

1222-2022
800
ANNI



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

**ANALISI DELLA PREVALENZA DELLE
PRESCRIZIONI POTENZIALMENTE INAPPROPRIATE
(PPI) NELL'AMBITO DI UN CENTRO SERVIZI
ANZIANI E VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DI UN
INTERVENTO DI "MEDICATION-REVIEW"**

RELATORE: CHIAR.MA PROF.SSA MARIA CECILIA GIRON

CORRELATORE: DOTT.SSA PAOLA TOSCANO

LAUREANDA: SABRINA SCARIOT

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

INDICE

SIGLE E ABBREVIAZIONI	5
CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	7
1. Fragilità nell'anziano	7
1.1 Aspetti demografici.....	7
1.2 Definizione di fragilità	7
1.3 Frailty index	8
1.4 Multidimensional Prognostic Index MPI	9
2. Comorbidità e polifarmacoterapia nel soggetto anziano	10
2.1 Multimorbidità nell'anziano.....	10
2.2 Polifarmacoterapia nell'anziano.....	11
2.3 Effetti dell'età correlati al trattamento farmacologico	12
3. Reazioni avverse ai farmaci	15
4. L'anziano nel CSA	17
5. Prescrizioni inappropriate e criteri per la loro individuazione	20
5.1 Classificazione delle PPI.....	20
5.2 Interazioni farmaco-farmaco (DDIs): definizione, prevalenza e rilevanza clinica.....	20
5.3 Interazioni farmaco-patologia (DDIS): definizione, prevalenza e rilevanza clinica.....	22
5.4 Duplicazione terapeutica.....	22
5.5 La cascata prescrittiva	23
6. Metodi per la rilevazione delle PPI	24
6.1 Criteri espliciti: i criteri STOPP	25
6.2: Criteri impliciti: il MAI score.....	25
6.3 Lo score ACB.....	26
7. Esperienze internazionali per la riduzione delle PPI: efficacia della clinical medication review	27
8. L'esperienza dell'ULSS 6 Euganea in merito alla clinical medication review	29
CAPITOLO 2: OBIETTIVI DELLO STUDIO	31

CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI	33
1.1 Il software utilizzato.....	33
1.2 Popolazione arruolata: criteri di inclusione e di esclusione.....	34
1.3 Disegno dello studio	34
1.5 Analisi statistica.....	37
CAPITOLO 4: RISULTATI	39
1.1 Caratteristiche della popolazione in studio	39
1.3 Modificazioni delle PPI dopo l'intervento di medication review.....	46
CAPITOLO 5: DISCUSSIONE	51
1.1 Popolazione arruolata: caratteristiche cliniche riscontrate	51
1.2 Politerapia.....	52
1.3 Criteri STOPP prima e dopo l'intervento.....	53
1.4 Interazioni.....	57
1.5 Score ACB	60
1.6 Punteggio MAI	60
CAPITOLO 6: CONCLUSIONI.....	63
BIBLIOGRAFIA	65
Appendice 1: Cambiamenti fisiologici correlati all'età.....	73
Appendice 2: Criteri STOPP	76
Appendice 3: Scheda di rilevazione dati clinici	80
Appendice 4: Esempio di reportistica consegnata ai medici	81

SIGLE E 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): reazione avversa a farmaci
- ADE (Adverse Drug Event): evento avverso a farmaci
- AIFA: agenzia italiana del farmaco
- ASA: acido acetilsalicilico
- BPCO: broncopneumopatia cronico-ostruttiva
- CSA: centro servizi anziani
- CPOE-WIS (Computer Prescriber Order Entry Warning Integrated System): sistema informatizzato che permette l'inserimento delle prescrizioni con produzione di specifici "alert" per la segnalazione di potenziali prescrizioni inappropriate
- DDD (Defined Daily Dose): dose definita giornaliera
- DDIs (Drug-Drug Interactions): interazioni farmaco-farmaco
- DDSIs (Drug-Disease Interactions): interazioni farmaco-patologia
- EM (Extensive Metabolizer): metabolizzatore rapido
- FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei
- 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): ampiezza interquartile
- IMA: infarto miocardico acuto
- MAI (Medication Appropriateness Index): indice di appropriatezza della terapia
- MedRA (Medical Dictionary for drug Regulation Activities): dizionario terminologico medico nell'ambito della regolamentazione internazionale dei prodotti medicali

- MMSE (Mini-Mental State Examination): breve esame per valutare lo stato neuro-cognitivo e funzionale di un paziente
- 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 ottenere un beneficio terapeutico
- OR (Odds Ratio): rapporto incrociato
- PM (Poor Metabolizer): metabolizzatore lento
- PPI: prescrizione potenzialmente inappropriata
- RCT (Randomized Controlled Trial): studio clinico randomizzato
- RR: rischio relativo
- SNC: sistema nervoso centrale
- SSN: servizio sanitario nazionale
- SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors): inibitori selettivi del reuptake della serotonina
- STOPP (Screening Tools of older Persons' Prescriptions): sistema di valutazione dell'inappropriatezza prescrittiva nel paziente anziano
- TIA (Transient Ischemic Attack): attacco ischemico transitorio
- UM (Ultrarapid Metabolizer): metabolizzatore ultrarapido
- VMD (Valutazione Multidimensionale): strumento di scelta per la diagnosi di fragilità, in quanto in grado di esplorare la multidimensionalità dell'anziano

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1. FRAGILITÀ NELL'ANZIANO

1.1 ASPETTI DEMOGRAFICI

La popolazione globale, nel corso degli ultimi decenni, sta cambiando notevolmente: il progressivo invecchiamento che si assiste su scala mondiale determinerà presto un cambiamento non indifferente del panorama demografico. La World Health Organisation WHO stima che nel 2050 la popolazione di anziani nel mondo raddoppierà rispetto alla situazione attuale; in considerazione della riduzione della natalità, ci si aspetta che l'aumento in senso relativo sia ancora maggiore. In Italia, secondo quanto emerge dall'ultimo rapporto annuale Istat (2021), la percentuale di soggetti anziani con età superiore ai 65 anni è pari al 23,5%. Il rapido invecchiamento della popolazione ha consentito ad una parte di 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.

1.2 DEFINIZIONE DI FRAGILITÀ

Secondo il recente modello dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization 2015), il presupposto per l'invecchiamento in salute è il mantenimento della capacità funzionale, intesa come combinazione e interazione tra capacità intrinseca (insieme di risorse fisiche e mentali individuali) e ambiente di vita. A parità di aspettativa di vita e condizioni psicofisiche, il processo d'invecchiamento non è sempre uguale e le traiettorie di depauperamento progressivo della capacità funzionale variano da individuo a individuo. L'avanzamento dell'età porta inevitabilmente ad una condizione che viene definita come **fragilità del soggetto anziano**, ovvero quella condizione di aumentata vulnerabilità che riflette modifiche fisiopatologiche età-associate di natura multisistemica con conseguenti condizioni di disabilità, comorbidità e polipatologia cronica.

Oltre ad essere correlata all'età, la fragilità è multifattoriale, caratterizzata da un'aumentata vulnerabilità agli eventi avversi di origine endogena ed esogena e da una progressiva riduzione della capacità intrinseca, che espone l'individuo a un maggior rischio di esiti di salute negativi e all'incremento di ospedalizzazione, disabilità e morte

(Galluzzo et al. 2020). Essa può rappresentare una fase di transizione tra l'invecchiamento “di successo” e la disabilità; e una situazione su cui agire per ripristinare la solidità dell'individuo a rischio (Cesari et al. 2016).

Essendo una condizione dinamica potenzialmente reversibile, l'individuazione precoce della fragilità e la prevenzione dei fattori modificabili che ne influenzano la progressione rappresentano una delle attuali priorità di intervento in salute pubblica (ARS Toscana s.d.).

Riconoscere le caratteristiche biologiche della fragilità e comprendere le sue determinanti fisiopatologiche sono stati i principali obiettivi della ricerca gerontologica degli ultimi anni. Numerosi autori hanno focalizzato la loro attenzione sui problemi fisici indotti dalla fragilità, che consistono in particolare nello sviluppo di:

- aumentata vulnerabilità per eventi avversi (Rockwood 2000, Ferrucci 2003, Fried 2004);
- disabilità transitoria (Rockwood 2000, Schuurmans 2004)
- involuzione multisistemica (Buchner 1992, Fried 2004);
- riduzione delle capacità adattative (Campbell 1997, Fretwell 1990, Fried 2004);
- presentazione atipica delle malattie (Jarrett 1995);
- deficit transitori nelle attività di vita quotidiana (Activity of Daily Living, ADL) e nelle attività domestiche di vita quotidiana (Instrumental Activity of Daily Living, IADL) (Tennstedt 1994, Woodhouse 1997)
- elevato rischio di deterioramento fisico e cognitivo (Boyle 2010, Daniels 2010, Robinson 2010)

1.3 FRAILTY INDEX

Negli anni sono stati proposti numerosi strumenti per la valutazione della fragilità. Molti di questi si basano su test di performance fisica e, in alcuni casi, richiedono un addestramento specifico e/o l'utilizzo di strumenti di misurazione, tempi e spazi non sempre disponibili nei setting delle cure primarie.

Una soluzione alternativa è stata proposta agli inizi degli anni 2000: dal punto di vista teorico, l'aumentata vulnerabilità tipica della persona affetta da fragilità viene inquadrata come conseguenza dell'accumulo di “*deficit*” in numerosi organi e sistemi. La presenza di deficit riduce la riserva funzionale multi-sistemica e conseguentemente la capacità dell'intero organismo di mantenere l'omeostasi quando viene messo sotto stress da eventi esterni.

Il “*frailty index*” (FI) è un indice che si ottiene sommando i deficit presentati da una persona e dividendo per il numero totale di deficit che si è deciso di considerare (Abete et al. 2017).

1.4 MULTIDIMENSIONAL PROGNOSTIC INDEX MPI

Un altro indice molto valido e accurato per predire la mortalità ed altri eventi negativi nell’anziano come, per esempio, il rischio e la durata di degenza in ospedale o in CSA, il rischio di caduta e quello di sviluppare depressione, è il Multidimensional Prognostic Index MPI (Pilotto et al. 2008). L’MPI è calcolato grazie ad un algoritmo matematico che include le informazioni relative ad 8 domini quali attività basali e strumentali della vita quotidiana, stato cognitivo, stato nutrizionale, rischio di lesioni da decubito o motilità, multimorbilità, politerapia e lo stato abitativo del soggetto (da solo, in CSA o in famiglia). Una versione del MPI (MPI-SVaMA) per soggetti anziani candidati alle cure domiciliari o residenti in istituti per anziani (CSA) è stata creata e validata dalle informazioni relative a 9 domini esplorati con la valutazione multidimensionale (VMD) standardizzata secondo la SVaMA (Scheda di Valutazione Multidimensionale dell’Anziano e dell’Adulto) attualmente in uso in alcune regioni in Italia (Pilotto et al. 2013).

L’MPI può essere espresso sia come indice numerico continuo da 0 (assenza di rischio) a 1 (massimo rischio) sia in tre gradi di rischio di mortalità: basso (MPI-1), moderato (MPI-2) o severo (MPI-3) secondo opportuni cut-off.

Un importante contributo è stato dato da uno studio internazionale che ha coinvolto nove centri in Europa e in Australia nel periodo 2007-2013. Il progetto consisteva nel valutare se l’MPI fosse utile nel predire cosa accade durante e dopo un anno dal ricovero ospedaliero in pazienti molto fragili e complessi (cioè pazienti anziani) ricoverati in geriatria. Lo studio multicentrico ha arruolato 1.148 pazienti con una età media di 84 anni e gravemente malati; essi sono stati classificati in base al loro punteggio MPI al ricovero e alla dimissione dall’ospedale e sono stati seguiti per un anno.

I risultati ottenuti hanno evidenziato che il punteggio MPI ottenuto al ricovero è un predittore di mortalità molto affidabile, tanto da permettere la previsionedei tempi di ricovero ospedaliero dei pazienti. Inoltre, è stato anche dimostrato che il punteggio MPI ottenuto alla dimissione dall’ospedale prevedeva correttamente il rischio di mortalità nell’anno successivo alla dimissione (Pilotto et al. 2008)

È chiaro che queste informazioni possono essere utili ai pazienti e agli operatori sanitari per prendere decisioni in merito alle varie esigenze di assistenza sanitaria.

2. COMORBIDITÀ E POLIFARMACOTERAPIA NEL SOGGETTO ANZIANO

L'invecchiamento è caratterizzato da un'intrinseca complessità: il fisiologico declino di organi, apparati e sistemi, unito a quello patologico indotto dall'accumulo di malattie croniche, modifica in modo sostanziale le modalità con cui le persone anziane reagiscono agli stress esterni (ad esempio traumi ed infezioni) o a modifiche della terapia farmacologica, rendendole estremamente vulnerabili.

Una delle conseguenze della multimorbidità, la più diretta e probabilmente la più frequente nella popolazione anziana, è l'utilizzo di un numero elevato di farmaci (fenomeno definito "polifarmacoterapia"), che possono interagire tra loro e con le malattie croniche stesse, andando ad innescare numerosi effetti avversi difficilmente prevedibili.

Oltre alle condizioni propriamente mediche, anche lo stato funzionale (sia cognitivo che fisico), insieme a quelli nutrizionali, socioeconomici ed ambientali, possono interagire tra loro e compromettere lo stato di salute.

2.1 MULTIMORBIDITÀ NELL'ANZIANO

La prevalenza di multimorbidità (definita come la coesistenza di due o più patologie croniche) e di "sintomi geriatrici" (quali cadute, delirium, incontinenza urinaria, riduzione dell'appetito; condizioni che possono derivare da problematiche o patologie che coinvolgono più organi) aumentano con l'aumentare dell'età.

Uno studio cross-sectional scozzese pubblicato sulla rivista Lancet da Barnett et al. nel 2012 ha evidenziato che dall'età di 50 anni circa il 50% dei soggetti studiati presenta almeno una patologia e, dopo i 65 anni, la maggior parte dei pazienti è in una condizione di multimorbidità (Barnett et al. 2012).

In Italia un grande lavoro in questo senso è svolto dall'Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale (SIGM). Dal 1998, il data-base Health Search racchiude dati ed informazioni provenienti dalla pratica clinica di più di mille MMG, distribuiti su tutto il territorio italiano. Nel database, ogni informazione è codificata secondo standard internazionali (ad esempio, le malattie e i farmaci sono classificati, rispettivamente, con il codice ICD9-CM per le malattie e con quello ATC) o altre codifiche nazionali. I risultati ottenuti dall'analisi di un campione, rappresentativo della popolazione italiana frequentante gli ambulatori dei MMG, composto da 436.228 soggetti di età ≥ 60 anni (di

cui il 54.2% composto da donne) e in carico ad uno dei MMG, svolta nel dicembre 2019 affermano quanto segue nei prossimi paragrafi.

Le informazioni raccolte dai MMG, consistenti nei dati di diagnosi, farmaci prescritti e esenzioni per la spesa sanitaria, sono state utilizzate per indagare il numero di malattie croniche da cui erano affetti i partecipanti allo studio e quindi la multimorbilità.

Nell'intero dataset Health Search, la popolazione di studio è risultata affetta mediamente da otto malattie croniche. Solo il 2,5% dei partecipanti ha evidenziato l'assenza di patologie, mentre quasi nel 75% della popolazione di studio sono state identificate almeno cinque patologie croniche, presenti nel 77,4 % delle donne. Lo sviluppo di nuove patologie è associato all'aumentare dell'età, passando dal 57,5% nella fascia di età compresa tra i 60 e 65 anni all'88,2% tra gli over-80 ("La mappa della fragilità in Italia", Vetrano et al. 2022; Figura 1).

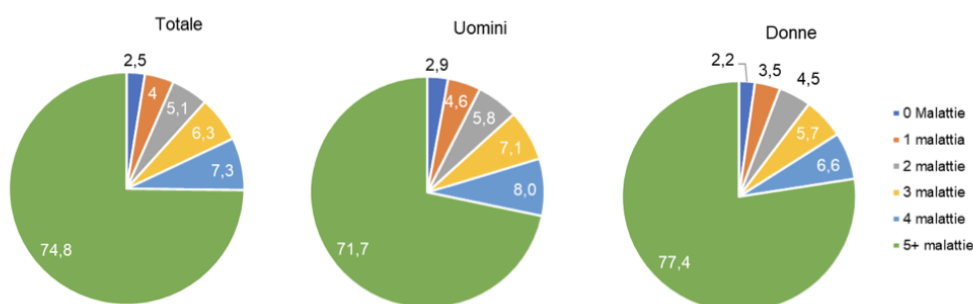


Figura 1: Proporzioni di individui di età ≥ 60 anni affetti da un numero di crescente di malattie croniche nel database Health Search ("La mappa della fragilità in Italia", Vetrano et al. 2022).

2.2 POLIFARMACOTERAPIA NELL'ANZIANO

La politerapia, ovvero l'assunzione concomitante di più farmaci, è un termine sempre più utilizzato per indicare un fenomeno in costante crescita negli ultimi anni. La presenza di una politerapia può essere riferita a diverse concause attribuibili a fattori demografici (es. grado di scolarità), alla presenza di particolari patologie croniche (es. diabete, ipertensione e osteoartrite, etc.) e al ricorso da parte del paziente a più specialisti (cosiddetta "frammentazione delle cure") (Cooper et al. 2015). Lo studio nazionale dell'AIFA sulla qualità della prescrizione farmacologica nella popolazione geriatrica del 2011 ha evidenziato l'ampia diffusione della polifarmacoterapia negli anziani in Italia, con più di 1.300.000 individui (11,3%) che ricevono una prescrizione contemporanea di 10 o più farmaci. Il gruppo di età maggiormente esposto è quello tra i 75 e gli 84 anni,

con il 55% dei soggetti trattati con 5-9 farmaci e il 14% con 10 o più farmaci («Studio nazionale dell'AIFA sulla qualità della prescrizione farmacologica nella popolazione geriatrica», 2013).

Analoga situazione è riportata nell'ultimo rapporto Osmed (2021), il quale documenta che ogni soggetto anziano ha assunto, nel 2021, in media 7,4 diversi farmaci, con il valore più basso (5,8 farmaci/soggetto) nella fascia di età compresa tra i 65 e i 69 anni e quello più elevato (8,4 farmaci/soggetto) registrato nei soggetti con età pari o superiore agli 85 anni.

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.

2.3.1 *Variazioni dell'omeostasi*

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 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.

2.3.2 *Variazioni farmacocinetiche*

Nel paziente anziano si verificano alterazioni fisiologiche che causano variazioni dei processi farmacocinetici con effetti più o meno rilevanti dal punto di vista terapeutico dovute a modifiche nella concentrazione di farmaco biodisponibile (Mangoni e Jackson 2004).

- 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.
- 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 ad 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 un'importante epatopatia, mentre un aumento dell' α 1-glicoproteina acida si osserva 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 può essere più o meno rilevante a seconda dell'indice terapeutico del farmaco. Per questo motivo è importante che, nel soggetto anziano, la posologia di farmaci con basso indice terapeutico come aminoglicosidi, digossina o litio sia 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.

2.3.3 *Variazioni farmacodinamiche*

Le modificazioni età-dipendenti della risposta farmacodinamica ai farmaci sono state meno studiate rispetto a quelle farmacocinetiche. 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 1). Possiamo descrivere come principali effetti di carattere farmacodinamico che si riscontrano in età senile (Midlöv 2013) i seguenti:

- 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 (quali ACE inibitori, sartani e calcio-antagonisti) 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 per il morbo di Parkinson. L'invecchiamento comporta anche altri effetti cardiovascolari, per esempio, un aumento della sensibilità alla tossicità da digossina.

- Effetti sul Sistema Nervoso Centrale (SNC): l'invecchiamento è associato a modificazioni strutturali e neurochimiche del SNC dovute ad una minore efficacia protettiva della barriera ematoencefalica che determinano un'eccessiva esposizione ad alcuni farmaci a livello centrale. Conseguentemente, 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.

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
Oppioidi	Cervello	Diminuita

Tabella 1: Principali alterazioni recettoriali correlate all'invecchiamento.

Si veda l'Appendice 1 per ulteriori approfondimenti in merito.

3. REAZIONI AVVERSE AI FARMACI

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

È stato riscontrato che la contemporanea assunzione di quattro o più farmaci determina un aumento significativo del rischio di ADRs. Infatti, è stato stimato che il rischio di

comparsa di una ADR è del 13% in presenza di due farmaci, ma aumenta considerevolmente tra gli utilizzatori di cinque e sette o più farmaci, con un rischio di incorrere in una reazione avversa che si attesta rispettivamente del 58% e dell'82% (Patterson et al. 2012).

È stato inoltre dimostrato che l'aumento della complessità del regime terapeutico è frequentemente associato alla presenza di prescrizioni potenzialmente inappropriate, quali interazioni farmaco-farmaco e interazioni farmaco-patologia. In particolare, una recente revisione sistematica ha constatato che le prescrizioni potenzialmente inappropriate possono essere frequentemente causa di ADRs in età geriatrica (Gnjidic e Johnell 2013). Studi recenti stimano che nel contesto europeo, le ADRs causano all'incirca 197.000 morti all'anno. Circa il 5% dei ricoveri ospedalieri è conseguenza di reazioni avverse a farmaci; tale percentuale si innalza a valori pari al 33% se si considerano i soli soggetti con età superiore a 75 anni (Chan, Nicklason, e Vial 2001). Anche uno studio italiano del 2019 ha confermato quanto appena scritto: il 48,9% dei pazienti ultrasettantacinquenni arruolati (n=188) presentano il rischio di incorrere in almeno una grave interazione. È stato constatato che il cut-off della correlazione tra il numero di farmaci assunti e il rischio di incorrere in un'interazione grave o molto grave è risultato essere pari a 5 (sensibilità = 87%, $p < 0,001$). Inoltre, i pazienti che assumevano un numero uguale o superiore a 4 farmaci erano a rischio di PPI con una sensibilità dell'84% ($p < 0,0001$) (Petrini et al. 2020).

Nello studio di Conforti et al. (2012), che ha coinvolto soggetti anziani ricoverati in tre reparti geriatrici dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona, è stato dimostrato che le alterazioni dei livelli ematici di sodio e potassio, i disturbi ematici (tra cui anemia e aumento dell'INR), i disturbi gastrointestinali e la sincope sono state le ADRs che più frequentemente hanno condotto al ricovero ospedaliero (Conforti et al. 2012). Questo è abbastanza coerente con i dati raccolti in un altro studio prospettico di Olivier et al dove si è evidenziato che le cause dei ricoveri sono riconducibili a disturbi ematologici (26%), metabolici (20%), neurologici (18%) e problemi cardiovascolari (17%) (Olivier et al. 2009). È importante ricordare che, negli anziani, le ADRs possono presentarsi con caratteristiche aspecifiche: confusione mentale, costipazione, ipotensione e cadute che possono assumere contorni di una patologia primitiva ma potrebbero anche rappresentare le manifestazioni di una reazione a un farmaco, rendendo così la diagnosi differenziale più complessa.

4. L'ANZIANO NEL CSA

Il Centro servizi Anziani è un presidio che offre a persone (di norma anziani), con esiti di patologie fisici, psichici, sensoriali e misti non curabili a domicilio, un livello di assistenza medica, infermieristica, riabilitativa, tutelare e alberghiera organizzate in base alla specifica unità di offerta.

La Legge Regionale n.23 del 2012 considera i Centri Servizi Anziani come un “fondamentale supporto ai processi di continuità Ospedale-Territorio”, e attribuisce agli stessi la funzione di “*nodi fondamentali della rete territoriale attraverso i quali vengono garantiti i livelli assistenziali*”, nonché la funzione di “*strutture polivalenti, flessibili, distribuite nel territorio ed integrate con le aziende ULSS, i Comuni e, più in generale, con le comunità locali*”.

Uno studio del 1997 che si è impegnato ad effettuare un confronto dei vari setting residenziali in ben 10 Paesi differenti, ha affermato che, nelle nazioni considerate, il 2-5% degli anziani (con età superiore ai 65 anni) vive in case di cura, dette anche CSA (Ribbe et al. 1997).

Nella realtà italiana, secondo l'ultimo report di Italia Longeva, si è registrato un incremento del numero di anziani residentinei CSA dal 2014 al 2021 (Figura 2). In particolare, nel 2014 gli over 65 assistiti in questi centri è stato pari a 281.470 soggetti, valore che ha subito un aumento fino ad arrivare a 317.260 unità registrate nel 2021. L'anno scorso, a fronte di una percentuale media tra le regioni d'Italia di anziani in CSA pari al 2,28%, l'offerta di posti letto in contesto residenziale ha presentato notevoli differenze tra le stesse. Nel 2020, le Regioni e le Province autonome che hanno registrato un maggior numero di assistiti con età ≥ 65 anni in strutture residenziali erano la Provincia autonoma di Trento (7,64%), il Piemonte (4,35%), la Lombardia (3,87%), il Veneto (3,77%).

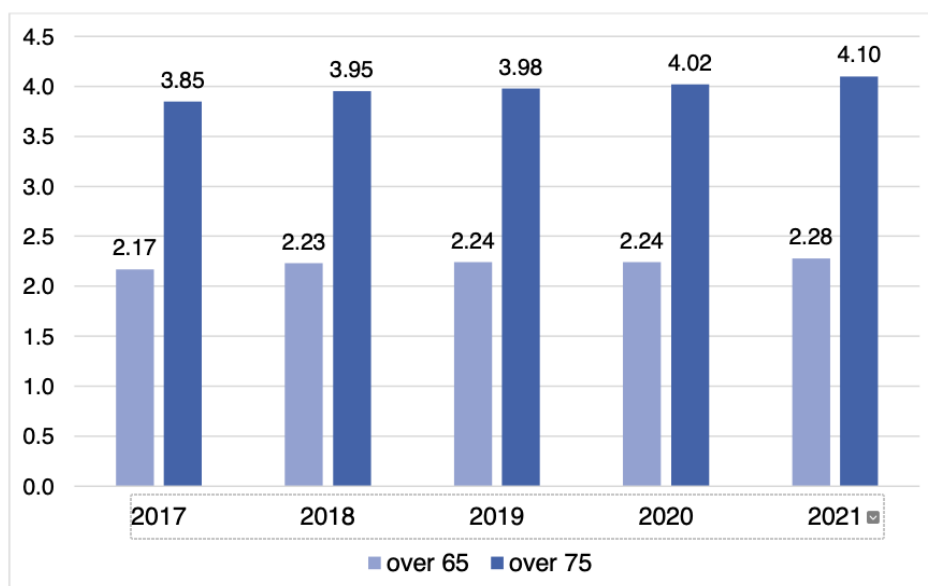


Figura 2: Percentuale di anziani residenti in CSA durante gli anni 2017-2021 (Ministero della Salute (2022), elaborazione di Italia Longeva).

Poiché le motivazioni principali per l'ammissione nei CSA sono legate a disabilità funzionali, demenza, ictus, malattie cardiovascolari e scarso supporto sociale, un'alta prevalenza di multimorbidità, sindromi geriatriche e fragilità è stata osservata nei residenti ospiti delle case di cura (Kojima 2018). Gli ospiti dei CSA molto spesso presentano un quadro clinico complesso e vulnerabile. Essi sono affetti da un numero elevato di patologie e al contempo assumono molti medicinali, i quali li espongono ad un aumentato rischio di inappropriata prescrizione, ADR e interazioni farmaco-farmaco (Pasina et al. 2020).

Dati europei e provenienti dal Nord America hanno mostrato che oltre il 50% dei residenti delle case di riposo sono in una condizione di polifarmacia (Onder et al. 2012)(Dwyer et al. 2010).

Anche uno studio italiano ha confermato l'ampio utilizzo di farmaci nel setting residenziale rispetto a quello comunitario. In particolare, è stato evidenziato che la polifarmacoterapia (con ≥ 5 farmaci) era molto comune in tutte i CSA con una prevalenza media dell'80,3%, mentre tra gli anziani ambulatoriali essa era solo del 16,1%. Inoltre, 1/4 dei soggetti residenti in case di cura (23,8%) ha ricevuto almeno 10 farmaci concomitanti, mentre tra le abitazioni comunitarie questo tasso era dello 0,5% (Burato et al. 2020).

In realtà l'effettiva relazione tra polifarmacia e fragilità è ancora in discussione. Sono stati pubblicati diversi studi, eseguiti in diversi contesti clinici, che correlano polifarmacia e

fragilità, dimostrando che la polifarmacia sembra essere più prevalente tra i pazienti fragili (Palmer et al. 2019).

Uno studio del 2018 svolto in centri residenziali ha ribadito l'assenza di un'associazione tra la condizione di fragilità e polifarmacoterapia. In dettaglio, è stato osservato che i partecipanti non fragili assumevano un numero maggiore di medicinali rispetto ai soggetti fragili (Gutiérrez-Valencia et al. 2018).

Un importante studio svolto nel periodo 2009-2011 che ha coinvolto 57 case di riposo situate in 8 paesi differenti ha riportato che i lassativi erano i farmaci più comunemente usati (41,8%), seguiti dagli antiulcera (40,9%), dall'aspirina e dagli antiaggreganti (37,7%). L'uso di farmaci psicotropi era comune in questo campione con più di un terzo dei residenti partecipanti che assumevano benzodiazepine (36,0%) e antidepressivi (35,6%) e più di un quarto dei residenti che ricevevano antipsicotici (26,4%). Anche i farmaci cardiovascolari sono stati comunemente usati in questo campione, al 35,5% dei residenti venivano somministrati diuretici, al 23,0% gli inibitori degli enzimi di conversione dell'angiotensina, al 22,6% i beta-bloccanti, al 16,8% i bloccanti dei canali del calcio e ai 14,8% statine. Gli analgesici (che includevano paracetamolo, FANS e oppioidi) sono stati usati da più di un terzo del campione dello studio. Rispetto ai residenti in terapia con un numero di medicinali inferiore a 4, gli anziani in polifarmacoterapia presentavano un livello meno grave di disabilità e di deterioramento cognitivo e una maggiore prevalenza di depressione, cadute, dolore, dispnea, sintomi gastrointestinali, vertigini e riacutizzazione di un problema ricorrente o cronico. Nel campione analizzato, inoltre, è stato visto che il tasso di utilizzo delle benzodiazepine, in contrasto con il tasso più basso osservato negli Stati Uniti, è estremamente elevato (Onder et al. 2012). Questi farmaci, che vengono usati per il trattamento delle condizioni comuni osservate tra gli anziani, come l'insonnia e l'ansia, può causare deterioramento cognitivo e aumentare il tasso di cadute e fratture dell'anca, e per questo motivo, il loro uso è spesso considerato inappropriato (Glass et al. 2005).

La fragilità nell'anziano è stata associata ad un aumentato rischio di reazioni avverse ai farmaci. Infatti, Cullinan et al. (2016) hanno constatato che i soggetti anziani che assumono più di sei farmaci hanno una probabilità 3 volte maggiore di sperimentare una PPI (Cullinan et al. 2016).

Da uno studio osservazionale svolto nelle case di riposo italiane è emerso che la frequenza delle interazioni farmaco-farmaco nei soggetti anziani ospiti di queste strutture assistenziali è pari a 53,7%. In particolare, è emerso che le DDI prevalenti si verificano

con le seguenti associazioni: antidepressivi-ansiolitici (11,8%), SSRI-acido acetilsalicilico (7,3%) e antidiabetici-betabloccanti (5,3%)(Burato et al. 2020).

Nonostante i CSA in Italia siano caratterizzati dalla più bassa frequenza di polifarmacoterapia (8,8%) se confrontati con quelli di altri paesi come Israele (12,9%), Germania (15,7%), Inghilterra (22,7%), Francia (30,2%) e Finlandia (56,7%), il problema delle prescrizioni potenzialmente inappropriate è comunque presente(Onder et al. 2012).

5. PRESCRIZIONI INAPPROPRIATE E CRITERI PER LA LORO INDIVIDUAZIONE

5.1 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 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 (DDSI);
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.

5.2 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 **interazioni farmacodinamiche** si intendono quei fenomeni che nascono dalla combinazione dei meccanismi d'azione a livello dei siti bersaglio di due o più farmaci. Esse si verificano quando un medicinale modifica la sensibilità o la responsività dei tessuti ad altri, esercitando lo stesso effetto (agonista) o bloccandone l'effetto (antagonista).

Un'interazione farmacodinamica negativa determina una riduzione dell'efficacia della terapia ed è quindi clinicamente dannosa, particolarmente in stati patologici gravi o in condizioni in cui l'assenza dell'opportuna terapia può avere serie conseguenze. Essa si verifica quando due farmaci sono antagonisti tra loro per uno stesso recettore. Ad esempio, si possono somministrare β -bloccanti insieme a β -stimolanti; i primi sono largamente usati nella terapia dell'ipertensione, dell'angina pectoris e delle aritmie cardiache, mentre i secondi rilasciano la muscolatura bronchiale comportandosi da antiasmatici. Diversamente, un'interazione positiva è auspicabile per ottenere miglioramenti dell'attività terapeutica.

Per quanto riguarda le **interazioni farmacocinetiche**, queste possono avvenire in qualsiasi fase della vita del farmaco nell'organismo (assorbimento, distribuzione, metabolismo o escrezione). Questi processi sono di per sé soggetti a una certa variabilità interindividuale; per tale motivo, la prevedibilità di dette interazioni è limitata, oltre che dalla difficoltà di conoscere il profilo farmacocinetico di tutti i farmaci, anche dall'impossibilità pratica di individuarne a priori l'entità e quindi la reale portata clinica.

Di interesse particolare sono le DDIs in fase di biotrasformazione. Il metabolismo dei farmaci è determinato dall'attività del sistema enzimatico del citocromo 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. 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, con scarso corredo enzimatico), ad attività "rapida" in altri ("extensive metabolizer", EM, con consistente corredo enzimatico) ed estremamente elevata in altri ancora ("ultrarapid metabolizer", UM, con ampio corredo enzimatico). 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.

Alla luce di quanto sopraesposto, la prevalenza stimata di DDI in nella popolazione generale varia tra l'1,5% e il 47,4% mentre in ambito ospedaliero la frequenza di potenziali DDI tra gli anziani risulta più ampia, oscillando tra il 2,5% e l'80%. Solo sette studi hanno stimato l'esposizione a potenziali DDI in ambito residenziale; in questo caso la prevalenza è compresa tra il 3,3% e il 55% (Gnjidic e Johnell 2013).

Risultati simili sono stati riscontrati in seguito alla revisione di 17 studi da parte di Hines e Murphy (2011), la quale conferma un elevato rischio di ospedalizzazione di soggetti anziani in presenza di interazioni avverse farmaco-farmaco. In particolare la revisione sistematica ha rilevato che le principali associazioni di farmaci correlate a tale rischio in ambito domiciliare sono risultate essere quelle tra ACE-inibitori/sartani e risparmiatori del potassio, calcio-antagonisti e macrolidi, benzodiazepine e inibitori del CYP3A4, warfarin e FANS (Hines e Murphy 2011).

5.3 INTERAZIONI FARMACO-PATOLOGIA (DDSI): DEFINIZIONE, PREVALENZA E RILEVANZA CLINICA

Le DDSI si riferiscono a quelle interazioni clinicamente significative nelle quali un farmaco assunto per una data indicazione può potenzialmente aggravare una patologia cronica già esistente. Tra le interazioni più frequenti nei soggetti anziani si rileva la prescrizione di ASA in soggetti con una storia clinica 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 et al. 2006).

Un recente studio americano svolto da Hanlon et al. in ambito residenziale conferma questi dati: le interazioni farmaco-patologia si sono verificate nel 16% dei partecipanti coinvolti (3055 anziani); inoltre, il 3,7% dei soggetti con almeno una DDSI assumevano farmaci non soggetti a prescrizione medica. Le interazioni farmaco-patologia riscontrate maggiormente sono: assunzione di aspirina/FANS senza gastro-protezione in soggetti con una storia clinica di ulcera peptica e assunzione di farmaci per il sistema nervoso in anziani con recenti episodi di cadute o fratture (Joseph T. Hanlon et al. 2002).

5.4 DUPLICAZIONE TERAPEUTICA

La duplicazione terapeutica consiste nella prescrizione, al medesimo paziente, di medicinali appartenenti alla stessa categoria terapeutica e che, pertanto, condividono lo

stesso meccanismo d'azione. È stato ampiamente confermato che la presenza di queste duplicazioni può risultare particolarmente pericolosa in età geriatrica in quanto espongono l'anziano ad un maggior rischio di cadute, spesso causa di elevata mortalità e morbilità.

Uno studio prospettico italiano condotto in 97 reparti di medicina interna e geriatria ha riportato una percentuale di pazienti esposti ad almeno un duplicato terapeutico al momento del ricovero ospedaliero pari a 2,5 %, dato che aumenta significativamente alla dimissione (3,4%; $p = 0,0032$). I farmaci oggetto di tale problematica sono quelli psicotropici, per l'ulcera peptica o per contrastare il reflusso gastroesofageo. Dallo studio inoltre è emerso che l'86,8 % dei pazienti dimessi aventi almeno un duplicato terapeutico riceveva ancora gli stessi medicinali al follow-up di 3 mesi (Pasina et al. 2016).

Lo studio di Nurminen e collaboratori (2010), per esempio, 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 et al. 2010).

5.5 LA CASCATA PRESCRITTIVA

La cascata prescrittiva è quel processo per cui una reazione avversa ad un farmaco non viene riconosciuta come tale ma viene interpretata come manifestazione di una nuova patologia. Di conseguenza, per il trattamento di questa manifestazione clinica, sono prescritte ulteriori terapie, non necessarie, che espongono il paziente al rischio di sviluppare ulteriori reazioni avverse.

Come è stato evidenziato da una recente scoping review, ci sono cascate prescrittive clinicamente importanti che devono ancora essere rilevate o caratterizzate. Con lo sviluppo di nuovi farmaci, sarà importante continuare questo lavoro per capire se essi innescano delle cascate di prescrizione. Secondo gli Autori, particolare enfasi dovrebbe essere posta sulla prevenzione delle stesse. Avviare una nuova terapia farmacologica a una dose iniziale inferiore, considerare le terapie farmacologiche con meno effetti collaterali e coinvolgere i pazienti e i loro caregiver nel chiedere se un nuovo farmaco viene utilizzato per trattare un effetto collaterale di un altro farmaco che stanno assumendo sono strategie importanti (Brath et al. 2018).

Le abilità volte a prevenire, rilevare e invertire le cascate prescrittive dovrebbero essere esaminate e valutate per la loro efficacia nella pratica clinica, in particolare nel contesto degli anziani complessi con multimorbilità e polifarmacia associata. Un'altra importante review pubblicata da Doherty et al. (2021) evidenzia che le cascate prescrittive aggravano

il problema della polifarmacia, ma purtroppo difficilmente riescono ad essere individuate dalla maggior parte degli indicatori utilizzati per ridurre le PPI.

Diversi sono gli effetti collaterali che possono indurre PPI (Doherty et al. 2021), come ad esempio:

- i bloccanti dei canali del calcio, in particolare quelli diidropiridinici, possono condurre ad edema degli arti inferiori, condizione che spesso viene trattata con diuretici dell'ansa.
- la tosse secca è un effetto collaterale comune degli ACE inibitori; la sua comparsa ha dimostrato essere la causa di una successiva prescrizione di un sedativo della tosse e/o antibiotici.
- gli inibitori della colinesterasi somministrati agli anziani con demenza possono provocare incontinenza urinaria, la quale può essere interpretata dal medico come sintomo della progressione della demenza (con conseguente prescrizione inappropriata di farmaci anticolinergici).

Le reazioni avverse ai farmaci accelerano la cascata prescrittiva, quindi è fondamentale effettuare una corretta diagnosi di ADR. Poiché molte reazioni avverse al farmaco negli anziani sono correlate alla dose, l'inizio del trattamento dovrebbe essere a basse dosi di medicinale (Kalisch et al. 2011).

Le cascate prescrittive restano un importante problema di salute pubblica in quanto portano a costi inutili per gli individui e per il sistema sanitario che possono essere evitati.

6. METODI PER LA RILEVAZIONE DELLE PPI

Come già accennato, gli anziani sono estremamente suscettibili a causa delle modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche tipiche dell'invecchiamento, della multipatologia e della polifarmacoterapia. Per questi motivi, l'appropriatezza prescrittiva è di fondamentale importanza in età geriatrica in quanto gli anziani presentano un maggior rischio di sviluppare eventi avversi rispetto alla popolazione più giovane. Vari indicatori sono stati sviluppati per fronteggiare la problematica e individuare i farmaci inappropriati. L'inappropriatezza prescrittiva può essere valutata mediante misure esplicite (basate su criteri già definiti), implicite (basate sulla valutazione del caso clinico) o miste. Gli indicatori espliciti sono orientati al farmaco o alla malattia; gli indicatori impliciti, invece, sono focalizzati sull'analisi dei pazienti piuttosto che su quella di farmaci o malattie e sono meno facilmente standardizzabili (Mallet, Spinewine, e Huang 2007).

6.1 CRITERI ESPLICITI: I CRITERI STOPP

I criteri START and STOPP, pubblicati per la prima volta nel 2008 e rivisti nel 2015 da un comitato di 19 esperti europei, hanno l'obiettivo di identificare le due principali forme di inappropriata prescrizione: i farmaci potenzialmente inappropriati in senso stretto (PIMs, potentially inappropriate medications) e le potenziali omissioni prescrittive (PPOs, potentially prescribing omissions). Tali criteri sono infatti composti da due serie di indicatori ideati per essere degli strumenti integrati e complementari: i criteri STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) e i criteri START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment)(Gallagher et al. 2008).

I criteri STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) sono un insieme di 65 regole finalizzate ad evitare la prescrizione di medicinali potenzialmente inappropriati nel paziente anziano. In questi criteri vengono considerate diverse tipologie di inappropriatezza prescrittiva, dalle interazioni farmaco-farmaco (ad esempio tra β -bloccanti e calcio antagonisti), alle interazioni farmaco-malattia (ad esempio tra FANS ed ipertensione moderata grave) ed alle terapie inappropriate per durata e posologia (ad esempio acido acetilsalicilico a dosaggio maggiore di 150 mg/die).

Sono raggruppati in dieci categorie clinico/terapeutiche per facilitare il prescrittore all'utilizzo della lista: sette aree appartenenti a diversi sistemi anatomici (ad esempio sistema cardiovascolare o muscolo-scheletrico) una dedicata ai farmaci analgesici, una ai farmaci che possono causare cadute e, un'ultima, alle duplicazioni terapeutiche.

In seguito all'ultimo aggiornamento del 2014, la lista dei sopraccitati criteri di inappropriatezza è stata ampliata a 80 (O'Mahony et al. 2015)

6.2: CRITERI IMPLICITI: IL MAI SCORE

Il principale criterio implicito utilizzato in letteratura è l'indice MAI (Medication Appropriateness Index), sviluppato negli Stati Uniti nel 1992, che si basa sulla valutazione di 10 criteri impliciti per la valutazione della qualità delle prescrizioni farmacologiche nel paziente anziano (J. T. Hanlon et al. 1992). Ciascuna prescrizione viene classificata sulla base di un punteggio finale. La prescrizione appropriata ha un punteggio pari a 1, quella marginalmente appropriata pari a 2 e quella inappropriata ha uno score di 3.

Una revisione narrativa del 2013 che ha analizzato 26 articoli riguardanti tale indice ha concluso che il MAI può servire come prezioso strumento di ricerca per misurare la prescrizione potenzialmente inappropriata negli anziani. Gli Autori hanno inoltre convenuto che il MAI possa avere valore nel fornire una struttura e un processo per i clinici per condurre una revisione completa dei regimi farmacologici complessi assunti dagli anziani. Tale metodo sembra essere efficace quando applicato per controllare l'appropriatezza prescrittiva dopo un intervento di medication review e di formazione al prescrittore.

Nel presente studio sono stati utilizzati 6 dei 10 indicatori previsti dall'indice MAI originale (J. T. Hanlon et al. 1992). In particolare, ciascun farmaco assunto dal paziente è stato classificato come "appropriato" o "inappropriato" qualora rilevato come PPI. 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)

6.3 LO SCORE ACB

Molti farmaci usati negli anziani per la cura di un ampio ventaglio di patologie (come l'incontinenza urinaria, l'ipertensione, i disturbi respiratori e la depressione) determinano degli effetti anticolinergici (quali aumentato rischio di cadute, fratture, alterazioni cognitive, polmonite e ospedalizzazione) (Malara et al. 2018). L'effetto cumulativo di più farmaci con proprietà anticolinergiche è definito anticholinergic burden (carico anticolinergico). Quest'ultimo può essere misurato attraverso l'uso della scala "AntiCholinergic Burden" (ACB score) che categorizza i farmaci in base all'assenza, alla possibilità e alla certezza dell'effetto anticolinergico (Tabella 2).

La valutazione della "potenza anticolinergica" di alcuni farmaci potrebbe diminuire la frequenza e la comparsa dei due disturbi cognitivi più devastanti che affliggono gli anziani: la demenza e il delirio (Boustani et al. 2008).

<i>Score 1</i>	<i>Score 2</i>	<i>Score 3</i>
Alprazolam	Carbamazepina	Amitriptilina
Diazepam	Meperidina	Atropina
Ranitidina	Pimozide	Clozapina
Atenololo	Amantadina	Nortriptilina
Coumadin		Olanzapina
Codeina		Promazina
Fentanyl		Ossibutinina
Aloperidolo		Imipramina
Trazodone		Paroxetina
Risperidone		Scopolamina

Tabella 2: Elenco di alcuni farmaci suddivisi per score ACB

Uno studio retrospettivo che è stato condotto in un campione di pazienti anziani ricoverati presso l'Unità Geriatrica Acuta dell'Ospedale di Monza ha evidenziato che, secondo la scala ACB, 377 pazienti (79,0%) hanno ricevuto almeno un farmaco anticolinergico (Pasina et al. 2019).

Anche lo studio di Fox et al. (2011) conferma quanto detto in precedenza: il 47% dei soggetti arruolati (residenti in CSA o in contesto domestico) utilizzava un farmaco con possibili proprietà anticolinergiche e il 4% utilizzava un farmaco con proprietà anticolinergiche definite. Dopo l'aggiustamento per età, sesso, livello di istruzione, classe sociale, numero di farmaci non anticolinergici, numero di condizioni di salute in comorbilità e prestazioni cognitive al basale, l'uso di farmaci con effetti anticolinergici conosciuti è stato associato ad un declino maggiore di 0,33 punti nel MMSE dopo 2 anni e un incremento della mortalità del 26% (Fox et al. 2011).

7. ESPERIENZE INTERNAZIONALI PER LA RIDUZIONE DELLE PPI: EFFICACIA DELLA CLINICAL MEDICATION REVIEW

La medication review è una valutazione strutturata e critica di tutti i farmaci assunti dal paziente al fine di ottimizzarne l'impiego, ridurre i problemi collegati al loro utilizzo e minimizzare gli sprechi economici dal punto di vista sanitario (Clyne, "A guide to medication review" 2008).

La clinical medication review è una vera e propria revisione clinica, che valuta i farmaci prescritti in funzione del quadro fisio-patologico del paziente. In quest'ottica, risulta molto efficace la collaborazione tra il medico, che conosce le condizioni del paziente e le motivazioni alla base delle prescrizioni effettuate, e il farmacista, che può fornire supporto farmacologico per la rilevazione di situazioni potenzialmente inappropriate e suggerire alternative terapeutiche.

Vi sono buone evidenze che la medication review possa migliorare la politerapia, indirizzare verso la scelta di farmaci più appropriati per il singolo paziente e ridurre i problemi connessi all'utilizzo dei farmaci (Krska et al. 2001).

I risultati di uno studio svolto nel 2016 nei Paesi Bassi da Geurts et al. hanno confermato l'importanza della clinical medication review nel setting della assistenza sanitaria di base. La collaborazione tra medico di medicina generale e farmacista (gruppo di intervento), dopo un anno di follow-up ha permesso di identificare e risolvere il 47,2% dei problemi connessi all'utilizzo dei farmaci (ad esempio terapia farmacologica inefficace, reazioni avverse, dosaggio troppo basso, aderenza al trattamento, ecc.), rispetto al gruppo controllo che non ha ricevuto la medication review (Geurts et al. 2016).

In una revisione Cochrane del 2016 che ha raccolto alcuni studi condotti nelle case di riposo si è visto come la medication review sia risultata utile nell'incrementare l'appropriatezza prescrittiva e per individuare, e di conseguenza risolvere, le problematiche connesse all'utilizzo dei farmaci (Alldred et al. 2016).

La correlazione tra gli interventi di medication review e la riduzione di end point hard, quali la mortalità e le ospedalizzazioni, necessita tuttavia di ulteriori studi e approfondimenti.

I risultati di una revisione sistematica pubblicata sul British Journal of Clinical Pharmacology hanno mostrato che la medication review può migliorare la conoscenza dei farmaci da parte dei pazienti e aumentare la loro aderenza alla terapia, ma nel momento in cui si considerano gli end point hard, essa non determina una riduzione della mortalità o il numero delle ospedalizzazioni. Nella review, infatti, non è risultato statisticamente significativo l'effetto dell'intervento su tutte le cause di mortalità (RR=0.96)(Holland et al. 2008). Le stesse conclusioni, ossia riduzione delle prescrizioni inappropriate e necessità di studi aggiuntivi per dimostrare i benefici su end point hard, sono state ottenute in uno studio condotto nel setting delle case di riposo per anziani (Nishtala et al. 2008).

8. L'ESPERIENZA DELL'ULSS 6 EUGANEA IN MERITO ALLA CLINICAL MEDICATION REVIEW

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 avviato nell'ULSS 16 di Padova il progetto pilota SAFE ("Safety Alerts for Frail Elderly") condotto in diversi ambiti assistenziali (pazienti ospedalizzati, istituzionalizzati in case di riposo o in assistenza domiciliare).

Nel periodo aprile-dicembre 2012 è stato svolto un importante studio che ha previsto innanzitutto la realizzazione e la validazione di uno specifico software in grado di rilevare le PPI dovute a DDI clinicamente significative e/o ai criteri di STOPP. Tale software, allora denominato CPOE-WIS (Computer Prescriber Order Entry Warning Integrated System), oggi prende il nome di on-SAFE.

Nello studio pilota del 2012, tale sistema informatizzato ha permesso di migliorare l'appropriatezza prescrittiva della coorte di studio arruolata (n=549). In particolare, le inappropriatezze rilevate da on-SAFE sono state discusse con il medico curante per valutare il profilo rischio/beneficio della terapia per ciascun paziente. L'intervento del farmacista ha ridotto la prescrizione di farmaci non necessari (con assenza di indicazione d'uso) e il rischio di DDI (Grion et al. 2016). L'analisi dei dati ottenuti ha permesso di dimostrare una significativa riduzione di PPI, misurate attraverso il Medication Appropriateness Index (MAI).

CAPITOLO 2: OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il presente studio ha avuto lo scopo di:

1. calcolare la prevalenza delle PPI e analizzare la loro tipologia in un campione di anziani in politerapia residente nel CSA S. Tecla di Este (PD);
2. ridurre le PPI rilevate attraverso la messa in atto di un processo di medication review in collaborazione con alcuni medici curanti della struttura.

CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI

1.1 IL SOFTWARE UTILIZZATO

Lo studio ha previsto l'utilizzo di uno specifico software integrato on-SAFE (Figura 3) in grado di rilevare automaticamente la presenza di eventuali PPI nella terapia di un paziente (Grion et al. 2016). In particolare, il software utilizzato consente l'individuazione delle PPI rilevate sia attraverso l'implementazione dei criteri STOPP, sia delle interazioni farmacologiche maggiori riportate nella banca dati di Micromedex («IBM Micromedex Solutions | Watson Health» 2022). L'integrazione con quest'ultima banca dati si è resa necessaria dal momento che solamente 3 dei 65 indicatori dei criteri STOPP tengono conto delle interazioni tra farmaci. In particolare, Micromedex identifica le potenziali DDIs sulla base della rilevanza clinica del rischio fornendo, per ognuna, informazioni riguardo alle conseguenze cliniche e consigli pratici per la prevenzione e/o il monitoraggio dell'interazione.

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



The screenshot displays the main interface of the on-SAFE software. At the top, there is a blue header with the 'Safe' logo. Below the header, a navigation bar shows 'Schede recenti: Welcome Quesiti Criteri stopp Gestione quesiti'. A left sidebar menu contains options: 'Lista quesiti', 'Lista criteri stopp', 'Lista patologie', 'Lista diagnosi', 'Estrazione dati', and 'Gestione utenti'. The main content area is titled 'Gestione quesiti' and features a sub-menu with 'Paziente', 'Patologie', 'Diagnosi', 'Farmaci', and 'Risposte'. The 'Paziente' tab is active, showing a form with the following fields: 'Nome paziente:', 'Data nascita:', 'Sesso:', 'Codice fiscale:', 'Paziente oncologico:', 'Data inserimento:', 'Nome MMG:', 'Codice fiscale MMG:', and 'Codice regionale MMG:'. Each field is accompanied by an input box, a calendar icon, or a dropdown arrow.

Figura 3: Schermata principale di inserimento dati del software on-SAFE

1.2 POPOLAZIONE ARRUOLATA: CRITERI DI INCLUSIONE E DI ESCLUSIONE

Nello studio sono stati arruolati tutti i residenti presso il CSA S.Tecla di Este (PD) nel periodo 01.05.2022 - 31.08.2022 eleggibili sulla base dei seguenti criteri di inclusione:

- Soggetti residenti nel CSA S. Tecla di Este (PD) per i quali i medici hanno manifestato la volontà di partecipare allo studio
- Età \geq 65 anni

I criteri di esclusione, utilizzati nella selezione dei pazienti, invece, sono i riportati:

- Pazienti deceduti o trasferiti nel corso del periodo di follow-up
- Persone che non forniscono o non sono in grado di fornire il consenso a partecipare allo studio
- Pazienti con una aspettativa di vita inferiore ai 30 giorni
- Soggetti affetti da patologia neoplastica terminale.

Lo studio ha previsto il coinvolgimento dei tre medici curanti in servizio presso la struttura, i quali sono stati coinvolti nella fase di raccolta dati, nella revisione delle terapie e nella successiva discussione dei risultati ottenuti.

Nel corso della fase dello studio che ha riguardato la revisione delle terapie un medico ha ritirato la propria adesione; per questo motivo i suoi pazienti (61 soggetti in totale) sono stati esclusi dal progetto.

1.3 DISEGNO DELLO STUDIO

Le fasi dello studio sono quelle descritte nella successiva Figura 5.

La **prima fase** dello studio ha previsto la selezione dei pazienti (in base ai criteri di esclusione e di inclusione) e la raccolta dati. I dati di interesse sono stati raccolti attraverso un'apposita scheda di rilevazione (Appendice 2) compilata dai medici curanti della struttura, mentre la terapia farmacologica di ciascun residente è stata esportata direttamente dal gestionale della struttura CBA Informatica.

Con tale scheda è stata richiesta, da parte dei medici coinvolti, la compilazione di:

- dati anagrafici del paziente: data di nascita, sesso, codice alfanumerico a 8 caratteri;
- dati clinici: patologie in atto e/o malattie croniche;
- Per quanto riguarda la terapia farmacologica in atto, questa è stata estrapolata direttamente dal gestionale CBA Informatica per ciascun paziente (Figura 4). Per ciascun medicinale assunto sono stati raccolti: codice ATC (Anatomical

Therapeutic and Chemical code), dose prescritta, posologia e via di somministrazione. Sono stati esclusi dall'analisi tutti i medicinali utilizzati in acuto (es. antibiotici) 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).

La **seconda fase** dello studio ha previsto l'inserimento dei dati clinici e di terapia nel software on-SAFE. Ciò ha consentito di identificare eventuali PPI e di produrre dei report personalizzati per singolo paziente contenenti i seguenti dati: criteri STOPP, interazioni clinicamente rilevanti, carico anticolinergico (calcolato con l'ACB score), punteggio MAI "iniziale". Per ciascuna PPI rilevata, il report descrive in modo dettagliato il rischio associato al trattamento e riporta eventuali consigli utili per la gestione clinica della terapia.

FONDAZIONE ISTITUTO PER ANZIANI S. TECLA
ESTE (PD)

21/04/2022
pag. 2

Prescrizione Farmaci

Assistito: .	Data di nascita
Codice Fiscale: .	Sesso: F
Età: .	Data di ingresso: 29/10/2021
Sede: RSA "SANTA TECLA" Reparto: PIANO SECONDO- Stanza: 1087	
BLOCCO A	

Allergie/Intolleranze: PARACETAMOLO NOV*30CPR 500MG ,LYRICA*14CPS 25MG,AZITROMICINA,Nessuna allergia nota

Farmaco	Via di somministrazione	Q.TA'	Um	Frequenza	Orari	Data inizio	Data fine
ZANEDIP*28CPR RIV 10MG	ORALE	1	CPR	Ogni 1 giorni	08:00	09/02/22 12.23	
Data reg.: 09/02/2022 Ora: 12:22 Compilatore: e							
DONEPEZIL AURO*28CPR RIV 10MG	ORALE	1	CPR	Ogni 1 giorni	08:00	08/02/22 17.39	
Data reg.: 08/02/2022 Ora: 17:38 Compilatore: e							
LANSOX*14CPR ORODISP GASTR30MG	ORALE	1	CPR	Ogni 1 giorni	08:00	08/02/22 8.12	
Data reg.: 08/02/2022 Ora: 08:13 Compilatore: e							
ZOLOFT*30CPR RIV 50MG	ORALE	2	CPR	Ogni 1 giorni	08:00	02/11/21 17.06	
Data reg.: 02/11/2021 Ora: 17:07 Compilatore: e							

Figura 4: Scheda di trattamento farmacologico.

La **terza fase** dello studio ha previsto la consegna e la discussione, attraverso specifici incontri con i medici e il personale sanitario di struttura, della reportistica elaborata dalla UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, per valutare le modalità dell'eventuale revisione delle terapie potenzialmente inappropriate (Appendice 4).

Ciascun report è costituito, per ciascun paziente/medico curante, da diverse sezioni:

- dati anagrafici del paziente (codificati per consentire l'identificazione)
- patologie con classificazione ICD10 (secondo quanto desunto dalla scheda raccolta dati)

- terapia farmacologica in atto (specialità medicinale e principio attivo)
- farmaci contrindicati secondo i criteri di STOPP (con dettaglio della motivazione clinica a supporto dell'inappropriatezza e relativo clinical management)
- interazioni clinicamente rilevanti (con spiegazione del rischio associato e gestione clinica dello stesso)
- punteggio ACB e dettaglio dei farmaci con carico anticolinergico
- Punteggio MAI

A distanza di un mese dalla presentazione dei report, sono state estrapolate nuovamente tutte le schede di prescrizione farmacologica per ogni singolo paziente.

Con l'upload di quest'ultime nella piattaforma on-SAFE è stato possibile ottenere i nuovi report e procedere quindi con il calcolo del punteggio MAI "finale" (**quarta fase**).

L'analisi di tutte le PPI ha consentito di calcolare la prevalenza e la tipologia delle stesse nell'ambito del CSA partecipante (obiettivo primario dello studio).

Il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva (obiettivo secondario dello studio) è stato infine calcolato in termini di variazione tra il valore dell'indice MAI "iniziale" e quello "finale".

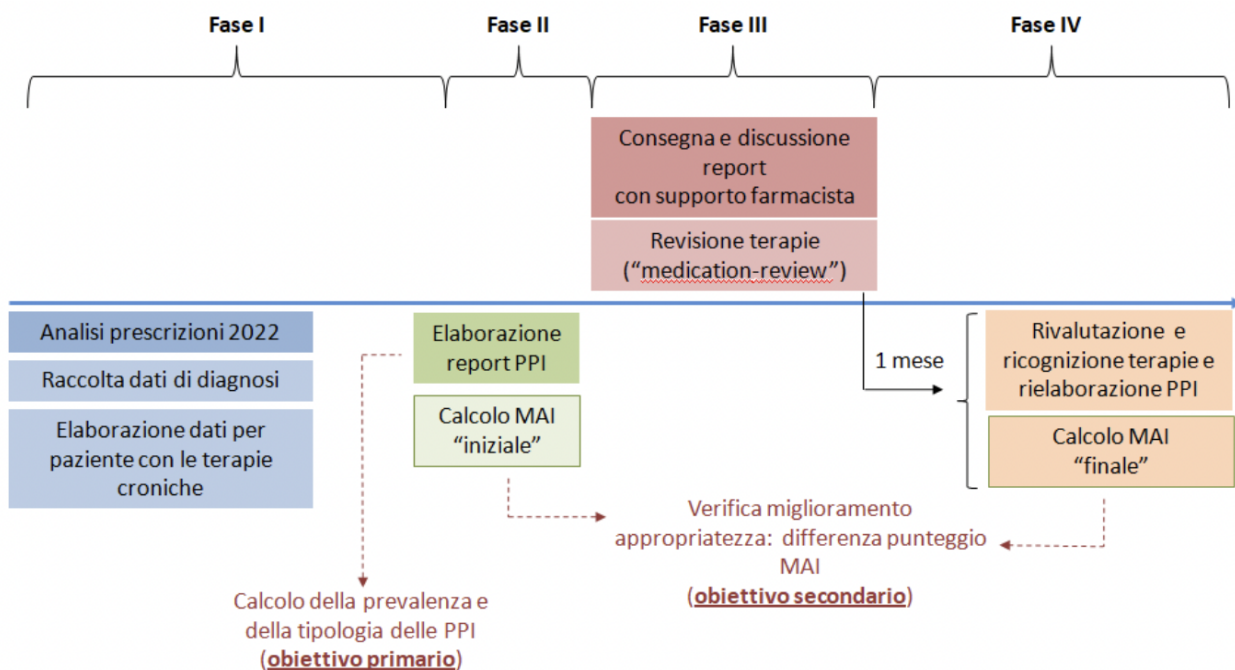


Figura 5: Disegno dello studio.

Lo studio ha previsto la revisione della terapia per ciascun paziente, identificando attraverso il SAFE, le PPI eventualmente ancora presenti dopo l'intervento. 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 (J. T. Hanlon et al. 1992).

1.5 ANALISI STATISTICA

Per il confronto delle variabili continue con distribuzione non normale, la significatività statistica è stata analizzata tramite il Wilcoxon_rank test. L'analisi dei dati è stata effettuata utilizzando il programma Jamovi (versione 16, Computer Software) e R-project (vers. 2.15.1 per Windows).

CAPITOLO 4: RISULTATI

1.1 CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO

I residenti eleggibili del CSA S. Tecla di Este che hanno deciso di partecipare allo studio erano inizialmente 183. Come già accennato in precedenza, 61 soggetti sono stati esclusi dallo studio in quanto il loro medico curante ha ritirato la sua adesione al progetto.

Dei 122 pazienti arruolati, sono stati ulteriormente esclusi dall'analisi 7 soggetti di cui 6 per decesso avvenuto nel corso del periodo in esame e 1 per perdita al follow-up (Figura 6). Alla fine, la coorte è risultata essere costituita da 115 anziani (87 donne e 28 uomini) con un'età mediana di 85 anni (e media di 84).

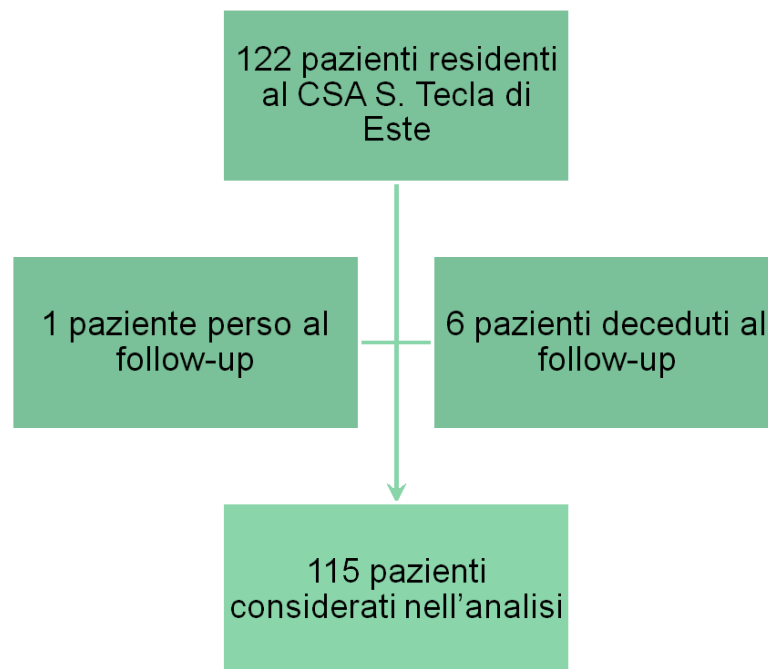


Figura 6: Selezione dei pazienti residenti nel CSA S. Tecla di Este (PD) arruolati nello studio.

Come riportato dalla successiva Tabella 3 che descrive le caratteristiche della coorte studiata, il sesso femminile risulta essere maggiormente presente rispetto a quello maschile (75,6% donne contro 24,3% uomini).

Inoltre, il 7,8% dei residenti è costituito da “giovani anziani” (65-74 anni), il 38,3% ha un'età compresa tra i 75 e gli 84 anni e più della metà dei pazienti (53,9%) ha una età ≥ 85 anni, pertanto possono essere considerati “grandi anziani”.

La popolazione analizzata è politrattata: la mediana dei medicinali cronicamente assunti è pari a 8. In particolare, soltanto nel 12,2% dei soggetti vengono somministrati meno di 5 farmaci, il 34,7% è in una condizione di polifarmacoterapia moderata (5-7 farmaci) e il 53% di politerapia severa (>7 farmaci).

Per quanto riguarda i gruppi terapeutici più utilizzati, possiamo affermare che 80 pazienti sono in terapia continuativa con antidepressivi (70%), il 65% (n=75) assume farmaci antiulcera peptica e contro la malattia da reflusso gastroesofageo (antiacidi), il 64% (n=74) vitamina A e D (comprese le loro associazioni), il 58% (n=67) antitrombotici e il 51% (n=59) antipsicotici.

<i>Caratteristiche anagrafiche e terapeutiche</i>	<i>N. Pazienti</i>	<i>%</i>
Maschi	28	24,3%
Femmine	87	75,6%
Età (anni, mediana)	85 (IQR=80-89)	
65-74 anni	9	7,8%
75-84 anni	44	38,3%
≥ 85 anni	62	53,9%
<i>Utilizzo di farmaci</i>	<i>N. Pazienti</i>	<i>%</i>
N. di farmaci assunti cronicamente (mediana)	8(IQR=5,5-11)	
Pazienti con < 5 farmaci	14	12,2%
Pazienti con 5-7 farmaci	40	34,7%
Pazienti con > 7 farmaci	61	53,0%
<i>Gruppo terapeutico (codice ATC V livello)</i>		
Antidepressivi (N06A)	80	70%
Antiulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo(A02B)	75	65%
Vitamina A e D, comprese le loro associazioni (A11C)	74	64%
Antitrombotici (B01A)	67	58%
Antipsicotici (N05A)	59	51%
Farmaci per la costipazione (A06A)	46	43%
Sostanze modificatrici dei lipidi, non associate (C10A)	48	42%
Diuretici ad azione diuretica maggiore (C03C)	47	41%
Vitamina B12 ed acido folico (B03B)	32	28%
Betabloccanti (C07A)	31	27%

Tabella 3: Caratteristiche anagrafiche e terapeutiche dei pazienti rilevate nel CSA prima dell'intervento (n= 115).

La coorte dei soggetti in esame è inoltre caratterizzata da polimorbidità (come dimostrato da un valore pari a 3 di mediana (IQR=3-5) delle patologie rilevate. Come riportato in Tabella 4, le patologie più frequentemente riscontrate si riferiscono a disturbi neuropsichiatrici quali demenza (82,6%) e depressione (15,7%). Frequenti sono anche i disturbi a carico del sistema cardiocircolatorio come ipertensione (63,5%) e aritmie (20%). Altre patologie altrettanto assidue sono incontinenza (59,1%), diabete (21,7%) e insufficienza renale severa (12,2%).

<i>Caratteristiche cliniche</i>	<i>Mediana</i>	<i>IQR</i>
Patologie rilevate clinicamente	3	3-5
<i>Principali patologie</i>	<i>N. Pazienti</i>	<i>%</i>
Demenza	95	82,6%
Ipertensione	73	63,5%
Incontinenza	68	59,1%
Diabete	25	21,7%
Aritmie	23	20%
Depressione	18	15,7%
Insufficienza renale severa	14	12,2%
Ictus/TIA	11	9,6%
IMA	9	7,8%
Patologie reumatologiche	8	6,9%
BPCO/asma	8	6,9%

Tabella 4: Caratteristiche cliniche dei pazienti (n=115) rilevate nel CSA prima dell'intervento di revisione della terapia.

1.2 FREQUENZA DI PPI, PUNTEGGIO MAI E ACB SCORE PRIMA DELL'INTERVENTO

Come si evince dalla Tabella 5, nel 91,3%(n=105) dei pazienti arruolati è stata riscontrata almeno una inappropriata prescrizione prima dell'intervento (punteggio MAI>0), con un punteggio MAI mediano complessivo pari a 6 (IQR = 3-10). Inoltre, l'86,9% (n=100) dei pazienti riporta, sulla base della propria terapia individuale, almeno un criterio di STOPP e il 66,1% (n=76) è soggetto ad una o più interazioni clinicamente rilevanti.

Il valore di mediana del punteggio di ACB registrato nei 115 soggetti in esame è risultato pari a 2 (IQR=1-6).

<i>Indicatori</i>	<i>N. pazienti</i>	<i>%</i>
Pazienti con almeno una PPI	105	91,3%
Pazienti con almeno un criterio STOPP	100	86,9%
Pazienti con almeno una DDI	76	66,1%
	<i>mediana</i>	<i>IQR</i>
MAI pre-intervento	6	3-10
ACB score pre-intervento	2	1-6

Tabella 5: PPI, punteggio MAI e ACB score rilevati nel CSA prima dell'intervento (n=115)

La Tabella 6 riporta i criteri STOPP rilevati prima dell'intervento: 47 pazienti (39%) utilizzano inibitori di pompa protonica a pieno dosaggio senza l'uso concomitante di FANS o acido acetilsalicilico (ASA) e 35 pazienti (30%) assumono ASA senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali/periferici o eventi occlusivi.

Un'altra condizione ad alto rischio di inappropriata è rappresentata dall'impiego dei diuretici. Infatti, nella popolazione arruolata, il 20% (n=23) dei pazienti utilizza questi farmaci per il trattamento dell'ipertensione con corrente incontinenza urinaria e il 13% (n=15) come trattamento di prima linea nell'ipertensione. Le PPI correlate all'uso di farmaci ad azione centrale sono state riscontrate in 20 pazienti (17%) per l'assunzione concomitante di due antipsicotici, e in 5 pazienti (4%) per la prescrizione di benzodiazepine a lunga durata d'azione da oltre un mese.

<i>Critério di STOPP</i>	<i>N. pazienti</i>	<i>%</i>
Inibitori di pompa protonica (PPI) a pieno dosaggio in pazienti senza uso di FANS o ASA.	45	39%
ASA senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi.	35	30%
Diuretici dell'ansa nel trattamento dell'ipertensione con corrente incontinenza urinaria.	23	20%
Duplicazione terapeutica di antipsicotici.	20	17%
Diuretici dell'ansa come trattamento di prima linea nell'ipertensione.	15	13%
Diuretici dell'ansa nel trattamento dell'edema alle caviglie senza segni clinici, biochimici o evidenze radiologiche riguardo lo scompenso cardiaco, insufficienza epatica o renale, sindrome nefrotica.	12	10%
Farmaci che inducono stipsi (es. antimuscarinici/anticolinergici, oppiacei, verapamil, antiacidi contenenti alluminio) in pazienti con costipazione cronica, in assenza di alternative valide prive di tale effetto collaterale.	9	8%
Inibitori del fattore Xa con valori di eGFR < 15mL/min/1,73mq.	5	4%
Uso a lungo termine (> 1 mese) di benzodiazepine a lunga durata (clordiazepossido, flurazepam, nitrazepam, clorazepato) o di benzodiazepine con metaboliti a lunga durata d'azione.	5	4%
Neurolettici con moderata attività antimuscarinica/anticolinergica (promazina, clorpromazina, clozapina) in pazienti con storia di prostatismo o ritenzione urinaria.	4	3%
Antidepressivi triciclici (TCA) in pazienti con demenza, glaucoma ad angolo stretto, anomalie della conduttanza cardiaca, prostatismo o precedenti episodi di ritenzione urinaria.	4	3%
Antipsicotici come ipnoinducenti, tranne i casi in cui il disturbo del sonno sia conseguente a psicosi o demenza.	4	3%
Anticolinergici/antimuscarinici in pazienti con delirium o demenza.	3	3%
Antagonisti dell'aldosterone (es. spironolattone, eplerenone) in pazienti affetto da insufficienza epatica, renale o anamnesi recente di iperkaliemia.	3	3%
Corticosteroidi per una durata > 3 mesi, come monoterapia nell'artrite reumatoide.	2	2%
Diuretici tiazidici in presenza di ipokaliemia (valori sierici di K ⁺ < 3.0 mmol/L), iponatriemia (valori sierici Na ⁺ < 130 mmol/L), ipercalcemia (valori sierici > 2.65 mmol/L) oppure con storia di gotta.	2	2%
Antipsicotici in pazienti con frequenti cadute o affetti da sindrome di Parkinson.	2	2%

<i>Critério di STOPP</i>	<i>N. pazienti</i>	<i>%</i>
Utilizzo di un antipertensivo ad azione centrale (es. metildopa, clonidina).	2	2%
Antimuscarinici (es. ipratropio, tiotropio) nei pazienti con storia di glaucoma ad angolo chiuso oppure con ostruzione delle vie urinarie.	1	1%
Antipsicotici (eccetto clozapina) in pazienti affetti da morbo di Parkinson o demenza da corpi di Lewy.	1	1%
AVK, inibitori diretti della trombina o del fattore Xa come primo trattamento nell'embolia polmonare senza fattori di rischio continui (es. trombofilia) per una durata >12 mesi.	1	1%
Digossina nello scompenso cardiaco con funzione sistolica ventricolare normale.	1	1%
Metformina con livelli di eGFR < 30mL/min/1,73mq.	1	1%
Uso concomitante di due o più farmaci antimuscarinici/anticolinergici (es. antispasmodici vescicali, intestinali, TCA, antistaminici di prima generazione).	1	1%
Verapamil o diltiazem nello scompenso cardiaco classe NYHA III– IV.	1	1%
Duplicazione terapeutica di benzodiazepine.	1	1%
Beta bloccanti in associazione con verapamil o diltiazem.	1	1%

Tabella 6: Criteri di STOPP rilevati nel CSA prima dell'intervento

Relativamente alle prescrizioni che aumentano il rischio di potenziali ADRs dovute ad interazioni farmacologiche, metà dei partecipanti (50%, n=58) assume una terapia farmacologica che è potenzialmente correlata ad un allungamento dell'intervallo QTc (allungamento dei tempi di depolarizzazione/ripolarizzazione dei ventricoli cardiaci). Nello specifico, le interazioni che più frequentemente possono comportare il prolungamento del tratto QTc sono costituite da trazodone ed altri farmaci (come amiodarone, dronedarone, aloperidolo, vardenafil) e dall'uso concomitante di trazodone e citalopram (associazione che può indurre anche sindrome serotoninergica con tachicardia, brividi, vomito, tremore e agitazione).

Un'ulteriore interazione particolarmente riscontrata (43%, n=49) è quella costituita dall'associazione antidepressivi e anticoagulanti/antiaggreganti/FANS ed in particolare tra trazodone e antiaggreganti/anticoagulanti con aumento del rischio di sanguinamenti ed emorragia.

Altra DDI particolarmente rilevante, soprattutto nel contesto dell'anziano fragile istituzionalizzato, è quella tra farmaci che possono indurre rischio di depressione del sistema nervoso centrale (con possibili effetti correlati quali sedazione, ipotensione, depressione respiratoria), rilevata nel 22% (n=25) dei pazienti.

<i>Rischio associato all'interazione</i>	<i>N. pazienti</i>	<i>%</i>
Allungamento QTc	58	50%
Interazione antidepressivi con anticoagulanti/antiaggreganti/FANS	49	43%
Depressione SNC (sedazione, ipotensione, depressione respiratoria)	25	22%
Riduzione effetto diuretico e possibile nefrotossicità	18	16%
Sindrome serotoninergica	9	8%
Sintomi muscolari associati a statine (SAMS)	7	6%
Interazione con ipoglicemizzanti	5	4%
Tossicità da digitale	4	3%
Antagonismo recettoriale	3	3%
Aumento INR	3	3%
Bradycardia	3	3%
Interazione con inibitori CYP	3	3%
Altro	7	6%

Tabella 7: Rischi associati all'interazione farmacologica rilevati nei pazienti ricoverati (n=115) nel CSA prima dell'intervento di medication review.

Raggruppando i suddetti rischi associati alle interazioni farmacologiche per macrocategoria (Tabella 8), si evince che, nella coorte di pazienti in esame, oltre la metà dei soggetti presenta una DDI che aumenta il rischio di alterazioni del ritmo cardiaco (57%, n=66), il 47% (n=54) dei pazienti è maggiormente esposto ad emorragia, il 32% (n=37) ha un rischio di sviluppare tossicità del sistema nervoso centrale e nel 17% (n=20) è possibile osservare una riduzione dell'efficacia della terapia farmacologica in atto.

<i>Macroclassificazione del rischio associato all'interazione</i>	<i>N. pazienti</i>	<i>%</i>
Alterazioni ritmo cardiaco	66	57%
Emorragia	54	47%
Tossicità SNC	37	32%
Riduzione dell'efficacia del farmaco	20	17%
Tossicità muscolare	7	6%

Macroclassificazione del rischio associato all'interazione	N. pazienti	%
Ipoglicemia	5	4%
Broncospasmo	2	2%
Sindrome Steven Johnson	1	1%
Ipotensione	1	1%
Ipertensione	1	1%

Tabella 8: Macroclassificazione del rischio di interazione farmacologica rilevato nei pazienti ricoverati (n=115) nel CSA prima dell'intervento di medication review

1.3 MODIFICAZIONI DELLE PPI DOPO L'INTERVENTO DI MEDICATION REVIEW

Come auspicato, il processo di medication review effettuato dal medico curante in collaborazione con le indicazioni fornitegli dal farmacista, ha comportato una serie di modificazioni delle terapie farmacologiche degli ospiti, che sono state riesaminate attraverso la verifica dei criteri di inappropriatezza riscontrati nel pre-intervento, come riassunto nelle successive tabelle.

In merito alle variazioni apportate alle DDI clinicamente rilevanti e al relativo rischio associato (Tabella 9), un importante miglioramento si è ottenuto in merito alla riduzione del rischio di nefrotossicità (-44%) e dell'interazione di antidepressivi con farmaci anticoagulanti/antiaggreganti/FANS (-27%).

Interazioni e rischi associati	Pre-intervento	Post-intervento	Var %
Allungamento QTc	58	59	2%
Interazione antidepressivi con anticoagulanti/antiaggreganti/FANS	49	36	-27%
Depressione SNC (sedazione, ipotensione, depressione resp.)	25	26	4%
Riduzione effetto diuretico e possibile nefrotossicità	18	10	-44%
Sindrome serotoninergica	9	10	11%
Sintomi muscolari associati a statine (SAMS)	7	6	-14%
Interazione con ipoglicemizzanti	5	4	-20%
Altro	23	17	-26%

Tabella 9: Variazione percentuale del numero di DDI nei pazienti ricoverati (n=115) nel CSA prima e dopo l'intervento di medication review.

Come si osserva dalla Tabella 10 relativa alle modifiche delle terapie rielaborate sulla base dei criteri STOPP, i principali miglioramenti ottenuti post medication review sono relativi a:

- duplicazione terapeutica di antipsicotici (-60%),
- prescrizione degli inibitori di pompa protonica (PPI) a pieno dosaggio in assenza di assunzione contestuale di FANS o ASA (-42%),
- impiego di ASA in pazienti senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi (-31%).

Valutando l'efficacia dell'intervento sul totale dei criteri STOPP rilevati prima e dopo l'intervento di medication review si è osservato un miglioramento espresso in una differenza percentuale del -13%.

Criteri STOPP	Pre-intervento	Post-intervento	Var %
Inibitori di pompa protonica (PPI) a pieno dosaggio in pazienti senza uso di FANS o ASA	45	26	-42%
ASA senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi.	35	24	-31%
Diuretici dell'ansa nel trattamento dell'ipertensione con corrente incontinenza urinaria.	23	20	-13%
Duplicazione terapeutica di antipsicotici.	20	8	-60%
Diuretici dell'ansa come trattamento di prima linea nell'ipertensione.	15	17	13%
Diuretici dell'ansa nel trattamento dell'edema alle caviglie senza segni clinici, biochimici o evidenze radiologiche riguardo lo scompenso cardiaco, insufficienza epatica o renale, sindrome nefrotica.	12	11	-8%
Farmaci che inducono stipsi (esempio antimuscarinici/anticolinergici, oppiacei, verapamil, antiacidi contenenti l'alluminio) in pazienti con costipazione cronica, in assenza di alternative valide prive di tale effetto collaterale.	11	10	-9%
Altro	47	38	-19%
Totale	194	168	-13%

Tabella 10: Variazione percentuale dei criteri STOPP rilevati nei pazienti ricoverati (n=115) nel CSA prima e dopo l'intervento di medication review.

Nella Tabella 11 è riportato il numero assoluto di PPI suddivise in base alla tipologia di inappropriatazza, rilevate prima e dopo l'intervento. Nel complesso, le duplicazioni terapeutiche e le inappropriatazze legate alla durata delle terapie si sono ridotte

rispettivamente del 57,1% e del 39,6%, mentre le problematiche relative all'indicazione d'uso e alla presenza di interazioni farmaco-patologia sono diminuite del 34,3% e del 41,1%. Anche il numero di interazioni farmaco-farmaco si è ridotto, passando dalle 76 DDIs rilevate prima dell'intervento alle 71 osservate dopo la consegna del report (-6,6%). Per quanto riguarda le modificazioni del carico anticolinergico, misurate attraverso lo score ACB, la variazione percentuale è stata minima (-2,1%): il numero di soggetti che presentavano uno score ACB>0 prima e dopo l'intervento è risultato essere rispettivamente di 95 e 93.

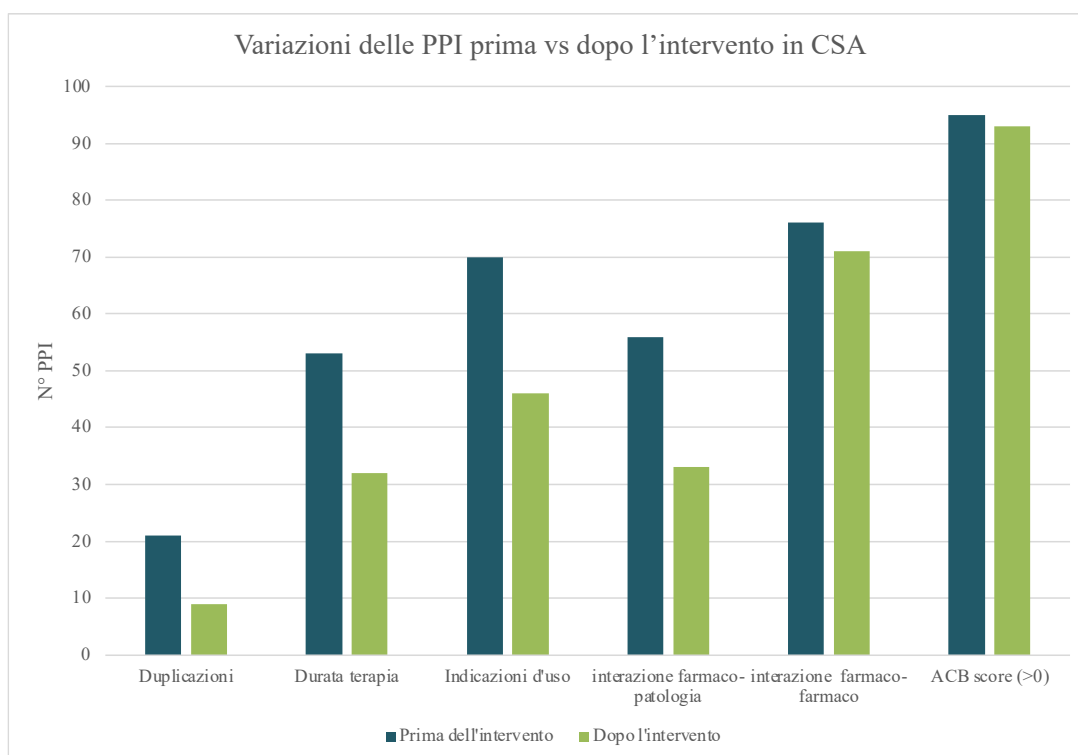


Figura 7: Variazioni delle PPI prima e dopo l'intervento nei pazienti ricoverati (n=115) nel CSA.

	Duplicazioni	Durata terapia	Indicazioni d'uso	Interazione farmaco-patologia	Interazione farmaco-farmaco	ACB score (>0)
Prima dell'intervento	21	53	70	56	76	95
Dopo l'intervento	9	32	46	33	71	93
Differenza %	-57,1%	-39,6%	-34,3%	-41,1%	-6,6%	-2,1%

Tabella 11: Tipologie di PPI rilevate nei pazienti ricoverati (n=115) nel CSA prima e dopo l'intervento di medication review.

Il miglioramento complessivo dell'appropriatezza prescrittiva è stato ulteriormente confermato confrontando l'indice MAI prima e dopo la consegna e la discussione dei report con i medici curanti (Figura 10).

Dopo l'intervento di medication review questo score ha subito una importante riduzione, passando da un valore mediano di 6 (IQR=3-10) ad uno di 4 (IQR=2-9), risultato statisticamente significativo ($p < 0,001$) (Figura 8).

Come si evince dalla Tabella 12, il 46% (n=53) dei 115 pazienti arruolati ha registrato una diminuzione del punteggio MAI, mentre il 40% (n=46) non ha migliorato tale punteggio. Solo nel 14% (n=16) dei pazienti si è osservato un peggioramento di tale score.

	N. pazienti	%
Pazienti che hanno avuto un miglioramento del MAI	53	46%
Pazienti che non hanno avuto variazioni del MAI	46	40%
Pazienti che hanno avuto un peggioramento del MAI	16	14%

Tabella 12: Pazienti con miglioramento e peggioramento del punteggio MAI

<i>Wilcoxon rank test</i>	V	p-value
	1772.5	0.00068

Figura 8: Wilcoxon rank test per dati accoppiati del punteggio MAI prima e dopo l'intervento di medication review.

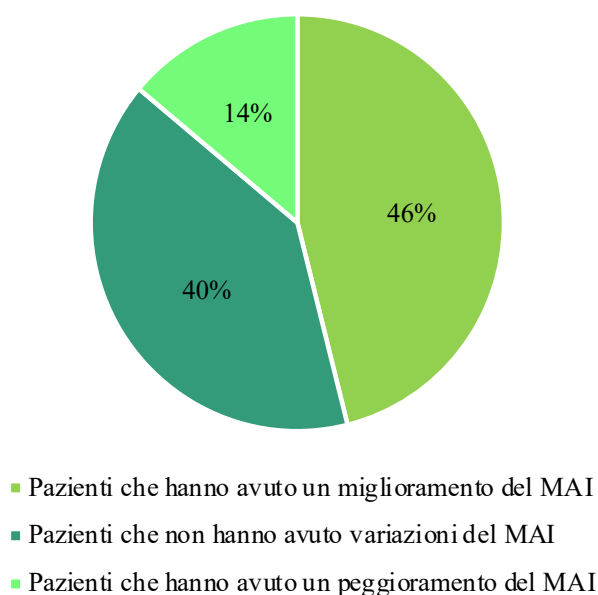


Figura 9: Rappresentazione grafica della percentuale di pazienti con miglioramento e peggioramento del punteggio MAI.

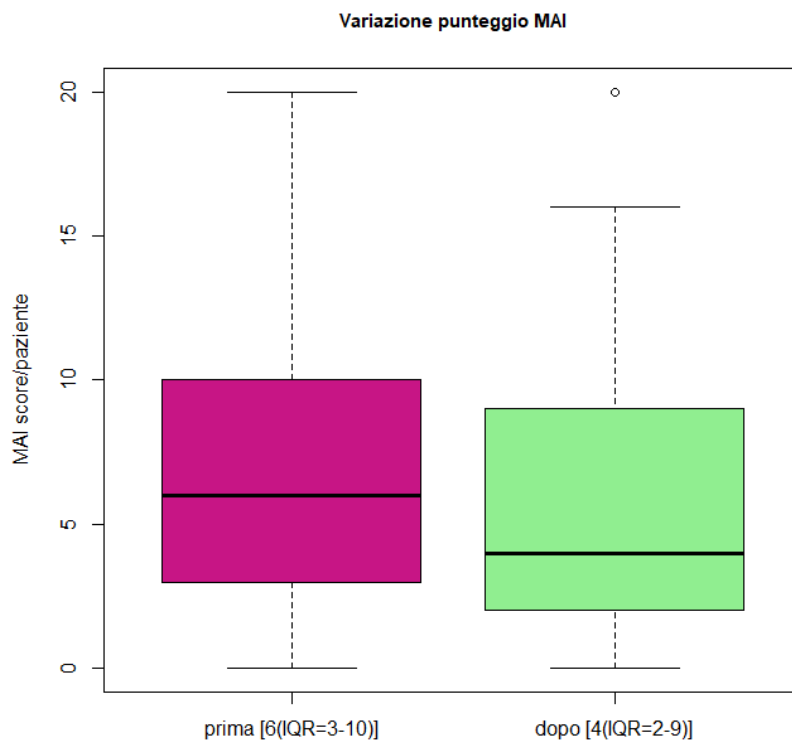


Figura 10: Variazione del punteggio MAI prima e dopo l'intervento di medication review.

Per quanto riguarda l'ACB score non è stata osservata alcuna variazione tra il pre e il post-intervento di medication review (punteggio mediano =2; Figura 11).

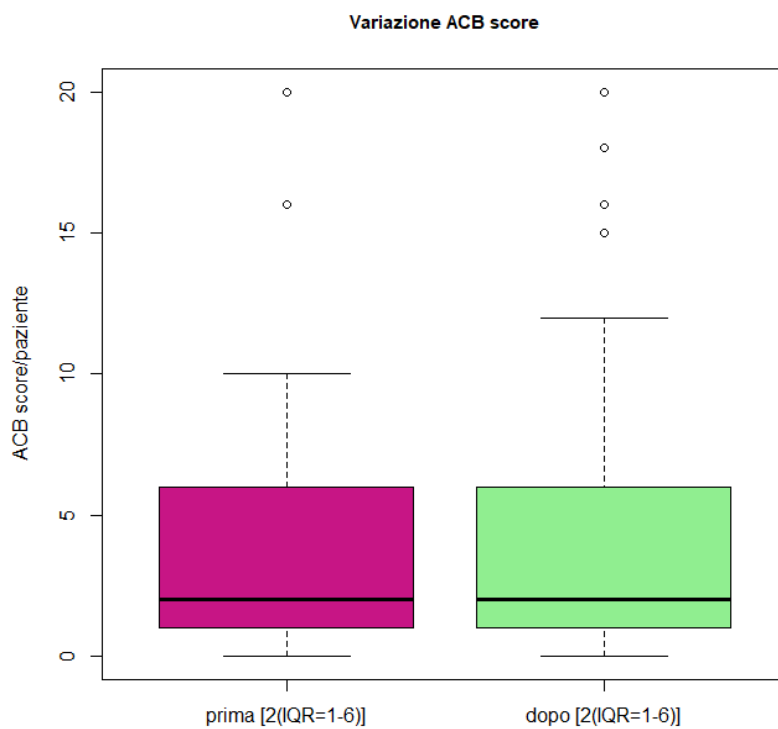


Figura 11: Variazione dello score ACB prima e dopo l'intervento di medication review.

CAPITOLO 5: DISCUSSIONE

1.1 POPOLAZIONE ARRUOLATA: CARATTERISTICHE CLINICHE RISCONTRATE

I soggetti arruolati in questo studio possono essere considerati rappresentativi della categoria dei cosiddetti “grandi anziani fragili” in quanto più della metà ha un’età superiore agli 85 anni (53,9%, n=62), sono affetti da numerose patologie (valore mediano di 3, IQR= 3-5) e sono in politerapia (con un consumo mediano di farmaci pari a 8, IQR= 5,5-11).

Tali pazienti, pertanto, costituiscono una 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 (Lavan e Gallagher 2016) e di andare incontro a episodi di ospedalizzazione, morte (Klarin, Wimo, e Fastbom 2005) e maggiori spese sanitarie (Chiatti et al. 2012).

Il presente progetto ha permesso di rilevare in questa tipologia di pazienti le PPIs sia in termini di prevalenza che di punteggio MAI/paziente. La maggior parte dei pazienti (91,3%, n=105) prima dell’intervento presenta almeno una prescrizione potenzialmente inappropriata. Le diagnosi riscontrate in più della metà dei pazienti arruolati nello studio sono: demenza (82,6%, n=95), ipertensione (63,5%, n=73) e incontinenza urinaria (59,1%, n=68).

Una percentuale così elevata di soggetti affetti da demenza può essere riferita alla modalità con cui l’anziano viene valutato prima di fare ingresso nel CSA. L’ammissione alla residenzialità è disposta dall’AULSS di residenza dell’interessato a seguito della valutazione effettuata dalla UVMD (unità di valutazione multidimensionale distrettuale) avvalendosi della scheda di valutazione SVAMA, che riassume tutte le informazioni, sotto il profilo sanitario e socio-assistenziale nonché delle abilità residue, utili a descrivere le condizioni della persona per la quale si valutano i bisogni assistenziali. Tale analisi conferisce al paziente un punteggio che è derivato dalla somma ottenuta in ciascuna sotto-sezione della scheda. È importante sottolineare che la SVAMA è costituita da una corposa sezione dedicata alla valutazione cognitiva e funzionale e che quest’ultimo score ha un peso maggiore nel punteggio finale (in quanto viene moltiplicato per un fattore di conversione pari a 1,5). Come riporta il Regolamento del RUR (Registro Unico della Residenzialità) attualmente in vigore, con un punteggio inferiore a 60 (sessanta), l’assistito non può accedere alla graduatoria per l’ammissione nel CSA

(Delibera regionale n. 1162 del 21/12/2018). Con queste premesse è chiaro che gli anziani con maggiori problematiche o deficit cognitivi hanno maggiori probabilità di accedere all'assistenza residenziale rispetto agli anziani con un grado di lucidità più elevato, a parità delle altre condizioni sanitarie e sociali. Ciò spiega l'elevata diagnosi di demenza nei residenti del CSA S.Tecla, come dimostrato dai dati ottenuti dal nostro studio.

L'ipertensione è la patologia cronica più registrata nel Veneto: la prevalenza è del 15% e aumenta linearmente con l'età. Il rapporto epidemiologico sulle principali patologie croniche nella popolazione del Veneto del 2018 riporta che negli ultra 85enni questa patologia ha una prevalenza del 60,7%, percentuale paragonabile a quella registrata nei residenti del CSA S. Tecla (63,5%).

L'incontinenza urinaria (UI) è un'altra morbidità che può portare a importanti modificazioni dello stato funzionale complessivo della persona ed è associata a significativi effetti negativi sulla qualità della vita. Studi sulla prevalenza dell'incontinenza urinaria riportano una percentuale di persone affette da tale condizione del 25-45%; questo dato è destinato ad aumentare con l'età, tanto che il tasso di UI è ancora più elevato se calcolato nella popolazione anziana generale e tra i pazienti delle case di riposo (Milsom e Gyhagen 2019).

1.2 POLITERAPIA

Come già accennato, nel contesto dei CSA la polifarmacoterapia è stata riconosciuta come una delle principali cause di ADR(Nguyen et al. 2006), nonché come fattore di rischio noto per morbidità e mortalità (Hajjar, Cafiero, e Hanlon 2007). Una recente analisi cross-sectional (MacRae et al., 2017) effettuata sui dati provenienti da ben 147 case di riposo inglesi ha riportato dei dati relativi all'impiego concomitante di più farmaci comparabili a quelli ottenuti in questo studio. In particolare, la prevalenza del ricorso a medicinali attivi sul SNC è risultata pari all'82,5% (70% nel presente progetto), ai farmaci antiacidi del 66,9% (65% nei residenti del CSA del presente studio) e ai farmaci attivi sul sistema cardio-circolatorio del 64,5% (58% nel CSA S. Tecla). Analoghi risultati sono stati evidenziati anche dallo studio di Pasina et al. (2020) condotto in 27 CSA italiani: i farmaci più comunemente prescritti sono risultati essere quelli psicotropi (almeno una benzodiazepina, antipsicotico o antidepressivo nel 76,1% dei pazienti), gli inibitori di pompa protonica (45,6%), i lassativi (45,1%) e gli antipsicotici (45,1%)(Pasina et al. 2020).

Dall'elaborazione dei risultati ottenuti dal presente studio è emerso che l'intervento di medication review effettuato non ha influenzato il numero di farmaci prescritti per

singolo paziente, quanto piuttosto l'appropriatezza prescrittiva sulla base del quadro clinico e delle evidenze scientifiche discusse insieme al farmacista ospedaliero.

1.3 CRITERI STOPP PRIMA E DOPO L'INTERVENTO

Le PPI sono state identificate integrando nel programma on-SAFE sia le inappropriatezze rilevate secondo i criteri di STOPP che le DDI considerate "gravi" dalla banca dati 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 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 et al. 2008) e, secondo una recente revisione sistematica, presentano una maggior sensibilità nel rilevare il rischio di reazioni avverse in questa fascia di età (Hill-Taylor 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; IC95%=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; IC95%=0,94-1,72).

I criteri di STOPP risultano, tuttavia, poco utili nel rilevare DDI dal momento che solamente 3 dei 65 indicatori considerano tali inappropriatezze 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) (Juurink et al. 2003).

Nei presente studio è stata utilizzata la banca dati Drug-Reax di Micromedex in quanto rappresenta, come riportato in precedenza, lo strumento dotato di migliore sensibilità e specificità tra quelli esistenti per identificare le DDI clinicamente rilevanti. 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 (Barrons 2004). Inoltre, Drug-Reax è una delle poche banche dati in grado di fornire un'informazione strutturata su frequenza,

gravità e modalità di prevenzione delle ADRs associate alle interazioni farmacologiche (Knollmann et al. 2005).

Nel merito della tipologia di PPI riscontrate con i criteri di STOPP, la più frequente inappropriata è stata osservata con gli inibitori di pompa protonica IPP a pieno dosaggio in pazienti senza uso di FANS o ASA (45 pazienti, 39%). Questa categoria di farmaci risulta rimborsata soltanto per pazienti che siano in terapia contestuale con FANS o ASA. Secondo quanto previsto dalla Nota Aifa n.1, infatti, la prescrizione di inibitori di pompa a carico del SSN è limitata alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti in trattamento cronico con FANS o in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi in presenza di specifiche condizioni di rischio (storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante, concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici, età avanzata). Gli studi effettuati nelle cure primarie, così come in setting diversi (es. pazienti in terapia intensiva), suggeriscono che la prescrizione degli inibitori di pompa è un ambito ad elevato rischio di inappropriata. Questi farmaci sono infatti spesso prescritti per indicazioni inadeguate, per indicazioni in cui il loro uso offre scarsi benefici (Heidelbaugh et al. 2012), per periodi di tempo non congrui alle necessità cliniche del paziente (uso a lungo termine) e ad alti dosaggi, non necessari se non in particolari condizioni. L'uso inappropriato di IPP è motivo di grande preoccupazione, specialmente negli anziani, che sono spesso affetti da comorbidità multiple e assumono più farmaci, e sono quindi a maggior rischio di esiti avversi a lungo termine e di interazioni farmacologiche (Scarpignato et al. 2016). Uno studio italiano (Parente et al. 2003) ha rilevato che nei soggetti anziani ricoverati all'ospedale di L. Sacco (Milano) il 68% delle prescrizioni di IPP erano non appropriate; inoltre è stato riscontrato che il 46% dei partecipanti allo studio stava ancora ricevendo il trattamento a 3 mesi dal follow-up. Relativamente all'impiego nel lungo termine di IPP 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. Gli effetti avversi più frequenti che si verificano dopo un uso a lungo termine di IPP comportano principalmente un aumento del rischio di: broncopneumonia comunitaria, fratture dell'anca, cancro colon-rettale e patologie renali (Islam et al. 2018).

L'intervento di medication review effettuato sui pazienti del CSA in terapia con inibitori di pompa ad alto dosaggio e mancata assunzione contemporanea di ASA ha consentito

una riduzione del 42% dei trattati (45 pazienti nel pre-intervento, 26 pazienti nel post-intervento). In dettaglio, le modifiche prescrittive hanno riguardato non soltanto la sospensione del IPP ma anche la riduzione del dosaggio indicato dal medico (46 pazienti in terapia con IPP rilevati nel pre-intervento e 34 nel post-intervento).

Altra inappropriatezza prescrittiva rilevata nei pazienti oggetto di studio, secondo i criteri di STOPP, è risultata essere la prescrizione di ASA in pazienti senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi, riscontrata nel 30% dei soggetti. L'acido acetilsalicilico alla dose di 100 mg è indicato nella prevenzione degli eventi atero-trombotici maggiori dopo infarto del miocardio, dopo ictus cerebrale o attacchi ischemici transitori (TIA) o in pazienti con angina pectoris instabile o stabile cronica; ma anche nella prevenzione della riocclusione dei by-pass aorto-coronarici e nell'angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA), nella prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, nei pazienti in emodialisi e nella prevenzione della trombosi durante circolazione extracorporea.

Una recente metanalisi, che ha combinato diversi studi e una decina di trial svolti in prevenzione primaria, conclude che il beneficio aggregato dell'aspirina si misura in una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari pari all'11% circa, contrapposta ad un incremento del rischio di sanguinamento maggiore del 43% circa.

Tale rischio, inoltre, aumenta nei soggetti con pregressa storia di sanguinamento e in terapia concomitante con FANS, diffusamente utilizzati in età senile (Patrono et al. 2005). È possibile osservare chiaramente dalla Tabella 6 dei risultati che il 20% degli anziani arruolati nel presente progetto assumono diuretici dell'ansa nel trattamento dell'ipertensione con corrente incontinenza urinaria, il 13% li assume come trattamento di prima linea nell'ipertensione e il 10% li utilizza nel trattamento dell'edema alle caviglie senza segni clinici, biochimici o evidenze radiologiche riguardo lo scompenso cardiaco, insufficienza epatica o renale, sindrome nefrotica.

La somministrazione di questa classe di diuretici è usuale nel gruppo di anziani osservati. Il loro impiego senza una reale appropriatezza d'uso è così frequente negli anziani che alcuni Autori parlano di un vero e proprio "morbo diuretico" (Wehling 2013). La loro assunzione cronica, però, può determinare una serie di ADR, quali in particolare:

- Ipokaliemia (con possibile conseguente aritmia cardiaca e debolezza muscolare)
- Iponatriemia (quindi sintomi cerebrali, peggioramento dello stato di demenza, crampi muscolari)
- Ipovolemia (e sintomi ortostatici, aumentato rischio di cadute e fratture)

- Ridotta tolleranza al glucosio/diabete mellito
- Incontinenza urinaria

Dati di laboratorio suggeriscono che i cambiamenti funzionali, neuro-farmacologici e morfologici della vescica legati all'età possono predisporre gli anziani a sviluppare la sindrome della vescica iperattiva. Uno studio del 2008 ha evidenziato una correlazione diretta e significativa tra coloro che assumevano diuretici dell'ansa e l'aumento della frequenza di incontinenza (OR= 1,88; 95% CI= 0,57-6,17) (Ekundayo et al. 2009).

Le Linee guida ESC-ESH del 2018 non riportano i diuretici dell'ansa come prima scelta per il trattamento dell'ipertensione, ritenendoli utili come terapia aggiuntiva solo per determinate classi di pazienti selezionati. In particolare, il trattamento di prima linea per coloro che soffrono di ipertensione e insufficienza renale prevede la somministrazione di ACE-inibitori, antagonisti del recettore per l'angiotensina e antagonisti dei canali del calcio, o diuretici. Le stesse linee guida specificano il tipo di terapia anche per coloro che oltre ad una condizione cronica di ipertensione presentano anche una riduzione della frazione di eiezione (scompenso cardiaco). Nulla viene riportato per quanto riguarda i soggetti anziani con sola ipertensione.

Una review del 2000 infine conferma l'uso inappropriato dei diuretici dell'ansa nel trattamento dell'edema da stasi venosa. Gli Autori concordano invece nella loro somministrazione solo ai casi refrattari ai trattamenti non farmacologici (es. compressione) o ai soggetti con diagnosi certa di scompenso cardiaco (Kelly e Chamber 2000).

Infine, una importante variazione percentuale tra il pre e il post-intervento si è osservata anche relativamente alla duplicazione terapeutica degli antipsicotici (con conseguente miglioramento dell'appropriatezza d'impiego di questi farmaci). Le associazioni di farmaci neurolettici sono state riscontrate nel 17% (n=20) dei soggetti residenti nel CSA prima dell'intervento di medication review. L'elevata frequenza di queste duplicazioni è riconducibile all'elevato numero di diagnosi di demenza presente in questo particolare contesto. La demenza si manifesta con specifici sintomi che possono essere classificati in cognitivi (deficit memoria, atassia, aprassia, agnosia, deficit del pensiero astratto) e in non cognitivi (alterazione dell'umore, ansia, sintomi psicotici, sintomi neurovegetativi, disturbi della personalità, disturbi psicomotori, agitazione, aggressività).

Negli ultimi decenni, la disponibilità di nuovi farmaci antipsicotici (antipsicotici atipici o di nuova generazione) ha progressivamente indotto il loro impiego, in sostituzione dei neurolettici di prima generazione, in tutte le condizioni in cui questi ultimi erano molto utilizzati, come i disturbi comportamentali nei soggetti affetti da demenza. Ciò è

avvenuto nonostante i dati sull'efficacia e sulla tollerabilità di clozapina, risperidone, olanzapina e quetiapina nei soggetti anziani in generale, e in quelli affetti da demenza in particolare, siano ancora piuttosto limitati.

La Commissione Consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA nel 2009 ha confermato le modalità di prescrivibilità dei farmaci antipsicotici per il trattamento dei disturbi comportamentali/psicologici nei pazienti affetti da demenza. L'utilizzo di questa classe di farmaci, quindi, è approvato (seppur in off-label, ovvero per indicazione non presente in scheda tecnica) per il trattamento di questa patologia. Nel corso degli ultimi anni, numerose indagini epidemiologiche hanno approfondito il profilo di rischio di questi farmaci nella demenza. Un importante studio inglese svolto nel 2002 ha evidenziato che l'uso di antipsicotici comporta un aumento della frequenza di ictus, soprattutto nei pazienti affetti da demenza, indipendentemente dal profilo cardiovascolare basale del paziente (soprattutto con antipsicotici atipici). Inoltre, è stato osservato un incremento della mortalità associata alla comparsa di questi eventi cerebrovascolari (Douglas e Smeeth 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 et al. 2013).

1.4 INTERAZIONI

Come già anticipato, le interazioni considerate ai fini del presente studio e segnalate al medico curante sono state soltanto quelle classificate come "controindicate" o "maggiori" dalla banca dati Drug-Reax di Micromedex. Questa scelta è stata adottata al fine di evitare una sottostima delle interazioni segnalate e considerate come importanti dal clinico dovuta alla probabile incapacità di discernere le "alert" rilevanti.

In merito alle potenziali reazioni avverse determinate da interazioni farmacologiche, il rischio di allungamento dell'intervallo QTc è stato quello rilevato con maggiore frequenza (n=58, 50%). L'intervallo QT esprime il tempo necessario al miocardio ventricolare per depolarizzarsi e ripolarizzarsi. Il suo prolungamento è associato a tachicardia ventricolare polimorfa e "torsioni di punta", che possono essere fatali (Schouten et al. 1991). È stato riscontrato che nell'ultimo decennio, la causa più comune di sospensione o limitazione d'uso dei farmaci è stata il prolungamento dell'intervallo QT associato a torsione di punta (Roden 2004).

I fattori di rischio noti per l'allungamento del QT sono il sesso femminile, la bradicardia, l'ipokaliemia, il diabete, l'insufficienza cardiaca congestizia, l'ipertrofia ventricolare sinistra e l'ipertensione(Khan 2002).

Farmaci associati a rischio di TdP	Farmaci potenzialmente associati a rischio di TdP	Farmaci da evitare in pazienti affetti da sindrome da long-QT
Aloperidolo	Amantadina	Fenilefrina
Amiodarone	Azitromicina	Pseudoefedrina
Clorpromazina	Flecainide	Terbutalina
Domperidone	Levofloxacina	Albuterolo
Metadone	Litio	
Sotalolo	Quetiapina	
	Risperidone	
	Tamoxifene	
	Venlafaxina	

Tabella13: Farmaci e torsioni di punta (TdP) - estratto dalle tabelle pubblicate sul sito del Center for Research on Therapeutics University of Arizona (http://www.torsades.org/medical_pros/drug-lists.htm#).

Come si può osservare dalla Tabella 13, diversi antipsicotici possono provocare un allungamento del QTc. Poiché il 51% (n=59) dei pazienti assume cronicamente almeno un antipsicotico, il rischio di incorrere in un prolungamento del QTc nella coorte di anziani studiata è elevato.

Un'altra interazione farmacologica riscontrata nel gruppo di pazienti in studio è quella tra antidepressivi e anticoagulanti/antiaggreganti/FANS. Si precisa che proprio tale condizione è stata identificata da Budnitz e collaboratori come la principale causa di ricovero ospedaliero nella popolazione anziana statunitense (Budnitz et al. 2011). In numerosi casi l'interazione coinvolge un inibitore del re-uptake della serotonina (SSRI) associato ad un antiaggregante piastrinico o ad un anticoagulante. La serotonina è necessaria all'attività aggregante esercitata dalle piastrine, le quali la captano dalle cellule cromaffine non essendo in grado di produrla autonomamente. L'inibizione del re-uptake, causata dall'antidepressivo, provoca una diminuzione della serotonina disponibile con conseguente aumentato rischio di sanguinamenti per ridotta attività aggregante.

A questo proposito, alcuni studi epidemiologici indicano che il rischio addizionale assoluto di un sanguinamento del tratto gastrointestinale GI 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 poi 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 (Paton e Ferrier 2005). Tali dati sono confermati anche da una metanalisi pubblicata nel 2015, la quale conclude che l'uso di SSRI è associato ad un aumento di quasi 2 volte del rischio di sviluppare sanguinamento GI. Questo rischio può aumentare sensibilmente con la concomitante assunzione di FANS (OR=3,72), anticoagulanti (OR=2,48) o entrambi (OR=9,13) (Jiang et al. 2015).

Per gli antidepressivi triciclici non selettivi (TCA), invece non sono stati descritti chiaramente gli effetti avversi gastrointestinali che questi possono provocare (de Jong et al. 2003). Alla luce di tali dati, si rileva la necessità di una prescrizione più attenta di questi medicinali in età senile che consideri il grado di fragilità del paziente, il numero di medicinali assunti e la possibilità di intraprendere, dove possibile, un approccio di tipo psicologico-comportamentale in luogo di una terapia farmacologica.

L'intervento di medication review effettuato ha comunque permesso di ridurre notevolmente la frequenza di tale interazione tra i residenti del CSA (variazione percentuale del -27%). Un'altra importante riduzione del rischio associato a interazioni farmacologiche ottenuto attraverso l'intervento è stata riscontrata nella possibile nefrotossicità e riduzione dell'effetto diuretico. Nella coorte di pazienti analizzata, il 16% (n=18) dei soggetti assumeva medicinali che potenzialmente possono determinare una tossicità a livello renale. La presenza di malattia renale cronica è associata ad un aumentato rischio di molteplici esiti avversi, tra cui insufficienza renale, malattie cardiovascolari, deterioramento cognitivo e morte (Stevens, Viswanathan, e Weiner 2010). La nefrotossicità può essere definita come qualsiasi danno renale causato direttamente o indirettamente da farmaci, con insufficienza renale acuta, tubulopatie e glomerulopatie come manifestazioni cliniche comuni. Alcuni esempi di farmaci comunemente associati alla riduzione acuta della velocità di filtrazione glomerulare sono gli antinfiammatori, gli antibiotici, come la vancomicina e gli aminoglicosidi, e gli agenti chemioterapici, come il cisplatino e il metotrexato. La diagnosi precoce è essenziale per la buona evoluzione del paziente, con una riduzione dell'esposizione renale all'agente tossico, che richiede la conoscenza dei fattori di rischio e dei biomarcatori. Misure generali come la correzione dei disturbi idroelettrolitici e dell'ipovolemia, il monitoraggio della creatininemia, l'evitare combinazioni di farmaci con azione sinergica a livello renale e la ricerca di opzioni simili meno tossiche sono le basi per il trattamento di complicanze ancora comuni e spesso prevenibili (Sales e Foresto 2020).

1.5 SCORE ACB

Il numero di soggetti con un punteggio ACB superiore a zero prima dell'intervento è risultato pari a 95. Ciò significa che l'82,6% dei pazienti presenta un aumentato rischio di cadute, fratture, alterazioni cognitive, polmonite e ospedalizzazione, a causa della terapia farmacologica in atto costituita da diversi farmaci con carico anticolinergico. Alla luce di questo dato, nella fase di medication review si è cercato di sottolineare l'importanza di ridurre il cosiddetto "anticholinergic burden (carico anticolinergico)". Purtroppo, i dati raccolti nella fase conclusiva dello studio hanno riportato una riduzione minima del numero di anziani che hanno un punteggio ACB>0. La Figura 11 mostra in modo chiaro l'assenza di differenze significative tra il pre e il post-intervento.

1.6 PUNTEGGIO MAI

Il valore mediano del MAI pre-intervento è di 6 (IQR=3-10), un dato alquanto alto, predittivo della inadeguatezza della terapia farmacologica (J. T. Hanlon et al. 1992). A seguito dell'intervento di medication review, tale punteggio si è abbassato significativamente ($p<0,001$) a 4 (IQR=2-9). Ciò significa che la rilevazione delle PPI e la loro discussione con i medici curanti ha ridotto significativamente il punteggio MAI in questo particolare setting residenziale.

In letteratura esiste un numero esiguo di studi che si sono proposti di migliorare l'appropriatezza prescrittiva nel soggetto anziano residente nel CSA attraverso i cosiddetti interventi di "medication review". In particolare, in uno studio olandese svolto nel periodo 2001-2003 sui residenti di alcune case di riposo è stato analizzato il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva attraverso il punteggio MAI. Si tratta di uno dei pochi studi pubblicati in questo setting residenziale con l'obiettivo di osservare la riduzione delle PPI attraverso un intervento di medication review che ha visto coinvolti medici e farmacisti. I risultati ottenuti hanno mostrato che i punteggi MAI per tutti i farmaci utilizzati continuativamente dalla coorte esaminata sono migliorati significativamente dopo la medication review effettuata con il valido supporto di farmacisti esperti. In particolare, la somma del punteggio medio MAI prima dell'intervento è stato di 23,7 (95% CI 17,0-30,3) rispetto a 16,0 (95% CI 9,48-22,6) nel post intervento. Questo lavoro dimostra che la revisione della terapia farmacologica effettuata dal medico in collaborazione al farmacista consente di ottenere risultati ottimali, supportando la figura di quest'ultimo in una nuova attività clinica come parte integrante del team sanitario multidisciplinare per un migliore approccio prescrittivo negli

anziani residenti in un CSA (Stuijt et al. 2008). Simile è anche lo studio svolto da Crotty et al., i quali hanno indagato le PPI di un gruppo di ospiti di case di riposo australiane. Questi ricercatori hanno riscontrato un punteggio MAI medio di base nel gruppo di intervento pari a 7,4 (95% CI 4,5,-0,3; n = 50) rispetto al 3,5 (95% CI 1,4,-5,6) nel post-intervento; i dati corrispondenti nel gruppo di controllo erano rispettivamente 4,1 (95% CI 2,4-5,7; n = 54) e 3,7 (95% CI 1,6-5,7). L'estrema variabilità dei punteggi MAI riscontrata nei diversi studi potrebbe derivare dai diversi giudizi dei singoli valutatori, dal contesto dei diversi tipi di pazienti, dal setting analizzato, nonché dalla bassa numerosità dei pazienti arruolati negli studi. Gli effetti degli interventi sui punteggi MAI riflettono i cambiamenti nella prescrizione dell'adeguatezza, ma possono essere interpretati solo all'interno del proprio contesto (Crotty et al. 2004).

CAPITOLO 6: CONCLUSIONI

La presenza di PPI costituisce un problema trasversale che interessa particolarmente l'ambito residenziale analizzato ed è associato alla presenza di un importante regime di politerapia. Questa condizione interessa maggiormente i cosiddetti "grandi anziani fragili", ossia proprio quei pazienti che sono generalmente esclusi dai trials clinici e che la letteratura internazionale indica come soggetti ad alto rischio di manifestare ADRs clinicamente rilevanti. 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, nonché di integratori e medicinali ad uso topico (es. colliri, creme e pomate), 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. I farmaci ad uso topico, invece, essendo scarsamente assorbiti per la loro applicazione locale e temporanea, potrebbero causare reazioni avverse limitate nel tempo e quindi non clinicamente rilevanti.

In secondo luogo, l'assenza di un confronto con un gruppo di controllo non consente di effettuare una analisi più approfondita che potrebbe tenere conto di eventuali differenze intrinseche alle caratteristiche dei pazienti e che potrebbero aver costituito delle limitazioni alla modifica di alcuni regimi terapeutici.

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. l'impiego di un sistema informatizzato "integrato" (SAFE-on) 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; l'impiego di una metodologia integrata ha permesso di evidenziare 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 nella coorte di soggetti considerata e alcune tipologie di inappropriatezze prescrittive.
2. un approccio multidisciplinare nella gestione della "medication review", con il coinvolgimento del farmacista nella discussione di specifici report che riportano i profili di rischio dei farmaci assunti e le strategie da adottare per evitarli. 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.

Ulteriori indagini saranno utili per verificare prospetticamente gli esiti in termini di endpoint hard, che vadano a correlare la diminuzione delle PPI al ricorso all'ospedalizzazione e mortalità. 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).

Un ulteriore approfondimento sarà necessario per analizzare le motivazioni che hanno indotto i medici a non modificare l'approccio prescrittivo in alcuni ambiti specifici, quali il ricorso a farmaci con elevato carico anticolinergico o con tossicità a livello cardiovascolare e del sistema nervoso centrale.

BIBLIOGRAFIA

- Abete, Pasquale, Claudia Basile, Giulia Bulli, Francesco Curcio, Ilaria Liguori, David Della-Morte, Gaetano Gargiulo, et al. 2017. «The Italian Version of the “Frailty Index” Based on Deficits in Health: A Validation Study». *Aging Clinical and Experimental Research* 29 (5): 913–26. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0793-9>.
- Allred, David P., Mary-Claire Kennedy, Carmel Hughes, Timothy F. Chen, e Paul Miller. 2016. «Interventions to Optimise Prescribing for Older People in Care Homes». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (febbraio): CD009095. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009095.pub3>.
- Barnett, Karen, Stewart W. Mercer, Michael Norbury, Graham Watt, Sally Wyke, e Bruce Guthrie. 2012. «Epidemiology of Multimorbidity and Implications for Health Care, Research, and Medical Education: A Cross-Sectional Study». *Lancet (London, England)* 380 (9836): 37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2).
- Barrons, Robert. 2004. «Evaluation of Personal Digital Assistant Software for Drug Interactions». *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 61 (4): 380–85. <https://doi.org/10.1093/ajhp/61.4.380>.
- Beers, M. H., J. G. Ouslander, I. Rollinger, D. B. Reuben, J. Brooks, e J. C. Beck. 1991. «Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. UCLA Division of Geriatric Medicine». *Archives of Internal Medicine* 151 (9): 1825–32.
- Brath, Hana, Nishila Mehta, Rachel D. Savage, Sudeep S. Gill, Wei Wu, Susan E. Bronskill, Lynn Zhu, Jerry H. Gurwitz, e Paula A. Rochon. 2018. «What Is Known About Preventing, Detecting, and Reversing Prescribing Cascades: A Scoping Review». *Journal of the American Geriatrics Society* 66 (11): 2079–85. <https://doi.org/10.1111/jgs.15543>.
- Budnitz, Daniel S., Maribeth C. Lovegrove, Nadine Shehab, e Chesley L. Richards. 2011. «Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans». *The New England Journal of Medicine* 365 (21): 2002–12. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1103053>.
- Burato, Sofia, Luca Leonardi, Ippazio Cosimo Antonazzo, Emanuel Raschi, Chiara Ajolfi, Manuela Baraghini, Antonella Chiarello, et al. 2020. «Comparing the Prevalence of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions in Nursing Homes and in the Community Dwelling Elderly of Emilia Romagna Region». *Frontiers in Pharmacology* 11: 624888. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.624888>.
- Cesari, Matteo, Martin Prince, Jotheeswaran Amuthavalli Thiyagarajan, Islene Araujo De Carvalho, Roberto Bernabei, Piu Chan, Luis Miguel Gutierrez-Robledo, et al. 2016. «Frailty: An Emerging Public Health Priority». *Journal of the American*

- Medical Directors Association 17 (3): 188–92.
<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.12.016>.
- Chan, M., F. Nicklason, e J. H. Vial. 2001. «Adverse Drug Events as a Cause of Hospital Admission in the Elderly». *Internal Medicine Journal* 31 (4): 199–205.
<https://doi.org/10.1046/j.1445-5994.2001.00044.x>.
- Chiatti, Carlos, Silvia Bustacchini, Gianluca Furneri, Lorenzo Mantovani, Marco Cristiani, Clementina Misuraca, e Fabrizia Lattanzio. 2012. «The Economic Burden of Inappropriate Drug Prescribing, Lack of Adherence and Compliance, Adverse Drug Events in Older People: A Systematic Review». *Drug Safety* 35 Suppl 1 (gennaio): 73–87. <https://doi.org/10.1007/BF03319105>.
- Conforti, Anita, Davide Costantini, Francesca Zanetti, Ugo Moretti, Matteo Grezzana, e Roberto Leone. 2012. «Adverse Drug Reactions in Older Patients: An Italian Observational Prospective Hospital Study». *Drug, Healthcare and Patient Safety* 4: 75–80. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S29287>.
- Cooper, Janine A., Cathal A. Cadogan, Susan M. Patterson, Ngaire Kerse, Marie C. Bradley, Cristin Ryan, e Carmel M. Hughes. 2015. «Interventions to Improve the Appropriate Use of Polypharmacy in Older People: A Cochrane Systematic Review». *BMJ Open* 5 (12): e009235. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009235>.
- Crotty, Maria, Julie Halbert, Debra Rowett, Lynne Giles, Robert Birks, Helena Williams, e Craig Whitehead. 2004. «An Outreach Geriatric Medication Advisory Service in Residential Aged Care: A Randomised Controlled Trial of Case Conferencing». *Age and Ageing* 33 (6): 612–17.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afh213>.
- Cullinan, Shane, Denis O’Mahony, David O’Sullivan, e Stephen Byrne. 2016. «Use of a Frailty Index to Identify Potentially Inappropriate Prescribing and Adverse Drug Reaction Risks in Older Patients». *Age and Ageing* 45 (1): 115–20.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afv166>.
- Declercq, Tom, Mirko Petrovic, Majda Azermai, Robert Vander Stichele, An I. M. De Sutter, Mieke L. van Driel, e Thierry Christiaens. 2013. «Withdrawal versus Continuation of Chronic Antipsychotic Drugs for Behavioural and Psychological Symptoms in Older People with Dementia». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 3 (marzo): CD007726.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007726.pub2>.
- Doherty, Ann, Frank Moriarty, Fiona Boland, Barbara Clyne, Tom Fahey, Seán Kennelly, e Emma Wallace. 2021. «Prescribing Cascades in Community-Dwelling Adults: Protocol for a Systematic Review». *HRB Open Research* 4: 72.
<https://doi.org/10.12688/hrbopenres.13345.2>.
- Douglas, Ian J., e Liam Smeeth. 2008. «Exposure to Antipsychotics and Risk of Stroke: Self Controlled Case Series Study». *BMJ* 337 (agosto): a1227.
<https://doi.org/10.1136/bmj.a1227>.
- Dwyer, Lisa L., Beth Han, David A. Woodwell, e Elizabeth A. Rechtsteiner. 2010. «Polypharmacy in Nursing Home Residents in the United States: Results of the 2004 National Nursing Home Survey». *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 8 (1): 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2010.01.001>.

- Ekundayo, O. James, Alayne Markland, Christina Lefante, Xuemei Sui, Patricia S. Goode, Richard M. Allman, Mahmud Ali, Christy Wahle, Phillip L. Thornton, e Ali Ahmed. 2009. «Association of Diuretic Use and Overactive Bladder Syndrome in Older Adults: A Propensity Score Analysis». *Archives of Gerontology and Geriatrics* 49 (1): 64–68. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2008.05.002>.
- «FINALREPORT-GP.pdf». s.d. Consultato 6 settembre 2022. <https://www.eugms.org/fileadmin/images/extern/FINALREPORT-GP.pdf>.
- Fox, Chris, Kathryn Richardson, Ian D. Maidment, George M. Savva, Fiona E. Matthews, David Smithard, Simon Coulton, Cornelius Katona, Malaz A. Boustani, e Carol Brayne. 2011. «Anticholinergic Medication Use and Cognitive Impairment in the Older Population: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study». *Journal of the American Geriatrics Society* 59 (8): 1477–83. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03491.x>.
- Gallagher, P., C. Ryan, S. Byrne, J. Kennedy, e D. O'Mahony. 2008. «STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment). Consensus Validation». *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 46 (2): 72–83. <https://doi.org/10.5414/cpp46072>.
- Galluzzo L, Feraldi A, Gruppo di lavoro WP5 della Joint Action ADVANTAGE. Il quadro epidemiologico della fragilità dell'anziano dai risultati della Joint Action europea ADVANTAGE. *Boll Epidemiol Naz* 2020;1(1):19-23. DOI: https://doi.org/10.53225/BEN_027
- Geurts, Marlies M. E., Roy E. Stewart, Jacobus R. B. J. Brouwers, Pieter A. de Graeff, e Johan J. de Gier. 2016. «Implications of a Clinical Medication Review and a Pharmaceutical Care Plan of Polypharmacy Patients with a Cardiovascular Disorder». *International Journal of Clinical Pharmacy* 38 (4): 808–15. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0281-x>.
- Glass, Jennifer, Krista L. Lanctôt, Nathan Herrmann, Beth A. Sproule, e Usoa E. Busto. 2005. «Sedative Hypnotics in Older People with Insomnia: Meta-Analysis of Risks and Benefits». *BMJ* 331 (7526): 1169. <https://doi.org/10.1136/bmj.38623.768588.47>.
- Gnjidic, Danijela, e Kristina Johnell. 2013. «Clinical Implications from Drug-Drug and Drug-Disease Interactions in Older People». *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* 40 (5): 320–25. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12081>.
- Grion, Anna Maria, Umberto Gallo, Daniel Dumitru Tinjala, Julia Daragjati, Michele Loreggian, Giovanna Cardaci, Arduino Mangoni, e Alberto Pilotto. 2016. «A New Computer-Based Tool to Reduce Potentially Inappropriate Prescriptions in Hospitalized Geriatric Patients». *Drugs & Aging* 33 (4): 267–75. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0340-3>.
- Gutiérrez-Valencia, Marta, Mikel Izquierdo, Esther Lacalle-Fabo, Itxaso Marín-Epelde, María Fernanda Ramón-Espinoza, Thamara Domene-Domene, Álvaro Casas-Herrero, Arkaitz Galbete, e Nicolás Martínez-Velilla. 2018. «Relationship between Frailty, Polypharmacy, and Underprescription in Older Adults Living in

- Nursing Homes». *European Journal of Clinical Pharmacology* 74 (7): 961–70. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2452-2>.
- Hajjar, Emily R., Angela C. Cafiero, e Joseph T. Hanlon. 2007. «Polypharmacy in Elderly Patients». *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 5 (4): 345–51. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2007.12.002>.
- Hamilton, Hilary, Paul Gallagher, Cristin Ryan, Stephen Byrne, e Denis O'Mahony. 2011. «Potentially Inappropriate Medications Defined by STOPP Criteria and the Risk of Adverse Drug Events in Older Hospitalized Patients». *Archives of Internal Medicine* 171 (11): 1013–19. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.215>.
- Hanlon, J. T., K. E. Schmader, G. P. Samsa, M. Weinberger, K. M. Uttech, I. K. Lewis, H. J. Cohen, e J. R. Feussner. 1992. «A Method for Assessing Drug Therapy Appropriateness». *Journal of Clinical Epidemiology* 45 (10): 1045–51. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90144-c](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90144-c).
- Hanlon, Joseph T., Gerda G. Fillenbaum, Maggie Kuchibhatla, Margaret B. Artz, Chad Boulton, Cynthia R. Gross, Judith Garrard, e Kenneth E. Schmader. 2002. «Impact of Inappropriate Drug Use on Mortality and Functional Status in Representative Community Dwelling Elders». *Medical Care* 40 (2): 166–76. <https://doi.org/10.1097/00005650-200202000-00011>.
- Hill-Taylor, B., I. Sketris, J. Hayden, S. Byrne, D. O'Sullivan, e R. Christie. 2013. «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». *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 38 (5): 360–72. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12059>.
- Hines, Lisa E., e John E. Murphy. 2011. «Potentially Harmful Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Review». *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 9 (6): 364–77. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.10.004>.
- Holland, Richard, James Desborough, Larry Goodyer, Sandra Hall, David Wright, e Yoon K. Loke. 2008. «Does Pharmacist-Led Medication Review Help to Reduce Hospital Admissions and Deaths in Older People? A Systematic Review and Meta-Analysis». *British Journal of Clinical Pharmacology* 65 (3): 303–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03071.x>.
- «IBM Micromedex Solutions | Watson Health». 2022. 30 giugno 2022. <https://www.ibm.com/watson-health/about/micromedex>.
- «Il quadro epidemiologico della fragilità nell'anziano dai risultati della Joint Action europea ADVANTAGE*». s.d. Consultato 6 settembre 2022. <https://www.epicentro.iss.it/ben/2020/3/ja-advantage>.
- «Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application | Aging Health». s.d. Consultato 12 settembre 2022. <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/1745509X.4.3.311>.
- «indagine-2022_italialongeva.pdf». s.d. Consultato 14 settembre 2022. https://www.italialongeva.it/wp-content/uploads/2022/04/indagine-2022_italialongeva.pdf.
- Jiang, Hai-Yin, Hua-Zhong Chen, Xin-Jun Hu, Zheng-He Yu, Wei Yang, Min Deng, Yong-Hua Zhang, e Bing Ruan. 2015. «Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review

- and Meta-Analysis». *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 13 (1): 42–50.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.021>.
- Jong, Jeroen C F de, Paul B van den Berg, Hilde Tobi, e Lolkje T W de Jong-van den Berg. 2003. «Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects». *British Journal of Clinical Pharmacology* 55 (6): 591–95. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2002.01770.x>.
- Juurlink, David N., Muhammad Mamdani, Alexander Kopp, Andreas Laupacis, e Donald A. Redelmeier. 2003. «Drug-Drug Interactions among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity». *JAMA* 289 (13): 1652–58. <https://doi.org/10.1001/jama.289.13.1652>.
- Kalisch, Lisa M., Gillian E. Caughey, Elizabeth E. Roughead, e Andrew L. Gilbert. s.d. «The Prescribing Cascade». *Consultato* 12 settembre 2022. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2011.084>.
- Kelly, J., e J. Chamber. 2000. «Inappropriate Use of Loop Diuretics in Elderly Patients». *Age and Ageing* 29 (6): 489–93. <https://doi.org/10.1093/ageing/29.6.489>.
- Khan, Ijaz A. 2002. «Long QT Syndrome: Diagnosis and Management». *American Heart Journal* 143 (1): 7–14. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.120295>.
- Klarin, Inga, Anders Wimo, e Johan Fastbom. 2005. «The Association of Inappropriate Drug Use with Hospitalisation and Mortality: A Population-Based Study of the Very Old». *Drugs & Aging* 22 (1): 69–82. <https://doi.org/10.2165/00002512-200522010-00005>.
- Knollmann, Björn C., Brendan J. Smyth, Christine E. Garnett, Anastasios N. Salesiotis, Dragoslav M. Gvozdjan, N. Seth Berry, Howard Lee, e F. David Min. 2005. «Personal Digital Assistant-Based Drug Reference Software as Tools to Improve Rational Prescribing: Benchmark Criteria and Performance». *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 78 (1): 7–18. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.03.007>.
- Kojima, Gotaro. 2018. «Frailty as a Predictor of Nursing Home Placement Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Journal of Geriatric Physical Therapy* (2001) 41 (1): 42–48. <https://doi.org/10.1519/JPT.0000000000000097>.
- Krska, J., J. A. Cromarty, F. Arris, D. Jamieson, D. Hansford, P. R. Duffus, G. Downie, e D. G. Seymour. 2001. «Pharmacist-Led Medication Review in Patients over 65: A Randomized, Controlled Trial in Primary Care». *Age and Ageing* 30 (3): 205–11. <https://doi.org/10.1093/ageing/30.3.205>.
- La mappa della fragilità in Italia, Gradiente geografico e determinanti sociodemografici (ITALIALONGEVA), a cura di Vetrano et al. 2022
- Laroche, Marie-Laure, Jean-Pierre Charmes, Yves Nouaille, Nicolas Picard, e Louis Merle. 2007. «Is Inappropriate Medication Use a Major Cause of Adverse Drug Reactions in the Elderly?». *British Journal of Clinical Pharmacology* 63 (2): 177–86. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02831.x>.
- Lavan, Amanda Hanora, e Paul Gallagher. 2016. «Predicting Risk of Adverse Drug Reactions in Older Adults». *Therapeutic Advances in Drug Safety* 7 (1): 11–22. <https://doi.org/10.1177/2042098615615472>.

- Lindblad, Catherine I., Joseph T. Hanlon, Cynthia R. Gross, Richard J. Sloane, Carl F. Pieper, Emily R. Hajjar, Christine M. Ruby, Kenneth E. Schmader, e null Multidisciplinary Consensus Panel. 2006. «Clinically Important Drug-Disease Interactions and Their Prevalence in Older Adults». *Clinical Therapeutics* 28 (8): 1133–43. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.08.006>.
- Mallappallil, Mary, Eli A Friedman, Barbara G Delano, Samy I McFarlane, e Moro O Salifu. 2014. «Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management». *Clinical practice (London, England)* 11 (5): 525–35. <https://doi.org/10.2217/cpr.14.46>.
- Mallet, Louise, Anne Spinewine, e Allen Huang. 2007. «The Challenge of Managing Drug Interactions in Elderly People». *Lancet (London, England)* 370 (9582): 185–91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61092-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61092-7).
- Mangoni, A. A., e S. H. D. Jackson. 2004. «Age-Related Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Basic Principles and Practical Applications». *British Journal of Clinical Pharmacology* 57 (1): 6–14. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x>.
- Meoni Barbara. s.d. «La salute degli anziani in Toscanax». ARS Agenzia Regionale di Sanità Toscana. Consultato 6 settembre 2022. <https://www.ars.toscana.it/agenzia/2-articoli/4715-salute-anziani-in-toscana-documento-ars-116-2022.html>.
- Midlöv, Patrik. 2013. «Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly.» *OA Elderly Medicine* 1 (agosto): 1.
- Milsom, I., e M. Gyhagen. 2019. «The Prevalence of Urinary Incontinence». *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society* 22 (3): 217–22. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1543263>.
- Nguyen, Julia K., Michelle M. Fouts, Sharon E. Kotabe, e Eunice Lo. 2006. «Polypharmacy as a Risk Factor for Adverse Drug Reactions in Geriatric Nursing Home Residents». *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 4 (1): 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2006.03.002>.
- Nishtala, Prasad S., Andrew J. McLachlan, J. Simon Bell, e Timothy F. Chen. 2008. «Psychotropic Prescribing in Long-Term Care Facilities: Impact of Medication Reviews and Educational Interventions». *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 16 (8): 621–32. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31817c6abe>.
- Nurminen, Janne, Juha Puustinen, Maarit Piirtola, Tero Vahlberg, e Sirkka-Liisa Kivelä. 2010. «Psychotropic drugs and the risk of fractures in old age: a prospective population-based study». *BMC Public Health* 10 (1): 396. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-396>.
- Olivier, Pascale, Lionel Bertrand, Marie Tubery, Dominique Lauque, Jean-Louis Montastruc, e Maryse Lapeyre-Mestre. 2009. «Hospitalizations Because of Adverse Drug Reactions in Elderly Patients Admitted through the Emergency Department: A Prospective Survey». *Drugs & Aging* 26 (6): 475–82. <https://doi.org/10.2165/00002512-200926060-00004>.
- O'Mahony, Denis, David O'Sullivan, Stephen Byrne, Marie Noelle O'Connor, Cristin Ryan, e Paul Gallagher. 2015. «STOPP/START Criteria for Potentially

- Inappropriate Prescribing in Older People: Version 2». *Age and Ageing* 44 (2): 213–18. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>.
- Onder, Graziano, Rosa Liperoti, Daniela Fialova, Eva Topinkova, Matteo Tosato, Paola Danese, Pietro Folino Gallo, et al. 2012. «Polypharmacy in Nursing Home in Europe: Results from the SHELTER Study». *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 67 (6): 698–704. <https://doi.org/10.1093/gerona/qlr233>.
- O’Neill, P. A. 1997. «Aging Homeostasis». *Reviews in Clinical Gerontology* 7 (3): 199–211. <https://doi.org/10.1017/S095925989700734X>.
- Organization, World Health. 2015. *World Report on Ageing and Health*. World Health Organization.
- Palmer, Katie, Emanuele R. Villani, Davide L. Vetrano, Antonio Cherubini, Alfonso J. Cruz-Jentoft, Denis Curtin, Michael Denkiner, et al. 2019. «Association of Polypharmacy and Hyperpolypharmacy with Frailty States: A Systematic Review and Meta-Analysis». *European Geriatric Medicine* 10 (1): 9–36. <https://doi.org/10.1007/s41999-018-0124-5>.
- Pariente, Antoine, Annie Fourier-Réglat, Thierry Ducruet, Paddy Farrington, Sarah-Gabrielle Béland, Jean-François Dartigues, Nicholas Moore, e Yola Moride. 2012. «Antipsychotic Use and Myocardial Infarction in Older Patients with Treated Dementia». *Archives of Internal Medicine* 172 (8): 648–53; discussion 654-655. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.28>.
- Pasina, Luca, Sarah Astuto, Laura Cortesi, Mauro Tettamanti, Carlotta Franchi, Alessandra Marengoni, Pier Mannuccio Mannucci, Alessandro Nobili, e REPOSI Investigators. 2016. «Therapeutic Duplicates in a Cohort of Hospitalized Elderly Patients: Results from the REPOSI Study». *Drugs & Aging* 33 (9): 647–54. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0395-9>.
- Pasina, Luca, Lorenzo Colzani, Laura Cortesi, Mauro Tettamanti, Antonella Zambon, Alessandro Nobili, Andrea Mazzone, Paolo Mazzola, Giorgio Annoni, e Giuseppe Bellelli. 2019. «Relation Between Delirium and Anticholinergic Drug Burden in a Cohort of Hospitalized Older Patients: An Observational Study». *Drugs & Aging* 36 (1): 85–91. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0612-9>.
- Pasina, Luca, A. Novella, L. Cortesi, Alessandro Nobili, Mauro Tettamanti, e A. Ianes. 2020. «Drug prescriptions in nursing home residents: an Italian multicenter observational study». *European Journal of Clinical Pharmacology* 76 (luglio). <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02871-7>.
- Paton, Carol, e I. Nicol Ferrier. 2005. «SSRIs and Gastrointestinal Bleeding». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 331 (7516): 529–30. <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7516.529>.
- Patterson, Susan M., Carmel Hughes, Ngaire Kerse, Chris R. Cardwell, e Marie C. Bradley. 2012. «Interventions to Improve the Appropriate Use of Polypharmacy for Older People». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 5 (maggio): CD008165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub2>.
- Petrini, Elisa, Gian Paolo Caviglia, Rinaldo Pellicano, Giorgio Maria Saracco, Mario Morino, e Davide Giuseppe Ribaldone. 2020. «Risk of Drug Interactions and Prescription Appropriateness in Elderly Patients». *Irish Journal of Medical Science* 189 (3): 953–59. <https://doi.org/10.1007/s11845-019-02148-8>.

- Pilotto, Alberto, Luigi Ferrucci, Marilisa Franceschi, Luigi P. D'Ambrosio, Carlo Scarcelli, Leandro Cascavilla, Francesco Paris, et al. 2008. «Development and Validation of a Multidimensional Prognostic Index for One-Year Mortality from Comprehensive Geriatric Assessment in Hospitalized Older Patients». *Rejuvenation Research* 11 (1): 151–61. <https://doi.org/10.1089/rej.2007.0569>.
- Pilotto, Alberto, Pietro Gallina, Andrea Fontana, Daniele Sancarlo, Salvatore Bazzano, Massimiliano Copetti, Stefania Maggi, et al. 2013. «Development and Validation of a Multidimensional Prognostic Index for Mortality Based on a Standardized Multidimensional Assessment Schedule (MPI-SVaMA) in Community-Dwelling Older Subjects». *Journal of the American Medical Directors Association* 14 (4): 287–92. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.01.005>.
- Ribbe, M. W., G. Ljunggren, K. Steel, E. Topinková, C. Hawes, N. Ikegami, J. C. Henrard, e P. V. Jónnson. 1997. «Nursing Homes in 10 Nations: A Comparison between Countries and Settings». *Age and Ageing* 26 Suppl 2 (settembre): 3–12. https://doi.org/10.1093/ageing/26.suppl_2.3.
- Roden, Dan M. 2004. «Drug-Induced Prolongation of the QT Interval». *The New England Journal of Medicine* 350 (10): 1013–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMra032426>.
- Sales, Gabriel Teixeira Montezuma, e Renato Demarchi Foresto. 2020. «Drug-Induced Nephrotoxicity». *Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992)* 66Suppl 1 (Suppl 1): s82–90. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.82>.
- Schouten, E. G., J. M. Dekker, P. Meppelink, F. J. Kok, J. P. Vandenbroucke, e J. Pool. 1991. «QT Interval Prolongation Predicts Cardiovascular Mortality in an Apparently Healthy Population». *Circulation* 84 (4): 1516–23. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.4.1516>.
- Stevens, Lesley A., Gautham Viswanathan, e Daniel E. Weiner. 2010. «Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the Elderly Population: Current Prevalence, Future Projections, and Clinical Significance». *Advances in Chronic Kidney Disease* 17 (4): 293–301. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.03.010>.
- Stuijt, Clementine C. M., Eric J. F. Franssen, Antoine C. G. Egberts, e Steve A. Hudson. 2008. «Appropriateness of Prescribing among Elderly Patients in a Dutch Residential Home: Observational Study of Outcomes after a Pharmacist-Led Medication Review». *Drugs & Aging* 25 (11): 947–54. <https://doi.org/10.2165/0002512-200825110-00005>.
- «Uno studio nazionale dell’Agenzia Italiana del Farmaco sulla qualità della prescrizione farmacologica nella popolazione geriatrica». s.d., 12.
- Wehling, Martin. 2013. «Morbus Diureticus in the Elderly: Epidemic Overuse of a Widely Applied Group of Drugs». *Journal of the American Medical Directors Association* 14 (6): 437–42. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.02.002>.
- «Welcome to MedDRA | MedDRA». s.d. Consultato 14 settembre 2022. <https://www.meddra.org/>.

APPENDICE 1: CAMBIAMENTI FISIOLÓGICI CORRELATI ALL'ETÀ

Organo o sistema colpito	Cambiamento fisiologico	Manifestazioni cliniche
Composizione corporea	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Massa magra ↓ Massa muscolare ↓ Produzione di creatinina ↓ Massa scheletrica ↓ Acqua corporea totale ↑ Percentuale di tessuto adiposo (fino all'età di 60 anni, quindi ↓ fino al decesso) 	<ul style="list-style-type: none"> Modificazioni dei livelli di farmaci (in genere ↑) ↓ Forza Predisposizione alla disidratazione
Cellule	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Danno al DNA e ↓ Capacità di riparazione del DNA ↓ Capacità ossidativa Senescenza cellulare accelerata ↑ Fibrosi Accumulo di lipofuscina 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Rischio di cancro
Sistema nervoso centrale	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Numero dei recettori della dopamina ↑ Risposte alfa-adrenergiche ↑ Risposte parasimpatiche muscariniche 	<ul style="list-style-type: none"> Tendenza verso muscoli più rigidi, minore flessibilità, compromissione dell'equilibrio e perdita dei movimenti spontanei (p. es., ↑ tono muscolare, ↓ oscillazione del braccio)
Orecchie	<ul style="list-style-type: none"> Perdita della sensibilità dell'udito verso le alte frequenze 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Capacità di riconoscere le parole
Sistema endocrino	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Resistenza all'insulina e intolleranza al glucosio 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Incidenza del diabete
	<ul style="list-style-type: none"> Menopausa, ↓ secrezione di estrogeni e progesterone ↓ Secrezione di testosterone ↓ Secrezione di ormone della crescita ↓ Assorbimento e attivazione della vitamina D ↑ Incidenza di alterazioni tiroidee ↑ Perdita minerale dell'osso 	<ul style="list-style-type: none"> Secchezza vaginale, dispareunia ↓ Massa muscolare ↓ Massa ossea ↑ Rischio di frattura Cambiamenti cutanei Suscettibilità all'intossicazione da acqua

APPENDICE 1: CAMBIAMENTI FISIOLÓGICI CORRELATI ALL'ETÀ

Occhi	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Flessibilità del cristallino ↑ Tempo di riflessi pupillari (costrizione, dilatazione) ↑ Incidenza di cataratta 	<ul style="list-style-type: none"> Presbiopia ↑ Abbagliamento e difficoltà ad adeguarsi ai cambiamenti dell'illuminazione ↓ Acuità visiva
Tratto gastrointestinale	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Flusso ematico splancnico ↑ Tempo di transito 	<ul style="list-style-type: none"> Suscettibilità alla stipsi e alla diarrea
Cuore	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Frequenza cardiaca intrinseca e ritmo cardiaco massimo Baroriflesso ridotto (incremento minore della frequenza cardiaca in risposta alla diminuzione della pressione arteriosa) ↓ Rilassamento diastolico ↑ Tempo di conduzione atrioventricolare ↑ Ectopia atriale e ventricolare 	<ul style="list-style-type: none"> Predisposizione alla sincope ↓ Frazione di eiezione ↑ Tassi di fibrillazione atriale ↑ Gradi di disfunzione diastolica e insufficienza cardiaca diastolica
Sistema immunitario	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Funzione delle cellule T ↓ Funzione delle cellule B 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Suscettibilità verso alcune infezioni e, talvolta, cancro ↓ Risposta anticorpi alla vaccinazione o all'infezione ma ↑ auto-Ac
Articolazioni	<ul style="list-style-type: none"> Degenerazione dei tessuti cartilaginei Fibrosi ↑ Glicosilazione e reticolazione (cross-linking) del collagene Perdita di elasticità dei tessuti 	<ul style="list-style-type: none"> Assottigliamento delle articolazioni Predisposizione all'artrosi
Reni	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Flusso ematico renale ↓ Massa renale ↓ Filtrazione glomerulare ↓ Secrezione tubulare renale e riassorbimento ↓ Capacità di escrezione di un carico di acqua libera 	<ul style="list-style-type: none"> Modificazioni dei livelli di farmaci con ↑ il rischio di conseguenti effetti collaterali Predisposizione alla nicturia, se l'acqua libera viene assunta poco prima del sonno
	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Massa epatica ↓ Flusso ematico epatico 	

APPENDICE 1: CAMBIAMENTI FISIOLGICI CORRELATI ALL'ETÀ

Fegato	↓ Attività del sistema enzimatico CYP-450	Modificazioni dei livelli di farmaci
Naso	↓ Percezione degli odori ↑ Assottigliamento della mucosa o fragilità capillare	↓ Gusto e conseguente ↓ appetito ↑ Probabilità (lieve) di epistassi
Sistema nervoso periferico	↓ Risposte baroriflesse ↓ Reattività beta-adrenergica e del numero dei recettori ↓ Trasduzione del segnale ↓ Risposte parasimpatiche muscariniche Risposte alfa-adrenergiche conservate	Predisposizione alla sincope ↓ Risposta ai beta-bloccanti Esagerata risposta ai farmaci anticolinergici
Sistema polmonare	↓ Capacità vitale ↓ Elasticità polmonare (compliance) ↑ Volume residuo ↓ FEV1 ↑ Mismatch ventilazione/perfusione (V/Q)	↑ Probabilità di affaticamento respiratorio durante un esercizio intenso, se le persone sono normalmente sedentarie o se l'esercizio è effettuato ad alte quote ↑ Rischio di morte dovuta a causa della polmonite ↑ Rischio di gravi complicanze (p. es., insufficienza respiratoria) per i pazienti con un disturbo polmonare
Sistema vascolare	↓ Vasodilatazione endotelina-dipendente ↑ Resistenza periferica	Predisposizione all'ipertensione

↓ = diminuzione; ↑ = aumento; FEV1 = volume espiratorio forzato in 1 secondo; V/Q = ventilazione/perfusione.

Adattato da the Institute of Medicine: *Pharmacokinetics and Drug Interactions in the Elderly Workshop*. Washington DC, National Academy Press, 1997, pp. 8-9.

APPENDICE 2: CRITERI 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/di in insufficienza renale	Aumentato rischio di tossicità
2	Diuretici dell'ansa in edema localizzato solo alle caviglie senza segni clinici di scompenso cardiaco	Nessuna evidenza di efficacia, la terapia compressiva è più appropriata
3	Diuretici dell'ansa come prima monoterapia per l'ipertensione	Sono disponibili alternative più sicure e più efficaci
4	Diuretici tiazidici in pazienti con storia clinica di gotta	Possono peggiorare la gotta
5	Beta-bloccanti non cardioselettivi con COPD	Rischio di aumentato broncospasmo
6	Beta-bloccanti in associazione con verapamil	Rischio di aritmia cardiaca sintomatica
7	Uso di diltiazem o verapamil in scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV	Possono aggravare lo scompenso cardiaco
8	Bloccanti dei canali del calcio in stipsi cronica	Possono peggiorare la stipsi
9	Uso di aspirina e warfarin in associazione senza antagonisti recettoriali anti-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/di	Aumentato rischio di emorragie; nessuna evidenza di aumentata efficacia
13	Aspirina senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi	Non indicata
14	Aspirina per il trattamento di vertigini non attribuite a disturbi cerebrovascolari	Non indicata
15	Warfarin come primo trattamento in trombosi venose profonde non complicate per una durata maggiore di sei mesi	Benefici non dimostrati
17	Aspirina, clopidogrel, dipiridamolo e warfarin con malattie emorragiche concomitanti	Alto rischio di emorragie
B		
SISTEMA NERVOSO E FARMACI PSICOTROPI		
1	Antidepressivi triciclici in demenza	Rischio di peggioramento dei disordini cognitivi

APPENDICE 2: CRITERI STOPP

Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescription

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

2	Antidepressivi triciclici in glaucoma	Probabile peggioramento del glaucoma
3	Antidepressivi triciclici in difetti di conduzione cardiaca	Effetti pro-aritmici
4	Antidepressivi triciclici in stipsi	Probabile peggioramento della stipsi
5	Antidepressivi triciclici con oppiacei e bloccanti di canali del calcio	Rischio di stipsi grave
6	Antidepressivi triciclici in patologie prostatiche o storia clinica di ritenzione urinaria	Rischio di ritenzione urinaria
7	Uso a lungo termine (> un mese) di benzodiazepine a lunga durata d'azione (clordiazepossido, lurazepam, nitrazepam, clorazepato) e di benzodiazepine con metaboliti a lunga durata d'azione (diazepam)	Rischio di prolungata sedazione, confusione, disturbi dell'equilibrio e cadute
8	Uso a lungo termine (> un mese) di neurolettici come ipnotici a lunga durata d'azione	Rischio di confusione, ipotensione, effetti extrapiramidali, cadute
9	Uso a lungo termine (> un mese) di neurolettici in Parkinsonismo	Probabile peggioramento dei sintomi extrapiramidali
10	Fenotiazine in pazienti con epilessia	Possono abbassare la soglia delle crisi epilettiche
11	Anticolinergici per trattare gli effetti collaterali extrapiramidali dei neurolettici	Rischio di tossicità anticolinergica
12	Inibitori selettivi della serotonina (SSRI) con una storia di iponatremia clinicamente significativa	Non iatrogenica se iponatremia nei due mesi precedenti è <130 mmol/l
13	Uso prolungato (> una settimana) di antistaminici di prima generazione (difenidramina, clorfeniramina, ciclizina, prometazina)	Rischio di sedazione e di effetti collaterali anticolinergici
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 tossicità sistemica	Rischio di peggioramento o del protrarsi dell'infezione
3	Proclorperazina o metoclopramide nel Parkinson	Rischio di peggioramento del Parkinson
C SISTEMA GASTRO-INTESTINALE continua		
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

APPENDICE 2: CRITERI STOPP

Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescription

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

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
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

APPENDICE 2: CRITERI STOPP

Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescription

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

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
<hr/>		
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
<hr/>		
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
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
<hr/>		
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 3: SCHEDA DI RILEVAZIONE DATI CLINICI

Paziente:		Sesso: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Data nascita:
Codice alfanumerico			
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)	

APPENDICE 4: ESEMPIO DI REPORTISTICA CONSEGNATA AI MEDICI



Numero di ricerca: 6019934
Data di ricerca: 23/06/2022 16:22:08

Progetto SAFE (Safety Alert for Frail Elderly)

Dati Anagrafici del Paziente

Cognome e Nome
Data di nascita 09/03/1937 Sesso M
Codice Fiscale RSAGREFER

Medico di Medicina Generale

Cognome e Nome
Codice Fiscale
Codice Regionale

Patologie del Paziente

Patologia	Classificazione ICD10
ANTIPSIKOTICI USATI COME IPNOTICI	N05*PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO
ARITMIA - FIBRILLAZIONE ATRIALE/FLUTTER ATRIALE	C01*PATOLOGIE DEL SISTEMA CIRCOLATORIO
DEMENTIA	N01*PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO
EMORRAGIA GASTROINTESTINALE (ATTIVA O ANAMNESI)	A02*PATOLOGIE DEL SISTEMA DIGESTIVO
INCONTINENZA URINARIA	G02*PATOLOGIE DEL SISTEMA GENITO-URINARIO.
IPERTENSIONE	C05*PATOLOGIE DEL SISTEMA CIRCOLATORIO
IPERTROFIA PROSTATICA	G03*PATOLOGIE DEL SISTEMA GENITO-URINARIO
RITENZIONE URINARIA (ATTIVA O ANAMNESI)	G04*PATOLOGIE DEL SISTEMA GENITO-URINARIO

Terapia del Paziente

Specialità Medicinale	Principio Attivo
COUMADIN*30CPR 5MG	WARFARIN
DIBASE*OS GTT 10ML 10000UI/ML	COLECALCIFEROLO
DOBETIN*INIET 5F 500MCG 1ML	CIANOCOBALAMINA
DUPHALAC*SCIR 200ML 66,7%	LATTULOSIO
LANSOX*14CPR ORODISP GASTR30MG	LANSOPRAZOLO
TRITICO*30CPR DIV 75MG RP	TRAZODONE
TRITICO*OS GTT 30ML 60MG/ML	TRAZODONE

Report Farmaci Controindicati secondi i Criteri STOPP

Specialità Medicinale	Principio Attivo	Criterio STOPP	Rischio	Clinical Management
LANSOX*14CPR ORODISP GASTR30MG	LANSOPRAZOLO	Inibitori di pompa protonica (PPI) a pieno dosaggio in pazienti senza uso di FANS o ASA	Nessun beneficio clinico.	E' indicata una riduzione del dosaggio o una sospensione della terapia.

APPENDICE 4: ESEMPIO DI REPORTISTICA CONSEGNA AI MEDICI



Numero di ricerca: 6019934

Data di ricerca: 23/06/2022 16:22:08

Progetto SAFE (Safety Alert for Frail Elderly)

Report Farmaci con Interazioni Clinicamente Rilevanti			
Principio Attivo 1	Principio Attivo 2	Rischio	Clinical Management ¹
TRAZODONE HYDROCHLORIDE	WARFARIN SODIUM	Concurrent use of TRAZODONE and ANTIPLATELETS, ANTICOAGULANTS, OR NSAIDS may result in increased risk of bleeding.	Use caution with concomitant use of traZODone with anticoagulants or antiplatelet agents, as coadministration may increase bleeding risk. During coadministration with warfarin, monitor INR when initiating or discontinuing traZODone (Prod Info DESYREL® oral tablets, 2018).

¹ Clinical Management ricavato dalla documentazione di Micromedex tramite un algoritmo euristico. I testi completi sono disponibili al seguente link <http://10.170.4.98/safe/answers/stampaMultimedexDoc?id=6019934>

ACB Score del Paziente		
Principio Attivo	Score ACB	Descrizione score
Trazodone	1	Il farmaco con una possibile attività anticolinergica derivante da studi in vitro.
Warfarin	1	Il farmaco con una possibile attività anticolinergica derivante da studi in vitro.
Totale ACB score	2	

MAI Score del Paziente	
Descrizione PPI	Score MAI
Dose inappropriata	1
Interazione farmaco-farmaco	2
Totale MAI score	3