



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Scuola di Dottorato di Ricerca in Scienze Farmacologiche
Indirizzo in Farmacologia, Tossicologia e Terapia
Ciclo XXVI

**PATOLOGIE IATROGENE IN ANZIANI FRAGILI IN POLITERAPIA.
ANALISI FARMACOEPIDEMIOLOGICA IN DIVERSI SERVIZI ASSISTENZIALI
E SVILUPPO DI UN PROGETTO PER LA PREVENZIONE DELLE
REAZIONI AVVERSE PREDEDIBILI ED EVITABILI**

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. Pietro Giusti
Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Pietro Palatini
Supervisore: Ch.ma Prof.ssa Rosa Maria Gaion
Tutor esterno: Dr.ssa Anna Maria Grion

Dottorando: Umberto Gallo

INDICE

Abstract/Riassunto	pag. 5
Abbreviazioni	pag. 7
Introduzione	pag. 9
1. Revisione della letteratura	
1.1. <i>La popolazione anziana</i>	
1.1.1. Aspetti demografici	pag. 11
1.1.2. Aspetti clinici	pag. 12
1.2. <i>La terapia farmacologica nell'anziano</i>	
1.2.1. Epidemiologia dell'uso dei farmaci in età geriatrica in Italia	pag. 14
1.2.2. Il paziente anziano e gli studi clinici	pag. 15
1.2.3. Effetti dell'età correlati al trattamento farmacologico	pag. 17
1.3. <i>Le reazioni avverse (ADRs) nel soggetto anziano</i>	
1.3.1. Definizione e classificazione delle ADRs	pag. 21
1.3.2. Epidemiologia delle ADRs in età geriatrica	pag. 22
1.3.3. Ospedalizzazioni correlate a ADRs	pag. 19
1.3.4. Fattori di rischio associati allo sviluppo di ADRs	pag. 20
1.4. <i>Le prescrizioni potenzialmente inappropriate nell'anziano</i>	
1.4.1. Classificazione delle PPI	pag. 22
1.4.2. DDI: definizione, prevalenza e rilevanza clinica	pag. 27
1.4.3. DDSI: definizione, prevalenza e rilevanza clinica	pag. 31
1.4.4. Duplicazioni terapeutiche: definizione, prevalenza e rilevanza clinica	pag. 32
1.4.5. La "cascata prescrittiva"	pag. 33

1.5.	<i>Metodi per la rilevazione delle PPI</i>	
1.5.1.	Classificazione dei criteri di in appropriatezza	pag. 34
1.5.2.	Criteri espliciti	pag. 34
1.5.3.	Criteri impliciti	pag. 36
1.5.4.	Criteri misti	pag. 36
1.5.5.	Sistemi informatizzati	pag. 38
1.6.	<i>Efficacia degli interventi per la riduzione delle PPI</i>	pag. 40
2.	Obiettivi dello studio	pag. 42
3.	Materiali e Metodi	
3.1.	<i>Criteri di inclusione dei pazienti</i>	pag. 43
3.2.	<i>Raccolta dei dati e intervento</i>	pag. 43
3.3.	<i>Il software CPOE-WIS</i>	
3.3.1.	Realizzazione del software	pag. 45
3.3.2.	Sviluppo e validazione del software	pag. 47
3.4.	<i>Analisi statistica</i>	pag. 47
4.	Risultati	
4.1.	<i>Sviluppo e validazione del CPOE-WIS</i>	
4.1.1.	Caratteristiche della coorte di sviluppo	pag. 49
4.1.2.	Caratteristiche della coorte di validazione	pag. 50
4.1.3.	Analisi di confronto tra coorte di sviluppo e coorte di validazione	pag. 52
4.2.	<i>Risultati del progetto SAFE in ambito ospedaliero</i>	
4.2.1.	Caratteristiche della popolazione	pag. 56
4.2.2.	Frequenza e tipologia di PPI rilevate prima dell'intervento	pag. 58
4.2.3.	Modificazioni delle PPI in seguito all'intervento	pag. 61
4.3.	<i>Risultati del progetto SAFE in ambito residenziale</i>	

4.3.1.	Caratteristiche della popolazione	pag. 64
4.3.2.	Frequenza e tipologia di PPI rilevate prima dell'intervento	pag. 67
4.3.3.	Modificazioni delle PPI in seguito all'intervento	pag. 69
4.4.	<i>Risultati del progetto SAFE in ambito di assistenza domiciliare</i>	
4.4.1.	Caratteristiche della popolazione	pag. 73
4.4.2.	Frequenza e tipologia di PPI rilevate prima dell'intervento	pag. 75
4.4.3.	Modificazioni delle PPI in seguito all'intervento	pag. 77
5.	Discussione	pag. 81
6.	Conclusioni	pag. 90
7.	Bibliografia	pag. 91
Appendici		
–	Appendice 1.1: criteri di STOPP	pag. 97
–	Appendice 3.1: scheda rilevazione dati	pag. 102
–	Appendice 3.2: esempi di reportistica consegnata ai medici	pag. 104

ABSTRACT

Background. Potentially inappropriate prescriptions (PIPs) are highly prevalent among older people and they are associated with adverse drug reactions (ADRs), hospitalization and wasteful utilization of resources. Interventions to optimize prescribing appropriateness in older patients have shown mixed results. The choice of the best intervention for an optimization of drug prescribing in this group of patients has become an important public-health issue worldwide.

Aim. The aim of this study was to develop and validate a new Computerized Provider Order Entry Warning Integrated System (CPOE-WIS) in terms to reduce clinical relevant PIPs in three different care settings: hospital, nursing home and domiciliary integrated assistance.

Methods. CPOE-WIS was developed from a first cohort of elderly patients, then it was tested and validated in a different cohort of consecutively hospitalized patients. For each patient, demographic detail, diagnosis and chronic drug therapy were processed by CPOE-WIS. The output was a report of all PIPs identified by STOPP criteria and/or all clinically relevant drug-drug interactions (DDIs) identified by Micomedex (Drug-Reax). The report was discussed with the physician in charge by a pharmacist and the improvement of the prescription appropriateness was measured by the MAI (Medication Appropriateness Index) prior and after intervention.

Results. At admission, the development and validation cohorts were well balanced regarding age, gender, MPI (frailty score), number of drugs and PIPs. In both cohorts PIPs use was associated with high degree of polytherapy (≥ 5 drugs). After intervention, the number of PIPs, in terms of summated MAI per patient, was reduced in all care settings: hospitalized patients [3 (IQR=3-5) vs 2 (IQR=0-4); $p<0.001$], nursing home patients [4 (IQR=2-2.75) vs 2 (IQR=1-4); $p<0.001$], domiciliary integrated assistance patients [4 (IQR=2-6) vs 3 (IQR=0-5); $p<0.05$]. The number of patients with improvement of appropriateness was respectively 62.0% in hospital, 51.7% in nursing home and 49.1% in domiciliary integrated assistance.

Conclusion. This study showed that the pharmacist intervention and use of a new CPOE-WIS to screen the clinical and prescription data resulted in a significant improvement in prescribing appropriateness in terms of reducing MAI score in three different care setting. In particular, intervention reduced the use of (i) unnecessary drugs (absence of indication or duplicate prescription); (ii) the risk of drug-drug and drug-disease interactions and (iii) the prescription of drugs at inappropriate dose or duration.

RIASSUNTO

Introduzione. Le prescrizioni potenzialmente inappropriate (PPI) sono frequenti nella popolazione anziana e, generalmente, sono associate alla comparsa di reazioni avverse, ricoveri ospedalieri e a elevati costi assistenziali. Numerosi studi si sono proposti di migliorare l'appropriatezza prescrittiva nell'anziano con risultati tuttavia discordanti. La scelta della migliore strategia 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 sviluppare e validare un nuovo software della classe Computerized Provider Order Entry Warning Integrated System (CPOE-WIS) allo scopo di rilevare e ridurre le PPI in tre diversi ambiti assistenziali: ospedale, residenza sanitaria assistita (RSA) e assistenza domiciliare integrata (ADImed).

Metodi. Il CPOE-WIS è stato sviluppato e validato in due differenti coorti di pazienti ricoverati presso una U.O. di Geriatria. I dati anagrafici, clinici e terapeutici di ciascun assistito sono stati inseriti nel CPOE-WIS. In presenza di PPI, il software ha prodotto un report relativo alle PPI rilevate dai criteri di STOPP e/o le interazioni clinicamente importanti dalla banca dati Drug-Reax di Micromedex. Il report è stato discusso con il medico curante e il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, dopo l'intervento, è stato misurato attraverso il MAI (Medication Appropriateness Index).

Risultati. Le coorti utilizzate per lo sviluppo e la validazione del CPOE-WIS sono risultate equilibrate in termini di dati anagrafici, clinici e terapeutici nonché riguardo al numero di PPI individuate dal software. In entrambe le coorti il numero di PPI è stato associato alla presenza di un importante grado di politerapia (≥ 5 farmaci). Dopo l'intervento, il punteggio MAI/paziente si è ridotto in tutti e tre gli ambiti assistenziali analizzati: pazienti ospedalizzati [3 (IQR=3-5) vs 2 (IQR=0-4); $p<0.001$], pazienti istituzionalizzati [4 (IQR=2-2.75) vs 2 (IQR=1-4); $p<0.001$], pazienti in ADImed [4 (IQR=2-6) vs 3 (IQR=0-5); $p<0.05$]. Il numero di assistiti con un miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva è stato rispettivamente del 65,0% in ospedale, del 51,7% in RSA e del 49,1% in ADImed.

Conclusioni. Il presente studio ha permesso di rilevare che in soggetti anziani in politerapia è possibile migliorare l'appropriatezza prescrittiva adottando una strategia che preveda la discussione delle PPI attraverso l'uso di un nuovo CPOE-WIS in grado di rilevare, non solo le potenziali interazioni farmacologiche ma anche tutte quelle inappropriatezze correlate alla presenza di interazioni farmacopatologia, di duplicazioni terapeutiche e di farmaci generalmente considerati come "non appropriati" per indicazione clinica e/o dosaggio in età geriatrica.

ABBREVIAZIONI

- **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
- **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 comorbilità
- **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
- **SPMSQ** (*Short Portable Mental Status Questionnaire*): strumento per la misurazione dello stato cognitivo
- **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 flessione della mortalità infantile registrata nel corso del XX secolo grazie ai traguardi raggiunti dalla medicina moderna, agli sviluppi socio-economici e alla diffusione dei programmi sanitari ha contribuito ad accrescere l'aspettativa di vita favorendo un continuo incremento delle classi d'età più avanzate. A questo proposito, le proiezioni nazionali, fornite nel 2011 dall'ISTAT, affermano che il cambiamento demografico dei prossimi anni vedrà ancora una volta protagonista il processo di invecchiamento della popolazione: gli ultrasessantacinquenni, oggi pari al 20,3% della popolazione totale, oltrepasseranno il 32% nel 2043.

Tali marcate modificazioni demografiche sono inevitabilmente accompagnate da un incremento dell'incidenza di patologie cronico-degenerative tipiche dell'età geriatrica che, nel tempo, metteranno a dura prova la sostenibilità del sistema sanitario e del welfare. A questo proposito, sempre i dati prodotti dall'ISTAT rilevano che nel 2008, l'86,2% degli ultrasessantacinquenni ha dichiarato di essere affetto da almeno una patologia cronica; tra queste le più diffuse sono risultate essere le patologie osteoarticolari (17,1%), l'ipertensione (15,9%), le malattie allergiche (10,3%), l'osteoporosi (7,2%), la bronchite cronica e l'asma bronchiale (6,1%) e il diabete (4,9%).

Questa tendenza demografica, associata alle raccomandazioni espresse da alcune linee guida per patologie molto frequenti, quali ipertensione arteriosa e diabete, che suggeriscono regimi terapeutici composti da più farmaci, ha determinato la comparsa di complessi regimi polifarmacologici. In particolare, l'ultimo rapporto Osmed dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) indica che i soggetti anziani assorbono circa il 60% dell'intera spesa e delle DDD (*Defined Daily Dose*) prescritte a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Tale rapporto rivela anche che per un assistito di età superiore ai 75 anni si ha una spesa media 13 volte superiore a quella di un cittadino tra i 25 e i 34 anni e che negli anziani, in corrispondenza di una maggiore prevalenza di patologie croniche, si raggiungono livelli di uso e di esposizione di medicinali vicini al 100%.

Tuttavia, proprio la classe di popolazione che riceve il maggior numero di prescrizioni farmacologiche potrebbe non avere un rapporto rischio/beneficio favorevole. A causa della bassa rappresentatività degli anziani negli studi clinici vi è, di conseguenza, un basso livello di evidenza e di conoscenza sulla risposta del paziente anziano ai farmaci e, in particolare, ai regimi polifarmacologici. Tale condizione viene ormai considerata il fattore predittivo più importante per un uso inappropriato di farmaci con conseguente rischio di comparsa di reazioni avverse (*Adverse Drug Reactions, ADRs*).

In questo contesto, le prescrizioni potenzialmente inappropriate (PPI) sono state riconosciute essere tra i principali fattori che possono contribuire nel determinare la comparsa di ADRs prevedibili, anche in funzione del loro frequente riscontro nella popolazione anziana. Le PPI, definite come quelle terapie dove il rischio di avventi 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 controindicati in età senile.

Il fenomeno della iatrogenesi in età geriatrica è un problema che interessa trasversalmente tutti gli ambiti assistenziali (ospedale, territorio, Residenze Sanitarie Assistite - RSA) e le sue dimensioni, con relativi costi umani e sanitari, sono ormai così estese che numerosi Autori concordano sulla stringente necessità che i diversi Servizi Sanitari si attivino al fine di incentivare sistemi per una puntuale revisione delle terapie nell'anziano, anche attraverso l'impiego di team multidisciplinari e l'impiego di specifici supporti informatici atti a rilevare la presenza 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 stato pianificato ed avviato nell'ULSS 16 di Padova il progetto pilota SAFE ("*Safety Alerts for Frail Elderly*") che si è proposto di:

- rilevare la prevalenza delle PPI in un campione di pazienti ricoverati presso diversi ambiti assistenziali attraverso l'utilizzo di uno specifico software appositamente validato;
- identificare eventuali predittori associati alla presenza di PPI;
- valutare se l'intervento di un farmacista, attraverso la discussione con il medico curante di specifici report contenenti le prescrizioni inappropriate rilevate in ciascun paziente, può contribuire al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva,.

Capitolo 1

1. REVISIONE DELLA LETTERATURA

1.1 La popolazione anziana

1.1.1 Aspetti demografici

Benché tradizionalmente la definizione di persona anziana sia effettuata semplicemente sulla base di una “*soglia anagrafica di ingresso*” (generalmente 65 anni), associata al termine del periodo lavorativo della persona, 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, in Italia, 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, uomo o donna che fosse. Poco dopo più di un secolo, nel 2007, un neonato può attendersi di vivere mediamente 79 anni e 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 dall’introduzione di programmi di vaccinazione che si sono susseguiti nel tempo, dall’uso di antibiotici e dal miglioramento delle condizioni di vita della popolazione. A partire dagli anni Ottanta, invece, il declino della mortalità sta interessando le fasce di età adulte e, soprattutto e in misura sempre più rilevante, le età anziane, così che 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, con un fattore moltiplicativo pari a 3 [Ministero della Salute, 2010].

L'evoluzione positiva della sopravvivenza si è accompagnata, inoltre, a una trasformazione della struttura della mortalità per età e causa: i decessi avvengono progressivamente ad un'età sempre più elevata e la mortalità per malattie infettive è stata superata da quella legata alle malattie cronico-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 ha determinato, nello stesso tempo, anche una crescita del numero di 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 difficoltà nello svolgimento delle attività della vita quotidiana in almeno il 40% dei casi. Dei soggetti 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"* e, benché ampio spazio sia stato dedicato dalla letteratura scientifica, non è stato raggiunto ancora un pieno accordo circa i criteri più corretti per identificarlo. 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 predispone 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	– Politerapia
– Stato cognitivo: deterioramento o depressione	– Malattie croniche
– Frequenti cadute e traumi (frattura di 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”*, caratterizzata dalla riduzione delle riserve funzionali e dalla diminuita resistenza 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 sarcopenia e malnutrizione, che condurrebbero a ridotta produzione di energia e quindi condizionerebbero negativamente attività fondamentali quali camminare o mantenere l'equilibrio. Il modello riconosce che alla genesi della fragilità contribuiscono 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, in termini prognostici, il Frailty Index sembra offrire 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 a indicare che i diversi modelli concettuali catturano traiettorie differenti di fragilità nell'anziano.

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, nel singolo individuo, che permetta di misurare l’effetto dell’intervento terapeutico o preventivo sulla fragilità.

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 (o dimensioni), 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 delle diverse “dimensioni”, la valutazione multidimensionale (VMD) è lo strumento di scelta per la diagnosi di fragilità, in quanto in grado di esplorare la multidimensionalità 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 stimato 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. In particolare, l'emivita di un farmaco ($t_{1/2}$) è funzione sia del volume di distribuzione (V_d), tipico di ogni sostanza, che della clearance (Cl), che rappresenta la velocità con la quale una

sostanza viene eliminata dall'organismo (principalmente rene e fegato). Questo può essere espresso con la seguente equazione: $t_{1/2}=0.693 \times V_d/Cl$.

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 B₁₂, 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 β-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' α_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' α_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, β -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)

<i>Farmacocinetica</i>	<i>Modificazioni</i>	<i>Rilevanza clinica</i>	<i>Esempi</i>
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 β -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 ₁ e 5HT ₂	Cervello	Diminuita
Ormone Paratiroideo	Rene	Diminuita
α ₁ -adrenergico	Fegato	Diminuita
B ₁ -adrenergico	Cuore	Lieve riduzione
Dopamina D ₁	Cervello	Diminuita
Dopamina D ₂	Cervello	Aumentata
Muscarinico	Cervello	Diminuita
Oppiodi	Cervello	Diminuita

1.3 LE REAZIONI AVVERSE A FARMACI (ADRs) NEL SOGGETTO ANZIANO

1.3.1 Definizione e classificazione delle ADRs

La definizione e la classificazione delle ADRs hanno subito nel tempo una serie di modifiche anche in base all'importanza, e alla preferenza, assegnata dai diversi Autori e dai fattori che le identificano. Attualmente, la nuova normativa europea in materia di farmacovigilanza (Regolamento UE 1235/2010) definisce una reazione avversa a farmaci come un *"effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale"*. In questa definizione sono ricomprese, oltre alle reazioni avverse che derivano dall'uso di un medicinale entro le indicazioni d'uso autorizzate, anche tutte quelle che si manifestano a seguito dell'impiego di un medicinale al di fuori dei termini dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio - AIC (es. uso off-label, overdose, ecc.).

Le ADRs possono essere classificate principalmente in due gruppi: reazioni di tipo A e di tipo B [Petrovic M et al., 2012].

Le reazioni di tipo A (*augmented*) sono quelle riconducibili all'azione farmacologica del medicinale e hanno la caratteristica di avere un'incidenza relativamente elevata e di essere dose-dipendenti. Dal momento che il meccanismo patogenetico è conosciuto, tali reazioni sono generalmente prevedibili nella pratica clinica. Esempi tipici di ADRs di tipo A sono l'eccessiva sedazione indotta dalle benzodiazepine, le aritmie dovute a digossina e l'effetto gastrolesivo indotto dai FANS. Le ADRs di tipo A possono essere particolarmente pericolose per farmaci che presentano un ristretto indice terapeutico (es. warfarin e digossina).

Le reazioni di tipo B (*bizzarre*), diversamente dalle precedenti, non sono riconducibili all'attività farmacologica del farmaco e risultano associate ad una inconsueta suscettibilità individuale (idiosincrasia), spesse volte legata a reazioni immuno-mediate. Per questi motivi le ADRs di tipo B tendono ad essere imprevedibili, non dose-dipendenti e, generalmente, presentano una bassa incidenza nella popolazione esposta. La gravità di tali reazioni può andare da manifestazioni minori (es. esantemi cutanei da antibiotici) a quadri clinici potenzialmente letali (es. reazioni anafilattiche o anafilattoidi, ipertermia maligna o discrasie ematiche).

Altri tipi di ADRs, meno frequenti, sono le reazioni di tipo C, D, E ed F. Le ADRs di tipo C (*chronic*) sono generalmente associate a terapie a lungo termine e correlate a dosi cumulative (es. soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario indotto dai glucocorticoidi) mentre le ADRs di tipo D (*delayed*) insorgono tipicamente dopo settimane o mesi dalla sospensione del farmaco (es. comparsa di sintomi parkinsoniani a seguito dell'uso prolungato di antipsicotici). Infine troviamo le ADRs di tipo E (*end dose*) che si manifestano a seguito di brusche interruzioni di terapie (es. tachicardia e ipertensione da β -bloccanti) e le ADRs di tipo F (*failure*) che sono spesso causate da interazioni tra farmaci che rendono inefficace uno di essi (es. riduzione dell'effetto anticoagulante del warfarin a seguito di concomitante assunzione di induttori citocromiali).

1.3.2 Epidemiologia delle ADRs in età geriatrica

Nella letteratura internazionale gli studi volti a valutare l'incidenza delle ADRs in età geriatrica sono limitati e di difficile confronto a causa delle diverse metodologie utilizzate per rilevare tali eventi.

Tra gli studi pubblicati il più importante, riguardo i soggetti seguiti a livello ambulatoriale, è quello pubblicato da Gurwitz e coll. dove, in una coorte di oltre 27.000 pazienti anziani seguita per 12 mesi, è stata rilevata un'incidenza di ADRs complessive pari a 50 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, i più rappresentati sono stati i farmaci cardiovascolari (24%), seguiti dai diuretici (22%), dagli oppioidi (15%) e dagli agenti ipoglicemizzanti (10%) [Gurwitz JH et al., 2003].

Sempre a causa delle diverse metodologie utilizzate, anche per quando riguarda il setting residenziale i dati relativi all'incidenza delle ADRs sono attualmente piuttosto discordanti. La revisione di Handler e coll. evidenzia una variabilità nell'incidenza delle ADRs compresa tra l'1,2 e il

7,3% residenti/mese. Lo studio di Gurwitz e coll., ha rilevato che il 50% delle ADRs sono prevedibili e riguardano in particolare farmaci attivi sul SNC (antipsicotici, antidepressivi, sedativo/ipnotici) e anticoagulanti [Gurwitz JH et al., 2000]. Questa stima risulta coerente a quanto già ampiamente riportato nella letteratura relativamente alle ADRs evidenziate in altri ambiti assistenziali.

1.3.3 Ospedalizzazioni correlate a ADRs

Alcuni studi epidemiologici collocano le ADRs tra la quarta e la sesta causa di morte nei paesi industrializzati e rilevano che, nella popolazione generale, questi eventi siano causa di un tasso di ospedalizzazione compreso tra il 2,4 e il 6,5% [Lazarou J et al., 1998].

Specifiche indagini condotte in età geriatrica indicano 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 [Beijer H et al., 2002]. In particolare, si stima che circa il 6-11% dei ricoveri nei pazienti anziani è riconducibile ad una ADR [Kongkaew C et al., 2008] e 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 et al., 2002; Pirmohamed M et al., 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 et al., 2003].

Lo studio di Budnitz e coll. evidenzia che ogni anno, negli Stati Uniti, vi siano quasi 100.000 accessi al pronto soccorso per ADRs che coinvolgono anziani ultrasessantacinquenni; circa la metà di questi casi interessa pazienti con più di 80 anni. L'analisi rileva che solamente 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 nella terapia [Budnitz DS et al., 2011].

I ricoveri correlati ad ADRs negli anziani sono in continuo e costante aumento, con un aggravio di costi a carico dei servizi sanitari; in particolare uno studio olandese ha evidenziato che, nel periodo 1981-2007, le giornate di degenza dovute a ricoveri causati da ADRs in soggetti con età ≥ 60 anni è aumentato del 143% [Hartholt KA et al., 2010].

1.3.4 Fattori di rischio associati allo sviluppo di ADRs

I fattori di rischio associati allo sviluppo di ADRs nel soggetto anziano possono essere essenzialmente ricondotti a due principali elementi:

1. grado di fragilità del paziente;
2. grado di politerapia che, in letteratura, è strettamente correlato alla presenza di prescrizioni potenzialmente inappropriate (PPI).

▪ *Fattori associati al grado di fragilità del paziente*

Tra i fattori correlati al grado di fragilità ricordiamo la presenza di importanti variazioni nella farmacocinetica/farmacodinamica, la diversa sensibilità ad alcuni farmaci dell'anziano imputabili a variazioni dell'omeostasi e un'anamnesi positiva per un precedente ricovero correlato ad una reazione avversa [Petrovic M et al., 2012; Zhang MD et al., 2009; Hilmer SN et al., 2012].

- *Fattori farmacocinetici e farmacodinamici:* come descritto precedentemente, le variazioni farmacocinetiche che insorgono in età senile predispongono l'anziano a manifestare ADRs clinicamente rilevanti e, talora, causa di ricovero ospedaliero. In particolare, un aumento del volume di distribuzione e/o una riduzione della clearance renale e/o epatica possono determinare un aumento dell'emivita di un farmaco, con conseguente accumulo dello stesso e potenziamento dell'effetto farmacologico. Anche la presenza di un'importante insufficienza cardiaca può causare un aumento dei livelli plasmatici di alcuni farmaci a causa di una riduzione del flusso ematico renale e portale. Certe categorie di medicinali come gli anticoagulanti, gli antipertensivi e i farmaci psicotropi possono risentire delle modificazioni nella sensibilità recettoriale o post-recettoriale tipiche dell'invecchiamento.
- *Variazioni dell'omeostasi:* una riduzione di alcuni meccanismi deputati alla regolazione omeostatica può predisporre l'anziano alla comparsa di ADRs. Un esempio è dato dalla comparsa di ipotensione ortostatica successiva alla somministrazione di "dosi normali" di antipertensivi a causa di un deficit del sistema dei barocettori.
- *Precedenti ricoveri per reazioni avverse:* lo studio di Zhang M e coll. ha rilevato che la presenza in anamnesi di un precedente ricovero per ADR può predisporre nel tempo lo stesso paziente ad un nuovo ricovero correlato a patologia iatrogena. In particolare, dall'analisi dei dati amministrativi provenienti da tutti gli ospedali pubblici e privati dell'Australia, è stato 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 e durava fino ad un nuovo ricovero ospedaliero (o prolungamento della stesso) oppure fino alla morte del paziente. I risultati hanno evidenziato che, durante tale periodo, il 17,7% dei soggetti è stato ricoverato nuovamente 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 patologie concomitanti piuttosto che dall'età avanzata [Zhang MD et al., 2009].

- *Fattori associati al grado di politerapia e alle prescrizioni potenzialmente inappropriate*

Per quanto riguarda la politerapia, è necessario anzitutto precisare che non esiste a questo proposito una definizione unanime in letteratura; tale carenza, associata alla difficoltà nel monitorare altri farmaci assunti autonomamente dal paziente (es. farmaci da banco), rende difficile stimare la prevalenza di questo fenomeno nel tempo e in realtà diverse. In generale, alcuni Autori tendono a distinguere una "*politerapia minore*" (assunzione di 2-4 farmaci) e una "*politerapia maggiore*" (assunzione di 5 o più farmaci) [Bjerrum L et al., 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 reazioni avverse a farmaci aumenta in maniera significativa e indipendente da altre variabili. In particolare, è stato osservato che le interazioni farmacologiche aumentano esponenzialmente con il numero dei farmaci assunti [Cadieux RJ et al., 1989].

I motivi correlati ad un maggior rischio di presentare un regime polifarmacologico sono principalmente da imputarsi a fattori demografici (es. razza bianca e grado di scolarità), alla presenza di particolari patologie (es. depressione, asma, diabete, ipertensione e osteoartrite) e alla consultazione di più specialisti che, nel tempo, determina un "accumulo" di diversi medicinali con conseguente instaurazione di complessi regimi di politerapia ("*frammentazione delle cure*") [Patterson SM et al., 2012].

E' ormai risaputo che l'assunzione di più farmaci può aumentare drasticamente il rischio di reazioni avverse. A questo proposito è stato stimato che il rischio di comparsa di una ADR è del 13% in presenza di due farmaci. Tale frequenza 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 et al., 2012].

Il forte incremento del rischio di ADRs osservato è imputabile al fatto che l'aumento della complessità del regime terapeutico frequentemente si associa ad un riscontro di PPI, quali le

interazioni farmaco-farmaco (DDIs, *drug-drug interactions*) e le interazioni farmaco-patologia (DDSIs, *drug-disease interactions*). In particolare, lo studio epidemiologico multicentrico europeo di Fialovà e coll., che ha utilizzato i criteri espliciti di Beers e di McLeod come strumento per evidenziare l'inappropriatezza prescrittiva in pazienti anziani ambulatoriali, ha evidenziato che la presenza di una politerapia (definita come assunzione di 6 o più farmaci) è associata ad un rischio doppio di PPI (RR= 1,91; IC_{95%}= 1,62-2,22) [Fialovà D et al., 2005]. Lo studio più recente di Gallagher e coll., condotto in anziani ricoverati in sei ospedali europei, ha evidenziato invece un rischio sette volte superiore nei soggetti in terapia con 10 o più farmaci di incorrere in PPI identificate dai criteri si STOPP (OR= 7,22; IC_{95%}= 4,3-12,1) [Gallagher P et al., 2011]. Infine, è doveroso precisare che una recente revisione sistematica evidenzia una generale carenza della letteratura internazionale nel rilevare outcomes clinici importanti associati a PPI correlate a DDIs e DDSIs [Gnjidic D et al., 2013]. Tra i cinque studi revisionati, quattro riportano un'associazione positiva tra DDI e rischio di ospedalizzazione. In particolare, lo studio di Becker ML e coll. evidenzia che le DDI sono responsabili del 4,8% dei ricoveri ospedalieri negli anziani [Becker ML et al., 2007]. Un altro studio, condotto allo scopo di determinare la presenza di ADRs di qualsiasi gravità correlate a DDIs in pazienti anziani ospedalizzati, ha rilevato che il 25,5% dei soggetti presenta all'ingresso sintomi potenzialmente correlabili a interazioni farmacologiche [Tulner LR et al., 2008]. Anche le DDSIs sono state associate alla comparsa di ADRs sebbene l'evidenza in questo campo risulti essere più limitata rispetto alle DDIs. Un recente studio osservazionale, effettuato utilizzando i criteri di STOPP, ha evidenziato un rischio cinque volte superiore di presentare una PPI nei soggetti in terapia con cinque o più farmaci [Weng MC et al., 2013]. Un'altra indagine che ha utilizzato invece il *Medication Appropriateness Index* (MAI), ha permesso di rilevare che la presenza nella terapia di un paziente di almeno una inappropriatezza prescrittiva è in grado di prevedere, nella quasi totalità dei soggetti (98,7%), la manifestazione di un effettivo evento avverso [Lund BC et al., 2010].

1.4 Le prescrizioni potenzialmente inappropriate (PPI) 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 (*duplicazioni 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 H₂ 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 fondamentalmente 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 (β_2 -agonista) e di atenololo (β -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
Substrati	caffeine clozapina olanzapina teofillina	glipizide nateglinide warfarin	clopidogrel fenitoina	amitriptilina atomoxetina carvedilolo codeina aloperidolo idrocodone metoprololo tamoxifene tramadolo TCA	alprazolam amiodarone Ca-antagonisti ciclosporine fentanyl metadone midazolam oxicodone quetiapina inibitori proteasi repaglinide

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

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
					simvastatina tacrolimus
Inibitori forti	fluvoxamina	fluconazolo	fluvoxamina isoniazide lansoprazolo omeprazolo	bupropione fluoxetina paroxetina chinidina terbinafina	claritromicina succo di pompelmo isoniazide itraconazolo ketoconazolo nefazodone inibitori proteasi
Inibitori moderati	cimetidina ciprofloxacina fluoxetina	amiodarone fluoxetina metronidazolo sulfametoxazolo	cimetidina	amiodarone difenidramina duloxetina sertralina	amiodarone cimetidina diltiazem eritromicina fluconazolo fluoxetina verapamil
Induttori forti	carbamazepina fenitoina fenobarbital rifampicina fumo sigaretta iperico	carbamazepina fenitoina fenobarbital rifampicina iperico	carbamazepina fenitoina fenobarbital rifampicina iperico		carbamazepina oxicarbamazepina fenitoina fenobarbital rifampicina 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 DDI 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 DDI in ambito geriatrico [Gnjidic D et al., 2013]

Riferimento	Paese	Setting (n° partecipanti)	Tipo di studio	Risultati
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]

Riferimento	Paese	Setting (n° partecipanti)	Tipo di studio	Risultati
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 essere 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_{95%}=1.4-16.3) o di due antipsicotici (RR=8.3; IC_{95%}=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	Iperensione	Antipertensivi
Diuretici tiazidici	Iperuricemia, gotta	Allopurinolo, colchicina
Metoclopramide	Alterazioni del movimento	Levodopa
ACE-inibitori	Tosse	Antitussivi, antibiotici
Paroxetina, aloperidolo	Tremore	Levodopa-Carbidopa
Eritromicina	Aritmia	Antiarritmici
Farmaci antiepilettici	Rash cutaneo	Corticosteroidi per uso topico
Farmaci antiepilettici	Nausea	Metoclopramide, Domperidone
Antipsicotici	Effetti avversi extrapiramidali	Levodopa, anticolinergici

5. Metodi per la rilevazione delle PPI

1.5.1 Classificazione dei criteri di inappropriatazza

La qualità dei trattamenti farmacologici rappresenta un problema di primaria importanza in età geriatrica in quanto, come sopra accennato, gli anziani presentano un maggior rischio di sviluppare eventi avversi rispetto alla popolazione giovane-adulta. Per tali motivi, particolare attenzione è stata rivolta alla ricerca di strumenti che possano essere di ausilio per il medico nella propria pratica clinica quotidiana nella scelta del farmaco più appropriato. Uno degli approcci più diffusi al problema dell'appropriatazza prescrittiva è rappresentato dalla raccomandazione di evitare l'uso di farmaci considerati potenzialmente inappropriati.

L'inappropriatazza prescrittiva può essere valutata mediante misure esplicite (basate su criteri predefiniti), 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

Nel corso degli anni, diversi Autori hanno cercato di definire degli elenchi di farmaci il cui uso risulta inappropriato in età geriatrica: i criteri di M. Beers e quelli più recentemente sviluppati da P. Gallagher (criteri STOPP) sono attualmente quelli più conosciuti e utilizzati.

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 ≥ 80 anni o l'utilizzo di dabigatran o prasugrel in soggetti di età ≥ 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 1.1) constano di una lista comprensiva di 65 indicatori di farmaci potenzialmente inappropriati 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].

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 panel di esperti tra un lungo elenco di prescrizioni inappropriate [Naugler CT et al., 2000]. Di seguito alcuni esempi: β -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 metodo proposto da Lipton e colleghi nel 1993 negli Stati Uniti, propone l'analisi di sei problematiche potenzialmente correlate alla somministrazione di farmaci in pazienti anziani che andrebbero sempre valutate al momento della prescrizione: presenza di allergia, dosaggio, frequenza della somministrazione, appropriatezza della terapia, interazione farmaco-farmaco e farmaco-patologia, duplicazioni terapeutiche. Per ogni singolo paziente il medico deve assegnare un punteggio alla prescrizione effettuata considerando ciascuno di questi aspetti, per poter quindi fare una rivalutazione della terapia [Lipton HL et al., 1993].

Il 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.

Il metodo POM (*Prescribing Optimization Method*) è stato sviluppato come supporto per indirizzare il medico di medicina generale ad una ottimizzazione della poliprescrizione nel paziente anziano. Si basa su sei quesiti che richiedono al medico una revisione delle prescrizioni del singolo paziente. L'applicazione di tale metodo è più rapida rispetto al MAI, richiedendo al medico 20 minuti per paziente [Drenth van Maanen AC et al., 2009].

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. Tale 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

Indicatori rilevati	Criteri espliciti			Criteri impliciti			Criteri misti	
	BEERS 2012	STOPP-START	IPET	LIPTON	MAI	POM	Metodo Australiano	ACOVE
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	ospedale territorio	ospedale territorio	ospedale territorio	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.

- *DDIs*: più complessa si dimostra invece la ricerca delle *DDIs* 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 Interaktion 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 intervaiabilità 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 *DDIs* o *DDSI*s [Kuperman JG et al., 2007; Sukhpreet K et al., 2009]. 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>Sensibilità</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*

1.6. Efficacia degli interventi per la riduzione delle PPI

L'efficacia di diversi interventi adottati per migliorare l'appropriatezza prescrittiva in età geriatrica è stata valutata da una recente review della Cochrane [Patterson SM et al., 2012].

La revisione ha analizzato tutti gli studi clinici, randomizzati e non, volti al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva in soggetti anziani (età ≥ 65 anni), pubblicati in Medline, Embase e DARE fino al 2010. Sono stati considerati tutti i seguenti interventi che, in maniera diretta o indiretta, hanno cercato di migliorare l'appropriatezza di regimi politerapici:

- interventi educazionali;
- revisioni della terapia effettuate da farmacisti o team multidisciplinari;
- rilevazione delle terapie non appropriate attraverso specifici software (*Computerised Decision Support, CDS*);
- interventi regolatori e/o legislativi.

Nell'analisi sono stati infine considerati solo RCT che hanno misurato il miglioramento prescrittivo attraverso strumenti validati in letteratura (MAI, criteri di Beers e STOPP) o attraverso la riduzione di ricoveri ospedalieri e/o ADRs.

Dei 2.657 studi selezionati, solo 10 sono stati considerati nella revisione in quanto coerenti con i succitati criteri di inclusione. 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 di CDS. L'analisi ha rilevato, in quattro studi, una complessiva riduzione delle PPI: in particolare è stata accertata una differenza media nel punteggio MAI di 6,78 ($IC_{95\%} = 12,34-1,22$) a favore del gruppo di intervento. Il numero delle ospedalizzazioni sono state ridotte in tre dei quattro studi che hanno considerato questo outcome mentre un'altra indagine non ha rilevato differenze in merito. Una diminuzione delle ADRs o di potenziali problemi correlati alla terapia è stata riportata in sei studi, sebbene non tutte le riduzioni sono risultate essere statisticamente significative.

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. Questo è correlato essenzialmente all'elevata eterogeneità degli studi e al diverso disegno degli stessi.

Gli Autori auspicano, infine, la conduzione di ulteriori studi che prevedano non solo l'impiego di semplici strumenti atti a rilevare le PPI presenti in una terapia ma che considerino anche quali

soggetti possono effettivamente beneficiare di una revisione della terapia attraverso la conoscenza completa del loro stato clinico.

Capitolo 2

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

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 stato pianificato ed avviato nell'ULSS 16 di Padova il progetto pilota SAFE (*"Safety Alerts for Frail Elderly"*) che si è proposto di:

1. realizzare e validare un software integrato della classe *"Computer Prescriber Order Entry Warning Integrated System (CPOE-WIS)"* in grado di rilevare le PPI clinicamente significative;
2. rilevare la prevalenza delle PPI in un campione di pazienti ricoverati presso i seguenti ambiti assistenziali:
 - ospedale (UO Operativa di Geriatria dell'Ospedale S. Antonio di Padova)
 - residenza sanitaria assistita - RSA (casa di riposo per anziani di Noventa Padovana);
 - assistenza domiciliare integrata - ADImed (pazienti domiciliari seguiti presso il Distretto 1 dell'azienda ULSS 16 di Padova).
3. identificare eventuali predittori associati alla presenza di PPI;
4. valutare se l'intervento di un farmacista, attraverso la discussione con il medico curante di specifici report contenenti le prescrizioni inappropriate rilevate in ciascun paziente, può contribuire al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva.

Capitolo 3

3. MATERIALI E METODI

3.1 Criteri di inclusione dei pazienti

Nello studio sono stati arruolati tutti i pazienti con età ≥ 65 anni afferenti ai seguenti ambiti assistenziali:

- pazienti ricoverati presso l'UO di Geriatria dell'Ospedale S. Antonio nel periodo 01.04.2012 - 31.12.2012 (definiti di seguito come "*pazienti ospedalizzati*");
- pazienti ospiti della Residenza Sanitaria Assistita di Noventa Padovana nel periodo 01.01.2012 - 31.01.2012 (definiti di seguito come "*pazienti RSA*");
- pazienti afferenti al Distretto n. 1 dell'Azienda ULSS 16 di Padova, seguiti in regime di Assistenza Domiciliare Integrata nel periodo 01.07.2013 - 30.09.2013 (definiti di seguito come "*pazienti ADImed*").

Sono stati esclusi dalle analisi i soggetti affetti da patologia neoplastica terminale e quelli deceduti o trasferiti nel corso del periodo di follow-up.

3.2 Raccolta dei dati e intervento

Lo studio ha previsto, per ciascun paziente, la puntuale raccolta dei seguenti dati attraverso una apposita scheda di rilevazione (Appendice 3.1):

- *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*: limitatamente ai pazienti ospedalizzati, 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 et al., 2008].

- *medicinali cronici assunti (> 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).

Un paziente è stato definito essere in politerapia qualora l'utilizzo cronico di medicinali cronici era ≥ 5 .

Tutti 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 3.2). 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 del farmacista, così come di seguito indicato per i diversi ambiti assistenziali:

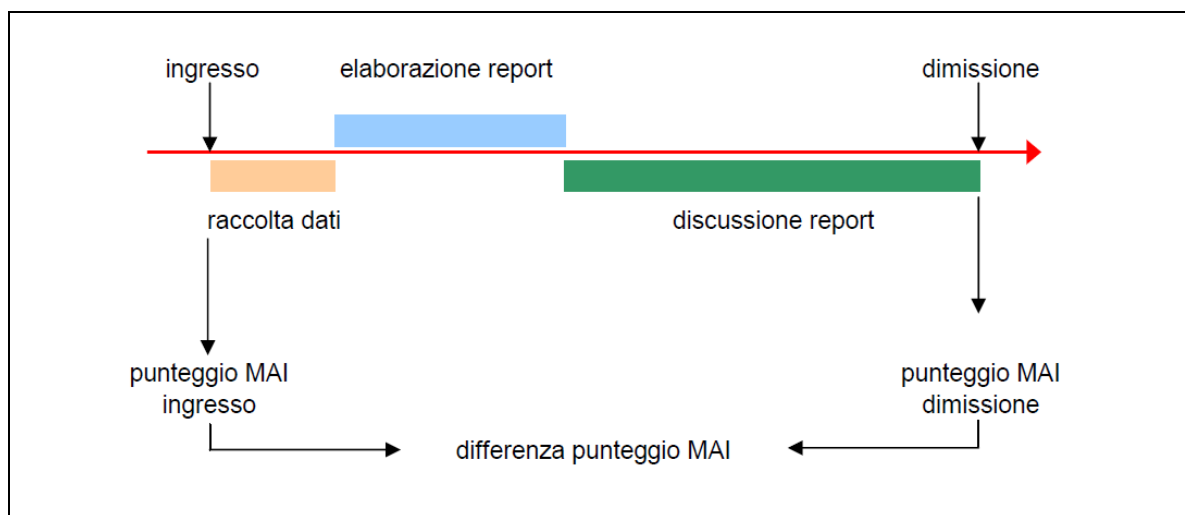
- *pazienti ospedalizzati*: la rivalutazione della terapia è stata effettuata al momento della dimissione ospedaliera (Figura 1);
- *pazienti RSA e pazienti ADImed*: la rivalutazione della terapia è stata effettuata dopo un mese dalla consegna dei report.

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 et al., 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).

Infine, 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 1. Rappresentazione schematica dell'intervento in ambito ospedaliero



3.3 Il software CPOE-WIS (*Computer Prescriber Order Entry Warning Integrated System*)

3.3.1 Realizzazione del software

Il progetto SAFE ha previsto la preventiva realizzazione di un apposito software, della classe "Computer Prescriber Order Entry Warning Integrated System (CPOE-WIS)", sviluppato in ambiente Microsoft Access™ (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, versione 2003). Tale software (Figura 2), non disponibile attualmente in commercio, è in grado di generare automaticamente dei report relativamente alle PPI identificate dai criteri di STOPP e/o dalle DDIs clinicamente rilevanti riconosciute da Micromedex™ (banca dati Drug-Reax).

Come precedentemente riportato, i criteri di STOPP (*Screening Tools of older Persons' Prescriptions*) constano di una lista comprensiva di 65 indicatori in grado di individuare inapproprietezze prescrittive correlate alla presenza di interazioni farmaco-patologia, problemi di dosaggio/durata di terapia e di associazioni di medicinali appartenenti alla medesima categoria terapeutica (duplicazioni). Tra i diversi criteri espliciti disponibili in letteratura, la scelta è ricaduta sui criteri di STOPP in quanto più efficaci nel rilevare nell'anziano la presenza di PPI rispetto ai "più noti" criteri di Beers [Gallagher P et al., 2008a, Gallagher P et al., 2008b].

Tuttavia, i succitati criteri risultano poco utili nel rilevare interazioni farmacologiche dal momento che solamente 3 dei 65 indicatori considerano tale inappropriattezza. Pertanto, per la rilevazione di altre DDIs responsabili di potenziali ADRs rilevanti è stata utilizzata la banca dati Drug-Reax di Micromedex (versione 2.0) [Micromedex, 2013]. In particolare, questa banca dati identifica le potenziali DDIs sulla base della rilevanza clinica del rischio (Tabella XI) fornendo, per ognuna, informazioni riguardo alle conseguenze cliniche e consigli pratici per la prevenzione e/o 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 2. Maschera inserimento dati del CPOE-WIS

The screenshot displays the 'Progetto SAFE' data entry interface. The main form includes fields for patient ID (44), report date (04/11/2011), attending physician (ROSSI ELISABETTA), telephone (049/123456), patient name (BIANCHI LUIGI), tax code (BNCLGU28H191207P), sex (Maschio), birth date (19/06/1928), and allergies (NESSUNA). A central vertical menu contains icons for 'Patologie', 'Farmaci', 'criteri STOPP', and 'Interazioni'. On the right, two Microsoft Access tables are visible: 'SubFRM01_Patologie' and 'SubFRM02_TerapiaFarmacologica'.

raccordo	Patologia
43	ICTUS/TIA
43	IPERTENSIONE
43	VERTIGINI
43	DEPRESSIONE
43	DIABETE
43	EPATOPATIE
43	

Specialita	Posologia_mg	Indi
PLAVIX*28CPR RIV 75MG	75	
CARDURA*30CPR DIV 2MG	8	
LANSOPRAZOLO ACTAVIS*14CPS3C	30	
TRIA TEC*28CPR DIV 2,5MG	2,5	
ESIDREX*20CPR 25MG	25	
DEURSIL*20CPS 300MG	900	
IMMUNOHBS*IM 1F 3ML 540UI	0	
HUMALOG*BASAL 5KWIKPEN 3ML \	0	
LANTUS*SOLOST.SC 5PEN 100UI/	0	
QUESTRAN*OS 12BUST 4G	4	
DELTA CORTENE*10CPR 5MG	5	
PROGRAF*60CPS 1MG	4	
ZEFFIX*28CPR RIV 100MG	100	
CELLCEPT*50CPR 500MG	1000	

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

Gravità	Descrizione
Farmaci controindicati	L'associazione, ben nota, 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.

3.3.2 Sviluppo e validazione del software

Allo scopo di valutare la riproducibilità della rilevazione delle PPI da parte del software, la sua validazione è stata effettuata su due coorti consecutive di anziani ricoverati presso l'UO di Geriatria dell'Ospedale S. Antonio di Padova. La prima coorte di pazienti (*coorte di sviluppo*) è servita per lo sviluppo del CPOE-WIS, mentre la seconda (*coorte di validazione*) è stata utilizzata per la validazione dello stesso.

Come precedentemente accennato, i criteri di inclusione nella coorte di sviluppo hanno previsto l'arruolamento di tutti i pazienti con età ≥ 65 anni consecutivamente ricoverati nel periodo 01.04.2012 - 15.05.2012 presso la succitata struttura ospedaliera a causa di un evento acuto o un peggioramento di una patologia cronica. In maniera analoga, la coorte di validazione ha previsto l'arruolamento di tutti i pazienti anziani ricoverati nel medesimo reparto nel periodo 16.05.2012 - 31.12.2012.

3.4 Analisi statistica

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

Per quanto riguarda il confronto delle variabili continue con distribuzione normale, la significatività statistica è stata analizzata tramite il *test t di Student* mentre per le variabili quantitative non normalmente distribuite è stato utilizzato il *Wilcoxon rank-sum test*. Le variabili categoriche sono state 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%), non è stato possibile utilizzare l'*odds ratio* (OR) per la corretta approssimazione dei rischi relativi (RR). Per questo motivo è stata applicata la correzione proposta dal *metodo di Zhang J* per una più precisa e conservativa stima dei RR [Zhang J et al., 1998].

Le variabili associate alla presenza di PPI sono state inserite in un *modello di regressione multipla stepwise* al fine di identificare i principali predittori.

L'analisi dei dati è stata effettuata utilizzando il programma R-project (vers. 2.15.1 per Windows) [R-Project, 2013].

Capitolo 4

4. RISULTATI

4.1 Sviluppo e validazione del CPOE-WIS

4.1.1 Caratteristiche della coorte di sviluppo

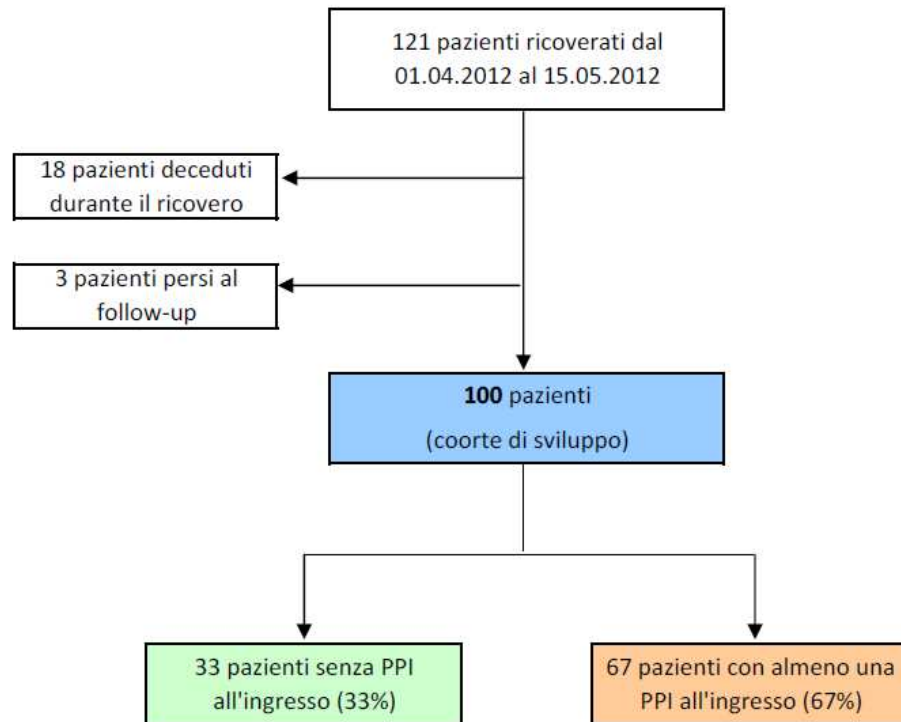
Nel corso del periodo di arruolamento della coorte di sviluppo, 121 pazienti sono stati consecutivamente ricoverati presso l'UO di Geriatria dell'Ospedale S. Antonio. Dall'analisi sono stati esclusi complessivamente 21 pazienti (17,3%) di cui 18 (14,8%) per decesso avvenuto nel corso del ricovero e 3 (2,5%) per perdita al follow-up (Figura 3). Alla fine, la coorte è costituita da 100 pazienti (48 uomini, 52 donne) con un'età mediana di 87 anni (IQR=79,75-90,25).

Nella Tabella XII sono riportate le caratteristiche dei pazienti inclusi nella coorte di sviluppo suddivisi per dati anagrafici, clinici, terapeutici e numero di PPI rilevate al momento del ricovero. Il valore dell'MPI registrato all'ingresso è pari a 0,72 (IQR=0,56-0,81) mentre il numero di farmaci assunti dal paziente a domicilio è di 6 (IQR=4-8). Le diagnosi di più frequente riscontro sono state la presenza di ipertensione arteriosa (68%), aritmia (37%), cardiopatia ischemica (35%) e demenza (32%). La terapia farmacologica prescritta a domicilio riflette la tipologia delle patologie sopraccitate; il 79% dei soggetti è in terapia con uno o più antipertensivi, il 76% con un agente antitrombotico e il 58% con un inibitore della pompa protonica. Elevata è anche la frequenza dei farmaci che agiscono sul SNC con particolare riguardo a benzodiazepine (23%), antidepressivi (18%) e neurolettici (13%).

I 2/3 dei pazienti presenta almeno una prescrizione inappropriata nella terapia: nel 53% dei casi è stata riscontrata la presenza di almeno un criterio di STOPP e nel 38% di almeno una DDI clinicamente rilevante.

Sulla base delle numerose caratteristiche cliniche, anagrafiche e farmacologiche, tre variabili sono state identificate nella coorte di sviluppo quali predittori indipendenti della presenza di PPI nella terapia di un paziente (Tabella XIII). In particolare, un regime di politerapia inteso come assunzione di ≥ 5 farmaci cronici, comporta un rischio 2,5 superiore di rilevare una PPI rispetto ai soggetti in terapia con meno di cinque medicinali (RR=2,48; IC_{95%}=1,44-4,27). Un rischio doppio di presentare una PPI è associato anche la presenza di antidepressivi/neurolettici (RR=2,00; IC_{95%}=1,03-3,86) o di farmaci antitrombotici (RR=2,06; IC_{95%}=1,17-3,61).

Figura 3. Selezione dei pazienti nella "coorte di sviluppo"



4.1.2 Caratteristiche della coorte di validazione

Nel corso del periodo di arruolamento della coorte di validazione, 507 pazienti sono stati consecutivamente ricoverati presso l'UO di Geriatria dell'Ospedale S. Antonio. Dall'analisi sono stati esclusi complessivamente 58 pazienti (11,4%) di cui 49 (9,6%) per decesso intraospedaliero e 9 (1,8%) per perdita al follow-up (Figura 4). Alla fine, la coorte risulta composta da 449 pazienti (178 uomini, 271 donne) con un'età mediana di 86 anni (IQR=81-90).

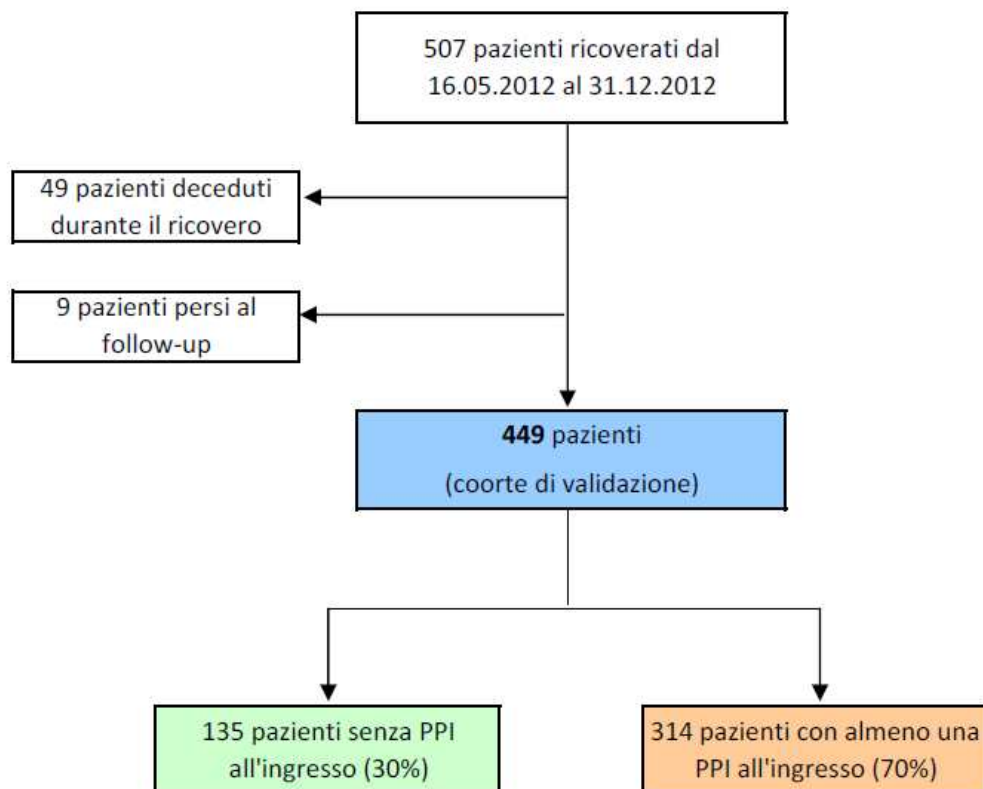
Come riportato nella Tabella XII, la popolazione afferente alla coorte di validazione presenta una mediana di MPI pari a 0,69 (IQR=0,50-0,81) e un numero di medicinali cronici di 6 (IQR=4-8).

In analogia alla coorte di sviluppo, le patologie maggiormente presenti nella coorte di validazione sono quelle a carico del sistema cardiovascolare (ipertensione, 72,2%; cardiopatia ischemica, 28,7%; ictus/TIA, 20,5%) e le patologie psichiatriche (demenza, 42,1%; depressione, 11,1%). Per quanto riguarda i farmaci prescritti al momento del ricovero, il 77,3% dei soggetti è in trattamento con antitrombotici, il 72,8% con antipertensivi, il 59,2% con inibitori di pompa e il 25,4% con benzodiazepine.

Il riscontro di almeno una inappropriata prescrizione è stata rilevata nel 69,9% dei pazienti: in particolare, nel 54,3% dei soggetti è stata registrata la presenza di almeno un criterio di STOPP e nel 37,2% di almeno una DDI clinicamente rilevante.

Come si evince dalla Tabella XIII, anche nella coorte di validazione, le variabili associate alla presenza di PPI sono state le stesse rilevate nella coorte di sviluppo, ossia: presenza di un regime di politerapia (RR=3,01; IC_{95%}=2,30-3,94) e prescrizione di antidepressivi/neurolettici (RR=1,84; IC_{95%}=1,37-2,47) o di farmaci antitrombotici (RR=2,34; IC_{95%}=1,77-3,09).

Figura 4. Selezione dei pazienti nella "coorte di validazione"



4.1.3 Analisi di confronto tra coorte di sviluppo e coorte di validazione

Come riportato nella Tabella XII, le due coorti sono risultate essere sovrapponibili sia per le caratteristiche anagrafiche (sesso ed età) sia per l'indice di fragilità rilevato all'MPI e il numero di medicinali prescritti al momento del ricovero. Anche a riguardo alle diagnosi concernenti le patologie croniche e la tipologia di farmaci non si registra alcuna differenza statisticamente significativa tra la coorte di sviluppo e quella di validazione.

Relativamente alle prescrizioni segnalate come potenzialmente inappropriate, il CPOE-WIS ha permesso di identificare, rispettivamente nella coorte di sviluppo e in quella di validazione, la presenza di almeno un criterio di STOPP nel 53% e nel 54,3% dei pazienti ($p>0,05$) e una frequenza del 38% e del 37,2% per quanto riguarda le DDIs identificate da Drug-Reax ($p>0,05$). Complessivamente, in entrambe le coorti, sono risultati avere almeno una PPI al momento dell'ingresso in ospedale i 2/3 dei pazienti.

Infine, l'analisi multivariata ha evidenziato, sia nella coorte di sviluppo che in quella di validazione come fattori predittori di PPI le seguenti variabili: presenza di una politerapia maggiore (≥ 5 farmaci), prescrizione di antitrombotici e/o di neurolettici/antidepressivi (Tabella XIII).

Le succitate variabili indipendenti sono state quindi analizzate attraverso una regressione lineare multipla effettuata con metodo "stepwise" per valutare la significatività statistica di ciascun predittore di PPI all'interno del modello. Come mostrato nella Tabella XIV, l'analisi ha evidenziato una correlazione significativa tra numero di PPI e numero di farmaci assunti in entrambe le coorti. Una correlazione per la presenza di antidepressivi nella terapia è stata invece riscontrata nella corte di validazione ma non nella coorte di sviluppo.

Come si evince dalla Figura 5, al momento del ricovero non è stata riscontrata alcuna differenza tra le due coorti in termini di punteggio MAI complessivo tra i pazienti con almeno una PPI. In particolare, è stato registrato rispettivamente un punteggio MAI pari a 4 (IQR=1-5) nella coorte di sviluppo e di 3 (IQR=1-5) nella coorte di validazione ($p>0,05$). Anche per quanto riguarda il punteggio MAI complessivo rilevato alla dimissione ospedaliera (Figura 6) le due coorti sono risultate esattamente sovrapponibili [2 (IQR=0-4); $p>0,05$].

Tabella XII. Confronto delle caratteristiche dei pazienti al momento del ricovero
(coorte di sviluppo vs coorte di validazione)

	<i>Coorte di sviluppo (n=100)</i>	<i>Coorte di validazione (n=449)</i>	<i>p value</i>
Maschi (n, %)	48 (48.0%)	178 (39.6%)	0.125
Femmine (n, %)	52 (52.0%)	271 (60.4%)	
Età [anni, mediana (IQR)]	87 (79.75-90.25)	86 (81-90)	0.843
MPI [score, mediana (IQR)]	0.72 (0.56-0.81)	0.69 (0.50-0.81)	0.059
N. di farmaci all'ingresso [mediana (IQR)]	6 (4-8)	6 (4-8)	0.969
<i>Diagnosi (n, %)</i>			
Ipertensione	68 (68.0%)	324 (72.2%)	0.405
Demenza	32 (32.0%)	189 (42.1%)	0.063
Disturbi della conduzione cardiaca	37 (37.0%)	161 (35.9%)	0.829
Cardiopatía ischemica	35 (35.0%)	129 (28.7%)	0.215
Diabete	21 (21.0%)	106 (23.6%)	0.576
Ictus/attacco ischemico transitorio (TIA)	14 (14.0%)	92 (20.5%)	0.137
Broncopneumopatía cronico-ostruttiva (BPCO)	22 (22.0%)	88 (19.6%)	0.587
Insufficienza renale cronica	14 (14.0%)	82 (18.3%)	0.310
Parkinson	6 (6.0%)	53 (11.8%)	0.090
Depressione	12 (12.0%)	50 (11.1%)	0.805
<i>Farmaci - codice ATC (n, %)</i>			
Antitrombotici (B01)	76 (76.0%)	347 (77.3%)	0.783
Antipertensivi (C02, C03A, C03B, C03C, C07, C08C, C09)	79 (79.0%)	327 (72.8%)	0.203
Inibitori di pompa (A02BC)	58 (58.0%)	266 (59.2%)	0.819
Benzodiazepine (N05B, N05C)	23 (23.0%)	114 (25.4%)	0.617
Antidepressivi (N06A)	18 (18.0%)	102 (22.7%)	0.302
Neurolettici (N05A)	13 (13.0%)	92 (20.5%)	0.085
Antidiabetici (A10)	17 (17.0%)	89 (19.8%)	0.518
Ipolipemizzanti (C10)	22 (22.0%)	65 (14.5%)	0.062
Glicosidi cardioattivi (C01A)	13 (13.0%)	49 (10.9%)	0.551
Oppioidi (N02A)	10 (10.0%)	36 (8.0%)	0.518
FANS (M01A)	2 (2.0%)	20 (4.5%)	0.258

Tabella XII. Confronto delle caratteristiche dei pazienti al momento del ricovero (coorte di sviluppo vs coorte di validazione)

	Coorte di sviluppo (n=100)	Coorte di validazione (n=449)	p value
<i>PPI</i>			
N. pazienti con almeno un criterio di STOPP	53 (53.0%)	244 (54.3%)	0.825
N. pazienti con almeno una DDI maggiore	38 (38.0%)	167 (37.2%)	0.909
N. pazienti con almeno una PPI ^(*)	67 (67.0%)	314 (69.9%)	0.551

() i soggetti che presentano contemporaneamente nella terapia domiciliare almeno un criterio di STOPP e almeno una DDI sono conteggiati una singola volta.*

Tabella XIII. Analisi multivariata delle variabili indipendentemente associate a PPI al momento del ricovero (RR, IC_{95%}): variabili anagrafiche, grado di politerapia e MPI, diagnosi e farmaci

	Coorte di sviluppo (n=100)	Coorte di validazione (n=449)
Sesso (maschi vs femmine)	1.02 (0.58-1.79)	0.81 (0.60-1.09)
Età (65-75 anni vs ≥ 80 anni)	1.71 (0.96-3.05)	0.94 (0.66-1.34)
Politerapia (0-4 farmaci vs ≥ 5 farmaci)	2.48 (1.44-4.27) *	3.01 (2.30-3.94) *
Grado MPI (MPI 1 vs MPI 2-3)	1.11 (0.56-2.20)	1.43 (1.00-2.04)
<i>Diagnosi</i>		
Broncopneumopatia cronico-ostruttiva	0.75 (0.40-1.41)	1.49 (0.99-2.23)
Cardiopatía ischemica	1.70 (0.91-3.18)	0.89 (0.66-1.21)
Ictus/attacco ischemico transitorio (TIA)	0.73 (0.35-1.51)	0.98 (0.70-1.40)
Diabete	0.99 (0.50-1.96)	1.08 (0.77-1.52)
Insufficienza renale cronica	1.63 (0.62-4.28)	1.28 (0.86-1.80)
Ipertensione	1.21 (0.62-2.17)	1.34 (1.00-1.80)
Demenza	1.08 (0.59-2.93)	1.03 (0.70-1.52)
<i>Farmaci (codice ATC)</i>		
Antidiabetici (A10)	0.76 (0.38-1.51)	0.94 (0.67-1.34)
Antitrombotici (B01)	2.06 (1.17-3.61) *	2.34 (1.77-3.09) *
Glicosidi cardioattivi (C01A)	1.49 (0.57-3.94)	1.38 (0.83-2.31)
Antipertensivi (C02, C03A, C03B, C03C, C07, C08C, C09)	1.31 (0.66-2.61)	1.34 (1.00-1.80)
Ipolipemizzanti (C10)	1.27 (0.61-2.62)	1.35 (0.87-2.12)
FANS (M01A)	0.99 (0.19-5.09)	2.07 (0.81-5.27)
Opioidi(N02A)	0.81 (0.34-1.90)	1.87 (0.96-3.68)
Neurolettici (N05A)/antidepressivi (N06A)	2.00 (1.03-3.86) *	1.84 (1.37-2.47) *

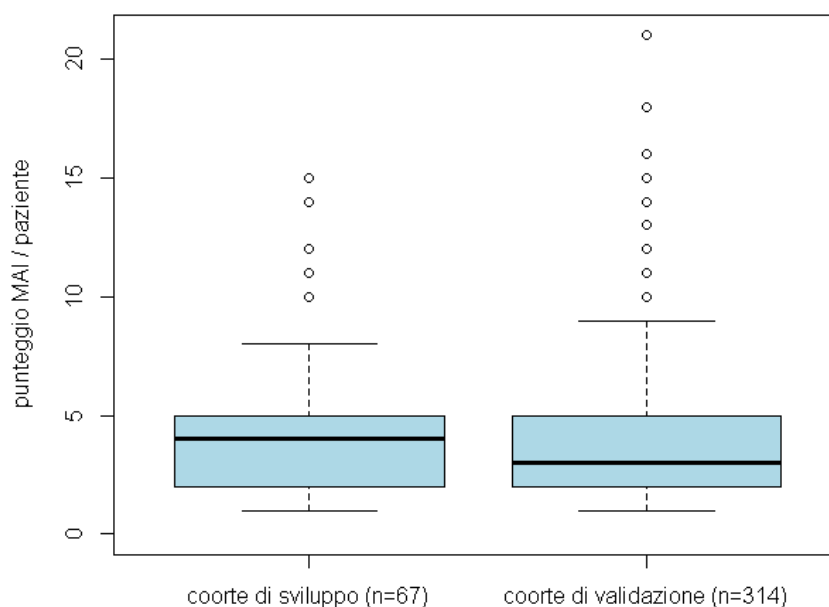
* predittori positivi di PPI rilevati all'analisi statistica

Tabella XIV. Analisi dei predittori associati a PPI mediante un modello lineare di regressione multipla "stepwise" (*)

	Coorte di sviluppo (n=100)		Coorte di validazione (n=449)	
	Stima	p-value	Stima	p-value
N. farmaci ingresso	0.299	< 0.001	0.263	<0.001
Farmaci antitrombotici	0.418	0,222	0.258	0.117
Farmaci antidepressivi	-0.008	0.981	0.545	<0.001
Farmaci antipsicotici	0.347	0.934	0.293	0.077
Modello lineare (dopo analisi stepwise)	[n.PPI] = 0.32 [n.farmaci] -0.51		[n.PPI] = 0.28 [n.farmaci] + 0.58 [antidepressivi] -0.36	

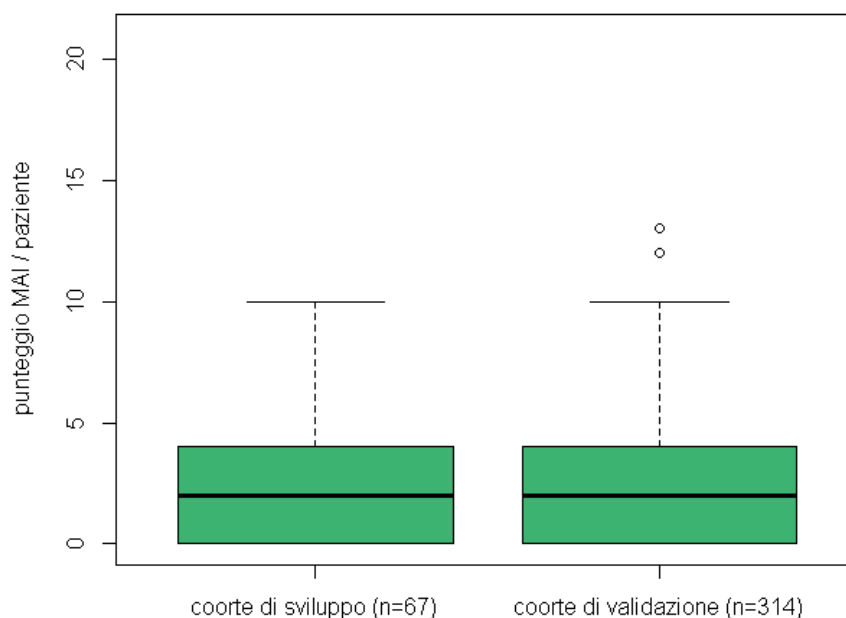
(*) *LinearModel.stepwise: [n. PPI] = [n. farmaci ingresso] + [antitrombotici] + [antidepressivi] + [antipsicotici]*

Figura 5. Punteggio MAI (*Appropriateness Medication Index*) complessivo rilevato al momento del ricovero ospedaliero^(*): coorte di sviluppo [4 (IQR=1-5)] vs coorte di validazione [3 (IQR=1-5); p>0,05]



(*) *Punteggio calcolato nei pazienti con almeno una PPI rilevata al momento del ricovero ospedaliero*

Figura 6. Punteggio MAI (*Appropriateness Medication Index*) complessivo rilevato alla dimissione ospedaliera^(*): coorte di sviluppo [2 (IQR=0-4)] vs coorte di validazione [2 (IQR=0-4)]; $p>0,05$



^(*) Punteggio calcolato nei pazienti con almeno una PPI rilevata al momento del ricovero ospedaliero

4.2 Risultati del progetto SAFE in ambito ospedaliero

4.2.1 Caratteristiche della popolazione

Nella Tabella XV sono riportati le caratteristiche di tutti i pazienti ricoverati presso l'UO di Geriatria dell'Ospedale S. Antonio nel periodo 01.04.2012 - 31.12.2012 (n=549). Nella popolazione esaminata, il sesso femminile risulta essere più rappresentato rispetto a quello maschile (58,8% donne vs 41,2% maschi). Dal punto di vista anagrafico, l'età mediana dei pazienti è di 87 anni (IQR = 81-90) mentre, dal punto di vista clinico, il punteggio MPI rilevato all'ingresso evidenzia un elevato indice di fragilità tra i soggetti ricoverati. Infatti, l'86% degli assistiti presenta un rischio di mortalità ad un anno definibile come "medio-alto" (classe MPI=2-3).

Le patologie rilevate all'ingresso sono quelle tipiche dell'età senile avanzata; in particolare, il 71,4% dei pazienti è affetto da ipertensione, il 40,3% da demenza, il 36,1% da disturbi del ritmo cardiaco e il 29,9% da ischemia cardiaca e/o da pregresso IMA.

La mediana dei farmaci assunti a domicilio è pari a 6 (IQR = 4-8) e il 58,1% dei soggetti presenta un elevato grado di politerapia, inteso come assunzione di 5 o più medicinali cronici.

Come si evince dalla Tabella XVI, 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 25% dei pazienti mentre antidepressivi e antipsicotici rispettivamente dal 21,9% e 19,1% dei soggetti.

Tabella XV. Caratteristiche dei pazienti rilevate in ambito ospedaliero prima dell'intervento (n=549)

Caratteristiche anagrafiche		
Maschi (n, %)	226	41,2%
Femmine (n, %)	323	58,8%
Età [anni, mediana (IQR)]	87 (81-90)	
65-74 anni (n, %)	48	8,7%
75-84 anni	169	30,8%
≥ 85 anni	332	60,5%
Classe MPI		
MPI [score, mediana (IQR)]	0,69 (0,5-0,81)	
Classe MPI 1	78	14,2%
Classe MPI 2	175	31,9%
Classe MPI 3	296	53,9%
Utilizzo di farmaci		
N. di farmaci [mediana (IQR)]	6 (4-8)	
Pazienti con <5 farmaci (n, %)	230	41,9%
Pazienti con ≥ 5 farmaci (n, %)	319	58,1%
Principali diagnosi (n, %)		
Ipertensione	392	71,4%
Demenza	221	40,3%
Disturbi della conduzione cardiaca	198	36,1%
Cardiopatía ischemica	164	29,9%
Diabete	127	23,1%
Ictus/attacco ischemico transitorio (TIA)	106	19,3%
Broncopneumopatía cronico-ostruttiva (BPCO)	110	20,0%
Insufficienza renale cronica	96	17,5%
Parkinson	59	10,7%
Depressione	62	11,3%

Tabella XVI. Principali classi di farmaci rilevate in ambito ospedaliero prima dell'intervento (n=549)

Gruppo Terapeutico (codice ATC)	N. pazienti	%
Antitrombotici (B01)	423	77,0%
Antipertensivi (C02, C03A, C03B, C03C, C07, C08C, C09)	406	74,0%
Inibitori di pompa (A02BC)	324	59,0%
Benzodiazepine (N05B, N05C)	137	25,0%
Antidepressivi (N06A)	120	21,9%
Neurolettici (N05A)	105	19,1%
Antidiabetici (A10)	106	19,3%
Ipolipemizzanti (C10)	87	15,8%
Glicosidi cardioattivi (C01A)	62	11,3%
Opioidi (N02A)	46	8,4%
FANS (M01A)	22	4,0%

4.2.2 Frequenza e tipologia di PPI rilevate prima dell'intervento

L'analisi dei dati di prescrizione effettuata con il CPOE-WIS ha permesso rilevare all'ingresso in reparto, su un totale di 3.374 prescrizioni, la presenza di 954 (28,3%) PPI definite come tali secondo i criteri di STOPP o secondo la banca dati Drug-Reax. Come evidenziato nella Tabella XVII, in due pazienti su tre (n=381; 69,4%) è stata rilevata al momento del ricovero almeno una PPI. Relativamente a questi assistiti, il valore mediano del punteggio MAI complessivo per persona è risultato essere pari a 3 (IQR = 2-5). In particolare, oltre la metà dei pazienti (54,1%) presenta nella propria terapia almeno un criterio di STOPP e 1/3 (37,3%) una o più interazioni clinicamente rilevanti. Il punteggio MAI/paziente non è risultato significativamente diverso quando è stato calcolato in funzione del sesso ($p=0,83$) e della classe MPI ($p=0,13$).

Come si evince dalla Tabella XVIII, che riporta i criteri di STOPP rilevati al momento del ricovero, il 15,7% dei pazienti è in terapia con ASA a basse dosi senza però avere in anamnesi una storia di vasculopatia ischemica, il 7,1% presenta la prescrizione di un calcio-antagonista pur in presenza di una diagnosi di stipsi cronica mentre il 6,9% utilizza inibitori della pompa protonica ad alto dosaggio da più di quattro settimane consecutive. Le sopramenzionate PPI, associate alla duplicazione di ipnotico-sedativi e all'impiego di diltiazem/verapamile nello scompenso cardiaco di classe NYHA III/IV, costituiscono quasi la metà dei criteri di STOPP rilevati nella popolazione in esame.

Relativamente alle prescrizioni in grado di determinare potenziali ADRs dovute ad interazioni tra farmaci, l'uso di Drug-Reax ha permesso di evidenziare la presenza di 115 associazioni associate al rischio di fenomeni emorragici, prevalentemente correlati all'associazione di antiaggreganti e/o

anticoagulanti oppure di un antiaggregante/anticoagulante associato ad un SSRI (Tabella XIX). Numerosi sono inoltre le interazioni che potenzialmente possono causare eventi cardiaci a causa dell'interazione tra farmaci in grado di determinare iperkaliemia (n=55), effetti cardiotossici (n=39) o alterazioni del ritmo (n=38). Il 50% dei farmaci maggiormente coinvolti nella genesi di potenziali DDIs sono risultati essere gli antidepressivi (15%), gli antiaggreganti (12%), i risparmiatori di potassio (11%), gli ACE-inibitori (9%) e il warfarin (7%).

Tabella XVII. PPI rilevate in ambito ospedaliero prima dell'intervento (n=549)

N. pazienti con almeno un criterio di STOPP	n (%)	297 (54,1%)
N. pazienti con almeno una DDI maggiore	n (%)	205 (37,3%)
N. pazienti con almeno una PPI (criterio di STOPP e/o DDI maggiore)	n (%)	381 (69,4%)
Punteggio MAI per paziente ^(*)	mediana (IQR)	3 (2-5)

^(*) Punteggio calcolato nei pazienti con almeno una PPI rilevata prima dell'intervento.

Tabella XVIII. Criteri di STOPP rilevati in ambito ospedaliero prima dell'intervento (n=549)

Criteri di STOPP	N. pazienti*	%
Aspirina senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi	86	15,7%
Calcio-antagonisti in stipsi cronica	39	7,1%
PPI a pieno dosaggio terapeutico per un tempo >8 settimane	38	6,9%
Aspirina, clopidogrel e warfarin con malattie emorragiche concomitanti	26	4,7%
Duplicazione di sedativi/ipnotici benzodiazepinici	22	4,0%
Uso di diltiazem o verapamil in scompenso cardiaci di classe NYHA III o IV	16	2,9%
Diuretici dell'ansa in edema localizzato solo alle caviglie senza segni clinici di scompenso cardiaco	16	2,9%
Uso a lungo termine (> 1 mese) di neurolettici come ipnotici a lunga durata d'azione	16	2,9%
Uso di benzodiazepine in pazienti con recenti cadute	16	2,9%
Alfa-bloccanti con catetere urinario in situ a lungo termine (> 2 mesi)	16	2,9%
Farmaci antimuscarinici per la vescica con demenza	15	2,7%
Uso a lungo termine (> 1 mese) di neurolettici in Parkinson	15	2,7%
Duplicazione di neurolettici	14	2,6%
FANS in ipertensione da moderata a grave	14	2,6%
Farmaci antimuscarinici in stipsi cronica	13	2,4%
Corticosteroidi per via sistemica invece di corticosteroidi per via inalatoria per il mantenimento della terapia in BPCO	13	2,4%
Uso a lungo termine (> 1 mese) di benzodiazepine a lunga durata d'azione	9	1,6%
Farmaci antimuscarinici in patologie prostatiche	9	1,6%
Associazione di FANS e warfarin	8	1,5%
Uso di neurolettici in pazienti con recenti cadute	7	1,3%
Duplicazioni di ACE-inibitori o sartani	6	1,1%
Uso di ASA ad alte dosi (>150 mg/die)	6	1,1%
FANS in scompenso cardiaco	5	0,9%

Tabella XVIII. Criteri di STOPP rilevati in ambito ospedaliero prima dell'intervento (n=549)

Criteri di STOPP	N. pazienti*	%
Alfa-bloccanti in maschi con frequente incontinenza urinaria	5	0,9%
Warfarin come primo trattamento in TVP complicate per una durata maggiore di 6 mesi	5	0,9%
Duplicazione di due antiacidi	5	0,9%
Duplicazione di diuretici dell'ansa	4	0,7%
Uso di ASA e warfarin in associazione senza PPI o anti-H2	4	0,7%
Corticosteroidi a lungo-termine (> 3 mesi) in monoterapia in artriti reumatoidi e osteoartriti	3	0,5%
Antidepressivi triciclici in stipsi cronica	3	0,5%
FANS a lungo termine in paziente con IRC	3	0,5%
Antidepressivi triciclici con oppiacei e Ca-antagonisti	3	0,5%
Uso regolare di oppiacei per > 2 settimane senza uso di lassativi	3	0,5%
Beta-bloccanti non cardioselettivi con BPCO	2	0,4%
Farmaci antimuscarinici in glaucoma	2	0,4%
Warfarin come primo trattamento in embolie polmonari non complicate per una durata maggiore di 12 mesi	2	0,4%
Uso di ASA in paziente con anamnesi di pregressa ulcera peptica senza PPI o anti-H2	2	0,4%
Antidepressivi triciclici in paziente con alterazioni della conduzione cardiaca	2	0,4%
Duplicazione di calcio-antagonisti	1	0,2%
Diuretici tiazidici in pazienti con storia clinica di gotta	1	0,2%
Ipratropio in soluzione da nebulizzare in pazienti con glaucoma	1	0,2%
Difenossilato, loperamide o codeina per il trattamento di diarrea di origine sconosciuta	1	0,2%
Fenotiazine in pazienti con epilessia	1	0,2%
Uso a lungo termine di FANS o colchicina per il trattamento cronico della gotta	1	0,2%
Antidepressivi triciclici in pazienti con demenza	1	0,2%
Antidepressivi SSRI in pazienti con anamnesi di iponatremia clinicamente significativa	1	0,2%
Totale	481	

Un paziente può avere nella terapia più di un criterio di STOPP

Tabella XIX. Rischio associato a DDIs in ambito ospedaliero prima dell'intervento (n=549)

Rischio associato all'interazione	N. interazioni	N. pazienti*	% pazienti
Emorragia	115	91	16,6%
Iperkaliemia	55	50	9,1%
Cardiotossicità	39	37	6,7%
Alterazioni del ritmo (prolungamento QTc, bradicardia, etc.)	38	34	6,2%
Miopatia/Rabdomiolisi	27	20	3,6%
Farmaco inefficace	23	23	4,2%
Sindrome serotoninergica	12	10	1,8%
Depressione respiratoria	12	12	2,2%
Altro	30	23	4,2%
Totale	351	300	

** Un paziente può avere nella terapia più di una DDI*

4.2.3 Modificazioni delle PPI in seguito all'intervento

Nella Figura 7 è riportato il numero assoluto di PPI suddivise in base alla tipologia di inappropriatelyzza, rilevate prima e dopo l'intervento. Nel complesso, il numero di PPI secondo i criteri di STOPP si è ridotto del 43%; in particolare, le duplicazioni terapeutiche e le inappropriatelyzze legate alla durata della terapia si sono ridotte rispettivamente del 73% e del 53%, mentre le problematiche relative all'indicazione d'uso e alla presenza di DDSI sono diminuite del 40% e del 49%. Anche il numero di potenziali DDIs rilevate da Drug-Reax si è dimezzato, passando dalle 351 DDIs rilevate prima dell'intervento alle 179 osservate dopo la consegna del report (-49%).

Come si evince dalla Tabella XX, dei 381 pazienti con almeno una PPI rilevata al momento del ricovero, il 62% (n=236) ha registrato una diminuzione del punteggio MAI rispetto all'ingresso, mentre il 38% (n=145) non ha migliorato tale punteggio.

Per quanto riguarda i criteri di STOPP, le principali riduzioni si sono osservate nei seguenti casi (Tabella XXI): impiego di ASA senza anamnesi di eventi occlusivi cardio-cerebrovascolari (-21%), uso di calcio-antagonisti in soggetti affetti da stipsi cronica (-41%), utilizzo di inibitori di pompa protonica ad alto dosaggio nel lungo termine (-55%), uso di antiaggreganti/anticoagulanti in pazienti con recenti eventi emorragici (-38%) e associazioni di farmaci ad azione ipnotico-sedativa (-73%).

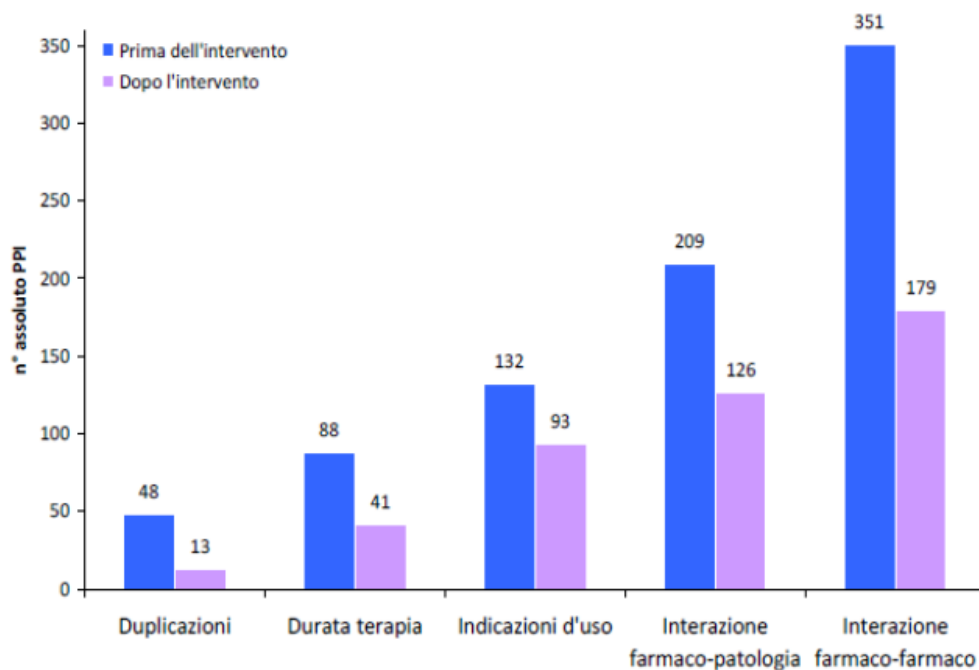
In merito alle variazioni apportate sulle DDIs clinicamente rilevanti, dalla Tabella XXII si evince che, attraverso la comunicazione fornita dal farmacista al medico, si è ottenuta una riduzione delle associazioni di medicinali in grado di determinare eventi emorragici (-54%), cardiotoxicità (-41%) o allungamento dell'intervallo QT (-37%). 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 (+20%).

Il miglioramento complessivo dell'appropriatelyzza prescrittiva è stato ulteriormente confermato dall'analisi non parametrica, confrontando l'indice MAI all'ingresso e alla dimissione (Figura 8). In seguito all'intervento del farmacista tale indice ha registrato una riduzione, passando da un valore mediano di 3 (IQR=2-5) a un valore di 2 (IQR=0-4), con una significatività statistica pari a $p < 0,001$.

Infine, come si evince dalla Tabella XXIII, l'impiego del CPOE-WIS ha permesso l'identificazione di un maggior numero di PPI rispetto all'impiego di soli criteri espliciti o di Drug-Reax. In particolare, l'utilizzo del software ha individuato complessivamente 828 PPI che interessano il 69,4% dei pazienti,

rispetto a quanto rilevato dall'applicazione dei soli criteri di STOPP (54,1%) o dalla banca dati Micromedex (37,3%).

Figura 7. Variazioni delle PPI prima vs dopo l'intervento in ambito ospedaliero (n=381)



	Duplicazioni	Durata terapia	Indicazioni d'uso	Interazione farmaco-patologia	Interazione farmaco-farmaco
Prima dell'intervento	48	88	132	209	351
Dopo l'intervento	13	41	93	126	179
Differenza %	-72,9%	-53,4%	-29,5%	-39,7%	-49,0%

Tabella XX. Criteri di STOPP, DDIs e punteggio MAI prima vs dopo l'intervento in ambito ospedaliero

	Criteri di STOPP (n=297)	Interazioni maggiori (n=205)	Punteggio MAI (n=381)
N° pazienti (%) con miglioramento	169 (57%)	134 (65%)	236 (62%)
N° pazienti (%) senza variazione	111 (37%)	59 (29%)	89 (23%)
Numero pazienti (%) con peggioramento	17 (6%)	12 (6%)	56 (15%)

Tabella XXI. Criteri di STOPP rilevati prima vs dopo l'intervento in ambito ospedaliero

<i>Criterio STOPP</i>	<i>Prima intervento</i>	<i>Dopo intervento</i>	<i>Diff. %</i>
ASA senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi	86	68	-21%
Calcio-antagonisti in paziente con stipsi cronica	39	23	-41%
PPI per ulcera peptica a pieno dosaggio terapeutico per un tempo > 8 settimane	38	17	-55%
ASA, clopidogrel, prasugrel e warfarin con malattie emorragiche concomitanti e/o pregresse	26	16	-38%
Associazione di due ipnotici e/o farmaci sedativi	22	6	-73%
Diuretici dell'ansa in edema localizzato solo alle caviglie senza segni clinici di scompenso cardiaco	16	20	25%
Uso di diltiazem o verapamile in scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV	16	13	-19%
Uso a lungo termine (> 1 mese) di neurolettici come ipnotici a lunga durata d'azione	16	12	-25%
Alfa-bloccanti in paziente portatore di catetere urinario a lungo termine (> 2 mesi)	16	8	-50%
Benzodiazepine in paziente con ricorrenti cadute	16	8	-50%
Altri criteri di STOPP	186	106	-43%
Totale	477	297	-38%

Tabella XXII. Variazioni del numero di DDI prima vs dopo l'intervento in ambito ospedaliero

<i>Rischio associato all'interazione</i>	<i>Prima intervento</i>	<i>Dopo intervento</i>	<i>Diff %</i>
Emorragia	115	53	-54%
Iperkaliemia	55	66	+20%
Cardiotossicità	39	23	-41%
Allungamento QTc	38	24	-37%
Rabdomiolisi	27	12	-56%
Farmaco inefficace	23	12	-48%
Altre interazioni	54	29	-46%
Totale	351	219	-38%

Figura 8. Variazione dell'indice MAI prima vs dopo l'intervento in ambito ospedaliero (n=381)

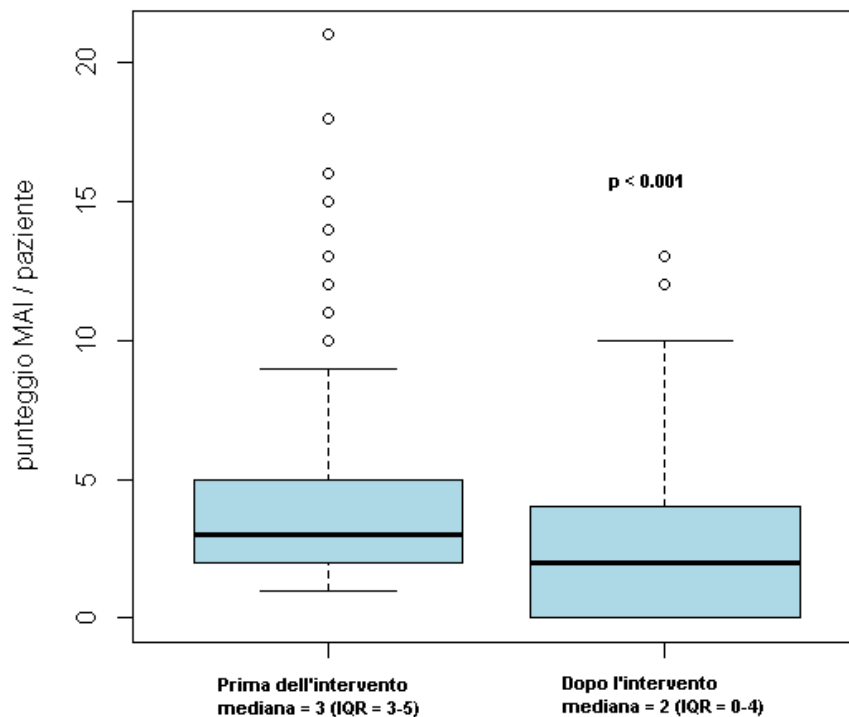


Tabella XXIII. Identificazione PPI da parte del CPOE-WIS in ambito ospedaliero (n=549)

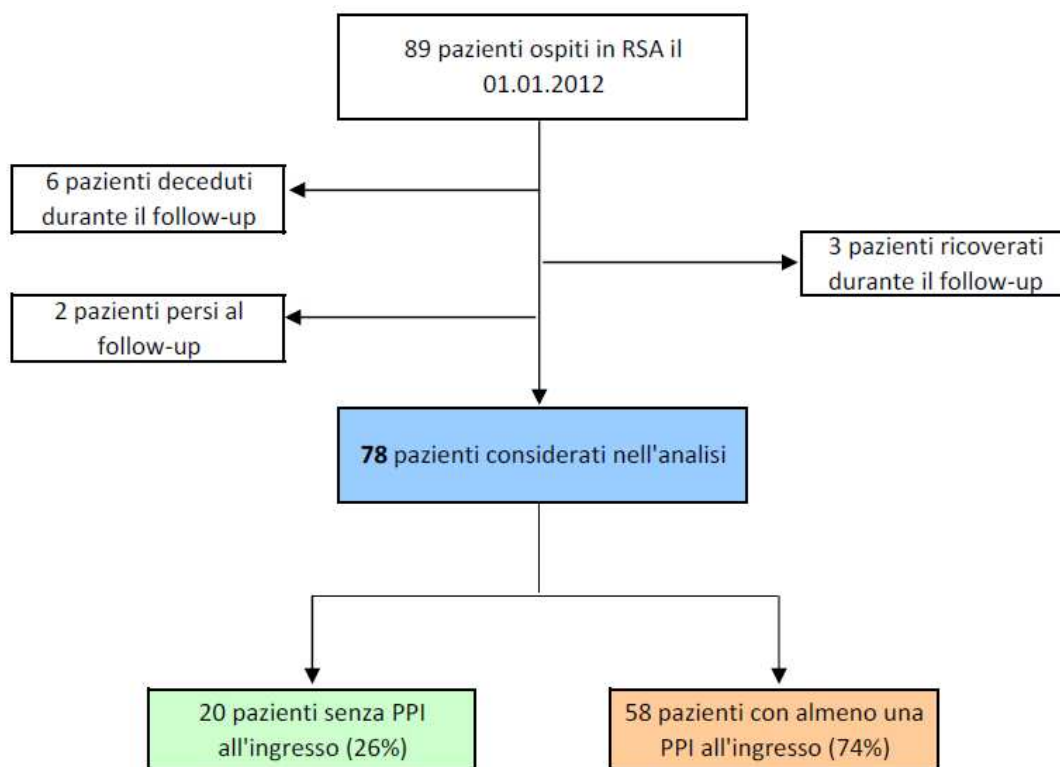
Metodo	N° assoluto di PPI	Diff.% vs CPOE-WIS	N° pazienti con almeno 1 PPI (%)	Diff.% vs CPOE-WIS
Criteri di STOPP	477	-42,4%	297 (54,1%)	-40,8%
Drug-Reax di Micromedex	351	-57,6%	205 (37,3%)	-59,2%
CPOE-WIS	828		381 (69,4%)	

4.3 Risultati del progetto SAFE in ambito residenziale

4.3.1 Caratteristiche della popolazione

Nel corso del periodo di arruolamento sono state valutate le prescrizioni di 89 pazienti ospiti della casa di riposo di Noventa Padovana. Sono stati esclusi dall'analisi finale complessivamente 11 pazienti (12,3%) di cui 6 (6,7%) per decesso e rispettivamente 2 (2,2%) e 3 (3,3%) per mancanza della scheda di terapia all'atto della rivalutazione e per ricovero ospedaliero avvenuto nel corso del follow-up (Figura 9). Alla fine, la coorte risulta composta da 78 pazienti.

Figura 9. Selezione dei pazienti ospiti nella Residenza Sanitaria Assistita (RSA)



Come riportato nella Tabella XXIV, che descrive le caratteristiche della popolazione esaminata, il sesso femminile risulta essere più rappresentato rispetto a quello maschile (86% donne vs 14% maschi). Dal punto di vista anagrafico, l'età mediana dei pazienti è di 87 anni (IQR = 82-90). Le patologie più frequentemente rilevate sono quelle correlate a disturbi neuropsichiatrici quali la demenza (78,2%) e la depressione (37,2%). Di frequente riscontro sono anche i disturbi a carico del

sistema cardiocircolatorio come l'ipertensione (75,6%), l'ictus/TIA (33,3%) e lo scompenso cardiaco (26,9%).

La popolazione residenziale esaminata presenta un elevato grado di politerapia. In particolare, la mediana dei farmaci cronicamente assunti è pari a 8 (IQR = 5-10) e nel 69% dei casi sono prescritti 5 o più medicinali.

La Tabella XXV, riporta le principali categorie di farmaci utilizzati dagli anziani ospiti della RSA. Quattro pazienti su cinque sono in terapia con un farmaco antitrombotico (82,1%) e tre su quattro con almeno un antiipertensivo (76,9%). In questo ambito assistenziale è molto elevata anche la prescrizione di farmaci del SNC; in particolare i 2/3 dei pazienti sono in trattamento con una benzodiazepina (69,2%), il 60,3% con un neurolettico e il 37,2% con un antidepressivo.

Tabella XXIV. Caratteristiche dei pazienti rilevate in RSA prima dell'intervento (n=78)

Caratteristiche anagrafiche		
Maschi (n, %)	11	14%
Femmine (n, %)	67	86%
Età [anni, mediana (IQR)]	87 (82-90)	
65-74 anni (n, %)	4	5,1%
75-84 anni	21	26,9%
≥ 85 anni	53	68,0%
Utilizzo di farmaci		
N. di farmaci [mediana (IQR)]	8 (5-10)	
Pazienti con <5 farmaci (n, %)	24	31,0%
Pazienti con ≥ 5 farmaci (n, %)	54	69,0%
Principali diagnosi (n, %)		
Osteoartrite	64	82,1%
Demenza	61	78,2%
Ipertensione	59	75,6%
Depressione	29	37,2%
Ictus/attacco ischemico transitorio (TIA)	26	33,3%
Scompenso cardiaco (classe NYHA III-IV)	21	26,9%
Diabete	21	26,9%
Cardiopatía ischemica	19	24,4%
Disturbi della conduzione cardiaca	17	21,8%
Parkinson	11	14,1%
Broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO)	9	11,5%

Tabella XXV. Principali classi di farmaci rilevate nella RSA prima dell'intervento (n=78)

Gruppo Terapeutico (codice ATC)	N. pazienti	%
Antitrombotici (B01)	64	82,1%
Antipertensivi (C02, C03A, C03B, C03C, C07, C08C, C09)	60	76,9%
Benzodiazepine (N05B, N05C)	54	69,2%
Inibitori di pompa (A02BC)	53	67,9%
Neurolettici (N05A)	47	60,3%
Antidepressivi (N06A)	29	37,2%
Preparati a base di sali di ferro (B03A)	23	29,5%
Opioidi (N02A)	14	17,9%

4.3.2 Frequenza e tipologia di PPI rilevate prima dell'intervento

Come evidenziato nella Tabella XXVI, in tre pazienti su quattro (n=58; 74,3%) è stata rilevata prima dell'intervento almeno una PPI. Riguardo a questi assistiti, il valore mediano del punteggio MAI complessivo per persona è risultato essere pari a 4 (IQR = 2-8). In particolare, la metà dei pazienti (51,2%) presenta nella propria terapia almeno un criterio di STOPP e/o una o più interazioni clinicamente rilevanti (47,4%).

Come si evince dalla Tabella XXVII, che riporta i criteri di STOPP rilevati al momento del ricovero, 11 pazienti (14,1%) utilizzano neurolettici nonostante una diagnosi di Parkinson, 9 (11,5%) sono in terapia con un antiaggregante o warfarin in presenza di una patologia emorragica in atto e ad un analogo numero di pazienti affetti da demenza sono prescritti farmaci antimuscarinici. Frequenti sono le inapproprietezze correlate all'uso di farmaci ad azione ipnotico-sedativa: 7 pazienti (8,9%) utilizzano due benzodiazepine contemporaneamente, 6 usano questi farmaci nonostante presentino in anamnesi una recente caduta e a 3 soggetti (3,8%) viene prescritta una benzodiazepina a lunga durata d'azione da più di un mese. Anche per quanto riguarda i neurolettici si riscontrano diverse PPI correlate alla presenza di duplicazioni (7,7%) o al loro impiego in soggetti con recenti cadute (5,1%).

Relativamente alle prescrizioni a rischio di potenziali ADRs dovute ad associazioni farmacologiche sono state identificate 59 interazioni clinicamente rilevanti (Tabella XXVIII). 20 sono le interazioni potenzialmente correlate ad un rischio aritmogeno e che interessano complessivamente 16 assistiti. Queste interazioni sono determinate soprattutto da associazioni di antidepressivi e antipsicotici (n=10) o dall'impiego contemporaneo di citalopram e lansoprazolo (n=8). 17 sono invece le interazioni potenzialmente in grado di determinare fenomeni emorragici che interessano 14 pazienti. Nella quasi totalità dei casi l'interazione è dovuta all'associazione di un inibitore del reuptake della serotonina (SSRI) con un antiaggregante piastrinico o un'eparina.

Tabella XXVI. PPI rilevate in RSA prima dell'intervento (n=78)

N. pazienti con almeno un criterio di STOPP	n (%)	40 (51,2%)
N. pazienti con almeno una DDI maggiore	n (%)	37 (47,4%)
N. pazienti con almeno una PPI (criterio di STOPP e/o DDI maggiore)	n (%)	58 (74,3%)
Punteggio MAI per paziente ^(*)	mediana (IQR)	4 (2-8)

^(*) Punteggio calcolato nei pazienti con almeno una PPI rilevata prima dell'intervento

Tabella XXVII. Criteri di STOPP rilevati in RSA prima dell'intervento (n=78)

Criteri di STOPP	N. pazienti*	%
Uso a lungo termine (> 1 mese) di neurolettici in Parkinson	11	14,1%
Aspirina, clopidogrel e warfarin con malattie emorragiche concomitanti	9	11,5%
Farmaci antimuscarinici in pazienti con demenza	9	11,5%
Duplicazione di sedativi/ipnotici benzodiazepinici	7	8,9%
Duplicazione di neurolettici	6	7,7%
Diuretici dell'ansa in edema localizzato solo alle caviglie senza segni clinici di scompenso cardiaco	6	7,7%
Aspirina senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi	6	7,7%
Uso di benzodiazepine in pazienti con recenti cadute	6	7,7%
Calcio-antagonisti in stipsi cronica	6	7,7%
Farmaci antimuscarinici in stipsi cronica	6	7,7%
Uso di neurolettici in pazienti con recenti cadute	4	5,1%
Uso a lungo termine (> 1 mese) di benzodiazepine a lunga durata d'azione	3	3,8%
Uso di diltiazem o verapamil in scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV	2	2,6%
PPI a pieno dosaggio terapeutico per un tempo >8 settimane	2	2,6%
FANS in ipertensione da moderata a grave	2	2,6%
Uso a lungo termine (> 1 mese) di neurolettici come ipnotici a lunga durata d'azione	2	2,6%
Alfa-bloccanti in maschi con frequente incontinenza urinaria	1	1,3%
Farmaci antimuscarinici in patologie prostatiche	1	1,3%
Alfa-bloccanti con catetere urinario in situ a lungo termine (> 2 mesi)		1,3%
Warfarin come primo trattamento in embolie polmonari non complicate per una durata maggiore di 12 mesi	1	1,3%
Corticosteroidi per via sistemica invece di corticosteroidi per via inalatoria per il mantenimento della terapia in BPCO	1	1,3%
Uso di ASA in paziente con anamnesi di pregressa ulcera peptica senza PPI o anti-H2	1	1,3%
Antidepressivi triciclici in stipsi cronica	1	1,3%
Antidepressivi triciclici in pazienti con demenza	1	1,3%
Antidepressivi SSRI in pazienti con anamnesi di iponatremia clinicamente significativa	1	1,3%
Totale	95	

* Un paziente può avere nella terapia più di un criterio di STOPP

Tabella XXVIII. Rischio associato a DDIs in RSA prima dell'intervento (n=78)

Rischio associato all'interazione	N. interazioni	N. Pazienti*	% pazienti
Alterazioni del ritmo (prolungamento QTc, bradicardia, etc.)	20	16	20,5%
Emorragia	17	14	17,9%
Depressione respiratoria	7	7	9,0%
Iperkaliemia	4	4	5,1%
Miopatia/Rabdomiolisi	3	2	2,6%
Insufficienza renale	2	2	2,6%
Altre interazioni	6	6	7,7%
Totale	59	51	

* Un paziente può avere nella terapia più di una DDI

4.3.3 Modificazioni delle PPI in seguito all'intervento

Nella Figura 10 è riportato il numero assoluto di PPI suddivise in base alla tipologia di inappropriately, rilevate prima e dopo l'intervento. Nel complesso, le duplicazioni terapeutiche e le inappropriately legate alla durata della terapia si sono ridotte rispettivamente del 38,5% e del 26,3%, mentre le problematiche relative all'indicazione d'uso e alla presenza di interazioni farmacopatologia sono diminuite del 28,6% e del 30,6%. Anche il numero di potenziali DDIs si è quasi dimezzato, passando dalle 59 DDIs rilevate prima dell'intervento alle 32 osservate dopo la consegna del report (-45,8%).

Come si evince dalla Tabella XXIX, dei 58 pazienti con almeno una PPI rilevata prima dell'intervento, il 51,7% (n=30) ha registrato una diminuzione del punteggio MAI, mentre il 48,3% (n=28) non ha migliorato tale punteggio.

Per quanto riguarda i criteri di STOPP, le principali riduzioni si sono osservate nei seguenti casi (Tabella XXX): uso a lungo termine di neurolettici i soggetti affetti da morbo di Parkinson (-18%), uso di antiaggreganti o anticoagulanti in pazienti con anamnesi di emorragie recenti (-44%), utilizzo di antimuscarinici in demenza (-67%) e duplicazione di benzodiazepine (-57%) o neurolettici (-17%).

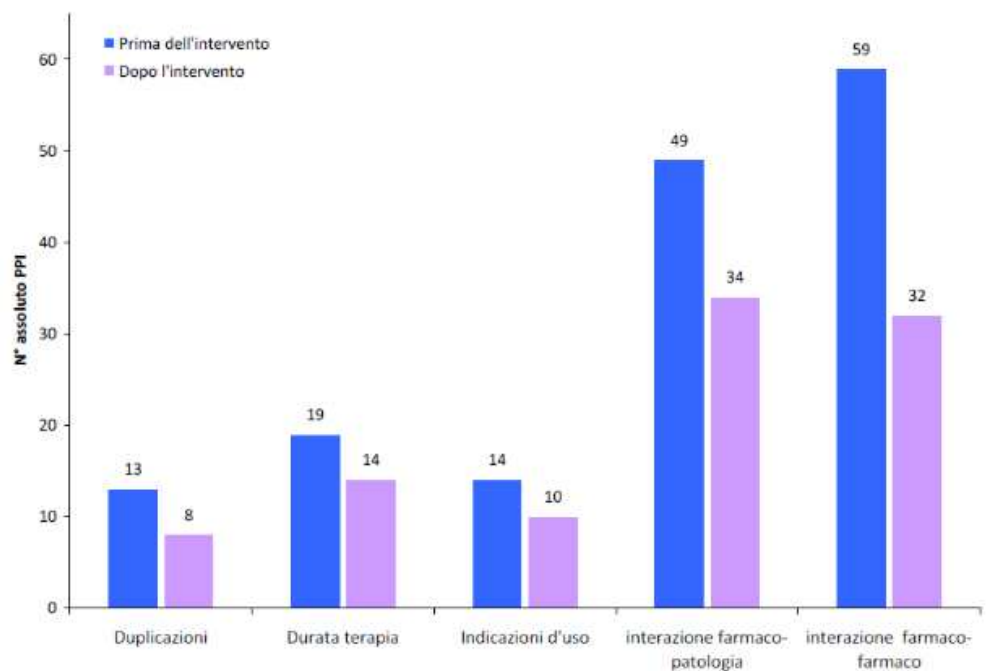
In merito alle variazioni apportate sulle DDIs clinicamente rilevanti, dalla Tabella XXXI si evince che, attraverso la comunicazione fornita dal farmacista al medico, si è ottenuta una riduzione delle associazioni di medicinali in grado di determinare alterazioni del ritmo (-60%), emorragia (-41%) o depressione respiratoria (-43%).

Il miglioramento complessivo dell'appropriatezza prescrittiva è stato ulteriormente confermato confrontando l'indice MAI prima e dopo l'intervento (Figura 11). In seguito alla comunicazione fornita

al medico dal farmacista, tale indice ha registrato una riduzione, passando da un valore mediano di 4 (IQR=2-7,75) a un valore di 2 (IQR=1-4), con una significatività statistica pari a $p < 0,001$.

Infine, come si evince dalla Tabella XXXII, l'impiego del CPOE-WIS ha permesso l'identificazione di un maggior numero di PPI rispetto all'impiego di soli criteri espliciti o di Drug-Reax. In particolare, l'utilizzo del software ha individuato complessivamente 154 PPI che interessano il 74,4% dei pazienti, rispetto a quanto rilevato dall'applicazione dei soli criteri di STOPP (51,3%) o dalla banca dati Drug-Reax (47,4%).

Figura 10. Variazioni delle PPI prima vs dopo l'intervento in RSA (n=58)



	Duplicazioni	Durata terapia	Indicazioni d'uso	interazione farmaco-patologia	interazione farmaco-farmaco
Prima dell'intervento	13	19	14	49	59
Dopo l'intervento	8	14	10	34	32
Differenza %	-38,5%	-26,3%	-28,6%	-30,6%	-45,8%

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

	Criteri di STOPP (n=43)	Interazioni maggiori (n=37)	Punteggio MAI (n=58)
N° pazienti (%) con miglioramento	24 (55,8%)	17 (45,9%)	30 (51,7%)
N° pazienti (%) senza variazione	17 (39,5%)	20 (54,1%)	24 (41,4%)
Numero pazienti (%) con peggioramento	2 (4,7%)	0 (0,0%)	4 (6,9%)

Tabella XXX. Criteri di STOPP rilevati in RSA prima vs dopo l'intervento

Criteri di STOPP	Prima intervento	Dopo intervento	Diff. %
Uso a lungo termine (> 1 mese) di neurolettici in Parkinson	11	9	-18,2%
Aspirina, clopidogrel e warfarin con malattie emorragiche concomitanti	9	5	-44,4%
Farmaci antimuscarinici in pazienti con demenza	9	3	-66,7%
Duplicazione di sedativi/ipnotici benzodiazepinici	7	3	-57,1%
Duplicazione di neurolettici	6	5	-16,7%
Diuretici dell'ansa in edema localizzato solo alle caviglie senza segni clinici di scompenso cardiaco	6	6	0,0%
Aspirina senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi	6	3	-50,0%
Altro	41	32	-22,0%
Totale	95	66	-30,5%

Tabella XXXI. Variazioni del numero di DDI in RSA prima vs dopo l'intervento

Rischio associato all'interazione	Prima intervento	Dopo intervento	Diff. %
Alterazioni del ritmo (prolungamento QTc, bradicardia, etc.)	20	8	-60,0%
Emorragia	17	10	-41,2%
Depressione respiratoria	7	4	-42,9%
Iperkaliemia	4	2	-50,0%
Miopatia/Rabdomiolisi	3	3	0,0%
Altro	8	5	-37,5%
Totale	59	32	-45,8%

Figura 11. Variazione dell'indice MAI prima vs dopo l'intervento in RSA (n=58)

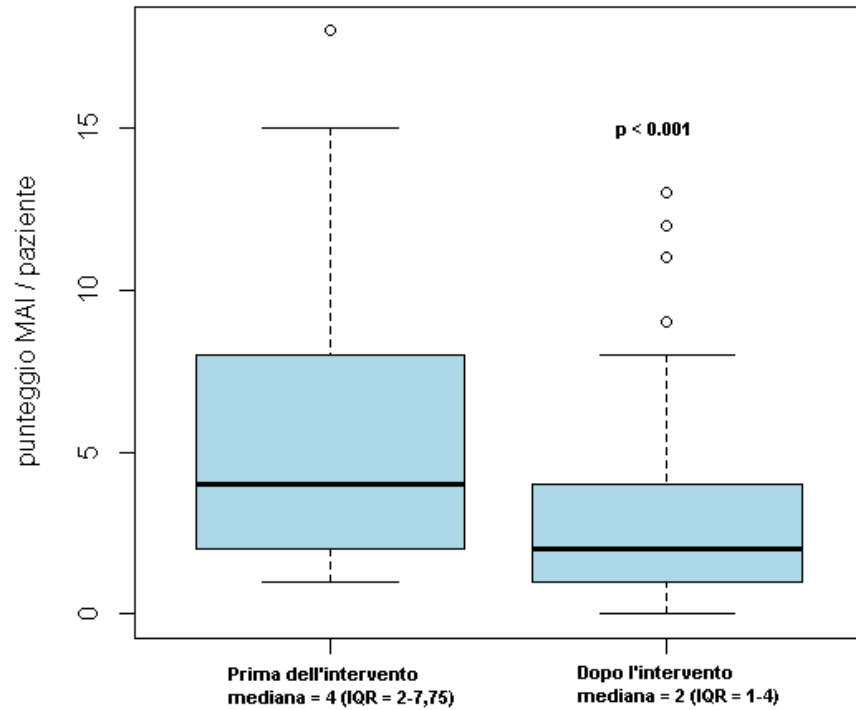


Tabella XXXII. Identificazione PPI da parte del CPOE-WIS in RSA (n=78)

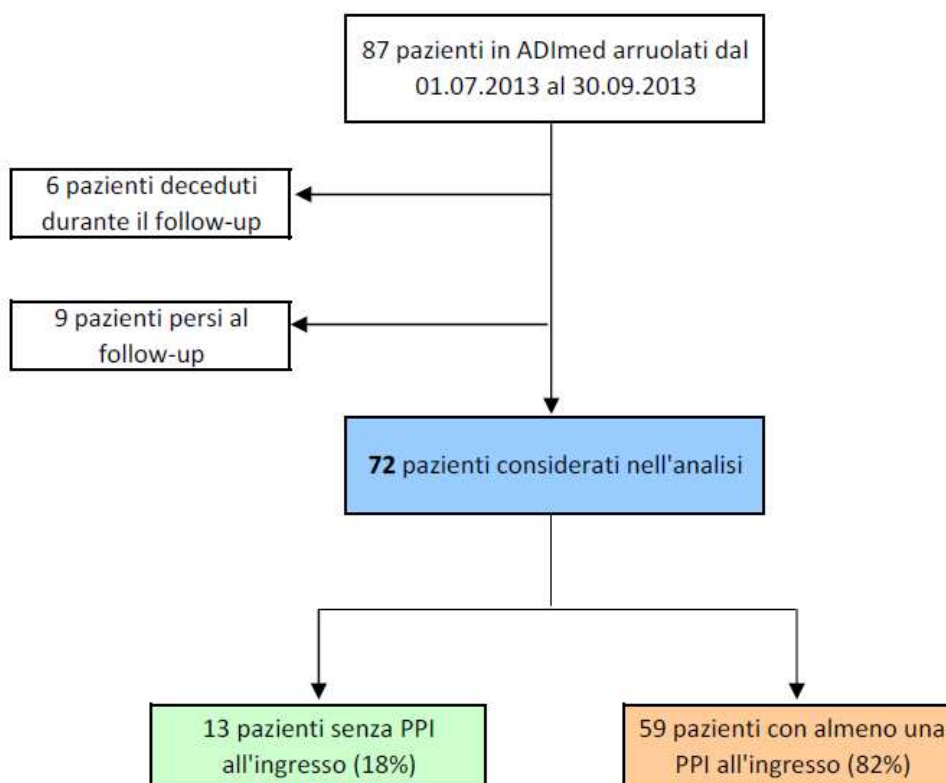
Metodo	N° assoluto di PPI	Diff.% vs CPOE-WIS	N° pazienti con almeno 1 PPI (%)	Diff.% vs CPOE-WIS
Criteri di STOPP	95	-38,3%	40 (51,3%)	-31,0%
Drug-Reax di Micromedex	59	-61,7%	37 (47,4%)	-36,2%
CPOE-WIS	154		58 (74,4%)	

4.4 Risultati del progetto SAFE in ambito di assistenza domiciliare (pazienti ADImed)

4.4.1 Caratteristiche della popolazione

Nel corso del periodo di arruolamento sono state valutate le prescrizioni di 87 pazienti inseriti nell'ambito di un programma di assistenza domiciliare integrata (ADImed) afferenti al Distretto 1 dell'ULSS 16 di Padova. Sono stati esclusi dall'analisi finale complessivamente 15 pazienti (17,2%) di cui 6 (6,9%) per decesso e rispettivamente 9 (10,3%) per mancanza della scheda di terapia all'atto della rivalutazione (Figura 12). Alla fine, la coorte risulta composta da 72 pazienti.

Figura 12. Selezione dei pazienti ADImed



Come riportato nella Tabella XXXIII, che descrive le caratteristiche della popolazione esaminata, il sesso femminile risulta essere più rappresentato rispetto a quello maschile (79,2% donne vs 20,8% maschi). Dal punto di vista anagrafico, l'età mediana dei pazienti è di 86 anni (IQR = 81,75-89). Le patologie più frequentemente rilevate nei pazienti sono quelle correlate a disturbi cardiocircolatori quali l'ipertensione arteriosa (88,9%) e la cardiopatia ischemica (37,5%). Di frequente riscontro sono anche i disturbi neuropsichiatrici come la demenza (37,5%) e la depressione (31,9%).

La popolazione esaminata presenta un elevato grado di politerapia. In particolare, la mediana dei farmaci cronicamente assunti è pari a 7 (IQR = 5-9) e nell'84,7% dei pazienti sono prescritti 5 o più medicinali.

Come si evince dalla Tabella XXXIV, che riporta le principali categorie di farmaci utilizzati al momento della rilevazione dei dati prima dell'intervento, l'86,1% della popolazione è in terapia con almeno un antipertensivo e quasi 3 soggetti su 4 con un antitrombotico (73,6%) o un inibitore della pompa protonica (72,2%). Elevata è anche l'esposizione a farmaci che agiscono sul SNC: le benzodiazepine sono utilizzate dal 37,5% degli assistiti mentre antidepressivi e antipsicotici rispettivamente dal 31,9% e 18,1% dei pazienti.

Tabella XXXIII. Caratteristiche dei pazienti rilevate in pazienti ADImed prima dell'intervento (n=72)

Caratteristiche anagrafiche		
Maschi (n, %)	15	20,8%
Femmine (n, %)	57	79,2%
Età [anni, mediana (IQR)]	86 (81,75-89)	
65-74 anni (n, %)	9	12,5%
75-84 anni	21	29,2%
≥ 85 anni	42	58,3%
Utilizzo di farmaci		
N. di farmaci [mediana (IQR)]	7 (5-9)	
Pazienti con <5 farmaci (n, %)	11	15,3%
Pazienti con ≥ 5 farmaci (n, %)	61	84,7%
Principali diagnosi (n, %)		
Ipertensione	64	88,9%
Demenza	27	37,5%
Cardiopatia ischemica	27	37,5%
Scopenso cardiaco (classe NYHA III-IV)	25	34,7%
Osteoartrite	25	34,7%
Depressione	23	31,9%
Trombosi venosa profonda	20	27,8%
Ictus/attacco ischemico transitorio (TIA)	17	23,6%
Disturbi della conduzione cardiaca	16	22,2%
Diabete	16	22,2%

Tabella XXXIV. Principali classi di farmaci rilevate in pazienti ADImed prima dell'intervento (n=72)

Gruppo Terapeutico (codice ATC)	N. pazienti	%
Antipertensivi (C02, C03A, C03B, C03C, C07, C08C, C09)	62	86,1%
Antitrombotici (B01)	53	73,6%
Inibitori di pompa (A02BC)	52	72,2%
Benzodiazepine (N05B, N05C)	27	37,5%
Antidepressivi (N06A)	23	31,9%
Ipolipemizzanti (C10A)	16	22,2%
Neurolettici (N05A)	13	18,1%

4.4.2 Frequenza e tipologia di PPI rilevate prima dell'intervento

L'impiego del CPOE-WIS ha permesso di rilevare prima dell'intervento la presenza di almeno una PPI in quattro pazienti su cinque (n=59; 81,9%) (Tabella XXXV). Relativamente a questi assistiti, il valore mediano del punteggio MAI complessivo per persona è risultato essere pari a 4 (IQR=2-6). In particolare, il 70,8% dei pazienti presenta nella propria terapia almeno un criterio di STOPP e il 41,7% una o più interazioni clinicamente rilevanti. Nei soggetti con almeno una PPI, il punteggio MAI/paziente è risultato pari a 4 (IQR=2-6).

Come si evince dalla Tabella XXXVI, che riporta i criteri di STOPP rilevati prima dell'intervento, il 16,6% dei pazienti utilizza un calcio-antagonista pur in presenza di stipsi cronica, il 13,9% ha una prescrizione di ASA in assenza di una patologia cardio-cerebrovascolare e il 12,5% utilizza diuretici dell'ansa per il trattamento di un edema alle caviglie senza tuttavia presentare in anamnesi una diagnosi di scompenso cardiaco. Anche le benzodiazepine sono oggetto di un riscontro frequente di PPI: 8 soggetti (11,1%) assume questi farmaci nonostante la presenza di cadute recenti e un analogo numero presenta una loro associazione contemporanea.

Relativamente alle PPI dovute ad interazioni tra farmaci, sono state rilevate 18 associazioni correlate al rischio di manifestare fenomeni emorragici che hanno interessato 1 paziente su 5 (Tabella XXXVII). L'analisi ha evidenziato inoltre la presenza di interazioni che potenzialmente possono determinare episodi di miopatia/rabdomiolisi (n=6) o la comparsa di un prolungamento dell'intervallo QTc (n=6).

Tabella XXXV. PPI rilevate in pazienti ADImed prima dell'intervento (n=72)

N. pazienti con almeno un criterio di STOPP	n (%)	51 (70,8%)
N. pazienti con almeno una DDI maggiore	n (%)	30 (41,7%)
N. pazienti con almeno una PPI (criterio di STOPP e/o DDI maggiore)	n (%)	59 (81,9%)
Punteggio MAI per paziente (*)	mediana (IQR)	4 (2-6)

(*) Punteggio calcolato nei pazienti con almeno una PPI rilevata prima dell'intervento

Tabella XXXVI. Criteri di STOPP rilevati in pazienti ADImed prima dell'intervento (n=72)

Criteri di STOPP	N. pazienti*	%
Calcio-antagonisti in stipsi cronica	12	16,6%
Aspirina senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi	10	13,9%
Diuretici dell'ansa in edema localizzato solo alle caviglie senza segni clinici di scompenso cardiaco	9	12,5%
Uso di benzodiazepine in pazienti con recenti cadute	8	11,1%
Duplicazione di sedativi/ipnotici benzodiazepinici	8	11,1%
PPI a pieno dosaggio terapeutico per un tempo >8 settimane	6	8,3%
Uso di neurolettici in pazienti con recenti cadute	6	8,3%
FANS in ipertensione da moderata a grave	5	6,9%
Duplicazione di neurolettici	4	5,5%
Uso a lungo termine (> 1 mese) di benzodiazepine a lunga durata d'azione	4	5,5%
Aspirina, clopidogrel e warfarin con malattie emorragiche concomitanti	4	5,5%
Uso di diltiazem o verapamil in scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV	3	4,2%
Duplicazione di diuretici dell'ansa	2	2,8%
Duplicazione di FANS	2	2,8%
Associazione di ACE-inibitore + sartano	2	2,8%
Farmaci antimuscarinici in stipsi cronica	2	2,8%
Uso a lungo termine (> 1 mese) di neurolettici in Parkinson	2	2,8%
Corticosteroidi per via sistemica invece di corticosteroidi per via inalatoria per il mantenimento della terapia in BPCO	2	2,8%
Farmaci antimuscarinici in pazienti con demenza	2	
Corticosteroidi a lungo termine (> 3 mesi) in monoterapia in soggetti con artrite reumatoide o osteoartrite	2	2,8%
FANS in paziente con scompenso cardiaco	2	2,8%
Associazione di FANS e warfarin	2	
Warfarin come primo trattamento in TVP non complicate per una durata maggiore di 6 mesi	2	2,8%
FANS in pazienti con storia clinica di ulcera peptica o emorragie GI, senza l'uso concomitante di anti-H ₂ , inibitore di pompa o misoprostolo	1	1,4%
Beta-bloccanti in paziente con diabete mellito di tipo 2 con frequenti episodi di ipoglicemia (> 1 al mese)	1	1,4%
Glibenclamide o clorpropamide in paziente con diabete mellito di tipo 2	1	1,4%
Uso a lungo termine (> 1 mese) di neurolettici come ipnotici a lunga durata d'azione	1	1,4%
Alfa-bloccanti in maschi con frequente incontinenza urinaria	1	1,4%
Antidepressivi triciclici in pazienti con demenza	1	1,4%
Alfa-bloccanti con catetere urinario in situ a lungo termine (> 2 mesi)	1	1,4%
Farmaci antimuscarinici in patologie prostatiche	1	1,4%
Totale	109	

* Un paziente può avere nella terapia più di un criterio di STOPP

Tabella XXXVII. Rischio associato a DDIs in pazienti ADImed prima dell'intervento (n=72)

Rischio associato all'interazione	N. interazioni	N. Pazienti*	% pazienti
Emorragia	18	16	22,2%
Miopatia/Rabdomiolisi	6	5	6,9%
Alterazioni del ritmo (prolungamento QTc, bradicardia, etc.)	6	6	8,3%
Farmaco inefficace	6	4	5,6%
Sindrome serotoninergica	4	2	2,8%
Iperkaliemia	3	3	4,2%
Bradicardia	2	2	2,8%
Sedazione	1	1	1,4%
Totale	46	39	

* Un paziente può avere nella terapia più di una DDI

4.4.3 Modificazioni delle PPI in seguito all'intervento

Nella Figura 13 è riportato il numero assoluto di rilevate prima e dopo l'intervento. Nel complesso, il numero di PPI secondo i criteri di STOPP si è ridotto del 15,6%; in particolare, le inapproprietezze legate alla durata della terapia e all'indicazione d'uso si sono ridotte rispettivamente del 47,1% e del 28,6%, mentre le problematiche relative alla presenza di interazioni farmaco-patologia sono diminuite del 5,7%. Nessuna variazione è stata invece registrata per quanto concerne le duplicazioni terapeutiche. Il numero di potenziali DDIs rilevate da Drug-Reax si è ridotto del 21,7%, passando dalle 46 DDIs rilevate prima dell'intervento alle 36 osservate dopo la consegna del report.

Come si evince dalla Tabella XXXVIII, dei 59 pazienti con almeno una PPI rilevata prima dell'intervento, il 49,1% (n=29) ha registrato una diminuzione del punteggio MAI, mentre il 50,9% (n=30) non ha migliorato tale punteggio.

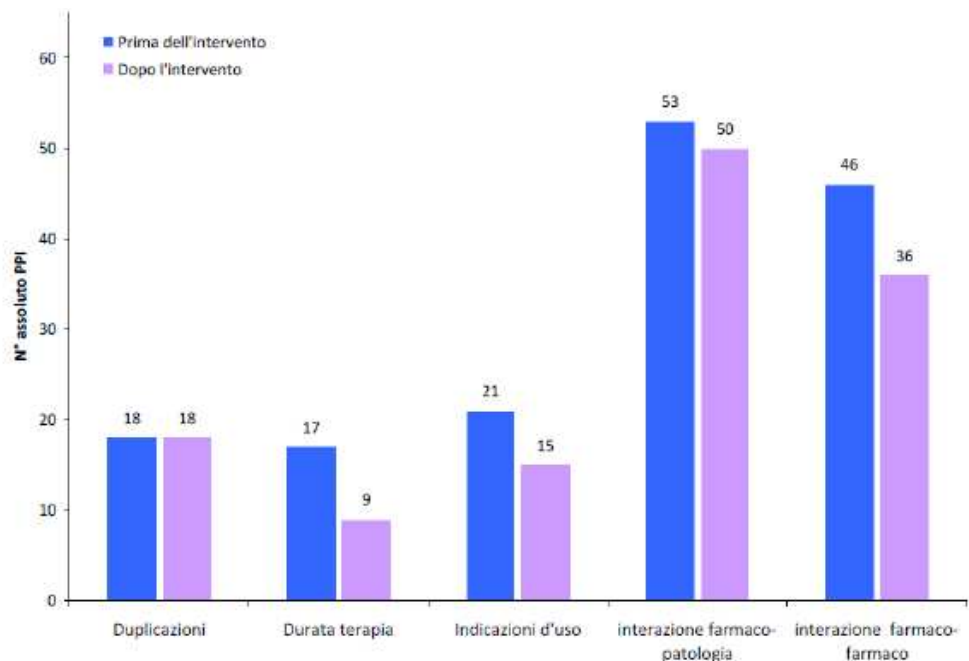
Per quanto riguarda i criteri di STOPP, le principali riduzioni si sono osservate nei seguenti casi (Tabella XXXIX): uso di ASA senza anamnesi di occlusioni vascolari (-30,0%), impiego di diuretici dell'ansa per il solo trattamento dell'edema delle caviglie (-33,3%), prescrizioni a lungo termine di inibitori di pompa a pieno dosaggio (-50,0%) e uso di neurolettici in soggetti con recenti cadute (-66,7%).

In merito alle variazioni apportate sulle DDIs clinicamente rilevanti, dalla Tabella XL si evince che, attraverso la comunicazione fornita dal farmacista al medico, si è ottenuta una riduzione delle associazioni di medicinali in grado di determinare emorragia (-27,7%), aritmie (-33,3%) o l'insorgenza di una sindrome serotoninergica (-100%).

Il miglioramento complessivo dell'appropriatezza prescrittiva è stato ulteriormente confermato confrontando l'indice MAI prima e dopo l'intervento (Figura 14). 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 3 (IQR=0-5), con una significatività statistica pari a $p=0,003$.

Infine, come si evince dalla Tabella XLI, l'impiego del CPOE-WIS ha permesso l'identificazione di un maggior numero di PPI rispetto all'impiego di soli criteri espliciti o di Drug-Reax. In particolare, l'utilizzo del software ha individuato complessivamente 155 PPI che interessano l'81,9% dei pazienti, rispetto a quanto rilevato dall'applicazione dei soli criteri di STOPP (70,8%) o dalla banca dati Micromedex (41,7%).

Figura 13. Variazioni delle PPI prima vs dopo l'intervento in pazienti ADImed (n=59)



	Duplicazioni	Durata terapia	Indicazioni d'uso	interazione farmaco-patologia	interazione farmaco-farmaco
Prima dell'intervento	18	17	21	53	46
Dopo l'intervento	18	9	15	50	36
Differenza %	0,0%	-47,1%	-28,6%	-5,7%	-21,7%

Tabella XXXVIII. Criteri di STOPP, DDI e punteggio MAI prima vs dopo l'intervento in pazienti ADImed

	Criteri di STOPP (n=51)	Interazioni maggiori (n=30)	Punteggio MAI (n=59)
N° pazienti (%) con miglioramento	23 (45,1%)	8 (26,7%)	29 (49,1%)
N° pazienti (%) senza variazione	22 (43,1%)	22 (73,3%)	22 (37,3%)
Numero pazienti (%) con peggioramento	6 (11,8%)	0	8 (13,6%)

Tabella XXXIX. Criteri di STOPP rilevati in pazienti ADImed prima vs dopo l'intervento

Criteri di STOPP	Prima intervento	Dopo intervento	Diff. %
Calcio-antagonisti in stipsi cronica	12	12	0,0%
Aspirina senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi	10	7	-30%
Diuretici dell'ansa in edema localizzato solo alle caviglie senza segni clinici di scompenso cardiaco	9	6	-33,3%
Uso di benzodiazepine in pazienti con recenti cadute	8	7	-12,5%
Duplicazione di sedativi/ipnotici benzodiazepinici	8	8	0,0%
PPI a pieno dosaggio terapeutico per un tempo >8 settimane	6	3	-50,0%
Uso di neurolettici in pazienti con recenti cadute	6	2	-66,7%
FANS in ipertensione da moderata a grave	5	3	-40%
Altro	45	44	-2,2%
Totale	109	92	-15,6%

Tabella XL. Variazioni del numero di DDI in pazienti ADImed prima vs dopo l'intervento

Rischio associato all'interazione	Prima intervento	Dopo intervento	Diff. %
Emorragia	18	13	-27,7%
Miopatia/Rabdomiolisi	6	6	0,0%
Alterazioni del ritmo (prolungamento QTc, bradicardia, etc.)	6	4	-33,3%
Farmaco inefficace	6	2	-66,7%
Sindrome serotoninergica	4	0	-100,0%
Iperkaliemia	3	4	33,3%
Bradicardia	2	2	0,0%
Sedazione	1	1	0,0%
Altre interazioni	0	4	100%
Totale	46	36	-21,7%

Figura 14. Variazione dell'indice MAI prima vs dopo l'intervento in pazienti ADImed (n=59)

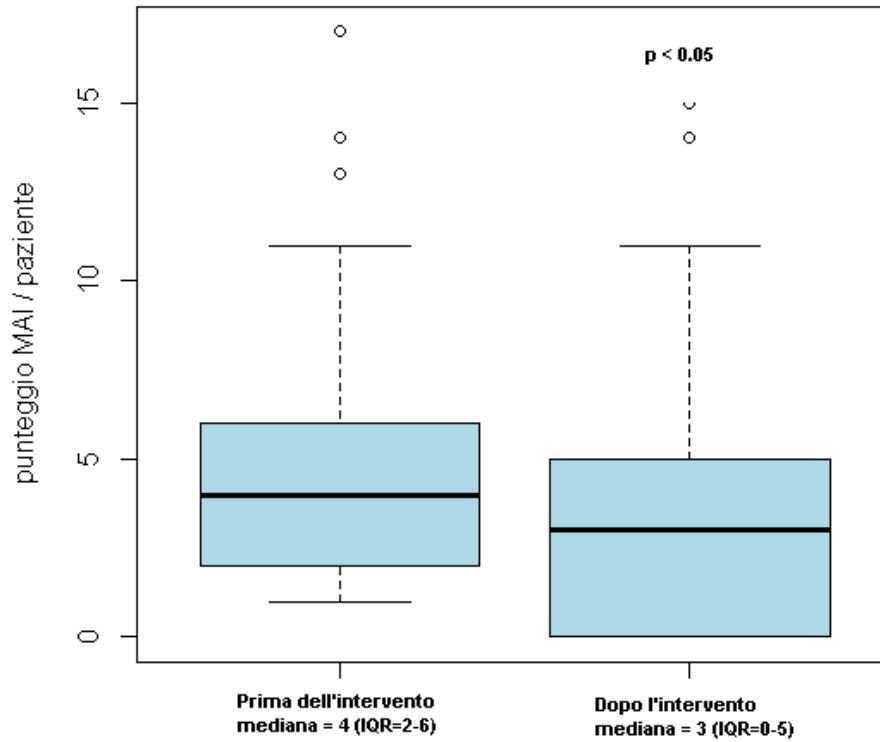


Tabella XLI. Identificazione PPI da parte del CPOE-WIS in pazienti ADImed (n=72)

Metodo	N° assoluto di PPI	Diff.% vs CPOE-WIS	N° pazienti con almeno 1 PPI	Diff.% vs CPOE-WIS
Criteri di STOPP	109	-29,7%	51 (70,8%)	-13,5%
Drug-Reax di Micromedex	46	-70,3%	30 (41,7%)	-49,1%
CPOE-WIS	155		59 (81,9%)	

Capitolo 5

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, vengono evidenziate le eventuali discrepanze terapeutiche che potrebbero determinare la comparsa di reazioni avverse. In particolare, questo studio si è proposto di sviluppare e validare un sistema informatizzato della classe *"Computer Prescriber Order Entry Warning Integrated System (CPOE-WIS)"* in grado di rilevare le PPI clinicamente significative nell'ambito di una popolazione geriatrica seguita in tre diversi ambiti assistenziali: ospedale, residenza sanitaria assistita (RSA) e assistenza domiciliare integrata (pazienti ADImed). Tale strumento è stato quindi utilizzato nel progetto pilota SAFE (*"Safety Alerts for Frail Elderly"*) dove un farmacista ha discusso con i medici curanti le eventuali PPI rilevate nei diversi pazienti.

Il CPOE-WIS è stato validato in ambito ospedaliero dal momento che, tale struttura, rappresenta il luogo ideale per l'impostazione di uno studio volto alla riduzione delle PPI. In ospedale, infatti, i pazienti sono monitorati giornalmente e la stessa struttura offre, per ciascun assistito, la possibilità di recuperare informaticamente in breve tempo i dati anagrafici, clinici e terapeutici sia all'ingresso che alla dimissione.

Le PPI sono state identificate integrando nel CPOE-WIS sia le inapproprietezze rilevate secondo i criteri di STOPP sia le DDIs considerate "gravi" dalla banca dati Drug-Reax di Micromedex. A questo proposito è doveroso precisare che, a nostra conoscenza, questo rappresenta il primo strumento elettronico che integra PPI derivanti da criteri espliciti, validati da specifici RCT, e interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti.

Tra i diversi criteri espliciti disponibili, la scelta è ricaduta su quelli di STOPP in quanto, al momento, sono gli unici che sono stati validati con uno specifico RCT [Hamilton H et al., 2011]. Inoltre, rispetto ai criteri di Beers del 2002, i criteri di STOPP individuano in misura maggiore il rischio di ospedalizzazione per una patologia iatrogena in soggetti anziani [Gallagher P et al., 2008b] e, secondo una recente revisione sistematica, presentano una maggior sensibilità nel rilevare il rischio di reazioni avverse in questa fascia di età [Taylor BH et al., 2013]. In particolare, ciascuna PPI

identificata dai criteri di STOPP sarebbe responsabile di un aumento del rischio di ADRs dell'85% (OR=1,85; IC_{95%}=1,51-2,26) mentre le PPI rilevate dai criteri di Beers del 2002 non sono state associate ad un incremento di tale rischio (OR=1,27; IC_{95%}=0,94-1,72). Si precisa infine che, al momento, non sono disponibili studi di confronto tra i criteri di STOPP e quelli di Beers aggiornati nel 2012.

I criteri di STOPP risultano, tuttavia, poco utili nel rilevare DDIs dal momento che solamente 3 dei 65 indicatori considerano tali inapproprietezze prescrittive, frequentemente associate ad un aumentato rischio di ADRs in età geriatrica (es. ipokaliemia causata da interazioni farmacologiche o associazioni di farmaci che incrementano la tossicità della digossina) [Juurlink DN et al., 2003]. A questo proposito si evidenzia che, attualmente, non esiste una banca dati ideale per la rilevazione delle DDIs: ciascun software/compendio presenta sia punti di forza che limitazioni intrinseche. Nel presente studio è stata utilizzata la banca dati Drug-Reax di Micromedex in quanto rappresenta, come riportato nel Capitolo 1, lo strumento dotato di migliore sensibilità e specificità tra quelli esistenti per identificare le DDIs clinicamente rilevanti [Barrons R et al., 2004]. Inoltre, Drug-Reax è una delle poche banche dati in grado di fornire un'informazione strutturata riguardo alla frequenza, alla gravità e alle modalità di prevenzione delle ADRs associate alle interazioni farmacologiche [Knollmann BJ et al., 2005].

Il CPOE-WIS è stato sviluppato su una prima coorte di pazienti e, successivamente, validato su una seconda coorte di soggetti consecutivamente ricoverati nel medesimo reparto per valutare la riproducibilità dell'intervento. Entrambe le coorti sono risultate essere statisticamente sovrapponibili per quanto riguarda età, sesso, punteggio MPI, numero di farmaci e di PPI rilevate al momento dell'ingresso in ospedale.

Sia nella coorte di sviluppo che in quella di validazione il numero di PPI è stato associato alla presenza di una politerapia, intesa come assunzione di cinque o più medicinali e alla prescrizione di antitrombotici e/o di neurolettici/antidepressivi. La successiva analisi di regressione lineare multipla, effettuata con metodo *stepwise*, ha permesso di individuare il modello matematico più adatto a descrivere l'associazione tra PPI e le succitate variabili. Tale analisi ha evidenziato, in entrambe le coorti, come predittore comune di PPI la sola presenza di una politerapia, da noi intesa come prescrizione contemporanea di cinque o più medicinali diversi. A questo proposito è doveroso sottolineare come il concetto di politerapia non sia attualmente ben definito nella letteratura internazionale in quanto, a seconda di diversi Autori, il numero di farmaci assunti dal paziente per considerarlo in politerapia può variare da tre a cinque. La nostra scelta di considerare in politerapia

un paziente con almeno cinque medicinali diversi è in accordo con quanto rilevato nel recente studio di Weng e coll. In tale indagine, che ha utilizzato i criteri di STOPP per rilevare le inapproprietezze prescrittive, il rischio di rilevare una PPI in soggetti con un numero di farmaci ≥ 5 è risultato cinque volte superiore rispetto a quelli che assumevano un numero di medicinali inferiore (OR=5,4; IC_{95%}=3,0-9,8) [Weng MC et al., 2013]. I dati da noi ottenuti, espressi in termini di odds ratio, risultano esattamente sovrapponibili allo studio di Weng (OR=5,4; IC_{95%}=3,0-9,8). Tuttavia, come specificato nella sezione Materiali e Metodi, dal momento che le PPI presentano un'elevata frequenza nella popolazione esaminata (>10%), si è preferito utilizzare la correzione proposta dal metodo di Zhang J e Yu KF per una più precisa e conservativa stima dei rischi relativi [Zhang J et al., 1998]. In questo caso, applicando la suddetta correzione, l'analisi dei dati nei pazienti ospedalizzati, ha evidenziato che la presenza di una politerapia è associata ad un rischio quasi triplo di rilevare una PPI (RR=2,90; IC_{95%}=2,3-3,7).

I soggetti arruolati nei diversi ambiti assistenziali possono essere considerati rappresentativi della categoria dei cosiddetti "*grandi anziani fragili*" poiché, in media, quasi due assistiti su tre sono ultraottantacinquenni, tre su quattro sono in terapia con cinque o più farmaci e almeno il 75% dei pazienti presenta più patologie. 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 et al., 2011; Petrovic M, 2012].

In tutti gli ambiti assistenziali analizzati, si rileva un'elevata esposizione dei pazienti a PPI. Tuttavia, i dati da noi rilevati non sono 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 tuttavia sottolineare che, nel presente studio, la prevalenza di inapproprietezza prescrittiva rilevata in ambito ospedaliero è stata superiore a quanto registrato in un'indagine multicentrica effettuata nel medesimo ambito assistenziale utilizzando i medesimi criteri espliciti. Nello studio 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 l'integrazione delle DDIs, ritenute clinicamente rilevanti secondo la banca dati Drug-Reax, ha consentito di individuare una prevalenza di PPI all'ingresso nel 69% dei soggetti. In questo modo, 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 et al., 2008] mentre una recente revisione di 17 studi ha rilevato un'associazione positiva tra esposizione a DDIs e ricoveri ospedalieri in età geriatrica [Hines LE et al., 2011].

Rispetto ai soggetti ospedalizzati, le PPI sono risultate più elevate tra i pazienti ospiti della RSA e in quelli inseriti nell'ambito di una assistenza domiciliare ad alta intensità. In entrambe queste popolazioni, la rilevazione di un'elevata frequenza di PPI è probabilmente da ascrivere al maggior numero di farmaci prescritti per paziente e al riscontro di un'elevata percentuale di soggetti con importanti regimi di politerapia. Inoltre, tra gli ospiti istituzionalizzati, è stata registrata una più frequente prescrizione di farmaci antidepressivi, neurolettici e sedativo-ipnotici nonché la presenza di numerosi soggetti affetti da deficit cognitivi, tutte condizioni che la letteratura indica correlate alla presenza di potenziali DDIs o DDSIs. Pochi sono gli studi che hanno valutato le conseguenze delle PPI in anziani istituzionalizzati. In una indagine longitudinale, condotta in 18 case di riposo, Gurwitz ha rilevato che il 51% delle ADRs manifestate dai pazienti era prevenibile in quanto conseguenza di errori nella richiesta o nel monitoraggio di farmaci, talvolta prescritti a dosaggio sbagliato, senza considerare le potenziali interazioni o in modo completamente inappropriato. I farmaci maggiormente coinvolti nella genesi di ADRs sono stati gli antipsicotici, gli antidepressivi, i sedativo/ipnotici e gli anticoagulanti, cioè proprio quei farmaci maggiormente prescritti nella popolazione residenziale da noi esaminata [Gurwitz JH et al., 2000].

Per quanto riguarda invece i pazienti ADImed, è doveroso precisare che il presente studio ha il pregio di rilevare, per la prima volta, la prevalenza di PPI in una popolazione seguita in questo ambito assistenziale. Infatti, limitatamente a questa tipologia di assistiti, non è stato possibile reperire una stima di confronto in merito alla presenza di in appropriatezze prescrittive con altri studi in quanto la peculiarità di questa popolazione, sottoposta ad una sorta di "ospedalizzazione domiciliare", e pertanto particolarmente grave, non è rappresentata nella letteratura internazionale. La nostra indagine ha permesso di rilevare, in questa tipologia di pazienti, una prevalenza di in appropriatezza prescrittiva simile a quella riscontrata tra i pazienti residenziali sia in termini prevalenza che di punteggio MAI/paziente.

Nel merito della tipologia di PPI riscontrate con i criteri di STOPP, in tutti e tre gli ambiti assistenziali analizzati, la più frequente in appropriatezza 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 questo farmaco 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. La mancanza 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. Tale rischio risulta essere inoltre più elevato in considerazione di una storia di precedente sanguinamento e del concomitante utilizzo di FANS, diffusamente utilizzati in età senile [Patrono C et al., 2005]. Sia tra i pazienti ricoverati in ospedale che in quelli seguiti in assistenza domiciliare, si rileva un'elevata frequenza nella prescrizione di calcio-antagonisti in soggetti affetti da 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. 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 pieno dosaggio per non più di 4-6 settimane per proseguire, in presenza di ulteriori fattori di rischio, con il minimo dosaggio efficace.

Nell'ambito dei criteri di STOPP, in tutti gli ambiti assistenziali analizzati e particolarmente in quello residenziale, si è osservata la presenza di numerose PPI correlate a farmaci che agiscono sul SNC. In particolare, le associazioni di farmaci ad azione ipnotico-sedativa sono state prescritte nel 10% dei soggetti seguiti in RSA o in ADImed. 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_{95%}= 2,16-2,78) che per durata temporale, intesa come assunzione continuativa per 15-90 giorni (OR=2,15; IC_{95%}= 1,14-4,08). [van der Hooft CS et al., 2008].

La presenza di un antipsicotico, il cui impiego risulta essere molto diffuso nelle popolazioni analizzate 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 [Douglas IJ et al., 2008].

Pertanto, alla luce di un profilo rischio-beneficio non favorevole per numerosi pazienti, una recente metanalisi del gruppo Cochrane ha sottolineato che negli anziani con demenza può essere tentata una sospensione graduale della terapia antipsicotica, senza tuttavia determinare un significativo peggioramento della sintomatologia neuropsichiatrica [Declercq T et al., 2013].

In merito alle potenziali reazioni avverse determinate da interazioni farmacologiche, il rischio di emorragia è stato quello rilevato con maggior frequenza in tutti e tre gli ambiti assistenziali. 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 et al., 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 l'aspirina 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 et al., 2005]. A questo proposito è doveroso 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_{95%}=1,58-1,73) o fenomeni di iponatriemia (HR=1,52; IC_{95%}=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 et al., 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.

Non trascurabile è inoltre la presenza, soprattutto nei soggetti ospedalizzati, di associazioni tra ACE-inibitori e risparmiatori di potassio in grado di determinare una potenziale iperkaliemia con

conseguente comparsa di aritmie, talora fatali. A questo proposito si sottolinea che, nonostante il beneficio dimostrato dell'impiego dei risparmiatori di potassio in soggetti affetti da scompenso cardiaco evidenziato dallo studio RALES alla fine degli anni '90, l'indagine di Juurlink D e coll., a fronte di un incremento dell'impiego di questi farmaci negli anni successivi, ha evidenziato un improvviso aumento di morti improvvise e di ospedalizzazioni associate a iperkaliemia in soggetti che utilizzavano contemporaneamente un ACE-inibitore. In particolare, il tasso di ricoveri per iperkaliemia è passato dai 2,4‰ del 1994 agli 11‰ del 2001 mentre la mortalità associata a tale evento è passata dallo 0,3‰ al 2,0‰. Gli Autori stessi indicano come principale problematica nell'impiego dei risparmiatori di potassio, la mancanza di un adeguato monitoraggio della potassiemia che dovrebbe essere eseguita regolarmente nei soggetti che li utilizzano in associazione con gli ACE-inibitori [Juurlink DN et al., 2004].

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 in tutti e tre gli ambiti assistenziali considerati. 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 *"riconciliazione 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 e di Gillespie; in entrambi gli studi, 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. Per quanto riguarda gli interventi pratici di riconciliazione terapeutica effettuata nei pazienti seguiti in strutture residenziali, la revisione sistematica di Chhabra e coll. ha evidenziato una generale riduzione degli errori di terapia sottolineando, tuttavia, l'impossibilità di trarre delle conclusioni definitive a causa della variabilità degli interventi esaminati [Chhabra PT et al., 2012].

Per quanto riguarda il presente studio è necessario evidenziare la presenza di 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 è doveroso sottolineare 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, è quello di fornire al medico prescrittore l'indicazione della presenza in una terapia delle sole interazioni severe [Phansalkar S et al., 2013]. Infine, un'ulteriore critica alla presente indagine potrebbe essere riferita al fatto che la misurazione degli esiti sia stata eseguita su un end-point surrogato (riduzione delle PPI). Da questo punto di vista è necessario tuttavia precisare che alcuni studi indicano proprio nella diminuzione delle PPI un miglioramento dell'assistenza al paziente, intesa come riduzione della mortalità e dei ricoveri correlati alle ADRs [Klarin I et al., 2005; Lund BC et al. 2010; Hamilton H et al., 2011, Gillespie U et al., 2013]. Inoltre, i farmaci più frequentemente correlati a PPI nella popolazione analizzata (warfarin, antiaggreganti e digossina) sono gli stessi che sono responsabili della metà dei quasi 100.000 ricoveri da farmaci che ogni anno si registrano in età geriatrica negli Stati Uniti [Budnitz DS et al., 2011].

Tre sono invece i punti di forza del presente studio. Per prima cosa è stato sviluppato e validato con successo un nuovo CPOE 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 che quelle rilevate da una specifica banca dati per le interazioni farmacologiche. Il secondo punto di forza di questo studio riguarda il coinvolgimento, nel processo di riconciliazione terapeutica, di pazienti fragili seguiti nell'ambito di una assistenza domiciliare integrata, una casistica che attualmente non trova riscontro nella letteratura internazionale. Infine, il terzo punto riguarda il coinvolgimento del farmacista nella discussione delle PPI individuate dal

CPOE-WIS, ruolo che non si è limitato ad una “asettica” produzione di report ma ad un attivo confronto con il clinico nella discussione delle criticità rilevate nella terapia del paziente.

Capitolo 6

6. CONCLUSIONI

La presenza di PPI rappresenta un problema trasversale che interessa tutti gli ambiti assistenziali analizzati ed è associato alla presenza di un'importante regime di politerapia. Questa inappropriatezza prescrittiva interessa preferenzialmente 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.

Il presente studio ha permesso di rilevare che, in questa tipologia di assistiti, è possibile migliorare l'appropriatezza prescrittiva adottando una strategia che preveda:

1. la validazione di un sistema informatizzato "integrato" (CPOE-WIS) in grado di rilevare, non solo le potenziali interazioni farmacologiche ma anche tutte quelle inappropriatezze correlate alla presenza di interazioni farmaco-patologia, di duplicazioni terapeutiche e di farmaci generalmente considerati come "non appropriati" per indicazione clinica e/o dosaggio in età geriatrica;
2. un approccio multidisciplinare nella gestione della "*riconciliazione terapeutica*", con il coinvolgimento del farmacista nella discussione di specifici report che riportano i profili di rischio dei farmaci assunti. Nella presente indagine, tale metodologia ha notevolmente facilitato i sanitari soprattutto nel porre l'attenzione alle PPI, problema che spesso viene considerato secondario nell'approccio clinico al paziente.

7. BIBLIOGRAFIA

- 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 residents. *Arch Intern Med* 1991; 151:1825-32.
- Beijer HJM, Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharmacy World & Science* 2002; 24(2): 46-54.
- 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.
- Cadieux RJ. Drug interactions in the elderly. How multiple drug use increases risk exponentially. *Postgrad Med J* 1989; 86: 179-86.
- 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.

- Chhabra PT, Rattinger GB, Dutcher SK et al. Medication reconciliation during the transition to and from long-term care settings: a systematic review. *Res Social Adm Pharm* 2012; 8(1):60-75.
- 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.
- Declercq T, Petrovic M, Azermai M et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 4.
- Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controller case series study. *BMJ*, 2008; 337:a1227.
- Drenth van Maanen AC, van Marum RJ, Knol W, van der Linden CM et al. Prescribing optimization method for improving prescribing in elderly patients receiving polypharmacy: results of application to case histories by general practitioners. *Drugs Aging* 2009;26(8):687-701.
- Fialová D, Topinková E, Gambassi G et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293(11): 1348-58.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S et al. STOPP (Screening Tools of older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment): consensus validation. *Int J Clin Pharm Ther* 2008a; 45: 72-83.
- 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.
- Gallagher P, Lang PO, Cherubini A et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in a acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(11): 1175-88.
- Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a Randomized Controlled Trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89(6): 845-53.
- 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.
- Gnjidic D, Johnell K. Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013; 40: 320-5.
- 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.
- Hamilton H, Gallagher P, Ryan C et al. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2011; 171(11):1013-9.
- 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, Gnjidic 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: 364–77.
- Istituto Superiore di Sanità. Atlante dell'invecchiamento della popolazione. Disponibile al sito internet: www.epicentro.iss.it (accesso verificato il 26/12/2013).
- Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003; 289: 1652-58.
- Juurlink DN, Mamdani MM, Douglas SL et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004; 351(6): 543-51.
- Kalisch LM, Caughey GE, Roughead EE et al. The prescribing cascade. *Aust Prescr* 2011; 34: 162-6.

- Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality. A population-based study of the very old. *Drug Aging* 2005; 22(1): 69-82.
- Knollmann BC, Dmith BJ, Garnett CE et al. Personal digital assistant-based drug reference software as tools to improve rational prescribing: benchmark criteria and performance. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78(1): 7-18.
- Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008 Jul; 42(7): 1017-25.
- 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.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reaction in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
- Lindblad CI, Hanlon JT, Gross CR et al. Clinically important drug-disease interactions and their prevalence in older adults. *Clin Ther* 2006; 28(8): 1133-43.
- Lipton HL, Bird JA, Bero LA, McPhee SJ. Assessing the appropriateness of physician prescribing for geriatric outpatients. Development and testing of an instrument. *Journal of Pharmacy Technology* 1993; 9(3): 107-13.
- Lund BC, Carnahan RM, Egge JA et al. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults. *Ann Pharmacother* 2010; 44(6): 957-63.
- 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 (accesso verificato il 09.01.2014).
- Micromedex 2.0, Truven Health Analytics. Disponibile al sito: www.micromedex.com (accesso verificato il 09.01.2014).
- Midlöv P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *OA Elderly Medicine* 2013 Aug 01;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 (accesso verificato il 26/12/2013).
- 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'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age and Ageing* 2008; 37: 138-41.
- 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.
- Patron C, Ferrier IN. SSRIs and gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2005; 334: 529-30.
- Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*, 2005; 353(22): 2373-83.
- 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.
- 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 Feb; 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.
- Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57(2): 121-6.
- R-Project for statistical computing (v.2.15.1, GNU Project). Disponibile al sito: www.r-project.org (accesso verificato il 09.01.2014).
- Suckhpreet K, Mitchell G, Vitetta L et al. Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly. *Drugs Aging* 2009; 26(12):1013-28.
- Taylor BH, Sketris I, Hayden J et al. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharmacy and Therapeutics* 2013; 38: 360-72.
- 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 (accesso verificato il 26/12/2013).
- Zhang J, Yu KF. What's the Relative Risk? A method of correcting the Odds Ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA* 1998; 280(19): 1690-1.
- Zhang M, Holman CA, Sanfilippo FM et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: a2752.

Appendice 1.1. 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

A	SISTEMA CARDIO VASCOLARE	
1	Digossina a lungo termine a dosi >125 µg/dì 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	Possano 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	Possano aggravare lo scompenso cardiaco
8	Bloccanti dei canali del calcio in stipsi cronica	Possano peggiorare la stipsi
9	Uso di aspirina e warfarin in associazione senza antagonisti recettoriali anti-H2 (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-H2 o inibitori di pompa protonica	Rischio di emorragie
12	Aspirina a dosi >150mg/dì	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

Appendice 1.1. 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

17	Aspirina, clopidogrel, dipiridamolo e warfarin con malattie emorragiche concomitanti	Alto rischio di emorragie
B SISTEMA NERVOSO E FARMACI PSICOTROPI		
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 iatrogena 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
C SISTEMA GASTRO-INTESTINALE		
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
2	Difenossilato, loperamide o codeina fosfato per il trattamento di gravi gastroenteriti infettive quali diarrea con sangue, febbre alta o grave	Rischio di peggioramento o del protrarsi dell'infezione

Appendice 1.1. 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

	tossicità sistemica	
3	Proclorperazina o metoclopramide nel Parkinson	Rischio di peggioramento del Parkinson
C	SISTEMA GASTRO-INTESTINALE <i>continua</i>	
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
D	SISTEMA RESPIRATORIO	
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
E	SISTEMA MUSCOLO-SCHELETRICO	
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
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

Appendice 1.1. 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

F	SISTEMA URO-GENITALE	
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
G	SISTEMA ENDOCRINO	
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
H	FARMACI CHE POSSONO CAUSARE CADUTE	
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
I	FARMACI ANALGESICI	
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

Appendice 1.1. 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	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
J		
ASSOCIAZIONE DI FARMACI DELLA STESSA CLASSE		
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 2.1 Scheda rilevazione dati

Letto n.	Medico referente		
Paziente:	Sesso: <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 gastrointestinali (anche pregresse)	<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.		

Valutazione MPI (Multidimensional Prognostic Index):

ADL (Activites of Dailing Living)

IADL (Instrumental Activities of Daily Living)

SPMSQ (Short Portable Mental Status Quest.)

MNA (Mini Nutritional Assessment)

ESS (Exton-Smith Scale)

CIRS (Cumulative Illness Rating Scale)

Numero farmaci cronici assunti:

Con chi vive ? (Famiglia=0; Istituto=0,5; Solo=1)

MPI:

Score:

Lieve

Moderato

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

Perdita al follow up:

SI motivo:

Altre annotazioni (allergie farmaci, situazione clinica particolare, ecc.):

Appendice 3.2 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)

Medico: BIANCO*ANTONIO

N° Lett 3

Assistito: ROSSI*MARIO
Cod. Fiscale: RSSMRO33A41G279P
Data Nascita: 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

Medico: BIANCO*ANTONIO

N° Lett 3

Assistito: ROSSI*MARIO
Cod. Fiscale: RSSMRO33A41G279P

Farmaco 1	Farmaco 2	Descrizione Interazione	Gravità	Docum.	Esordio IF	Clinical_Management
ACIDO ACETILSALICILICO	PAROXETINA	L'uso concomitante di paroxetina e antiaggreganti piastrinici 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.