casi rispetto ai controlli. Il numero di accessi al pronto soccorso non è invece risultato diverso nei due gruppi. Tale dato è interpretabile alla luce dell'elevata fragilità dei pazienti selezionati (mediana MPI alla dimissione=0,56) che, probabilmente, rende questo end-point non suggestivo per la valutazione dell'effetto del miglioramento prescrittivo.

Il presente studio, si è proposto infine di identificare le possibili variabili anagrafico-cliniche e farmacologiche associate a PPI, attraverso la costruzione e la validazione di uno specifico modello statistico di regressione logistica. In particolare, tale analisi ha permesso di definire, partendo dai dati di 1.531 pazienti, un'equazione (funzione) nella quale compaiono le variabili significativamente associate al rischio di inappropriatezza prescrittiva in una terapia. I modelli logistici regressionali sono spesso utilizzati nella ricerca bio-medica perché consentono di studiare contemporaneamente la relazione tra più predittori e, pertanto, rappresentano uno strumento utile per la comprensione del confondimento e dell'interazione tra le diverse variabili.

Il modello realizzato identifica le seguenti variabili come predittrici di inappropriatezza prescrittiva: *numero di medicinali*, presenza nella terapia di farmaci *antipsicotici*, *antidepressivi*, *antitrombotici*, *FANS* e, infine, anamnesi clinica di una *diagnosi di BPCO*. Inoltre, la validazione del modello, ottenuta attraverso l'analisi della curva ROC, ha permesso di definire lo stesso come "accurato" poiché è in grado di descrivere, in quasi l'80% dei casi, l'effettiva presenza di una PPI in funzione delle succitate variabili. Ad oggi, a nostra conoscenza, non esiste in letteratura nessun modello in grado di consentire di rilevare, con una accuratezza così elevata, le inappropriatezze prescrittive partendo da dati di tipo anagrafico, clinico e di prescrizione, facilmente reperibili dalle banche dati amministrative già presenti nelle diverse Aziende sanitarie.

Per contro, una recente revisione sistematica ha analizzato i modelli predittivi di ADRs in età geriatrica [Stevenson JM, 2014]. In questa revisione, solo 4 dei 549 studi considerati corrispondeva ai criteri di inclusione definiti dagli Autori e che prevedevano la realizzazione di un modello attraverso un'analisi multivariata e la successiva validazione dello stesso. Negli studi considerati, le variabili predittive di sviluppo di ADRs nell'anziano sono risultate essere la prescrizione di un numero di medicinali  $\geq 8$  e la presenza nella terapia di antidepressivi, antipsicotici o anticoagulanti. Tutti questi fattori sono stati puntualmente identificati anche dal nostro modello matematico che, pertanto, può essere considerato come modello previsionale di inappropriatezza prescrittiva potenzialmente associata alla "reale" manifestazione di ADRs.

Riguardo al *numero di medicinali* da considerare quale "cut-off" di inappropriatezza prescrittiva, dall'analisi dei dati si evince che la sola presenza in una terapia di un numero di farmaci  $\geq 8$  rappresenta, singolarmente, un significativo fattore di rischio. A questo proposito, è ormai risaputo che l'assunzione di più farmaci può aumentare drasticamente il rischio di reazioni avverse. Infatti, è stato stimato che il rischio di comparsa di una ADR è del 13% in presenza di due farmaci mentre aumenta considerevolmente tra gli utilizzatori di cinque e sette o più farmaci nei quali il rischio di incorrere in una reazione avversa si attesta rispettivamente al 58% e all'82% [Patterson SM, 2012].

Nella popolazione analizzata 1 paziente su 4 è in terapia con un antidepressivo, generalmente della classe degli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI). Il nostro modello predittivo associa l'uso di un antidepressivo ad un rischio tre volte superiore di presentare una inappropriatezza nella terapia (OR=3,39; IC<sub>95%</sub>=2,31-5,06). Queste PPI si associano al riscontro di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti a causa dell'elevato grado di politerapia dei soggetti in studio. In particolare, come precedentemente ricordato, gli antidepressivi SSRI risultano essere associati ad un maggior rischio emorragico (qualora utilizzati in associazione a antiaggreganti/FANS) nonché ad un aumentato rischio di cadute e/o di episodi di iponatriemia.

Nei soggetti considerati nella presente tesi, il 18% dei pazienti è esposto ad un uso cronico di un farmaco *antipsicotico*. Il modello rileva che la presenza di un farmaco appartenente a questa categoria terapeutica è associato ad un raddoppio del rischio di PPI (OR=2,22; IC<sub>95%</sub>=1,44-3,49). La tipologia di inappropriatezze sono evidenziate sia dai criteri di STOPP (duplicazioni di antipsicotici) sia dalla banca dati Drug-Reax che identifica, come interazioni più frequenti, il rischio di un prolungamento dell'intervallo QTc dovuto all'associazione tra quetiapina ed altri farmaci (es. trazodone, amiodarone, citalopram). Anche per questa categoria di farmaci, come precedentemente

ricordato, gli attuali dati di letteratura indicano un aumentato rischio in età geriatrica di incorrere in eventi cardio-cerebrovascolari.

L'impiego di almeno un *antitrombotico* è stato riscontrato in quasi 3 pazienti su 4 della popolazione esaminata mentre l'uso cronico di un *farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS)* è stato rilevato nel 3% dei soggetti. Il modello previsionale evidenzia rispettivamente un incremento del rischio di inappropriata prescrizione due volte superiore in caso di presenza di un antitrombotico (OR=2,08; IC<sub>95%</sub>=1,50-2,87) e otto volte superiore in caso di presenza di un FANS (OR=8,55; IC<sub>95%</sub>=3,07-30,55). Queste due categorie farmacologiche sono strettamente correlate in quanto la loro concomitante prescrizione è associata ad un significativo incremento del rischio di sanguinamento gastrointestinale. In particolare, i FANS rappresentano una causa importante di lesioni del tratto gastrointestinale superiore, non solo per la lesività intrinseca delle singole molecole, ma anche per l'elevata diffusione di tali composti (acquistabili anche senza ricetta medica) e per le caratteristiche della popolazione che più frequentemente ne fa uso (anziani in politerapia). In particolare, l'associazione tra FANS e anticoagulanti cumarinici moltiplica per 3 o 4 il rischio emorragico. L'associazione tra aspirina a basse dosi (100 mg/die) con clopidogrel moltiplica invece per 4 il rischio emorragico dell'aspirina [Caputi A, 2009]. Per la valutazione del rischio emorragico determinato dall'associazione tra antiaggreganti e SSRI si rimanda a quanto sopra riportato. Infine, è opportuno ricordare la forte associazione tra assunzione di FANS e danno renale. Infine, si sottolinea che questi farmaci possono ridurre l'efficacia degli antipertensivi e dei diuretici e, in soggetti predisposti e/o in associazione con altri farmaci nefrotossici, possono determinare o aggravare un'insufficienza renale pre-esistente [Loboz KK, 2005].

La presenza di una diagnosi di una broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) si è rilevata essere, sorprendentemente, l'unico fattore clinico di inappropriata prescrizione. L'analisi dei dati rileva che, nella popolazione esaminata, 1 assistito su 5 è portatore di tale patologia e che le PPI registrate sono frequentemente associate all'impiego di corticosteroidi sistemici in luogo delle formulazioni inalatorie. A questo proposito è doveroso sottolineare che la letteratura, ad oggi disponibile, identifica l'elevato grado di politerapia all'un aumento del numero di eventi avversi registrati in soggetti affetti da BPCO [Khan A, 2015].

Lo studio oggetto della presente tesi presenta alcuni limiti. Il primo è da ascrivere alla mancata rilevazione dei farmaci utilizzati per patologie acute, quali l'impiego di antimicrobici o di medicinali da banco (farmaci OTC), che potrebbero essere responsabili di potenziali ADRs. In merito ai primi si deve tuttavia considerare che, generalmente, questi farmaci sono responsabili di reazioni

idiosincrasiche di tipo B (es. allergie) che, per definizione, non sono prevedibili nella pratica clinica. In secondo luogo, potrebbe essere criticabile la decisione di segnalare al medico curante solo le interazioni classificate come “controindicate” o “maggiori” dalla banca dati Drug-Reax. A questo proposito si deve tuttavia considerare che l’attuale assenza di criteri condivisi per considerare “importante” un’interazione farmacologica ha portato allo sviluppo di programmi informatizzati che segnalano al medico tutte le interazioni rilevate in una terapia, indipendentemente dalla loro reale rilevanza clinica. Questo ha comportato, da parte dei medici, un’incapacità di discernere le “*alert*” veramente importanti, con la conseguente sistematica sottovalutazione di tutte le DDIs segnalate. Uno dei criteri attualmente suggeriti in letteratura per lo sviluppo di validi CPOE-WIS, è quello di fornire al medico prescrittore l’indicazione della presenza in una terapia delle sole interazioni severe [Phansalkar S, 2013]. Infine, il modello predittivo è stato sviluppato sulla base delle caratteristiche di una particolare popolazione di pazienti rappresentata da soggetti anziani fragili ricoverati in uno specifico ambito assistenziale (reparto di Geriatria). Tale dato dovrà pertanto essere riconfermato anche in altri ambiti assistenziali (es. case di riposo, pazienti ambulatoriali).

Tre sono invece i punti di forza del presente studio. Per prima cosa il software utilizzato è in grado di integrare diversi aspetti di inappropriata prescrizione nell’anziano. Da quanto è noto in letteratura, al momento, non sono state reperite indagini volte al miglioramento prescrittivo che abbiano utilizzato, contemporaneamente, sia le PPI individuate da criteri espliciti validati sia quelle rilevate da una specifica banca dati per le interazioni farmacologiche. Il secondo punto di forza di questo studio riguarda la riduzione di eventi clinici osservata in termini di end-point “hard” relativamente alla riduzione della mortalità e delle riospedalizzazioni. In terzo luogo, lo studio ha permesso la realizzazione di un modello che identifica i predittori associati all’effettiva comparsa di reazioni avverse in una popolazione anziana particolarmente fragile a manifestare importanti patologie iatrogene.

## Capitolo 6

### CONCLUSIONI

La presenza di PPI rappresenta un problema frequente nell'anziano ospedalizzato ed è associato alla presenza di un importante regime di politerapia. Questa inappropriata prescrizione interessa soprattutto i cosiddetti "anziani fragili", ossia proprio quei pazienti che sono sistematicamente esclusi dai trials clinici e che la letteratura internazionale indica come soggetti ad alto rischio di manifestare ADRs clinicamente importanti. La presente indagine ha permesso di rilevare che è possibile migliorare l'appropriatezza prescrittiva adottando una strategia che preveda una puntuale revisione della terapia farmacologica attraverso un sistema informatizzato "integrato" (CPOE-WIS).

Come richiesto dalla letteratura internazionale, il presente studio ha il pregio di indagare anche le conseguenze del miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva attraverso la conduzione di uno specifico studio di coorte retrospettivo. L'analisi dei risultati ottenuti ha permesso di rilevare la ricaduta della riduzione delle PPI in termini di esiti assistenziali rilevanti quali la mortalità e il successivo accesso alle strutture ospedaliere. In particolare, il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva alla dimissione ospedaliera risulta essere associato, dopo un periodo di osservazione di 12 mesi, ai seguenti outcome:

- tendenza alla riduzione della mortalità per qualsiasi causa;
- riduzione del tasso di ospedalizzazione.

Infine, attraverso una puntuale analisi delle variabili anagrafiche, cliniche e farmacologiche, è stato realizzato un modello predittivo di inappropriata prescrizione. Tale modello permette di identificare come predittori di inappropriata prescrizione il numero di farmaci assunti e la prescrizione di alcune categorie terapeutiche quali antipsicotici, antidepressivi, antitrombotici e FANS. Il modello proposto presenta un'elevata accuratezza predittiva ed è concorde con le variabili associate alla reale comparsa di ADRs nell'anziano, come riportato dalla letteratura internazionale.

Tale modello matematico verrà pertanto utilizzato dall'Azienda Ulss 16 come strumento per l'identificazione dei soggetti anziani a rischio di ADRs per consentire una revisione della terapia dei pazienti ed effettuare, in tal modo, una reale "medicina di iniziativa".

## 7. BIBLIOGRAFIA

- Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV et al. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clinical Interventions in Aging*, 2014; 9: 2079-86.
- American College of Physicians. ACOVE Quality Indicators. *Ann Intern Med* 2001; 135: 653-67.
- American Geriatrics Society. Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(4): 616-31.
- Barrons R. Evaluation of personal digital assistance software for drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 380-5.
- Basger BJ, Chen TF, Moles RJ. Inappropriate medication use and prescribing indicators in elderly Australians: development of a prescribing indicators. *Drugs Aging* 2008; 25(9): 777-93.
- Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW et al. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(6): 641-51.
- Beers MH, Ouslander JG, Rollinger J et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home resident. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825-32.9: 364-77.
- Beijer HJM, Blaey CJ. Hospitalizations caused By adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharmacy World & Science* 2002; 24(2): 46-54.
- Bell JS, Ahonen J, Lavikainen P et al. Potentially inappropriate drug use among older persons in Finland: application of a new national categorization. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013; 69(3):657-64.
- Bjerrum L, Rosholm JU, Hallas J, Kragstrup J. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 7-11.
- Boyd CM, Darer JD, Boult C et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older

patients with multiple comorbid diseases. *JAMA* 2005; 294: 716-24.

- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shebab N et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365: 2002-12.
- Caputi AP, De Ponti F, Pagliaro L. In: Reazioni avverse a farmaci. *Raffaello Cortina Editore*, 2009.
- Chang CB, Lai HY, Yang SY et al. Patient and clinic visit-related factors associated with potentially inappropriate medication use among older home healthcare service recipients. *PLoS ONE*, 2014; 9(4): e94350. doi:10.1371/journal.pone.0094350.
- Cherubini A, Oristrell J, Pla X et al. The persistent exclusion of older people from clinical trials: professional view from ongoing clinical trials in heart failure. *Arch Intern Med* 2011; 171(6): 550-6.
- Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; doi: 0.1002/14651858.CD008986.pub2.
- Coupland C, Dhiman P, Morriss R et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011; 343:d4551. doi: 10.1136/bmj.d4551.
- Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controller case series study. *BMJ*, 2008; 337:a1227.
- Gallagher P, Lang PO, Cherubini A et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(11): 1175-88.
- Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tools of older Persons' Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and Ageing* 2008a; 37: 673-9.
- Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tools of older Persons' Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and Ageing* 2008b; 37: 673-9.

- Gallo U. Patologie iatrogene in anziani fragili in politerapia. Analisi farmacoepidemiologica in diversi servizi assistenziali e sviluppo di un progetto per la prevenzione delle reazioni avverse prevedibili ed evitabili. *Tesi di dottorato*: A.A. 2013-2014. Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università degli Studi di Padova.
- Gallo U, Tinjala DD, Grion AM. Quando la terapia farmacologica "invecchia": modificazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche nell'anziano fragile. *InfoFarma*, 2014; 4: 14-17.
- Gillespie U, Alassaad A, Hammarlund-Udenaes M et al. Effects of pharmacists' intervention on appropriateness of prescribing and evaluation of the instruments' (MAI, STOPP and START's). Ability to predict hospitalization - Analyses from a Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2013; 8(5):e62401. doi:10.1371/journal.pone.0062401.
- Ginsberg G, Hattis D, Russ A et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factor that can affect sensitivity to neurotoxic sequelae in elderly individuals. *Environ Health Perspect*, 2005; 113(9): 1243-49.
- Gnjjidic D, Johnell K. Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013; 40: 320-5.
- Grion AM, Gallo U, Tinjala DD et al. A new computer-based tool to reduce potentially inappropriate prescriptions in hospitalized geriatric patients. *Drugs Aging* 2016; in press.
- Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, et al., Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000 Aug 1; 109(2): 87-94.
- Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003 Mar 5; 289(9): 1107-16.
- Handler SM, Rollin MW, Christine MR et al., Epidemiology of medication-related adverse events in nursing homes, *Am J Geriatr Pharmacother*. (2006) Sep ; 4(3) :264-72.
- Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(10): 1045-51.
- Hartholt KA, Van der Velde N, Looman CWN et al. Adverse drug reactions related hospital admissions in persons aged 60 years and over, the Netherlands, 1981-2007: less rapid increase, different drugs. *PLoS One* 2010; 5(11): 1-6.

- Hilmer SN, Gnjjidic D, Le Courteur D. Thinking through the medication list. Appropriate prescribing and deprescribing in robust and frail older patients. *Aust Fam Physician* 2012; 41: 924-8.
- Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am. J Geriatr Pharmacother* 2011; 9(6): 364-77.
- Istituto Superiore di Sanità. Atlante dell'invecchiamento della popolazione. Disponibile al sito internet: [www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it) (accesso verificato il 26/12/2013).
- Kalisch LM, Caughey GE, Roughead EE et al. The prescribing cascade. *Aust Prescr* 2011; 34: 162-6.
- Khan A, Adil MS, Nematullah K et al. Causality assessment of adverse drug reaction in pulmonology department of a tertiary care hospital. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 2015; 6(3): 84-88.
- Kuperman JG, Bobb A, Payne TH et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc* 2007; 14:29–40.
- Lindblad CI, Hanlon JT et al. Clinically important drug-disease interactions and their prevalence in older adults. *Clint Ther* 2006; 28(8): 1133-43.
- Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function - the "triple whammy." *BJCP*, 2005; 59(2):239-243.
- Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical application. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57(1): 6-14.
- Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA). Disponibile al sito:[www.meddra.org](http://www.meddra.org) (accesso verificato il 09.01.2014)
- Micromedex 2.0, Truven Health Analytics. Disponibile al sito: [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com) (accesso verificato il 23.01.2016).
- Midlöv P, Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *OA Elderly Medicine*, 2013; 1(1): 1-5.

- Ministero della Salute. Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano. *Quaderni del Ministero della Salute* 2010; n. 6, novembre-dicembre 2010. Disponibile al sito internet: [www.quadernidellasalute.it](http://www.quadernidellasalute.it) (accesso verificato il 26/12/2013).
- Morin L, Fastbom J, Laroche ML et al. Potentially inappropriate drug use in older people: a nationwide comparison of different explicit criteria for population-based estimates. *Br J Clin Pharmacol*, 2015; DOI: 10.1111/bcp.12615.
- Nair BR. Evidence based medicine for older people: available, accessible, acceptable, adaptable? *Aust J Ageing* 2002; 21: 58-60.
- Naugler CT, Brymer C, Stolee P et al. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7(2):103-7.
- Nurminen J, Puustinen J, Piirtola M et al. Psychotropic drugs and the risk of fractures in old age: a prospective population-based study. *BMC Public Health* 2010; 10(396): 1-10.
- O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PF et al. Prevention of hospital-acquired adverse drug reactions in older people using screening tool of folder persons' prescriptions and screening tool to alert right treatment criteria: a cluster randomized controlled trial. *JAGS*, 2016; 64:1558-66. DOI: 10.1111/jgs.14312.
- O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age and Ageing* 2008; 37: 138-41.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, Gallagher PF et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing* 2014; 0: 1-6.
- O'Neill PA. Aging homeostasis. *Review Clin Gerontol* 1997; 7: 199-211.
- Palleria C, Antonello DP, Giofrè C et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci* 2013; 18:600-9.
- Pariente A, Fourrier-Réglat A, Ducruet T et al. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Arch Intern med*, 2012; 172: 648-53.
- Patron C, Ferrier IN. SSRIs and gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2005; 334: 529-30.

- Patterson SM, Hughes C, Kerse N et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: 1-22.
- Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; doi 10.1002/14651858.CD008165.pub3.
- Petrovic M, van der Cammen T, Onder G. Adverse drug reaction in older people. Detection and Prevention. *Drugs Aging* 2012; 29(6): 453-62.
- Phansalkar S, Desai A, Chocsi A et al. Criteria for assessing high-priority drug-drug interactions for clinical decision support in electronic health records. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2013, 13:65.
- Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res* 2008; 11(1): 151-61.
- Pilotto A, Ferrucci L. Verso una definizione clinica della fragilità: utilità dell'approccio multidimensionale. *G Gerontol* 2011; 59: 125-129.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-19.
- Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilità' 2013). *Decreto 30 aprile 2015*. GU n. 143 del 23 giugno 2015.
- Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Text-book of adverse drug reactions. *Oxford University Press*, 1977
- Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57(2): 121-6.
- Stevenson JM, Williams JL, Burnham TG et al. Predicting adverse drug reactions in older adults: a systematic review of the risk prediction models. *Clinical Interventions in Aging*, 2014; 14(9): 1581-1593.

- Tulner LR, Frankfort S, Gijsen GJ et al. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs Aging* 2008; 25(4): 345-55.
- van der Hooft CS, Schoofs M, Ziere G et al. Inappropriate benzodiazepine use in older adults and the risk of fracture. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66(2):276–282.
- Weng MC, Tsai CF, Sheu KL et al. The impact of number of drugs prescribed on the risk of potentially inappropriate medication among outpatient older adults with chronic diseases. *Q J Med* 2013; 106: 1009-15.
- Working Group Geriatrico AIFA. Studio nazionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco sulla qualità della prescrizione farmacologica nella popolazione geriatrica. Disponibile al sito internet: [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it) (accesso verificato il 26/12/2013).
- Zhang MD, Holman CA, Sanfilippo SM et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: a2752.

## Appendice 1. Criteri di STOPP

### Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescription

Le seguenti prescrizioni sono inappropriate in anziani con età superiore a 65 anni

<b>A</b>	<b>SISTEMA CARDIO VASCOLARE</b>	
1	Digossina a lungo termine a dosi >125 µg/di in insufficienza renale	Aumentato rischio di tossicità
2	Diuretici dell'ansa in edema localizzato solo alle caviglie senza segni clinici di scompenso cardiaco	Nessuna evidenza di efficacia, la terapia compressiva è più appropriata
3	Diuretici dell'ansa come prima monoterapia per l'ipertensione	Sono disponibili alternative più sicure e più efficaci
4	Diuretici tiazidici in pazienti con storia clinica di gotta	Possono peggiorare la gotta
5	Beta-bloccanti non cardioselettivi con COPD	Rischio di aumentato broncospasmo
6	Beta-bloccanti in associazione con verapamil	Rischio di aritmia cardiaca sintomatica
7	Uso di diltiazem o verapamil in scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV	Possono aggravare lo scompenso cardiaco
8	Bloccanti dei canali del calcio in stipsi cronica	Possono peggiorare la stipsi
9	Uso di aspirina e warfarin in associazione senza antagonisti recettoriali anti-H <sub>2</sub> (eccetto cimetidina a causa della sua interazione con warfarin) o inibitori di pompa protonica	Alto rischio di ulcere gastro-intestinali
10	Diripidamolo come monoterapia per la prevenzione cardiovascolare secondaria	Nessuna evidenza di efficacia
11	Aspirina con storia clinica passata di ulcera peptica senza antagonisti recettoriali anti-H <sub>2</sub> o inibitori di pompa protonica	Rischio di emorragie
12	Aspirina a dosi >150mg/di	Aumentato rischio di emorragie; nessuna evidenza di aumentata efficacia
13	Aspirina senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi	Non indicata
14	Aspirina per il trattamento di vertigini non attribuite a disturbi cerebrovascolari	Non indicata
15	Warfarin come primo trattamento in trombosi venose profonde non complicate per una durata maggiore di sei mesi	Benefici non dimostrati
17	Aspirina, clopidogrel, dipiridamolo e warfarin con malattie emorragiche	Alto rischio di emorragie

## Appendice 1. Criteri di STOPP

*Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescription*

Le seguenti prescrizioni sono inappropriate in anziani con età superiore a 65 anni

concomitanti		
<b>B</b>		
<b>SISTEMA NERVOSO E FARMACI PSICOTROPI</b>		
1	Antidepressivi triciclici in demenza	Rischio di peggioramento dei disordini cognitivi
2	Antidepressivi triciclici in glaucoma	Probabile peggioramento del glaucoma
3	Antidepressivi triciclici in difetti di conduzione cardiaca	Effetti pro-aritmici
4	Antidepressivi triciclici in stipsi	Probabile peggioramento della stipsi
5	Antidepressivi triciclici con oppiacei e bloccanti di canali del calcio	Rischio di stipsi grave
6	Antidepressivi triciclici in patologie prostatiche o storia clinica di ritenzione urinaria	Rischio di ritenzione urinaria
7	Uso a lungo termine (> un mese) di benzodiazepine a lunga durata d'azione (clordiazepossido, lurazepam, nitrazepam, clorazepato) e di benzodiazepine con metaboliti a lunga durata d'azione (diazepam)	Rischio di prolungata sedazione, confusione, disturbi dell'equilibrio e cadute
8	Uso a lungo termine (> un mese) di neurolettici come ipnotici a lunga durata d'azione	Rischio di confusione, ipotensione, effetti extrapiramidali, cadute
9	Uso a lungo termine (> un mese) di neurolettici in Parkinsonismo	Probabile peggioramento dei sintomi extrapiramidali
10	Fenotiazine in pazienti con epilessia	Possono abbassare la soglia delle crisi epilettiche
11	Anticolinergici per trattare gli effetti collaterali extrapiramidali dei neurolettici	Rischio di tossicità anticolinergica
12	Inibitori selettivi della serotonina (SSRI) con una storia di iponatremia clinicamente significativa	Non iatrogenica se iponatremia nei due mesi precedenti è <130 mmol/l
13	Uso prolungato (> una settimana) di antistaminici di prima generazione (difenidramina, clorfeniramina, ciclizina, prometazina)	Rischio di sedazione e di effetti collaterali anticolinergici
<b>C</b>		
<b>SISTEMA GASTRO-INTESTINALE</b>		
1	Difenossilato, loperamide o codeina fosfato per il trattamento di diarrea di causa sconosciuta	Rischio di diagnosi ritardata; possono peggiorare la stipsi; possono causare la sindrome del colon irritabile; possono ritardare il ricovero in gastroenteriti non riconosciute

## Appendice 1. Criteri di STOPP

### Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescription

Le seguenti prescrizioni sono inappropriate in anziani con età superiore a 65 anni

2	Difenossilato, loperamide o codeina fosfato per il trattamento di gravi gastroenteriti infettive quali diarrea con sangue, febbre alta o grave tossicità sistemica	Rischio di peggioramento o del protrarsi dell'infezione
3	Proclorperazina o metoclopramide nel Parkinson	Rischio di peggioramento del Parkinson
<b>C</b> <b>SISTEMA GASTRO-INTESTINALE <i>continua</i></b>		
4	Inibitori di pompa protonica per ulcera peptica a pieno dosaggio terapeutico per un tempo > otto settimane	Indicata una riduzione di dose o una minor durata della terapia
5	Farmaci antispastici anticolinergici in stipsi cronica	Rischio di peggioramento della stipsi
<b>D</b> <b>SISTEMA RESPIRATORIO</b>		
1	Teofillina come monoterapia per la COPD	Esistono alternative più sicure e più efficaci; rischio di effetti collaterali dovuti al ristretto indice terapeutico
2	Corticosteroidi per via sistemica invece di corticosteroidi per via inalatoria per il mantenimento della terapia in COPD da moderata a severa	Esposizione non necessaria agli effetti collaterali dovuto all'uso a lungo termine di corticosteroidi per via sistemica
3	Ipratropio in soluzione da nebulizzare con glaucoma	Può peggiorare il glaucoma
<b>E</b> <b>SISTEMA MUSCOLO-SCHELETRICO</b>		
1	Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) con storia clinica di ulcera peptica o emorragie gastrointestinali, senza l'uso concomitante di antagonisti anti H2, inibitori di pompa protonica o misoprostolo	Rischio di ricaduta dell'ulcera peptica
2	FANS in ipertensione da moderata a grave	Rischio di peggioramento dell'ipertensione
3	FANS in scompenso cardiaco	Rischio di peggioramento dello scompenso cardiaco
4	Uso a lungo termine di FANS (> tre mesi) per sollievo dai sintomi in osteoartriti moderate	Preferibile l'uso di analgesici semplici di solito ugualmente efficaci nel sollievo dal dolore
5	Warfarin e FANS assieme	Rischio di emorragie gastrointestinali
6	FANS con insufficienza renale cronica	Rischio di deterioramento della funzione renale
7	Corticosteroidi a lungo-termine (> 3 mesi) in monoterapia in artriti reumatoidi e osteoartriti	Rischio di maggiori effetti avversi dovuti all'uso di corticosteroidi per via sistemica

## Appendice 1. Criteri di STOPP

### Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescription

Le seguenti prescrizioni sono inappropriate in anziani con età superiore a 65 anni

8	Uso a lungo termine di FANS o colchicina per il trattamento cronico della gotta dove non c'è controindicazione all'uso di allopurinolo	L'allopurinolo è la prima scelta nel trattamento della gotta
<b>F SISTEMA URO-GENITALE</b>		
1	Farmaci antimuscarinici per la vescica con demenza	Rischio di aumento di confusione, agitazione
2	Farmaci antimuscarinici in glaucoma cronico	Rischio di peggioramento acuto del glaucoma
3	Farmaci antimuscarinici in stipsi cronica	Rischio di peggioramento della stipsi
4	Farmaci antimuscarinici in patologie prostatiche	Rischio di ritenzione urinaria
5	Alfa-bloccanti in maschi con frequente incontinenza urinaria (uno o più episodi di incontinenza giornalieri)	Rischio di aumento della frequenza urinaria e peggioramento dell'incontinenza
6	Alfa-bloccanti con catetere urinario in situ a lungo termine (> due mesi)	Farmaci non indicati
<b>G SISTEMA ENDOCRINO</b>		
1	Glibenclamide o clorpropamide con diabete mellito di tipo II	Rischio di prolungata ipoglicemia
2	Beta-bloccanti in diabete mellito con frequenti episodi di ipoglicemia (più di un episodio al mese)	Rischio di mascherare sintomi di ipoglicemia
3	Estrogeni con storia clinica di cancro al seno o di tromboembolismo venoso	Aumentato rischio di ricorrenza
4	Estrogeni senza progestinici in pazienti con utero intatto	Rischio di cancro all'endometrio
<b>H FARMACI CHE POSSONO CAUSARE CADUTE</b>		
1	Benzodiazepine	Sedative, possono causare riduzione della vigilanza e disturbi nell'equilibrio
2	Farmaci neurolettici	Possono causare disprassia nei movimenti e Parkinson
3	Antistaminici di prima generazione	Sedativi, possono causare disturbi nella vigilanza
4	Farmaci vasodilatatori con persistente ipotensione posturale (ricorrente caduta >20mmHg della pressione sistolica)	Rischio di sincope, cadute
5	Uso di oppiacei a lungo termine in chi ha ricorrenti cadute	Rischio di sonnolenza, ipotensione posturale e vertigini
<b>I FARMACI ANALGESICI</b>		

## Appendice 1. Criteri di STOPP

### *Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescription*

Le seguenti prescrizioni sono inappropriate in anziani con età superiore a 65 anni

1	Uso a lungo termine di potenti oppiacei (morfina o fentanile) come prima terapia in dolore da lieve a moderato	Non indicato dalla scala analgesica della WHO
2	Uso regolare di oppiacei per più di due settimane in stipsi cronica senza concomitante uso di lassativi	Rischio di stipsi grave
3	Uso a lungo termine di oppiacei in demenze se non indicati per cure palliative o controllo di dolore da moderato a grave	Rischio di peggioramento dei disordini cognitivi
<b>J ASSOCIAZIONE DI FARMACI DELLA STESSA CLASSE</b>		
1	Ogni associazione di farmaci della stessa classe come due oppiacei, FANS, SSRI, diuretici dell'ansa, ACE inibitori	Prima di considerare una nuova classe di farmaci, ottimizzare la monoterapia con un singolo farmaco

## Appendice 2. Scheda rilevazione dati

Letto n.	.....	Medico referente	.....	
Paziente:	.....	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Data nascita: .....	
Codice Fiscale: .....				
Paziente con patologia neoplastica in fase attiva:	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		
Patologie cerebro-cardiovascolari:				
<input type="checkbox"/> edema caviglie	<input type="checkbox"/> embolia polmonare	<input type="checkbox"/> IMA (pregresso)	<input type="checkbox"/> ictus/TIA (pregresso)	
<input type="checkbox"/> cardiopatia ischemica	<input type="checkbox"/> stenosi carotidea	<input type="checkbox"/> TVP (attuale)	<input type="checkbox"/> ipertensione	
<input type="checkbox"/> aritmie (specificare tipo .....	<input type="checkbox"/> scompenso cardiaco (classe NYHA .....			
Patologie gastro-intestinali:				
<input type="checkbox"/> stipsi cronica	<input type="checkbox"/> ulcera/emorragie	<input type="checkbox"/> diarrea (attuale)		
Patologie SNC:				
<input type="checkbox"/> depressione	<input type="checkbox"/> parkinson	<input type="checkbox"/> epilessia	<input type="checkbox"/> vertigini	<input type="checkbox"/> demenza
Patologie genito-urinarie/renali				
<input type="checkbox"/> incontinenza	<input type="checkbox"/> catetere	<input type="checkbox"/> ritenzione urinar.	<input type="checkbox"/> patol. prostatica	<input type="checkbox"/> IRC
Patologie varie:				
<input type="checkbox"/> diabete	<input type="checkbox"/> ipoglicemia (> 1 mese)	<input type="checkbox"/> cadute ( $\geq$ 1/3 mesi)	<input type="checkbox"/> glaucoma	
<input type="checkbox"/> iponatriemia (pregresso)	<input type="checkbox"/> K seno (pregresso)	<input type="checkbox"/> epatopatia (importante)	<input type="checkbox"/> gotta (pregresso)	
<input type="checkbox"/> BPCO	<input type="checkbox"/> neurolettici usati come ipnotici (> 1 mese)		<input type="checkbox"/> oppiacei senza lassativi	
<input type="checkbox"/> osteoartrite/artrite reumatoide		<input type="checkbox"/> steroidi in monoterapia per osteoartrite/art. reum.		
<input type="checkbox"/> warfarin per embolia polmonare (uso > 12 mesi)		<input type="checkbox"/> warfarin per TVP non complicata (uso > 6 mesi)		

Farmaci utilizzati (Nome commerciale - Principio attivo – Posologia mg/die)

Nome commerciale	Principio attivo	Posol.	Nome commerciale	Principio attivo	Posol.
1.			9.		
2.			10.		
3.			11.		
4.			12.		
5.			13.		
6.			14.		

Valutazione MPI (Multidimensional Prognostic Index):

ADL (Activites of Dailing Living)	
IADL (Instrumental Activities of Daily Living)	
SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire)	
MNA (Mini Nutritional Assessment)	
ESS (Exton-Smith Scale)	
CIRS (Cumulative Illness Rating Scale)	
Numero farmaci <u>cronici</u> assunti:	
Con chi vive ? (Famiglia=0; Istituto=0,5; Solo=1)	
MPI: Score:	<input type="checkbox"/> Lieve <input type="checkbox"/> Moderato <input type="checkbox"/> Severo

Codici criteri STOPP rilevati:

Codice STOPP	Nome commerciale farmaco	Annotazioni

Codici interazioni maggiori Micromedex™ rilevate:

Codice interazione	Principio attivo 1	Principio attivo 2	Annotazioni

### Appendice 3. Esempi di reportistica consegnate ai medici

**Progetto SAFE**  
**Report - Farmaci controindicati secondo i criteri STOPP**  
*Gallegher P, Ryan C, Byrne S et al. STOPP (Screening Tools of older Persons' Prescriptions)  
 Int J Clin Pharm Ther (2008)*

<b>Medico:</b>	BIANCO*ANTONIO	<b>N° Lett</b>	3
<b>Assistito:</b>	ROSSI*MARIO		
<b>Cod. Fiscale:</b>	RSSMR033A41G279P		
<b>Data Nascita:</b>	15/07/1933		

Specialità	Principio Attivo	Criterio STOPP	Commento
CARDIOASPIRIN*30CPR GAST 100	ACIDO ACETILSALICILICO	ASA senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi	Non indicata
LANOXIN*30CPR 0,250MG	DIGOSSINA	Digossina a lungo termine a dosi > 125 µg/die in insufficienza renale	Aumentato rischio di tossicità'
BRUFEN*30CPR RIV. 400MG PVC/A	IBUPROFENE	FANS in paziente con insufficienza renale cronica	Peggioramento della funzionalità renale

**Progetto SAFE**  
**Report - Interazioni maggiori tra farmaci**  
*Fonte: Micromedex*

<b>Medico:</b>	BIANCO*ANTONIO	<b>N° Lett</b>	3
<b>Assistito:</b>	ROSSI*MARIO		
<b>Cod. Fiscale:</b>	RSSMR033A41G279P		

Farmaco 1	Farmaco 2	Descrizione Interazione	Gravità	Docum.	Esordio IF	Clinical_Management
ACIDO ACETILSALICILICO	PAROXETINA	L'uso concomitante di paroxetina e antiaggreganti piastinici può determinare un aumento del rischio di sanguinamento.	Maggiore	Buona	Non specificato	Quando i due farmaci sono co-somministrati, monitorare il paziente per segni di aumentato sanguinamento.
ALPRAZOLAM	DIGOSSINA	L'uso concomitante di Alprazolam e Digossina può aumentare la tossicità della digossina (nausea, vomito, aritmia).	Maggiore	Buona	Ritardato	Monitorare attentamente i segni di intossicazione da digossina (quali ad esempio nausea, vomito, diarrea, mal di testa persistenti, confusione, svenimento, disturbi visivi). Se i sintomi si manifestano, misurare i livelli di digossina e conseguentemente ridurre la dose.
ACIDO ACETILSALICILICO	WARFARIN	L'uso concomitante di ASA e warfarin può determinare un aumentato rischio di sanguinamento.	Maggiore	Eccellente	Ritardato	L'impiego contemporaneo di salicilati e warfarin non rappresenta una controindicazione assoluta, ma dovrebbe essere evitato se possibile. Se l'associazione si rende necessaria si deve monitorare attentamente il tempo di protrombina (PT) o l'INR e osservare il paziente per verificare la comparsa di eventuali segni di sanguinamento.