



*POLIFARMACOTERAPIA:  
riduzione di terapie  
non appropriate ed effetti avversi nel paziente  
anziano in Alto Adige:  
comparazione critica  
delle raccomandazioni date da esperti*

*Corso di formazione specifica in Medicina Generale, triennio 2014-2017*

*Candidata: dr.ssa ANNA BARBERI*

*Tutor: dr. GIULIANO PICCOLIORI*

## INDICE

### ABSTRACT

<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>pag. 1</b>
<b>2. SCENARIO .....</b>	<b>pag. 2</b>
2.1. LA POLIFARMACOTERAPIA NELL'ANZIANO .....	pag. 2
2.2. CRITERI DI VALUTAZIONE DEI FARMACI INAPPROPRIATI .....	pag. 3
2.3. LO STUDIO "PRIMA" .....	pag. 4
<b>3. OBIETTIVI .....</b>	<b>pag. 5</b>
<b>4. MATERIALI e METODI .....</b>	<b>pag. 5</b>
4.1. STRUMENTI .....	pag. 6
4.2. LA BEERS LIST VERSIONE ITALIANA 2012 .....	pag. 8
4.3. INTERVENTO .....	pag. 10
4.4. RIELABORAZIONE STATISTICA .....	da pag. 11
<b>5. STUDIO PRIMA: RISULTATI .....</b>	<b>pag. 12</b>
5.1. RISULTATI GENERALI .....	pag. 12
5.2. RISULTATI DELL'INTERVENTO .....	pag. 16
<b>6. ANALISI COMPARATIVA DEGLI ESPERTI .....</b>	<b>pag. 19</b>
<b>7. DISCUSSIONE .....</b>	<b>pag. 22</b>
<b>8. CONCLUSIONI .....</b>	<b>pag. 24</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>pag. 26</b>

## ABSTRACT

INTRODUZIONE e SCENARIO - La polifarmacoterapia nell'anziano è un problema molto attuale e rilevante nel panorama della salute pubblica, nonché della spesa sanitaria del nostro Paese.

Essa è dovuta a vari fattori: l'aumento dell'aspettativa di vita e della prevalenza delle malattie croniche, la progressiva implementazione di linee guida specifiche che non tengono conto della comorbidità e dell'età avanzata dei pazienti cronici. La polifarmacoterapia è spesso associata a un uso non appropriato dei farmaci negli anziani e porta a frequenti interazioni farmacologiche, effetti avversi, ricoveri ospedalieri e relativi costi per il sistema sanitario. Secondo diversi studi molti dei farmaci prescritti nei pazienti in polifarmacoterapia non hanno un'indicazione evidence based o sono addirittura controindicati per l'età, le comorbidità o le interazioni. Lo studio PRIMA (*"Polypharmacy: Reduction of Inappropriate Medication and Adverse Drug Events in older patients: a Randomized Controlled Trial; Polifarmacoterapia: riduzione di terapie non appropriate e di effetti avversi in pazienti anziani: uno studio controllato e randomizzato"*), condotto in Alto Adige dal 2014 al 2016 dall'Accademia Altoatesina di Medicina Generale, si era proposto come obiettivo sia di descrivere il fenomeno della polifarmacoterapia nell'anziano che di dimostrare che la sospensione di terapie inappropriate in base alle valutazioni di un panel di esperti possa portare ad una riduzione della mortalità e del tasso di ospedalizzazioni ed al miglioramento di altri outcome di salute minori quali cadute, fratture, eventi avversi da farmaci.

OBIETTIVI - In questo mio lavoro, utilizzando i dati raccolti dallo studio PRIMA su autorizzazione dell'Accademia, ho analizzato le revisioni delle terapie eseguite dai tre esperti, un Internista, un Farmacologo Clinico ed un Esperto di EBM, ponendomi come obiettivo di confrontare criticamente le valutazioni dei tre esperti che per competenza ed attività presentano un background formativo ed un approccio significativamente diverso soprattutto per quel che riguarda l'esperienza e la pratica clinica.

METODI - Lo studio PRIMA è un trial randomizzato per cluster e controllato, che ha coinvolto 43 medici di medicina generale della provincia di Bolzano, arruolati sia in zona rurale che urbana che sono stati randomizzati in un gruppo intervento (GI 22 MMG) ed un gruppo controllo (GC 21 MMG). Ogni MMG doveva cercare di arruolare almeno 10 pazienti con più di 74 anni e più di 7 principi attivi in terapia cronica. Tutti i pazienti dovevano essere documentati in merito a terapie e patologie croniche oltre a parametri fisiologici ed anamnestici su di una scheda apposita (Case Report Form: CRF). Vi sono stati nel corso dello studio due follow up a 8 e 16 mesi ed una rilevazione dati finale a 24 mesi eseguita con lo stesso CRF del baseline (T0) per la valutazione degli outcomes.

Il panel di esperti ha valutato individualmente le terapie dei pazienti del gruppo d'intervento (GI) e formulato raccomandazioni di sospensione di farmaci ritenuti inappropriati. In caso di concordanza di raccomandazioni di 2 esperti su 3 queste sono state comunicate ai rispettivi MMG. L'elaborazione statistica finale è ancora in corso. Io ho eseguito una comparazione critica delle valutazioni degli esperti considerati singolarmente ricercando differenze e concordanze statisticamente significative.

**RISULTATI e CONCLUSIONI** – Sono stati arruolati 579 pazienti: 307 nel gruppo intervento (GI), e 272 nel gruppo controllo (GC). Il 46,3% dei pazienti del GI presentava almeno un principio attivo presente nella Lista Beers. Secondo la Lexi-interact di UpToDate il 67,5% di tutti i pazienti mostrava almeno un'interazione severa (D) o molto severa (X). Per gli esperti il 75% del GI avrebbe dovuto sospendere almeno un farmaco, soprattutto per mancanza di indicazione (15.8%). I farmaci più frequentemente prescritti senza adeguata indicazione sono risultati i PPI, le benzodiazepine, gli antidepressivi non triciclici e alcuni antidiabetici orali. L'analisi preliminare dei risultati finali ha fatto registrare una forte difficoltà nell'interrompere le terapie dovuta verosimilmente a più fattori quali il rifiuto dei pazienti, restii ad interrompere terapie ben tollerate, il disaccordo dei medici, probabilmente restii a cambiare terapie viste come comunque utili al benessere ed alla sicurezza dei loro assistiti, la provenienza specialistica di una parte delle prescrizioni. Per quel che riguarda l'analisi critica delle valutazioni degli esperti è emersa una sostanziale concordanza più o meno significativa tra loro sulle terapie da sospendere: in particolare l'internista si è rivelato il meno rigido nelle raccomandazioni.

## **ABSTRACT**

**EINFÜHRUNG und HINTERGRUND** - Die Polypharmazie bei älteren Menschen ist ein sehr aktuelles und relevantes Thema im Hinblick auf die öffentliche Gesundheit und die Gesundheitsausgaben unseres Landes. Sie ist auf mehrere Faktoren zurück zu führen: die Zunahme der Lebenserwartung und der Prävalenz von chronischen Krankheiten, die progressive Umsetzung fachspezifischer Richtlinien, welche oft das fortgeschrittene Alter der chronischen Patienten und die häufigen Komorbiditäten nicht berücksichtigen. Die Polypharmazie wird oft bei älteren Menschen unangemessen eingesetzt und sie führt zu häufigen gefährlichen Interaktionen, Nebenwirkungen, Hospitalisierungen und den damit verbundenen Kosten für das Gesundheitssystem.

Laut mehreren Studien basieren viele der dabei verordneten Medikamente auf schwacher bis keiner Evidenz und/oder wirken sich sogar negativ auf die Gesundheit der Patienten aus.

Die PRIMA-Studie, die von 2014 bis 2016 in Südtirol von der Südtiroler Akademie für Allgemeinmedizin durchgeführt wurde, hatte als Ziele sowohl die Polypharmazie bei älteren Menschen in Südtirol darzustellen sowie den Beweis erbringen, dass die Einstellung unangemessener Medikamente bei Polypharmaziepatienten aufgrund von Expertenempfehlungen zu einer Reduktion der Sterblichkeit und der nicht elektiven Krankenhausaufnahmen; sowie zu der Abnahme von Stürzen, Frakturen, und unerwünschten Arzneinebenwirkungen.

**ZIELE** – In meiner Arbeit verwendete ich mit Genehmigung der Akademie die Beurteilungsergebnisse von den 3 Experten (einem Internisten, einem klinischen Pharmakologen und einem EBM- Experten) und verglich sie untereinander auf der Suche nach möglichen Unterschieden, die durch einen unterschiedlichen beruflichen und Ausbildungshintergrund bedingt sein konnten.

**METHODEN** – Die PRIMA-Studie ist eine per Cluster randomisierte und kontrollierte Studie; es haben 43 Hausärzte der Provinz Bozen teilgenommen, sowohl aus ländlichen als auch aus städtischen Gebieten, die in einer Interventionsgruppe (GI 22 Hausärzte) und einer Kontrollgruppe (GC 21 Hausärzte) randomisiert wurden. Jeder Arzt sollte mindestens 10 Patienten mit mehr als 74 Jahren rekrutieren, die mindestens 8 verschiedene Wirkstoffe als Dauertherapie einnahmen. Anamnestische und klinische Daten, Therapien, chronische Krankheiten aller Patienten wurden auf einem speziellen Dokumentationsbogen (Case Report Form: CRF) festgehalten. Der erste Follow Up erfolgte nach 8, der zweite nach 16 Monaten und die abschließende Datenerhebung nach 24 Monaten.

Die Experten analysierten die Therapien der Patienten in der Interventionsgruppe (GI) und formulierten, unabhängig voneinander, Empfehlungen für die Einstellung von Medikamenten, die sie als ungeeignet betrachteten aus.

Wenn mindestens 2 Experten der gleichen Meinung waren, wurde die Empfehlung dem Hausarzt mitgeteilt, der dann die entsprechenden im Einverständnis mit dem Patienten Therapieänderungen vornehmen sollte. Die endgültige statistische Verarbeitung läuft noch. Ich habe die Einschätzungen jedes Experten kritisch verglichen; ich habe dabei signifikante Übereinstimmungen aber auch Unterschiede entdeckt.

**ERGEBNISSE UND SCHLUSSFOLGERUNGEN** – An der Studie haben 579 Patienten teilgenommen: 307 in der Interventionsgruppe (GI) und 272 in der Kontrollgruppe (GC).

46,3% der Patienten der GI nahm mindestens einen Wirkstoff aus der Beers-Liste ein. Nach dem Programm Lexi-Interact UpToDate zeigten 67,5% aller Patienten mindestens eine schwere (D) oder sehr schwere (X) Interaktion. Laut dem Expertenteam sollte bei 75% der behandelten Patienten mindestens ein Medikament abgesetzt werden, meist weil die Indikation fehlte.

Die am häufigsten verschriebenen Medikamente ohne ausreichende Indikation waren Protonenpumpenhemmer, Benzodiazepine, nicht-trizyklische Antidepressiva und einige orale Diabetesmedikamente. Laut den vorläufigen Endergebnissen zeigten sich bei der Umsetzung der Empfehlungen einige Schwierigkeiten: die Weigerung der Patienten, ihre gewohnte und gut verträgliche Therapien zu unterbrechen, die Weigerung der Ärzte die Behandlungen zu ändern, weil sie ihnen trotz fehlender Evidenz doch nützlich erschienen oder weil sie vom einem Facharzt verschrieben wurden.

Die Experten zeigten eine weitgehende Übereinstimmung, welche Medikamente abgesetzt werden sollten. Der Internist war der nachsichtigste im Absetzen der Medikamenten.

## 1. INTRODUZIONE

La polifarmacoterapia è un argomento molto attuale e un problema rilevante nel panorama della salute pubblica, nonché per la spesa sanitaria del nostro Paese.

L'aumento dell'aspettativa di vita si accompagna ad un numero crescente di pazienti anziani affetti da comorbidità, che vengono gestiti con trattamenti multifarmacologici e multidisciplinari per un lungo periodo.

Il trend di consumo farmaceutico è in costante crescita: studi internazionali hanno documentato che dal 20 a 40% dei pazienti ultrasessantacinquenni usa più di cinque farmaci al giorno, e il 12% ne usa più di 10 (compresi prodotti da banco).

In Italia negli ultimi 10 anni il consumo dei farmaci è quasi raddoppiato secondo il rapporto OSMED; nel 2010 si sono stimate quasi 30 confezioni di farmaci prescritte pro capite, di cui 18 a carico del SSN per lo più a livello di territorio o di assistenza primaria; dati del 2011 indicano che la popolazione di più di 65 anni assorbe il 60% della spesa sanitaria (1).

Anche l'Alto Adige non esula da tale sistema. Nel 2009 sono state concesse 11 confezioni a persona a carico del SSP e la maggior parte - tra il 60 e l'80% - sono state prescritte in studi di medicina generale.

La polifarmacoterapia comporta notevoli rischi, soprattutto nel paziente anziano (2,3): un uso non appropriato dei farmaci può causare gravi effetti collaterali (4,5,6), interazioni pericolose che aumentano morbilità, mortalità, diventando causa di un numero significativo di ospedalizzazioni (7,8) con conseguente ricaduta di spesa. Il rischio di sviluppare una reazione avversa si attesta intorno al 35% quando sono consumati più di 5 farmaci al giorno (1).

Il tasso di effetti collaterali da farmaci ha una mediana di 14,9% per 1000 persone/mese e aumenta in proporzione all'età e al numero di medicinali prescritti (9).

Si ritiene che una parte dei ricoveri in ospedale sarebbe evitabile se farmaci diversi tra loro venissero associati in modo appropriato, come emerge dallo studio di Schuler et al. che ha coinvolto 500 pz anziani ricoverati nel reparto di medicina interna dell'Ospedale Universitario di Salisburgo. Essi hanno riscontrato effetti avversi attribuibili a farmaci nel 17,8% dei casi e circa il 10,1% di questi sarebbe causa diretta delle ospedalizzazioni (10).

## 2. SCENARIO

### 2.1. LA POLIFARMACOTERAPIA NELL'ANZIANO

Per “polifarmacoterapia” intendiamo l’assunzione continuativa di più di 7 farmaci, anche se non esiste una definizione univoca, e ad oggi la popolazione anziana con comorbilità risulta esser la fascia più a rischio; nella fascia d’età >75 anni questa condizione interessa dal 25% ad oltre il 50% della popolazione a seconda dei setting di studio (11,12,13).

Essendo il paziente anziano fortemente a rischio e fragile per vari motivi, è estremamente importante aumentare il grado di allerta e sorveglianza di possibili interazioni e/o reazioni avverse (ADR - Adverse Drug Reactions), al fine di intervenire sulla causa (farmaco) e non solo sulla conseguenza (sintomo) (Tab. 1).

Queste si possono presentare in modo aspecifico, spesso sotto forma di una riacutizzazione di patologia preesistente o una comune sindrome geriatrica, ad esempio delirium, confusione mentale, depressione, costipazione, incontinenza, disturbi dell’equilibrio, ipotensione o cadute (14).

L’anziano è esposto a interazioni di diversi tipi: farmaco-farmaco, farmaco-malattia, farmaco-cibo e la valutazione dei rischi a questi legati è fondamentale. L’invecchiamento si associa a importanti modificazioni della farmacocinetica (a livello dell’assorbimento, della distribuzione, del metabolismo e dell’escrezione del farmaco) e della farmacodinamica, con conseguente rischio di accumulo nell’organismo e/o una risposta esagerata o inaspettata al farmaco assunto (15): un esempio è la riduzione del GFR col passare degli anni a parità di creatinemia, per cui non solo il dosaggio di certi farmaci andrebbe ridotto ma alcuni diventano controindicati, come i FANS; altri esempi di effetti avversi sono la perdita di peso, il deterioramento cognitivo, la riduzione dell’autonomia funzionale, le cadute (16).

La presenza di polipatologie concomitanti rende ancora più complicato e difficile identificare il rapporto di causalità evento-farmaco. Si rischia di proporre ulteriori farmaci per curare o inibire un sintomo non attribuito correttamente, innescando una “cascata prescrittiva” che peggiora invece che migliorare lo stato di salute e la qualità di vita dei pazienti (17).

### **PRINCIPALI RISCHI ASSOCIATI ALLA POLITERAPIA NEL PAZIENTE ANZIANO**

Aumentato rischio di reazioni avverse da farmaco (ADR) e interazioni tra i farmaci  
Esposizione a farmaci potenzialmente inappropriati  
Mancata prescrizione di farmaci potenzialmente utili  
Scarsa aderenza terapeutica  
Aumento del deficit funzionale e cognitivo  
Aumentato rischio di sindromi geriatriche  
Aumentato rischio di istituzionalizzazione  
Aumento della mortalità  
Aumento dei costi

Tab. 1 – Elenco dei rischi che si associano alla politerapia nel pz anziano ( Nobili A, Pasina L. 2014)

#### **2.2. CRITERI DI VALUTAZIONE DEI FARMACI INAPPROPRIATI**

I dati a nostra disposizione impongono di ricercare strategie efficaci per ridurre il fenomeno della polifarmacoterapia sospendendo farmaci inappropriati o controindicati.

Garfinkel et al. hanno svolto due lavori sul tema dell'efficace riduzione farmacologica: in uno studio pilota si dimostra un calo significativo di mortalità (24%) e ricoveri per eventi acuti (18%) grazie alla riduzione media di 2,8 farmaci per pz (18); nel secondo è stato valutato l'effetto della sospensione di farmaci considerati non appropriati assunti in terapia cronica da 70 anziani residenti in comunità seguiti presso un ambulatorio geriatrico (19): è stato registrato un miglioramento significativo dello stato di salute e qualità di vita nell'88% dei casi, e sulla funzione cognitiva secondo il MMS-Test nell'80%.

Da tempo autori e ricercatori cercano di individuare espliciti criteri razionali per valutare l'appropriatezza della terapia farmacologica nell'anziano.

Il primo tentativo di catalogare secondo principi fondati gruppi di farmaci o farmaci singoli non appropriati in età geriatrica viene fatto nel 1991 negli Stati Uniti da Beer (20,21,22): la “Beers List” viene poi sottoposta a periodici aggiornamenti (1997, 2003, 2012).

Tuttavia questa lista, pur compilata grazie ad esperti, presenta scarsa evidenza scientifica poiché non sono stati fatti trials sugli outcome dei pazienti.

Altre iniziative sono state sviluppate, come la lista PRISCUS elaborata in Germania (23) e il Good Palliative-Geriatric Practice Algorithm introdotto da Garfinkel e testato in un trial non randomizzato (19, 18).

Nel 2008 vengono pubblicati da Gallagher i criteri STOPP (Screening Tool of Older Person’s Prescriptions) e START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment), sperimentati in uno studio prospettico su 715 pazienti ospedalizzati in acuto (24). L’autore riesce a identificare tramite questi criteri almeno un farmaco inappropriato nel 35% dei pazienti anziani che necessitano il ricovero. Nel 11,5% dei pazienti effetti avversi legati a farmaci prescritti in modo inappropriato avevano causato o contribuito ad un ricovero, avvalorando quindi l’ipotesi che la sospensione potesse portare ad una riduzione dell’ospedalizzazione, anche se mancano studi di outcome in merito (25,26,27).

Maeda et al. hanno messo in evidenza come la collaborazione tra professionisti medici, farmacologi e ricercatori possa determinare una riduzione significativa dei farmaci prescritti (mediana, 0,45 farmaci, 95% CI, 0,11-0,76) (28).

Tuttavia ci sono differenze importanti a seconda del tipo di intervento e perfino la definizione stessa di polifarmacoterapia non è omogenea (29).

### 2.3. LO STUDIO “PRIMA”

In Alto Adige il recente studio PRIMA (*“Polypharmacy: Reduction of Inappropriate Medication and Adverse Drug Events in older patients: a Randomized Controlled Trial; Polifarmacoterapia: riduzione di terapie non appropriate e di effetti avversi in pazienti anziani: uno studio controllato e randomizzato”*), condotto dall’Accademia Altoatesina di Medicina Generale, ha valutato la polifarmacoterapia negli ambulatori di Medicina Generale, proponendosi di dimostrare che una riduzione del numero di farmaci in pazienti anziani in polifarmacoterapia avrebbe diminuito la

mortalità ed il tasso di ospedalizzazioni oltre ad altri outcome di salute minori quali cadute, fratture, eventi avversi da farmaci.

Per l'analisi e la valutazione delle varie terapie sono stati incaricati appositamente 3 esperti oltre al medico curante: un Esperto EBM, un Farmacologo Clinico, un medico Internista.

### **3. OBIETTIVI**

Attraverso l'analisi dei risultati della revisione delle terapie da parte del panel di esperti dello studio PRIMA, questo lavoro di tesi si pone l'obiettivo di fare una comparazione critica delle raccomandazioni e segnalazioni date da ciascun esperto.

La nostra ipotesi è che il background di ognuno, una maggiore o minore esperienza di pratica clinica, induca gli esperti a valutazioni diverse.

A questo proposito si cercheranno eventuali discordanze e punti comuni, verranno verificati quanti e quali farmaci gli esperti sono più inclini a sospendere; se questi coincidano o meno con la maggior parte delle terapie comunemente prescritte negli ambulatori di medicina generale.

Si vuole sottolineare il gap fra le evidenze basate sull'analisi critica della letteratura scientifica e la real practice, esercitata dal medico nel contatto quotidiano con il paziente e rappresentata dall'Internista ed ancor di più dal MMG.

Si cercherà di evidenziare se questa differenza sia o meno statisticamente significativa e possa influenzare la correttezza e il numero delle prescrizioni.

### **4. MATERIALI E METODI**

Lo studio alto-atesino è stato condotto come trial controllato per la durata globale di 3 anni. Sono stati invitati a partecipare tutti i 270 medici di medicina generale dell'Alto Adige arruolandone infine 43. Utilizzando un programma di sequenze computerizzato, gli aderenti sono stati randomizzati per cluster in un gruppo di intervento (GI = 22) ed uno controllo (GC = 21), stratificati per sesso ( 12 donne, pari al 28%) e località (urbana o rurale).

Ad ogni MMG è stato chiesto di arruolare tra i propri assistiti almeno 10 pazienti con più di 74 anni e con più di 7 principi attivi in terapia continuativa.

Sono stati esclusi dallo studio pazienti con aspettativa di vita presunta inferiore a 3 mesi, cancro avanzato, in trattamento chemio o radioterapico o affetti da demenza grave.

L'inquadramento al tempo 0 (T0) si è reso utile per la successiva valutazione dei medicinali assunti secondo gli end point specifici dello studio.

Una prima analisi ha riguardato tutti i pazienti arruolati: la verifica su terapie inappropriate è stata condotta considerando eventuali violazioni della lista Beers (Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults), preferendola alla lista Priscus sia perché maggiormente diffusa sia perché ne esiste una versione italiana del 2012.

Sono state ricercate e considerate possibili interazioni pericolose tra i principi attivi, utilizzando come riferimento schede tecniche e database internazionali, in particolare il tool d'analisi di [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) Lexi-Interact: il Livello di Rischio D indica un'interazione severa per cui andrebbe valutata una modifica della terapia; il Livello di Rischio X indica un livello di rischio molto severo, per cui sarebbe bene sospendere il farmaco in questione (30).

Successivamente, mentre i pazienti del gruppo controllo ricevevano l'assistenza standard, le terapie dei pazienti del gruppo intervento sono state sottoposte a revisione dal panel di esperti. Dapprima c'è stata la valutazione dell'Esperto EBM, in seguito le schede paziente sono state inviate a Internista e Farmacologo con i risultati della verifica Beers List e Lexi-Interact e con le indicazioni dello stesso Esperto EBM.

L'esito delle valutazioni è stato trasmesso in forma di raccomandazioni motivate di sospensione di farmaci ai medici curanti: questi erano tenuti a comunicare e motivare l'applicazione o non applicazione delle stesse. A distanza di 24 mesi sono stati rilevati tutti i dati necessari per la comparazione degli outcome tra i due gruppi di studio.

#### 4.1. STRUMENTI

Per ogni paziente è stato compilato un CRF (Case Report Form, Fig.1), ossia una apposita scheda di documentazione in cui registrare una serie di dati e informazioni utili alla valutazione degli esperti ed all'analisi degli outcome: parametri antropometrici (sesso, età, altezza, peso, BMI), dati anamnestici recenti e pregressi, valori di laboratorio e clinici qualifrequenza cardiaca, pressione arteriosa, funzionalità renale (eGFR), creatinina,



Somministrando appositi test e questionari si è andati a indagare anche la capacità psicocognitiva (score 6-CIT - 6 Item Cognitive Impairment Test), il tono dell'umore (5-GDS - 5 Item Geriatric Depression Scale), la percezione della qualità di vita correlata ai livelli di autosufficienza e alla salute degli utenti ( Score EQ-5D-5L).

#### 4.2. LA BEERS LIST VERSIONE ITALIANA 2012

Tra gli strumenti presenti in letteratura i criteri di Beers sono quelli maggiormente adottati e studiati (31): individuano farmaci o classi di farmaci che in generale si dovrebbero evitare negli anziani in quanto “il rischio di reazioni avverse alla terapia è tale da diminuirne il potenziale beneficio” (19). La versione a cui si è fatto riferimento per lo studio PRIMA è quella italiana del 2012.

Utilizzando i criteri di Beers, Maio et al. hanno condotto uno studio in Emilia-Romagna dal quale è emerso che circa il 18% della popolazione regionale di età superiore a 65 anni utilizza abitualmente almeno un farmaco incluso nella lista; si tratta di un valore di prevalenza abbastanza elevato, anche se gli autori hanno tralasciato alcuni farmaci non commercializzati o rimborsati in Italia (32). Per tale motivo si è deciso nel 2010 che un team di esperti dell'AUSL di Parma collaborasse con ricercatori della Thomas Jefferson University per sviluppare una serie di criteri espliciti che tengano conto del panorama farmaceutico italiano e delle tendenze prescrittive dei medici italiani (33). Questo elenco, aggiornato nel 2012, include farmaci/classi di farmaci potenzialmente inappropriati articolati in tre categorie (Tab.2 e Tab.3).

Tra i farmaci non rimborsabili dal SSN la lista include 6 categorie che dovrebbero sempre essere evitate: benzodiazepine a lunga emivita, benzodiazepine a breve emivita, antistaminici, lassativi stimolanti, nitrofurantoina e metoclopramide (orale). Infine è stato creato un elenco apposito di farmaci alternativi ove possibile a quelli ritenuti inappropriati: l'obiettivo, fornire ai medici di medicina generale uno strumento concreto per migliorare la qualità delle prescrizioni ai pazienti anziani nella pratica ambulatoriale quotidiana.

Farmaci che dovrebbero essere evitati	Farmaci che la letteratura riporta ad alto rischio per l'anziano. Esistono alternative più sicure
Farmaci raramente appropriati	Farmaci efficaci ma non di prima scelta, con un profilo rischio/beneficio e/o beneficio/costo non favorevole
Farmaci da usare solo per indicazioni specifiche	Farmaci che hanno alcune indicazioni, ma che spesso devono essere usati sotto stretto controllo. Tali farmaci sono potenzialmente soggetti ad un uso non appropriato

Tab. 2 – Le tre categorie di farmaci potenzialmente inappropriati (*Appropriatezza prescrittiva nella popolazione anziana, Elenco dei farmaci potenzialmente inappropriati ed eventuali alternative terapeutiche, SSR Emilia Romagna, novembre 2014*)

Farmaci da evitare	Farmaci raramente appropriati	Farmaci da usare solo per alcune condizioni
<p>Analgesici Pentazocina</p> <p>Anti-aggreganti Ticlopidina (dal 2014)</p> <p>Anti-aritmici Disopiramide</p> <p>Anti-infiammatori FANS (&gt;15 giorni) Indometacina Ketorolac iniettabile (max 2 gg)</p> <p>Anti-parkinson Orfenadrina cloridrato</p> <p>Sistema cardiovascolare Clonidina (comprese) Metildopa Nifedipina a breve durata d'azione Spironolattone &gt;25mg/die</p> <p>Sistema endocrino Estrogeni (sistemici) Metiltestosterone</p> <p>Sistema nervoso centrale Amitriptilina Citalopram &gt;20mg/die Clomipramina (dal 2014) Clorpropamide Escitalopram &gt;10mg/die Imipramina (dal 2014) Nortriptilina (dal 2014) Trimipramina (dal 2014)</p>	<p>Anti-secretivi Inibitori di pompa (&gt;12 mesi)</p> <p>Anti-depressivi Fluoxetina</p>	<p>Antiaritmici Amiodarone Diidrochinidina Chinidina Dronedarone Flecainide Propafanone Sotalolo</p> <p>Antipsicotici atipici: Risperidone Quetiapina Olanzapina Clozapina Aripipazolo Paliperidone Ziprasidone</p> <p>Antipsicotici convenzionali: Aloperidolo Amisulpiride Clorpromazina Clotiapina Flufenazina Perfenazina Pimozide Promazina Sulpiride Trifluoperazina</p> <p>Sistema cardiovascolare Clonidina (cerotti) Digossina Doxazosina</p>

Tab. 3 – Suddivisione dei farmaci secondo il rischio di interazione e appropriatezza (*Appropriatezza prescrittiva nella popolazione anziana, Elenco dei farmaci potenzialmente inappropriati ed eventuali alternative terapeutiche, SSR Emilia Romagna, novembre 2014*)

#### 4.3. INTERVENTO

Ai tre esperti è stato chiesto di valutare quelle terapie per cui non esistono evidenze di utilità o emerga un rapporto rischio-beneficio negativo nell'anziano sia secondo le linee guida (riferimento EbM-Guidelines e UptoDate) sia secondo i criteri più diffusi in letteratura ma soprattutto in base alla loro competenza personale ed esperienza professionale.

Quando 2 su 3 di loro concordavano sulla sospensione di un farmaco, la raccomandazione finale è stata comunicata per iscritto al medico di medicina generale accompagnata da una sintetica motivazione.

Nella sua pratica quotidiana poi il MMG poteva decidere autonomamente se seguire o meno le indicazioni ricevute, tenendo in considerazione il particolare paziente e le sue aspettative. In ogni caso il medico era tenuto a comunicare la sua decisione motivandola alla direzione dello studio e se non c'era sospensione come raccomandato dagli esperti doveva giustificarlo.

Ogni medico è stato quindi contattato ad intervalli regolari per ricordargli le raccomandazioni degli esperti e discutere con lui le difficoltà eventualmente riscontrate nel metterle in pratica.

Ad intervalli di circa 6-8 mesi oltre alle documentazione CRF per ogni singolo paziente sono state considerate e appositamente registrate in schede di Follow Up le seguenti notifiche:

- Ricoveri ospedaliero ordinari e non con giustificazione
- Cadute bisognose di cure mediche
- Fratture ossee
- Morte
- Effetti collaterali e/o avversi da farmaco
- Modifiche delle terapie con eventuale sospensione
- Ri-prescrizione di un farmaco sospeso per recidiva dei sintomi

Tutte le schede sono poi state verificate e se in qualcuna mancava qualche dettaglio o parametro si è richiamato il medico esecutore e collaborato con lui per integrare i dati.

A 24 mesi si è svolta la documentazione finale con gli stessi criteri di quella baseline e gli esiti dell'intervento sono stati formulati sulla base degli endpoint, confrontando gli outcomes in entrambi i gruppi.

#### 4.4. ELABORAZIONE STATISTICA

Nella rielaborazione dei dati dello studio PRIMA si è cercato di individuare se vi fossero differenze statisticamente significative tra il gruppo di intervento e quello controllo in merito agli end point proposti. E' stato utilizzato il test del chi-quadro, che meglio permette di confrontare due proporzioni o percentuali in relazione all'ipotesi primaria. Il test del T-student a due code è stato usato invece per analizzare gli score dei test e questionari sulla qualità di vita e capacità psico-cognitive anche se l'analisi comparata degli outcome è ancora in corso e terrà conto delle condizioni di partenza di tutti i pazienti in base ai dati anamnestici noti alla direzione dello studio.

Per effettuare una comparazione statisticamente corretta tra l'operato dei tre esperti è stato misurato il cosiddetto "interrater agreement" ossia si è calcolato il grado di concordanza (agreement) nelle risposte degli esperti per ogni gruppo di farmaci considerato.

La kappa di Cohen confronta 2 rater alla volta (Esperto EBM + Internista; Esperto EBM + Farmacologo; Internista + Farmacologo) e la kappa di Fleiss tutti e 3 i rates.

Il dato interessante è stimare l'accordo fra le risposte dei 3 specialisti, al netto dell'effetto dell'azione del caso.

Interpretazione dei valori di kappa:

- se k assume valori inferiori a 0, allora non c'è concordanza;
- se k assume valori compresi tra 0-0,4, allora la concordanza è scarsa;
- se k assume valori compresi tra 0,4-0,6, allora la concordanza è discreta;
- se k assume valori compresi tra 0,6-0,8, la concordanza è buona;
- se k assume valori compresi tra 0,8-1, la concordanza è ottima.

## 5. STUDIO PRIMA: RISULTATI

### 5.1. RISULTATI GENERALI

Secondo i criteri di arruolamento dati ai MMG partecipanti, dei 71.014 pazienti globalmente a carico 8.015 rispondevano alla prima condizione avendo più di 74 anni (11.3%, SD 4.0) e di questi il 13,4% ( N= 1.076) assumevano 8 o più principi attivi in via continuativa.

Sono stati coinvolti in media 13,5 pazienti per MMG (SD: 3.5), per un totale di 579 partecipanti, pari al 53,9% di tutti gli ultrasettantaquattrenni in carico con polifarmacoterapia. Di questi 307 nel gruppo intervento (GI), e 272 nel gruppo controllo (GC).

Non sono emerse variazioni statisticamente significative nella prevalenza della polifarmacoterapia in zona rurale o urbana; allineata anche l'assunzione tra i tre gruppi linguistici della provincia (italiano, tedesco, ladino). E' emersa invece variabilità interindividuale nella prescrizione ai propri pazienti tra i MMG, che passa da 0,5% a 36%, prefigurando la possibilità di interventi di riduzione importanti (Fig.2 ) (34).

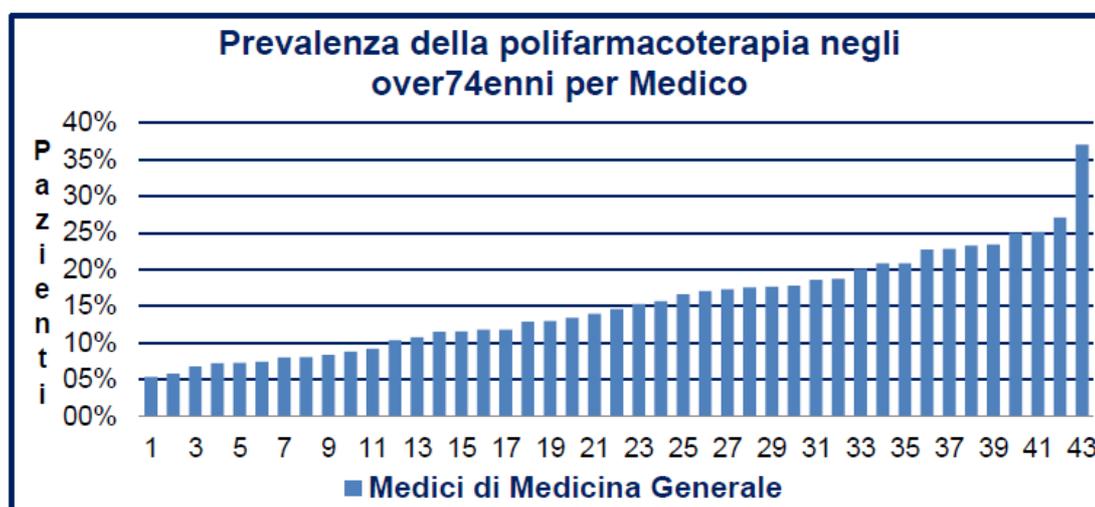


Fig. 2 – Variabilità della prevalenza della polifarmacoterapia tra i MMG partecipanti

L'età media dei pazienti si attesta attorno agli 82 anni e le donne hanno rappresentato il 60,3% del campione. In tabella 4 le prime 30 classi di farmaci maggiormente prescritti e le relative prevalenze su tutto il campione; in tabella 5 i primi 30 principi attivi maggiormente assunti dai pazienti.

	<b>Farmaci</b>	<b>G. Intervento</b>	<b>G. controllo</b>	<b>Totale</b>	
1	ANTIAGGREGANTI	173	154	327	56.5%
2	IPP	161	159	320	55.3%
3	STATINE	163	157	320	55.3%
4	BETABLOCCANTI	159	148	307	53.0%
5	DIURETICI MINORI	166	134	300	51.8%
6	CALCIOANTAGONISTI	141	123	264	45.6%
7	SARTANI	135	117	252	43.5%
8	VITAMINE	128	120	248	42.8%
9	DIURETICI MAGGIORI	126	120	246	42.5%
10	ACEINIBITORI	123	109	232	40.1%
11	INTEGRATORI	92	103	195	33.7%
12	ANTAGONISTI VITAMINA K	100	90	190	32.8%
13	BENZODIAZEPINE	74	93	167	28.8%
14	ANTIPROSTATICI	84	55	139	24.0%
15	PARACETAMOLO	65	61	126	21.8%
16	CORTICOSTEROIDI	63	56	119	20.6%
17	ORMONI TIROIDEI	62	52	114	19.7%
18	ANTIDIABETICI ORALI	57	53	110	19.0%
19	ALTRI ANTIDEPRESSIVI	55	51	106	18.3%
20	METFORMINA	48	44	92	15.9%
21	BETA-ADRENERGICI	42	46	88	15.2%
22	BIFOSFONATI	49	32	81	14.0%
23	ANTIGOTTOSI	42	31	73	12.6%
24	NITRATI	40	30	70	12.1%
25	OPPIOIDI	38	27	65	11.2%
26	SSRI	33	32	65	11.2%
27	DIURETICI ANTIALDOSTERONICI	30	34	64	11.1%
28	FANS	32	32	64	11.1%
29	CODEINA	30	33	63	10.9%
30	ANTIPARKINSONIANI	24	33	57	9.8%

Tab. 4 – Le prime 30 classi di farmaci per prevalenza sul campione in esame (Piccoliori G et al. 2016)

	<b>Principi attivi</b>	<b>Pazienti</b>	<b>Prevalenza</b>
1	ACIDO ACETILSALICILICO	274	47.3%
2	IDROCLOROTIAZIDE	265	45.8%
3	FUROSEMIDE	202	34.9%
4	COLECALCIFEROLO	190	32.8%
5	BISOPROLOLO	172	29.7%
6	ATORVASTATINA	142	24.5%
7	PANTOPRAZOLO	130	22.5%
8	PARACETAMOLO	126	21.8%
9	LEVOTIROXINA	114	19.7%
10	SIMVASTATINA	113	19.5%
11	CALCIO CARBONATO	109	18.8%
12	WARFARIN	105	18.1%
13	RAMIPRIL	94	16.2%
14	METFORMINA	92	15.9%
15	ACENOCUMAROLO	85	14.7%
16	AMLODIPINA	71	12.3%
17	LERCANIDIPINA	69	11.9%
18	LORAZEPAM	69	11.9%
19	LISINOPRIL	68	11.7%
20	ALLOPURINOLO	67	11.6%
21	CODEINA	62	10.7%
22	ACIDO	58	10.0%
23	VALSARTAN	57	9.8%
24	OLMESARTAN	56	9.7%
25	SPIRONOLATTONE	56	9.7%
26	TAMSULOSINA	56	9.7%
27	ESOMEPRAZOLO	55	9.5%
28	PANTOPRAZOLO	55	9.5%
29	REPAGLINIDE	52	9.0%
30	DIGOSSINA	51	8.8%

Tab. 5 – I primi 30 principi attivi per prevalenza sul campione in esame (Piccoliori G et al. 2016)

Analizzando i dati in tabella alcuni farmaci spiccano per la frequenza con cui sono prescritti nell'anziano: prima fra tutti la cardioaspirina, assunta quasi dalla metà dei pazienti.

Importante è anche la frequenza dei diuretici maggiori, che sono al secondo e terzo posto mentre la Vitamina D nonostante una scarsa evidenza di efficacia se non nell'anziano istituzionalizzato si trova quarta con oltre il 30% dei pazienti che ce l'ha in prescrizione. Il numero medio di principi attivi assunti singolarmente all'inizio dello studio era di 9,7 per paziente (SD: 1.8), lievemente correlato in modo comunque significativo con il numero delle patologie croniche (Tab.6 e Fig. 3); il valore medio attestato per queste ultime è stato pari a 5,4 (Max: 10, Min: 3) per paziente, senza differenze tra il GI e il GC.

	PATOLOGIE	PAZIENTI	PREVALENZA
1	Iperensione	490	84,6%
2	Artrosi	262	45,3%
3	Diabete Mellito I + II	220	38,0%
4	Dislipidemia	200	34,5%
5	Fibrillazione atriale	178	30,7%
6	Malattia coronarica	176	30,4%
7	Osteoporosi	156	26,9%
8	Depressione	123	21,2%
9	Iperplasia prostatica benigna	110	19,0%
10	Reflusso gastroesofageo	96	16,6%

Tab. 6 – Le prime 10 patologie croniche per prevalenza sul campione considerato

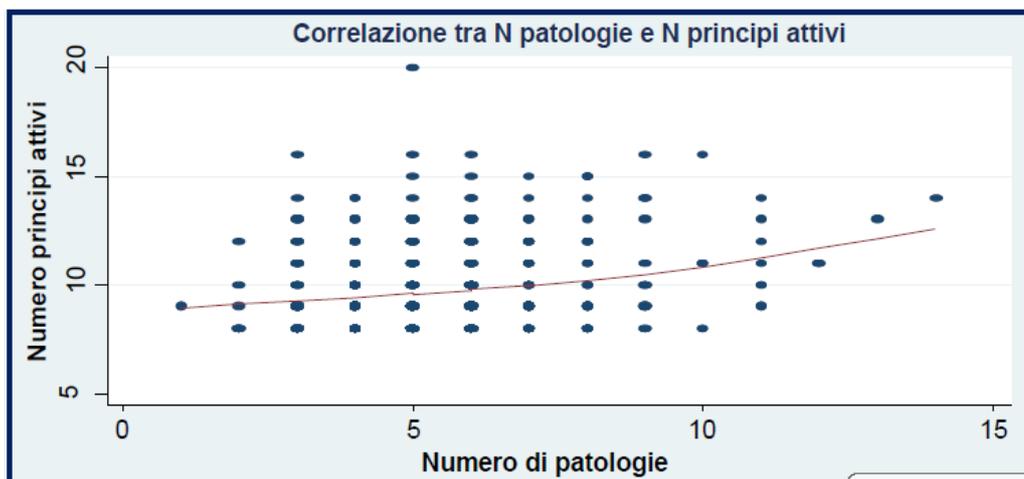


Fig. 3 – Correlazione lineare tra N di patologie croniche e N di farmaci considerati (Piccoliori G et al. 2016)

## 5.2. RISULTATI DELL'INTERVENTO

I 22 MMG del gruppo intervento hanno arruolato 307 pazienti (il 52% di tutti i pazienti in polifarmacoterapia).

Analizzando i dati secondo Lexi-Interact di Uptodate nel 66.1% dei pazienti (N 203) è stata riscontrata almeno 1 interazione di rischio D (severa, per cui andrebbe valutata una modifica della terapia) o di rischio X (molto severa, per cui sarebbe bene sospendere il farmaco in questione) e valutando tutte le prescrizioni attive nel 22.8% (N 663/2913) c'era almeno una interazione D o X (Fig. 4).

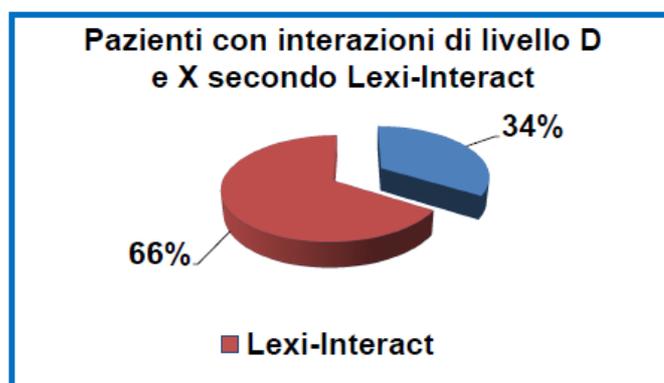


Fig. 4 – Presentazione grafica delle interazioni secondo Lexi- Interact (Piccoliori G et al. 2016)

Il 46.3% dei pazienti del gruppo intervento (N 142) presentava almeno 1 principio attivo nella Lista Beers e il 6.2% (N 181/2913) di tutti i principi attivi sono risultati essere presenti nella Lista Beers (Fig. 5).



Fig. 5 - Percentuali per la Lista di Beers ( Piccoliori G et al. 2016)

Dopo accurata analisi delle schede di documentazione dei pazienti, verifica delle indicazioni delle terapie in base alle evidenze disponibili e tenendo in considerazione le indicazioni della Beers List e della verifica delle interazioni pericolose tramite Lexi-Interact il panel di esperti ha proposto per ogni paziente arruolato del gruppo d'intervento i farmaci di cui si raccomandava la sospensione.

Globalmente è stata raccomandata la sospensione di almeno un principio attivo nel 76.5% dei pazienti (N 235/307) (Fig. 6): 15.8% (N 461/2913) la percentuale di farmaci inappropriati sul totale delle terapie che dovrebbero essere modificati, in media 1,5 farmaci per paziente nonostante si sia registrata una forte variabilità tra i MMG (da 0,5 a 3 principi attivi in terapia continua controindicati per paziente).

Nel 35.7% dei pazienti (N 84) con terapie inappropriate, almeno 1 principio attivo è stato sospeso: in totale il 23% (N 106) di tutti i principi attivi considerati non opportuni.



Fig. 6 – Percentuali di terapie inadeguate secondo il panel di esperti (Piccoliori G et al. 2016)

Dallo studio PRIMA emerge che il 67% di tutti i farmaci prescritti dai MMG si raggruppa nelle prime 15 classi presentate in tabella 4.

La Tab. 7 riporta le 15 tipologie di principi attivi con prescrizione inappropriata più alta rispetto al numero di pazienti in terapia continua.

	Classi di farmaci	N pazienti GI	%	Farmaci inappropriati	Inappropriati su totali
<b>1</b>	Benzodiazepine	74	24.1%	70	94.6%
<b>2</b>	Zolpidem	11	3.6%	10	90.9%
<b>3</b>	Doxazosina	23	7.5%	15	65.2%
<b>4</b>	Antiaritmici	17	5.5%	11	64.7%
<b>5</b>	Fans	32	10.4%	17	53.1%
<b>6</b>	Ipp	161	52.4%	78	48.4%
<b>7</b>	Altri antidepressivi	55	17.9%	15	27.3%
<b>8</b>	Antigottosi	42	13.7%	9	21.4%
<b>9</b>	Corticosteroidi	63	20.5%	13	20.6%
<b>10</b>	Betabloccanti	159	51.8%	30	18.9%
<b>11</b>	Antidiabetici orali	122	39.7%	19	15.6%
<b>12</b>	Paracetamolo	65	21.2%	10	15.4%
<b>13</b>	Integratori	92	30.0%	9	9.8%
<b>14</b>	Antagonisti vit.K	100	32.6%	9	9.0%
<b>15</b>	Vitamine	128	41.7%	11	8.6%

Tab. 7 – Le prime 15 classi di farmaci prescritti dal MMG con percentuale di inappropriata più alta

Analizzando i risultati, la somma dei farmaci considerati da sospendere appartenenti a queste 15 categorie copre il 70,7% dei principi attivi inappropriati (N 326/461).

Al primo posto come farmaci più frequentemente prescritti in mancanza di indicazione risultano le benzodiazepine: su 74 pazienti ben 70 dovrebbero sospenderle (il 94,6 %, N 70/74).

A seguire lo zolpidem, assunto senza appropriatezza da 10 pazienti su 11 (il 90,9%).

Il terzo posto è della doxazosina, con 15 pazienti su 23 che l'assumono continuativamente in modo non appropriato (il 65,2%)

Il quarto posto vede gli antiaritmici (amiodarone) con il 64,7% delle prescrizioni croniche ritenute senza evidenza (N 11/17).

Poi i FANS, con poco più della metà dei pazienti (il 53,1%) che li assume continuativamente in modo inappropriato (N 17/32).

Il 52,4% dei pazienti del GI ha in terapia un PPI (N 161/307): di queste prescrizioni quasi la metà sarebbero senza adeguata evidenza (48,4% dei casi, N 78/161).

## **6. ANALISI COMPARATIVA DEGLI ESPERTI**

Oltre a valutare le evidenze scientifiche e revisionare la letteratura, gli esperti hanno basato il proprio operato su esperienza e competenze personali.

Le raccomandazioni sono state inviate ai medici curanti quando almeno due su tre esperti concordavano nello stop di un farmaco.

Rispetto al valore globale di 1,5 il Farmacologo clinico e l'Internista hanno considerato da sospendere in media circa 1,3 farmaci per paziente, mentre l'Esperto EBM si è posto lievemente al di sopra con 1,6.

L'Esperto EBM e l'Internista sono risultati concordi su 385 principi attivi ritenuti senza indicazione, il 13,2% delle terapie valutate ( N 385/2912).

L'Esperto EBM ed il Farmacologo clinico sono risultati maggiormente in linea tra loro con 408 farmaci che entrambi considerano da sospendere (valore percentuale 14,0%, N 408/2912).

L'Internista e il Farmacologo hanno valutato 334 farmaci che entrambi sono propensi a sospendere (11,5% sul totale, N 334/2912).

Tutti e tre gli esperti hanno concordato su 333 principi attivi ritenuti inappropriati, per una media di 1,1 farmaco pro paziente da sospendere, l'11,4% del totale (N 333/2912).

Facendo un'analisi comparata delle terapie esaminate l'esperto EBM si è rivelato essere il più severo: secondo il suo parere 241 pazienti hanno almeno 1 principio attivo non ritenuto appropriato, pari al 78,5% del GI (N 241/307), per un totale di 476 farmaci dichiarati da sospendere, il 16,3% (N 476/2912).

A seguire il Farmacologo clinico che ha individuato 222 pazienti con almeno 1 prescrizione senza indicazione (il 72,3%, N 222/307) per un totale di 405 medicinali considerati da stoppare, ossia il 13,9% (N 405/2912).

L'Internista identificava 213 pazienti con almeno 1 farmaco da sospendere per un valore del 69,4% (N 213/307), con un totale di 386 farmaci considerati erroneamente prescritti, pari al 13,3% (N 386/2912).

Una visualizzazione grafica dei valori percentuali per i singoli esperti rispetto al generale si può vedere in Fig. 7 e in Fig. 8.

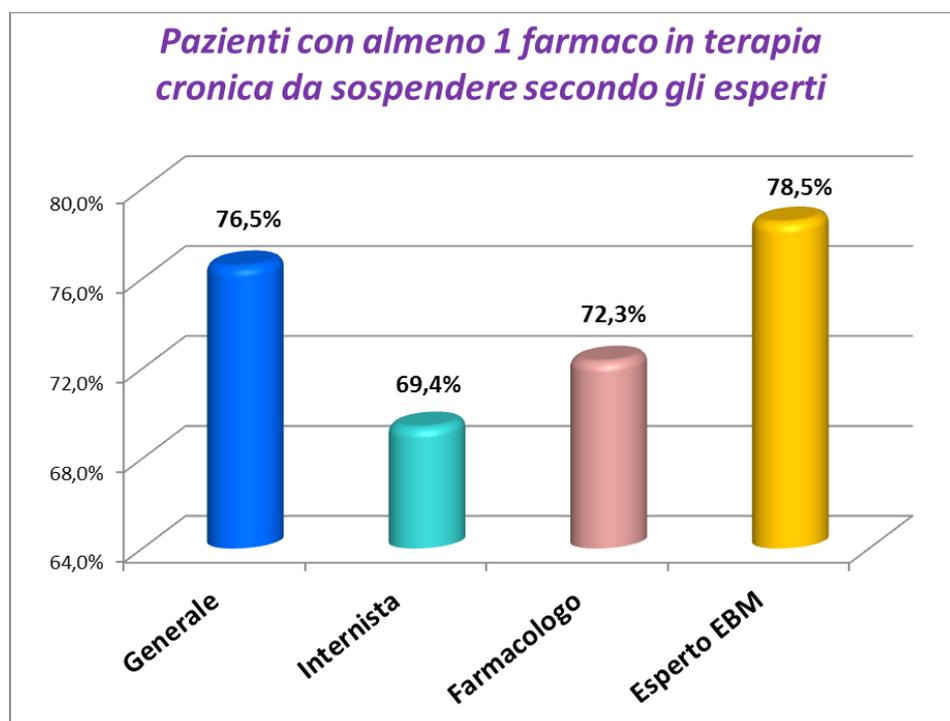


Fig. 7 - Confronto comparativo degli esperti rispetto al valore globale

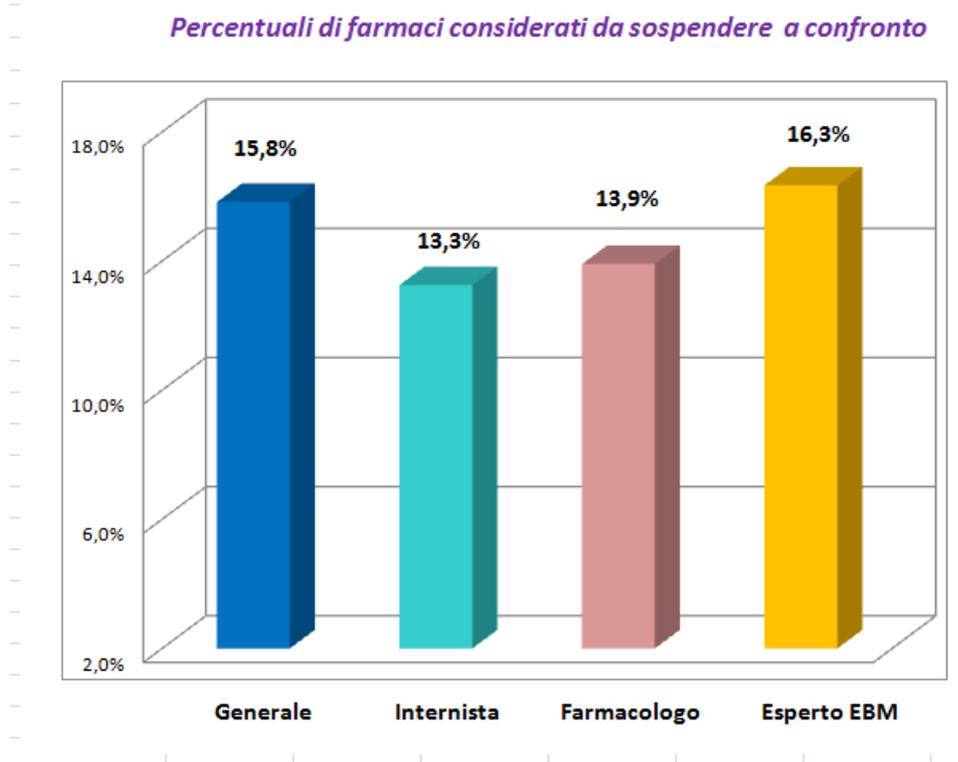


Fig. 8 – Confronto comparativo tra gli esperti sui farmaci considerati non appropriati rispetto al generale

Vi sono differenze tra gli esperti anche per quel che riguarda le classi di farmaci.

L'Internista infatti si è mostrato meno tollerante per quanto riguarda FANS (di cui sospende il 56,7% rispetto al 40% del Farmacologo), corticosteroidi (19% rispetto a un 15,9%), paracetamolo (15,4% mentre il Farmacologo arrivava a sospenderne il 10,8%) ma anche la doxazosina, che considerava inadeguata in ben 13 casi contro i 7 del Farmacologo.

In Fig. 9 la comparazione visiva del peso delle prime 10 categorie nelle singole valutazioni di ogni esperto dei farmaci da sospendere: tra i 386 farmaci che l'Internista ha ritenuto non appropriati 247 appartengono a queste 10 classi (il 64,0% N 247/386); secondo il Farmacologo in queste categorie sono rientrati 247 farmaci dei 405 che ha considerato da sospendere (61,0%); per l'Esperto EBM il 63,9% (N 304/476). Le differenze non sono significative.

### *Farmaci da sospendere appartenenti alle prime 10 classi più prescritte*

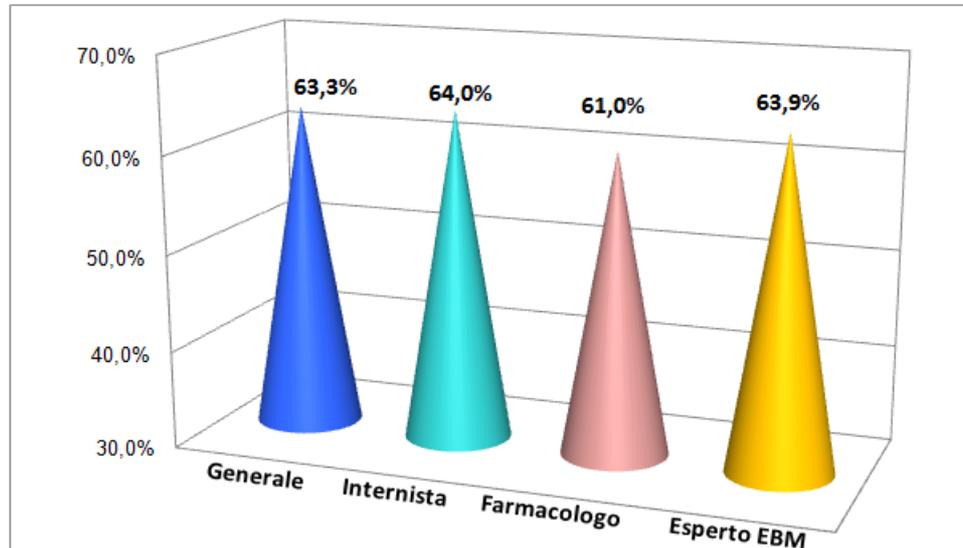


Fig. 9 – Confronto comparativo tra gli esperti sulle terapie da sospendere appartenenti alle prime 10 classi più prescritte

## 7. DISCUSSIONE

Secondo la definizione di David Sackett "la EBM (Evidence Based Medicine) è un approccio alla pratica clinica dove le decisioni risultano da una combinazione di tre variabili: l'utilizzo coscienzioso delle migliori evidenze scientifiche disponibili, l'esperienza e le conoscenze cliniche del medico, e le caratteristiche socioculturali nonché preferenze del paziente" (35).

Lo studio alto-atesino ha evidenziato come la polifarmacoterapia sia una condizione frequente, un gran numero di pazienti anziani con più di 74 anni in Alto Adige assume almeno un farmaco non appropriato e c'è elevata variabilità prescrittiva (34).

Le motivazioni date dal panel di esperti per lo stop alle varie terapie sono state nell'ordine:

- l'assenza di indicazioni specifiche
- l'uso non appropriato nel contesto della patologia del paziente
- la controindicazione per età

Alcuni principi attivi, come ad esempio i FANS, sono stati considerati per alcuni pazienti di seconda scelta ma non controindicati (*“Indikation OK, sofern Paracetamol nicht ausreicht”*).

La categoria dei beta-bloccanti vede convalidata globalmente dagli esperti l’indicazione per insufficienza cardiaca, mentre non trova il benessere in caso di ipertensione arteriosa trattata in monoterapia (*„Indikation OK im Rahmen der Kombinationstherapie“*).

A volte è stato solo raccomandato un aggiustamento del dosaggio o delle modalità/tempi di somministrazione piuttosto che una sospensione totale.

In generale l’Esperto EBM è risultato il più rigido nel valutare le indicazioni con cui sospendere, l’Internista il più tollerante.

Tutti e tre concordano nel valutare che la maggior parte dei farmaci da sospendere rientra nelle prime 10 classi di farmaci in terapia cronica (valore k di Cohen pari a 0,80, pv. Kappa <0.001).

I tre esperti non sempre però sono in linea sull’utilizzo razionale e/o conveniente di un singolo farmaco o categoria: le maggiori discrepanze si hanno per betabloccanti e antidiabetici dove la concordanza è risultata discreta (valori k compresi tra 0,4 e 0,6).

L’Esperto EBM e il Farmacologo clinico, i due teorici del panel, hanno mostrato più affinità nei criteri di valutazione, tipo e numero di principi attivi da sospendere.

A seguire la coppia Esperto EBM – Internista; tuttavia le differenze fra queste due coppie non sarebbero statisticamente significative. Invece abbastanza staccati Internista e Farmacologo clinico sono in maggiore disaccordo (p=0.002), anche se paragonabili quantitativamente: stoppano infatti un numero simile di PA, probabilmente però non gli stessi farmaci.

Il principio attivo su cui concordano meno è la doxazosina (valore k 0,17) ma anche sulle terapie antidolorifiche, laddove il Farmacologo sembra trovare meno motivi di sospensione rispetto al clinico ospedaliero.

## 8. CONCLUSIONI

L'invecchiamento ha importanti effetti sullo stato di salute degli organi emuntori, fegato e reni, sulla sensibilità ai farmaci e sulla capacità dell'organismo di compensare (36, 37, 38).

Di ciò si dovrebbe sempre tener conto quando si prescrive un farmaco ad un paziente anziano, valutando attentamente anche la patologia a cui associare il principio attivo se presente più di un possibile utilizzo.

In tal contesto Antonino Cartabellotta, fondatore del Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE), definisce la pratica EBM una necessaria costante nel panorama delle decisioni cliniche, attraverso la diffusione e l'aggiornamento delle evidenze scientifiche e la creazione di linee guida convalidate, ma essa non sarebbe sufficiente (39, 40).

Fondamentale anche il contributo di una revisione periodica delle terapie secondo criteri evidence based e del Farmacologo clinico, che può aiutare a compiere scelte razionali attraverso le sue competenze di farmacodinamica, farmacogenetica, farmacovigilanza (41).

Dai risultati dello studio PRIMA tra i farmaci più somministrati ma anche meno frequentemente sospesi dai Medici di Medicina Generale si trovano inibitori di pompa protonica, benzodiazepine e antidepressivi ed è emersa una generale difficoltà del Medico di Medicina Generale a sospendere le terapie considerate inappropriate dal panel di esperti.

La comparazione critica delle valutazioni dei 3 esperti fatta in questa tesi ha confermato che c'è differenza tra chi si occupa di real practice e chi prevalentemente di evidenze e letteratura scientifica: l'Esperto EBM è risultato il più rigido nel valutare le terapie croniche, seguito in posizione intermedia dal Farmacologo clinico.

E' possibile supporre che la personale formazione ed esperienza sul campo e il contatto diretto con il paziente influenzino l'expertise dei professionisti immersi tutti i giorni nella pratica clinica.

Riprendendo la definizione di "EBM" data da Sackett, l'appropriatezza prescrittiva definita da linee guida ed evidenze scientifiche non sarebbe assoluta, ma soggetta a variabili quali la personale interpretazione del medico e le preferenze ed aspettative del paziente.

Si può dunque concludere che la mancanza di linee guida che considerino la comorbilità, l'età avanzata e la fragilità dei pazienti cronici, la frequente frammentazione assistenziale che spesso li riguarda e la mancanza di una cultura della prioritizzazione nelle scelte terapeutiche contribuiscano ad indurre prescrizioni di terapie multiple ed inappropriate, che a posteriori risultano difficilmente riducibili o anche solo modificabili.

Nel primario interesse dei pazienti/cittadini si rende ineludibile ed urgente la ricerca di strategie e di strumenti culturali ed anche tecnologici (p.e. supporti decisionali elettronici) che assistano il medico nelle prescrizioni terapeutiche prevenendo l'inappropriatezza prescrittiva, non solo rischiosa per la salute residua e la qualità di vita dei pazienti ma anche uno spreco di risorse per il sistema sanitario e sociale nel suo complesso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Saffi Giustini, Sophie Thiry. Medicina Generale, multimorbilità e politerapia nei pazienti anziani. *Rivista Società italiana di medicina generale. Rivista Società Italiana di Medicina Generale*, N. 6, dicembre 2012.
2. Emily R, Hajjar PharmD, BCPS, Angela C, Cafiero PharmD, Joseph T. Hanlon PharmD, MS. Polypharmacy in elderly patients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, Volume 5, Issue 4, December 2007, Pages 345-351.
3. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Malafarina V, Alonso-Renedo J, González-Glaría B, Larrayoz-Sola B, PilarMonforte-Gasque M, Latasa-Zamallo P, Martínez-Velilla N. Impact of hospitalization in an acute geriatric unit on polypharmacy and potentially inappropriate prescriptions: A retrospective study. *Geriatr Gerontol Int*. 2017 Apr 19.
4. Koper D, Kamenski G, Flamm M, Böhmendorfer B, Sönnichsen A. Frequency of medication errors in primary care patients with polypharmacy. *Fam Pract*. 2013 Jun;30(3):313-9.
4. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007 Dec;5(4):345-51.
6. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract*. 2005 Apr;17(4):123-32.
7. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM; HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2008 Sep 22;168(17):1890-6.
8. Lau DT1, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 10;165(1):68-74.
9. Thomsen LA1, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother*. 2007 Sep;41(9):1411-26. Epub 2007 Jul 31.
10. Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(23-24):733-41.
11. Banerjee A, Mbamalu D, Ebrahimi S, Khan AA, Chan TF. The prevalence of polypharmacy in elderly attenders to an emergency department - a problem with a need for an effective solution. *Int J Emerg Med*. 2011 Jun 2;4(1):22.

12. Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region, Italy. *Drugs Aging*. 2010 Dec 1;27(12):1019-28.
13. Robert L. Maher Jr. Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 January ; 13(1).
14. Nobili A, Pasina L. La terapia farmacologica nell'anziano complesso: le interazioni tra farmaci. Pharmacological treatment of complex elderly patients: drug interactions. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2014; 6 (3): 38-45.
15. Di Giorgio C, Provenzani A, Polidori P. Potentially inappropriate drug prescribing in elderly hospitalized patients: an analysis and comparison of explicit criteria. *International Journal of Clinical Pharmacy*, April 2016, Volume 38, Issue 2, pp 462–468.
16. Gómez Aguirre N, Caudevilla Martínez A, Bellostas Muñoz L, Crespo Avellana M, Vellilla Marco J, Díez-Manglano J. Polypathology, polypharmacy, medication regimen complexity and drug therapy appropriateness. *Rev Clin Esp*. 2017 Feb 16.
17. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007; 370:185-91.
18. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J*. 2007 Jun;9(6):430-4.
19. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med*. 2010 Oct 11;170(18):1648-54.
20. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*. 1997 Jul 28;157(14):1531-6. Review.
21. Beers MH, Ouslander JG, Fingold SF, Morgenstern H, Reuben DB, Rogers W, Zeffren MJ, Beck JC. Inappropriate medication prescribing in skilled-nursing facilities. *Ann Intern Med*. 1992 Oct 15;117(8):684-9.
22. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003 Dec 8-22;163(22):2716-24.
23. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Aug;107(31-32):543-51.
24. Gallagher P, O'mahony D. Stopp (Screening Tool of Older Persons'potentially inappropriate Prescriptions):application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and Ageing* 2008 Nov; 37(6): 673-9.

25. Levy HB. Polypharmacy Reduction Strategies: Tips on Incorporating American Geriatrics Society Beers and Screening Tool of Older People's Prescriptions Criteria. *Clin Geriatr Med.* 2017 May;33(2):177-187.
26. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2011 Jun 13;171(11):1013-9.
27. O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *European geriatric medicine* 2010 Feb; 1(1):45-51.
28. Maeda K. Systematic review of the effects of improvement of prescription to reduce the number of medications in the elderly with polypharmacy. *Yakugaku Zasshi.* 2009 May;129(5):631-45.
29. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging.* 2003;20(11):817-32.
30. Wiedermann Prof. C. Polypharmacy: Reduction of Inappropriate Medication and Adverse Drug Events in older patients: a Randomized Controlled Trial "PRIMA" - Polifarmacoterapia: riduzione di terapie non appropriate e di effetti avversi in pazienti anziani: uno studio controllato e randomizzato. Bolzano 2017.
31. American Geriatrics Society updates. Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Apr;60(4):616-31.
32. Maio V et al. Potentially Inappropriate Medication Prescribing for Elderly Outpatients in Emilia Romagna, Italy: A Population-Based Cohort Study. *Drugs&Aging* 2006;23(11):915-924.
33. Maio V et al. Using Explicit Criteria to Evaluate the Quality of Prescribing in Elderly Italian Outpatients: A Cohort Study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2010;35:219-229.
34. Piccoliori G, Valentini M, Schmid S, Sandri M, Prof. Wiedermann Prof. C, Engl A. Studio PRIMA - 1 Polifarmacoterapia: Riduzione di terapie non appropriate e di effetti collaterali avversi in pazienti anziani in Alto Adige.
35. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, et al. Evidence-Based Medicine: What it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
36. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev.* 2009; 41:67-76.

37. Lin CF, Wang CY, Bai, CH. Polypharmacy, aging and potential drug-drug interactions in outpatients in Taiwan. *Drugs Aging*. 2011; 28:219-225.

38. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011; 9:364-77.

39. Cartabellotta A. L'evoluzione dell'arte medica e dei sistemi sanitari del terzo millennio. *Evidence Based Medicine*. *Giorn Ital End Dig*. 1999; 22:00-00.

40. Cartabellotta A. La ricerca dell'appropriatezza (s)perduta. *Il Sole 24 ORE Sanità*, 13-19 ottobre 2015; pag 6-7.

41 . Società Italiana di Farmacologia Clinica. Proposta per l'utilizzo della Farmacologia Clinica come strumento di ottimizzazione dell'offerta sanitaria e della razionalizzazione dei costi per il Sistema Sanitario. A cura della Sezione SIF Farmacologia Clinica.