

CORSO DI FORMAZIONE SPECIFICA IN MEDICINA GENERALE

L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA: INIBITORI DI POMPA PROTONICA (PPI) E PSICOFARMACI IPNOTICI NEL PAZIENTE ANZIANO IN CASA DI RIPOSO

Applicazione dei criteri Slow Medicine alla realtà altoatesina nelle zone a maggiore e minore densità abitativa: uno studio trasversale.

Candidati:

Dott.ssa Maddalena Ravelli

Dott. Pietro Murrari

Tutor:

Dott. Simon Kostner

Triennio 2014-2017

INDICE

ABSTRACT	p 2
SCENARIO	p 6
1) Come è nato questo lavoro?	p 6
2) Chi è il paziente fragile? Appropriately prescrittiva nell'anziano	p 7
3) Prevalenza prescrittiva di PPI	p 12
4) Le note 01 e 48	p 14
5) Prevalenza prescrittiva di Benzodiazepine e Z-drugs	p 15
6) Reazioni psichiatriche correlate all'uso dei PPI	p 18
OBIETTIVI	p 20
METODI	p 21
1) MedStopper	p 21
2) Criteri di inclusione	p 22
RISULTATI	p 23
1) Polifarmacoterapia	p 23
2) Prevalenza prescrittiva nelle case di riposo di periferia e di città	p 25
3) Applicazione del programma MedStopper sui dati rilevati	p 27
DISCUSSIONE	p 29
1) Limiti della ricerca	p 29
2) Valutazione di MedStopper	p 29
CONCLUSIONI	p 30
BIBLIOGRAFIA	p 31
RIFERIMENTI	p 32
SITOGRAFIA	p 33

ABSTRACT

BACKGROUND

L'Azienda sanitaria dell'Alto Adige ha recentemente sottoscritto un Accordo di Collaborazione con l'Associazione Slow Medicine i cui obiettivi appaiono ampiamente condivisibili, in quanto volti ad una "Medicina Sobria, Rispettosa e Giusta". Questo motto non rimane limitato alle parole, ma ha dei risvolti pratici basati sulle più attuali ricerche scientifiche e ad una estrema attenzione alla persona.

La tematica da noi scelta è strettamente connessa alla medicina generale altoatesina: qui infatti il medico di famiglia ha spesso a che fare con pazienti anziani fragili, all'interno delle case di riposo oltre che nella pratica clinica ambulatoriale quotidiana. La Slow Medicine sta entrando lentamente a far parte della pratica clinica ed è dunque importante monitorare sul territorio la conoscenza dei progetti legati alla medicina generale.

Tra le proposte che sono state stilate dalla Slow Medicine in collaborazione con la SIMG (Società Italiana di Medicina Generale), due ci sono sembrate particolarmente interessanti:

- Non prescrivere di routine inibitori di pompa protonica (IPP) a pazienti senza fattori di rischio per malattia ulcerosa. Nella malattia da reflusso gastroesofageo prescriverli alla più bassa dose in grado di controllare i sintomi, educando il paziente ad auspicabili periodi di sospensione.
- Non prescrivere di routine in prima istanza benzodiazepine o Z-drugs nei pazienti anziani in caso di insonnia. Raccomandarne comunque l'uso intermittente e non continuare cronicamente la terapia senza rivalutare periodicamente l'indicazione e l'eventuale comparsa di effetti indesiderati.

Durante la raccolta dei dati abbiamo osservato il cospicuo quantitativo di farmaci somministrati ai pazienti esaminati e ci siamo proposti di rivedere, con programmi appositi, l'appropriatezza farmacologica in soggetti anziani fragili.

OBIETTIVI

Gli obiettivi della ricerca sono:

- rilevare la prevalenza prescrittiva di benzodiazepine, Z drugs e PPI nelle case di riposo
- confrontarla tra le case di riposo di città, gestite dai geriatri, e la casa di riposo di periferia, gestita da medici di medicina generale
- valutare in tutte e tre l'appropriatezza prescrittiva di questi farmaci utilizzando il programma MedStopper.

METODI

Questo studio trasversale ci ha portato a raccogliere i dati, in forma anonima, dei pazienti di tre case di riposo, due a Bolzano e una a Malles: quelle di Bolzano affidate alle cure dei geriatri del Reparto di Geriatria dell'Ospedale di Bolzano e quella di Malles ai Medici di Medicina Generale. Abbiamo quindi osservato in primo luogo l'utilizzo nella terapia in cronico di PPI e Benzodiazepine e Z-Drugs e successivamente abbiamo analizzato, avvalendoci del programma canadese MedStopper le relative terapie.

RISULTATI

I pazienti anziani fragili in trattamento cronico con PPI sono risultati 85 su 154 pazienti esaminati, il che corrisponde al 55%. I pazienti trattati cronicamente con Benzodiazepine sono risultati 57, il che corrisponde al 37%. La polifarmacologia (numero di farmaci maggiore a 5 per paziente) è risultata essere il 76%; ciò significa che 117 pazienti sono da considerare politrattati.

Inoltre abbiamo applicato il programma MedStopper alle terapie relative ai PPI e ai derivati benzodiazepinici, rilevandone l'inappropriatezza, in assenza di diagnosi adeguata.

CONCLUSIONI

- Nel contesto di periferia in Alto Adige vi è una minor polifarmacoterapia.
- In periferia si riscontra un maggior utilizzo di PPI rispetto alla realtà cittadina.
- Per le BZD si rilevano condizioni simili nelle due realtà.
- MedStopper è un programma innovativo, che offre al medico utili informazioni rapidamente fruibili riguardo alle modalità di riduzione e sospensione farmacologica

ABSTRACT

HINTERGRUND

Der Südtiroler Sanitätsbetrieb hat vor kurzem einen Kooperationsvertrag mit der Vereinigung „Slow Medicine“ unterschrieben, deren Ziele gut vertretbar sind: Sie strebt eine „schlichte, respektvolle und korrekte Medizin“ an. Dieser Leitsatz enthält keine leere Worte, sondern konkrete, auf die neusten wissenschaftlichen Studien basierte Ansätze und zeigt eine große Achtsamkeit für den Menschen.

Das von uns gewählte Thema ist eng mit der Südtiroler Allgemeinmedizin verbunden, hierzulande hat der Hausarzt sehr oft mit älteren, gebrechlichen Patienten zu tun nicht nur während des Praxis-Alltags sondern auch in den Altenheimen. Die „Slow Medicine“ beginnt auch hier allmählich Teil der klinischen Realität zu werden und eine Überwachung der diesbezüglichen Projekte im Territorium wäre sehr wichtig.

Zwischen den Vorschlägen, die die „Slow Medicine“ in Zusammenarbeit mit der SIMG (*Società Italiana di Medicina Generale, Italienische Gesellschaft für die Allgemeinmedizin*) herausgearbeitet hat, schienen uns zwei von besonderem Interesse:

- Keine Protonenpumpeninhibitoren(PPI)-Verschreibung bei Patienten ohne Risikofaktoren für *Ulcus ventriculi/duodeni*. Bei Refluxkrankheit PPI-Verschreibung in der niedrigsten Dosierung beibehalten und „Patienten-Erziehung“ bzgl. Therapie-Pause.
- Keine routinemäßige Benzodiazepin-/Z-drugs-Verschreibung bei älteren Patienten im Falle der Schlaflosigkeit. Auf jeden Fall eine zeitlich begrenzte Anwendung empfehlen und regelmäßige Überprüfung der Verschreibungsindikation mit evtl. Evaluierung der Nebenwirkung.

Während der Datenakquisition haben wir gehäuft eine Polypharmakotherapie der in die Studie eingeschlossenen Patienten bemerkt. Daher haben wir uns vorgenommen mithilfe von indizierten Programmen zu überprüfen, ob die verschriebenen Medikamente für ältere Patienten adäquat sind.

FRAGESTELLUNG

Die Ziele unserer Studie sind die Verschreibungsprävalenz von Benzodiazepinen, Z-drugs und PPI in den Südtiroler Altenheimen sowohl der Stadt als auch der Peripherie zu eruieren und die Angemessenheit der Verschreibung mittels des Programms MedStopper zu evaluieren.

METHODEN

Für diese epidemiologische Studie haben wir anonymisierte Daten aus drei Altenheimen, zwei in Bozen und eine in Mals, gesammelt. Die ersten Zwei werden von den Geriatern der Geriatrischen Abteilung des Krankenhauses Bozen betreut, letzteres von Allgemeinmedizinerinnen. Erst betrachteten wir die Anwendung von PPI, Benzodiazepinen und Z-drugs und nachher analysierten wir mithilfe von dem kanadischen Programm MedStopper die pharmakologischen Therapien.

ERGEBNISSE

Von den insgesamt 154 in die Studie eingeschlossenen, älteren und fragilen Patienten waren 85 in chronischer Behandlung mit PPI, dies entspricht 55% und 57 Patienten nahmen chronisch Benzodiazepine ein, dies entspricht 37%. Der Anteil der Patienten mit einer Polypharmakotherapie (mehr als 5 Medikamente pro Patient) lag bei 76%, das bedeutet, daß 117 Patienten als polypharmakotherapiert anzusehen sind.

Zudem fanden wir mithilfe des Programms MedStopper bei der Analyse der Medikamentenpläne insbesondere in Bezug auf PPI und Benzodiazepinderivaten eine inadäquate Therapie bei fehlender Diagnose.

SCHLUSSFOLGERUNG

- In Südtirol im ländlichen Bereich ist eine niedrigere Polypharmakotherapie festzustellen.
- Auf dem Land im Vergleich zur Stadt werden mehr PPI eingesetzt.
- Für die Benzodiazepinderivate ist die Anwendungstendenz in der Stadt und auf dem Land ähnlich.
- MedStopper ist ein innovatives Programm, das dem Arzt nützliche Informationen und eine Hilfestellung in Bezug auf das Ausschleichen oder Absetzen der Medikamente bietet.

1) COME È NATO QUESTO LAVORO?

Questo nostro lavoro muove dal desiderio di verificare l'applicabilità dei principi della "Slow Medicine"¹ ai pazienti che si rivolgono ai Medici di Medicina Generale.

La Slow Medicine, come anzidetto, è un'associazione di professionisti e cittadini con obiettivi ampiamente condivisibili in quanto volta a praticare una Medicina Sobria, Rispettosa e Giusta. In Italia la fondazione è attiva dall'anno 2012 ed il suo manifesto porta il titolo: "Fare di più non significa fare meglio".

Questo motto non rimane limitato alle parole, ma presenta risvolti pratici basati sulle più attuali ricerche scientifiche, avendo come filo conduttore un'estrema attenzione alla persona. La Slow Medicine si propone di affrontare la questione dell'appropriatezza clinica e di contrastare il sovrautilizzo di strumenti diagnostico-terapeutici, che, in molti casi sono non solo superflui, ma si possono rivelare addirittura nocivi per il paziente.

La Slow Medicine sta entrando lentamente a far parte della pratica clinica. Il 12 aprile 2017 è stato siglato un Accordo di Collaborazione² fra l'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, la Federazione per il sociale e la Sanità e l'Associazione Slow Medicine per l'attivazione –tra l'altro- all'interno del "Progetto territori e Ospedali Slow" di "formazioni mirate per professionisti sanitari dell'Ospedale e del Territorio su: - appropriatezza clinica e prescrittiva; - priorità cliniche; - comunicazione tra professionisti sanitari; - relazione fra professionisti e pazienti."

Nell'ambito della Medicina di Famiglia, la Slow Medicine ha identificato cinque punti salienti in accordo con la Società italiana di Medicina Generale (SIMG)³:

1. *Non richiedere di routine esami di diagnostica per immagini in caso di lombalgia senza segni o sintomi di allarme (bandierine rosse o red flags).*
2. *Non prescrivere di routine antibiotici a pazienti affetti da infezioni acute delle vie aeree superiori. Valutarne l'opportunità nei pazienti a rischio di infezioni delle vie aeree inferiori o in caso di peggioramento del quadro clinico dopo qualche giorno.*
3. *Non prescrivere di routine inibitori di pompa protonica (IPP) a pazienti senza fattori di rischio per malattia ulcerosa. Nella malattia da reflusso gastroesofageo prescriberli alla più bassa dose in grado di controllare i sintomi, educando il paziente ad auspicabili periodi di sospensione.*

¹ www.slowmedicine.it

² Accordo di collaborazione del 12 aprile 2017 Bolzano

³ Manifesto Slow Medicine, SIMG, *Fare di più non significa fare meglio*, le cinque pratiche a rischio di inappropriata di cui medici e pazienti dovrebbero parlare. 2014

4. *Non prescrivere terapie con antinfiammatori non steroidei (FANS) senza valutare inizialmente e riconsiderare periodicamente la reale indicazione clinica e il rischio di effetti collaterali in quel momento e in quello specifico paziente.*

5. *Non prescrivere di routine in prima istanza benzodiazepine o Z-drugs nei pazienti anziani in caso di insonnia. Raccomandarne comunque l'uso intermittente e non continuare cronicamente la terapia senza rivalutarne periodicamente l'indicazione e l'eventuale comparsa di effetti indesiderati.*

Dei punti sopra citati abbiamo preso in considerazione gli enunciati 3 e 5, ampliando il nostro studio al concetto di appropriatezza prescrittiva dei farmaci attraverso i più recenti strumenti validati dalla ricerca scientifica.

La tematica trattata è strettamente connessa alla Medicina Generale altoatesina, in quanto il medico di famiglia ha spesso a che fare con pazienti anziani fragili all'interno delle case di riposo oltre che nella pratica clinica ambulatoriale quotidiana.

2) CHI È IL PAZIENTE FRAGILE? APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NELL'ANZIANO

Sul concetto di fragilità in letteratura non si è ancora raggiunta l'unanimità, però vi è consenso riguardo ai criteri di identificazione del paziente fragile.

“Due sono essenzialmente i paradigmi che definiscono la fragilità:

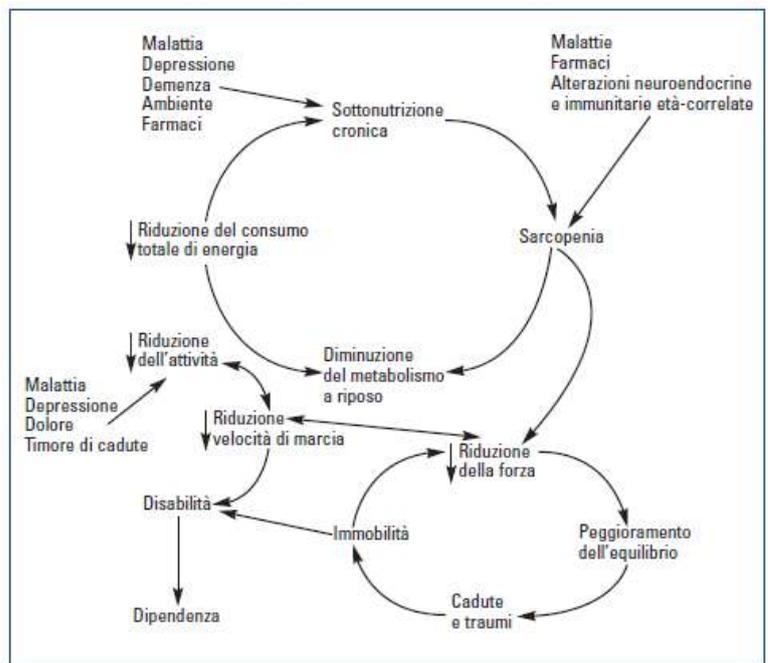
- il paradigma biomedico, secondo il quale la fragilità è una sindrome fisiologica caratterizzata dalla riduzione delle riserve funzionali e dalla diminuita resistenza agli stressor, risultante dal declino cumulativo di sistemi fisiologici multipli che causano vulnerabilità e conseguenze avverse (Fried 2004);*

- il paradigma bio-psico-sociale, secondo il quale la fragilità è uno stato dinamico che colpisce un individuo che sperimenta perdite in uno o più domini funzionali (fisico, psichico, sociale), causate dall'influenza di più variabili che aumentano il rischio di risultati avversi per la salute (Gobbens 2010).”⁴*

Il concetto di fragilità secondo i criteri sopra enunciati è quindi applicabile al paziente anziano residente in casa di riposo; nella pratica medica ha reso possibile spostare l'interesse del medico dalla patologia organica al paziente anziano, inteso come essere umano e persona, nella sua accezione fisiologica, psichica e sociale.

⁴ SNLG Regioni “La fragilità dell’anziano”, Regione Toscana 2013, pag. 9

Molti sono stati i modelli proposti in letteratura per cercare di esemplificare il ciclo di induzione alla fragilità, ad esempio Walston (2004) ne identifica i componenti chiave raffigurandoli nel ciclo qui sotto riportato:



Sicuramente, date le minori risorse di cui il paziente fragile dispone, la terapia farmacologica deve essere rivisitata secondo diversi criteri di appropriatezza.

Secondo Pasina, Astuta e Nobili:

“tra i fattori predittivi più fortemente correlati all’uso inappropriato di farmaci emergono la politerapia e l’età avanzata. La popolazione ultrasessantacinquenne, infatti, è affetta da multimorbilità, spesso caratterizzata da patologie ad andamento cronico.”⁶

Il paziente anziano assume spesso terapie farmacologiche basate sull’applicazione di linee guida specialistiche, a loro volta stilate in base a studi scientifici che comprendono dati di giovani adulti affetti da una sola patologia. Inoltre molto spesso nell’applicazione delle terapie farmacologiche non vengono presi in considerazione i cambiamenti fisiologici della farmacodinamica e farmacocinetica nel paziente anziano. Questi pazienti, polipatologici e politrattati, sono quindi soggetti ad aumentato rischio di interazioni, effetti avversi e prescrizione inappropriata di farmaci.

Di seguito una tabella riassuntiva sulle principali modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nell’anziano.

⁵ Walston JD., ‘Frailty-The search for underlying causes’. *Science of Aging Knowledge and Environment* 2004;4:4.
⁶ L.Pasina, S.Astuta, A. Nobili, *La valutazione dell’appropriatezza prescrittiva nell’anziano: pubblicati i nuovi criteri di Beers*, *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2016; 8 (1): pag. 5

Tabella 1 Principali modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nell'anziano.

APPARATI, ORGANI E FUNZIONI	PRINCIPALI MODIFICAZIONI NELL'ANZIANO	CONSEGUENZE CLINICHE RILEVANTI
<i>Apparato gastrointestinale - Assorbimento</i>	Aumento del pH gastrico. Riduzione dell'area di assorbimento, aumento del tempo di svuotamento gastrico. Riduzione (circa 40-50%) del flusso splancnico. Alterazioni della motilità gastro-intestinale e dei meccanismi di trasporto delle sostanze dall'intestino al sangue.	I farmaci d'uso più comune non subiscono modificazioni rilevanti dell'assorbimento.
<i>Distribuzione</i>	Riduzione dei liquidi organici. Riduzione della massa magra. Riduzione dell'albumina sierica. Aumento dei grassi. Alterazione del legame alle proteine.	Lo scompenso cardiaco, la disidratazione, l'edema o l'ascite, l'insufficienza epatica, la malnutrizione possono alterare la biodisponibilità dei farmaci.
<i>Fegato - Metabolismo</i>	Riduzione (20-30%) del volume del fegato. Riduzione (20-50%) del flusso sanguigno epatico. Riduzione dell'attività enzimatica (soprattutto della fase 1 del metabolismo) e degli enzimi inducibili.	Non vi sono modificazioni importanti della funzionalità epatica. La capacità del fegato di inattivare i farmaci più comuni può essere alterata in modo significativo probabilmente solo in presenza di una concomitante patologia (per es. cirrosi epatica).
<i>Rene - Escrezione</i>	Riduzione (10-20%) del volume renale. Riduzione (1-2%) del flusso ematico renale. Riduzione della filtrazione glomerulare (GFR) (0,75-1,05 mL/min/anno dall'età di 20 anni in poi). Riduzione della funzione del tubulo renale in proporzione alla riduzione del GFR. Riduzione (40-50%) della funzionalità renale.	La ridotta eliminazione renale dei farmaci escreti come tali per via renale può risultare clinicamente importante per quelli il cui accumulo comporta rischi di tossicità.
<i>Sensibilità recettoriale</i>	Alterazione del numero di recettori. Alterazione dell'affinità recettoriale. Alterazione della funzione di secondo messaggero. Alterazione della risposta cellulare.	Aumentata sensibilità agli effetti desiderati o indesiderati dei farmaci attivi sul sistema nervoso centrale e sul sistema cardiovascolare.

7

La prescrizione di un farmaco si definisce inappropriata quando il rischio di sviluppare eventi avversi supera il beneficio atteso dal trattamento farmacologico; il criterio di inappropriatezza si può ampliare anche alla durata di somministrazione o al dosaggio del farmaco.

In letteratura è possibile identificare tre criteri di inappropriatezza prescrittiva di un farmaco per il paziente anziano:

- Farmaci da evitare sempre
- Farmaci da evitare in specifiche circostanze
- Farmaci da evitare salvo uno stretto monitoraggio del paziente da parte del medico

Box 1 Farmaci potenzialmente inappropriati nell'anziano

1. FARMACI DA USARE SOLO SOTTO STRETTO MONITORAGGIO DEL PAZIENTE. Sono farmaci che, pur avendo indicazioni nel paziente anziano, devono essere utilizzati sotto uno stretto monitoraggio da parte del medico, in quanto potrebbero essere utilizzati in modo inappropriato o a un dosaggio eccessivo.

2. FARMACI DA EVITARE IN SPECIFICHE CIRCOSTANZE. Si tratta di farmaci di documentata efficacia, ma che non dovrebbero essere usati come trattamento di prima scelta. Questi farmaci possono avere un rapporto benefico/rischio e/o costo/benefico sfavorevole.

3. FARMACI DA EVITARE SEMPRE. Secondo le evidenze disponibili questi farmaci sono inefficaci o espongono i pazienti anziani a rischi non necessari, soprattutto perché esistono farmaci di pari efficacia ma più sicuri sul piano degli effetti indesiderati.

8

⁷ L.Pasina, S.Astuta, A. Nobili, *La valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nell'anziano: pubblicati i nuovi criteri di Beers*, Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione 2016; 8 (1): pag. 6

⁸ L.Pasina, S.Astuta, A. Nobili, *La valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nell'anziano: pubblicati i nuovi criteri di Beers*, Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione 2016; 8 (1): pag. 7

Di seguito riportiamo una tabella riassuntiva che mostra, in base alle variazioni farmacodinamiche nell'anziano, le conseguenze cliniche che ne derivano:

Farmaci	Variazione farmacodinamica	Conseguenza clinica	Raccomandazioni d'uso
Calcio-antagonisti	Alterata risposta dei barocettori nella riduzione della pressione Maggiore effetto soppressivo seno-atriale e prolungamento dell'intervallo PR meno pronunciato	Maggiore effetto ipotensivo, con ipotensione ortostatica e cadute Ridotta frequenza cardiaca (es. diltiazem e verapamil)	Aggiustamento del dosaggio, soprattutto in presenza di farmaci concomitanti che riducono la pressione arteriosa o la frequenza cardiaca
Beta-bloccanti	Alterata trasduzione del segnale dei recettori beta e <i>down-regulation</i> dei recettori beta-adrenergici	Ridotta efficacia dei beta-bloccanti	Titolazione del dosaggio
Anticoagulanti	Aumentata sensibilità al warfarin	Aumento del rischio di emorragie	Usare dosaggi inferiori, evitare la co-somministrazione di farmaci che potenziano il rischio emorragico
Benzodiazepine	Aumentata sensibilità all'azione di alcune benzodiazepine	Maggiore grado di sedazione e alterata performance psicomotoria Maggiore rischio di fratture e cadute	Aggiustamento del dosaggio Prescriverle solo in caso di effettiva necessità
Antipsicotici	Aumentata sensibilità per la probabile alterazione di meccanismi omeostatici e la deplezione della riserva di dopamina	Aumentato rischio di effetti extrapiramidali, anticolinergici, cerebrovascolari e di ipotensione ortostatica	Aggiustamento del dosaggio Prescriverli solo in caso di effettiva necessità

9

Esempi di farmaci con risposta alterata negli anziani a causa di modifiche farmacodinamiche età-correlate (*Modificata da Trifirò et al.*)

Per valutare il potenziale rischio di inappropriately nell'uso dei farmaci sono stati messi a punto diversi strumenti che possono aiutare nella pratica clinica quotidiana, tra questi riportiamo:

- Beers¹⁰
- McLeod, 1997 Canada
- Rancourt, 2004 Canada

⁹ Cutroneo PM, Achille P, Caputi, Farmacocinetica e farmacodinamica nell'anziano, Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. pag 21

¹⁰ "I criteri di Beers sono stati il primo set di indicatori espliciti di inappropriately prescrittiva nel paziente anziano. Inizialmente elaborati nel 1991 negli USA per la popolazione di anziani istituzionalizzati, sono stati successivamente rivisti e aggiornati nel 1997, nel 2003, nel 2012 e nel 2015, e sono stati resi applicabili ai pazienti anziani ultrasessantacinquenni di qualunque setting assistenziale. Evitare i PIM negli anziani è una strategia utile per diminuire il rischio di effetti avversi farmaco correlati. I criteri di Beers sono tra le fonti più frequentemente consultate per quanto riguarda la sicurezza delle prescrizioni negli anziani e sono largamente impiegati nella medicina clinica geriatrica, nell'educazione, nella ricerca e nello sviluppo di indicatori di qualità prescrittiva. L'obiettivo principale di questo set di indicatori è orientare il medico nella scelta dei farmaci da prescrivere ai soggetti anziani, evitando i principi attivi ad alto rischio di reazioni avverse e/o suggerendo di usarli con cautela." in L.Pasina, S.Astuta, A. Nobili, *La valutazione dell'appropriately prescrittiva nell'anziano: pubblicati i nuovi criteri di Beers*, Giornale Italiano di Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione 2016; 8 (1): pag. 8

- Laroche, 2007 Francia
- STOPP and START, 2014 Irlanda
- Winit-Watjana, 2008 Asia (Thai)
- NORGEP, 2009 Norvegia
- PRISCUS, 2010 Germania
- MedStopper 2015 Canada

MedStopper¹¹ è uno strumento informatico che aiuta i medici a prendere decisioni sulla riduzione o la sospensione dei farmaci. Inserendo la lista dei farmaci assunti e la diagnosi relativa alla prescrizione del paziente, il programma analizza ed elenca i farmaci, ordinandoli in base al maggior rischio di inappropriatezza.

Inoltre risponde a tre quesiti fondamentali per la scelta terapeutica:

- Il farmaco migliora la sintomatologia?
- Il farmaco riduce il rischio di patologie future?
- Il farmaco può essere dannoso?

Viene anche suggerito come ridurre il farmaco e quali sono i sintomi che possono insorgere in seguito alla riduzione o sospensione della terapia.

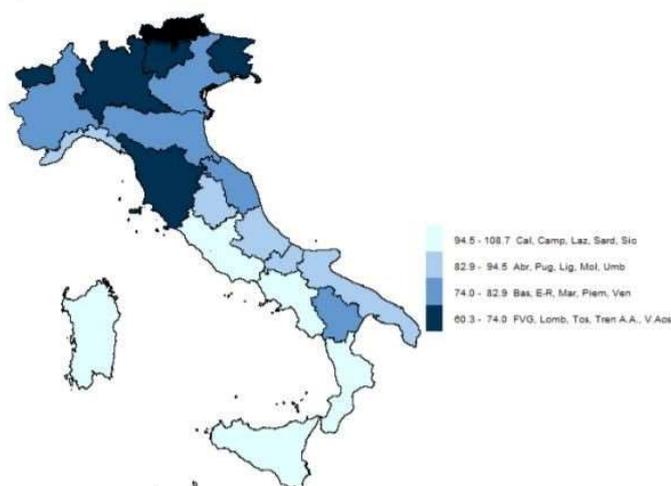
È possibile visualizzare nella casella dei “Dettagli” i criteri BEERS e STOPP relativi al farmaco prescelto.

¹¹ www.MedStopper.com

3) PREVALENZA PRESCRITTIVA DI PPI

La prevalenza dei PPI nella popolazione italiana, nell'anno 2015, vedeva un maggior consumo al Centro-Sud Italia con un picco nelle regioni Lazio, Campania, Calabria, Sardegna e Sicilia, come si rileva anche dal confronto 2007/2015, mentre per quanto riguarda la regione Trentino-Alto Adige è doveroso analizzare le due province differentemente: la Provincia Autonoma di Trento è assimilabile alla tendenza prescrittiva del resto del Nord Italia, mentre la Provincia Autonoma di Bolzano spicca per la minore prescrizione di PPI a livello nazionale.

Antiacidi e antiulcera, distribuzione in quartili del 2015 (DDD/1000 ab die pesate)



12

Antiacidi e antiulcera, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate per i farmaci: confronto 2007-2015

	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ %
										15-14
Piemonte	37,7	45,1	51,8	58,2	67,1	72,8	78,4	80,7	76,8	-4,8
Valle d'Aosta	37,4	43,1	48,7	53,5	62,6	68,3	74,4	77,3	73,8	-4,5
Lombardia	33,9	38,7	43,6	48,2	55,9	61,0	65,9	69,7	72,7	4,3
P.A. Bolzano	22,9	25,3	26,6	28,8	38,1	38,2	41,4	43,9	45,0	2,4
P.A. Trento	32,4	38,2	43,6	48,9	62,1	65,2	70,9	71,2	74,3	4,3
Veneto	39,1	45,5	52,2	58,0	67,0	75,4	79,6	80,0	75,4	-5,7
Friuli VG	38,4	44,0	49,3	54,5	63,5	67,4	71,2	72,4	71,0	-1,9
Liguria	51,1	59,3	66,5	72,2	80,5	84,5	89,1	90,1	89,1	-1,2
E. Romagna	40,1	47,1	54,3	59,6	71,3	73,4	73,0	74,8	74,0	-1,0
Toscana	34,8	41,4	47,1	52,5	58,4	62,2	65,8	68,5	67,5	-1,5
Umbria	37,0	43,2	50,2	57,1	67,2	75,7	82,4	84,5	85,6	1,3
Marche	38,6	45,6	51,5	56,0	64,1	70,2	75,2	79,7	80,4	0,9
Lazio	57,2	64,1	72,2	79,5	90,8	97,1	103,4	102,2	95,0	-7,0
Abruzzo	39,4	48,3	54,5	63,3	71,5	74,5	76,8	81,3	83,0	2,1
Molise	41,6	49,0	57,8	64,7	73,0	77,5	82,0	88,0	86,3	-2,0
Campania	42,3	50,8	59,0	65,9	75,0	83,8	92,5	101,7	107,2	5,4
Puglia	47,7	59,4	70,7	80,7	86,7	94,3	103,0	109,6	94,4	-13,9
Basilicata	43,9	51,8	61,0	64,4	71,9	73,6	75,3	81,5	82,9	1,6
Calabria	55,0	67,4	75,8	82,7	94,1	103,5	112,3	116,8	102,2	-12,5
Sicilia	74,0	86,3	97,8	107,9	116,2	124,3	122,0	108,9	104,0	-4,5
Sardegna	50,9	60,6	70,5	80,1	91,7	98,3	102,3	107,1	108,7	1,5
Italia	44,3	52,0	59,4	65,9	74,7	80,7	85,2	87,2	84,9	-2,6

*Interruzione di serie storica

13

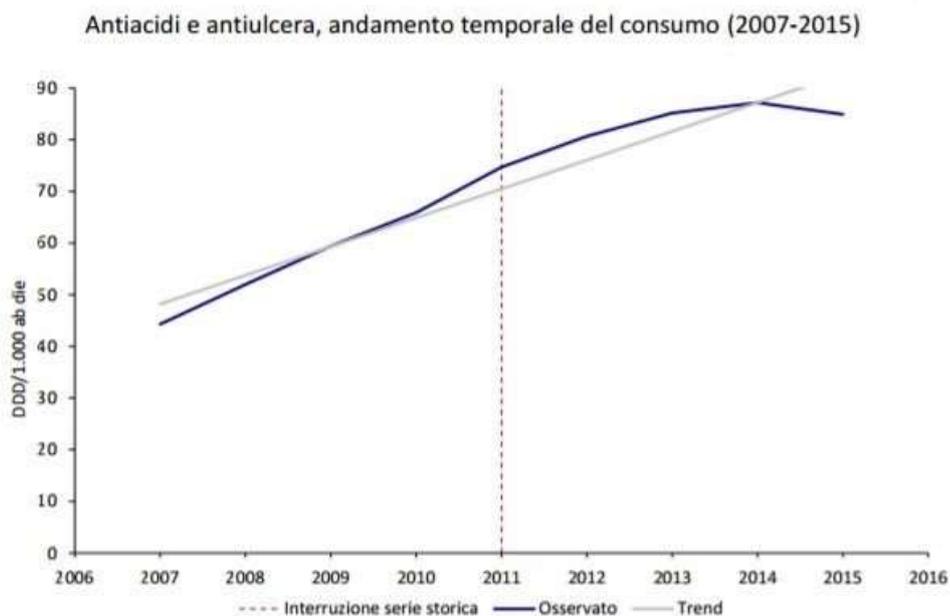
¹² Rapporto OsMed 2015 pag 432

¹³ Rapporto OsMed 2015 pag 433

Dalla pubblicazione “L’uso dei farmaci in Italia – Rapporto OsMed 2015” si evince che l’ampio utilizzo:

“è correlabile a diversi fattori: aumento delle patologie acido-correlate; buon profilo di efficacia, soprattutto per cicli brevi di terapia; ampia disponibilità di prodotti a costi contenuti nonché la convinzione diffusa che i loro effetti collaterali siano trascurabili. Tuttavia, diversi studi hanno evidenziato effetti avversi anche gravi, in particolare quando questi farmaci sono impiegati per periodi prolungati o quando, soprattutto nella popolazione anziana con comorbidità, interagiscono con altre terapie farmacologiche assunte dal paziente.”¹⁴

La prevalenza di patologie acido-correlate è in costante aumento in Italia; i dati di Health Search – IMS LPD mostrano che la Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE) è aumentata dal 4,5% del 2004 al 15,5% del 2014. Inoltre, sono sempre più diagnosticate le manifestazioni extraesofagee della MRGE quali tosse cronica e dolore toracico¹⁵. Tutto ciò, però non è sufficiente a giustificare il massiccio aumento delle prescrizioni dei farmaci antisecretori/gastroprotettori



16

Studi osservazionali hanno dimostrato che il 40% - 60% di tutte le prescrizioni di PPI si sono dimostrate inappropriate, in assenza di un’adeguata documentazione riguardo a diagnosi di tipo gastroenterico.¹⁷

¹⁴ Rapporto OsMed 2015 pagg432- 433

¹⁵ Servizio farmaceutico territoriale SS Farmacoconomia. Uso e abuso inibitori pompa protonica. ATS Bergamo Regione Lombardia 2017

¹⁶ Rapporto OsMed 2015 pag 432

¹⁷ Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: Willy Gomm; Klaus von Holt et al. JAMA Neurology April 2016, Volume73, Number4

L'utilizzo protratto dei PPI, inoltre, è associato ad un aumentato rischio di effetti avversi di rilevanza clinica significativa che vengono di seguito riportati¹⁸:

- frattura d'anca
- tutti i tipi di demenza, specialmente Alzheimer
- ipersecrezione acida di "rimbalzo" qualora il paziente non riduca gradualmente
- incremento recidiva ischemica miocardica nel paziente in trattamento con Clopidrogel
- interazioni farmacologiche avverse nel paziente politrattato
- miopatia
- malassorbimento della vitamina B12 e del ferro
- ipomagnesemia
- infezione enteriche (Clostridium difficile)
- infezioni respiratorie
- poliposi gastrica
- carcinoma gastrico (NET) e del colon
- nefrite interstiziale
- colite microscopica

Gli effetti avversi sopra riportati, benché rari, possono rivestire un ruolo importante se relazionati al numero sempre più ingente di pazienti che utilizzano questi farmaci in maniera continuative e senza una reale indicazione clinica.

4) LE NOTE 01 E 48

Nel nostro Paese la concedibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale degli inibitori di pompa protonica è regolamentata dalle note AIFA 01 e 48.

NOTA 01

La prescrizione degli inibitori di pompa a carico del SSN è concedibile per le seguenti indicazioni cliniche:

Prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:

- in trattamento cronico con FANS
- in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi

¹⁸ Amine Benmassaoud, MD, Emily G. McDonald, MD, Todd C. Lee, MD MPH 'Potential harms of proton pump inhibitor therapy: rare adverse effects of commonly used drugs' (CMAJ June 14, 2016 vol. 188 no. 9 First published November 23, 2015, doi: 10.1503/cmaj.150570)

Purché sussista una delle seguenti 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 (>65aa)

NOTA 48

La prescrizione a carico dell'SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti condizioni:

Durata del trattamento di 4 settimane (occasionalmente 6 settimane):

- Ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori*
- Per la prima o per le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione
- Ulcera duodenale o gastrica *Helicobacter pylori*-negativa (primo episodio)
- Malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio)

Durata del trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno:

- Sindrome di Zollinger-Ellison
- Ulcera duodenale o gastrica *Helicobacter pylori*-negativa recidivante
- Malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante)¹⁹

5) PREVALENZA PRESCRITTIVA DI BENZODIAZEPINE E Z-DRUGS

Le benzodiazepine e Z-drugs (BZD), una delle classi di farmaci a più largo uso su scala mondiale, hanno apportato un decisivo progresso da un punto di vista farmacologico e terapeutico sin dalla loro messa in commercio negli anni '60. Sotto l'aspetto rischio/beneficio le BZD sono decisamente più favorevoli rispetto ai barbiturici, i sedativi-ipnotici che fino ad allora erano in uso, per cui determinarono in brevissimo tempo la loro affermazione sul mercato farmaceutico. I principali effetti farmacologici delle BZD (ansiolisi, sedazione, ipnosi, effetto anticonvulsivo e miorilassante), sono motivo del loro largo impiego terapeutico, soprattutto in molte patologie psichiatriche, nei disturbi del sonno, nello stato epilettico, in diverse forme di intossicazione o di sindromi d'astinenza e in pre-anestesia.

¹⁹ www.aifa.gov.it

Negli ultimi decenni si è assistito però ad un notevole incremento nell'utilizzo delle BZD, probabilmente dovuto anche all'incremento delle patologie da stress con relativo aumento dei fenomeni ansiosi e di insonnia. Senz'altro la capacità della molecola di indurre farmacodipendenza è stata sottovalutata dai prescrittori, inducendo così il paziente ad un consumo cronico, sebbene le linee guida consiglino un'assunzione limitata a poche settimane per ovviare all'insorgere di tolleranza e di conseguenza al fenomeno della dipendenza.

A livello nazionale sono stati adottati alcuni provvedimenti per ridurre il consumo di BZD, tra i quali la non rimborsabilità, inserendole nella fascia C del SSN. Sebbene in alcuni Stati questa strategia si sia dimostrata efficace, nel nostro Paese non sembra essere stato un deterrente, anche perché il costo dei farmaci benzodiazepinici è relativamente basso.²⁰

Dal Rapporto OsMed 2015 risulta che i derivati benzodiazepinici rientrano nella lista tra i primi venti farmaci di classe C a maggior spesa nel 2015; sommando le due categorie derivati benzodiazepinici ansiolitici e derivati benzodiazepinici ipnotici e sedativi si raggiungono cifre considerevoli, con una spesa annua che si aggira attorno ai 510.000.000 di Euro, che corrisponde al 17% della spesa totale. Alla maggior spesa corrisponde anche un maggior consumo: si parla di 48,2 DDD/1000 ab die.

ATC	Sottogruppo	DDD/1000 ab die	Spesa (milioni)	%*	Δ% 15-14
N	Derivati benzodiazepinici (ansiolitici)	28,0	381,6	12,7	1,2
G	Farmaci usati nella disfunzione erettile	1,5	263,9	8,8	-0,3
G	Associazioni fisse estro-progestiniche	19,6	208,5	7,0	-3,7
N	Anilidi	4,1	129,1	4,3	13,2
N	Derivati benzodiazepinici (ipnotici e sedativi)	20,2	128,5	4,3	2,0

21

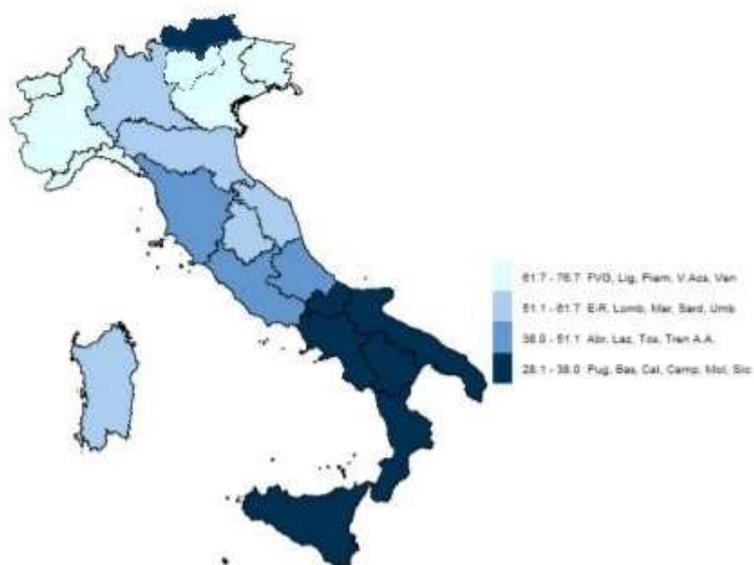
*La percentuale è calcolata sul totale della spesa lorda

²⁰ *Benzodiazepine: Uso, abuso e dipendenza. Dall'epidemiologia al trattamento.* Unità operativa Medicina dipendenze Policlinico G.B. Rossi Verona 2013

²¹ Rapporto OsMed 2015 pag 535

La prevalenza prescrittiva di Benzodiazepine in Italia secondo il rapporto OsMed 2015 vede un maggior utilizzo al Nord Italia con un picco nelle Regioni Friuli-Venezia-Giulia, Liguria, Piemonte, Val d'Aosta e Provincia Autonoma di Trento. Mentre la Provincia Autonoma di Bolzano si discosta da questo trend, assimilandosi alle tendenze prescrittive del Sud Italia.

**Benzodiazepine, distribuzione in quartili del consumo territoriale 2015
(DDD/1000 ab die pesate)**



22

Benzodiazepine, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die territoriali pesate: confronto 2007-2015

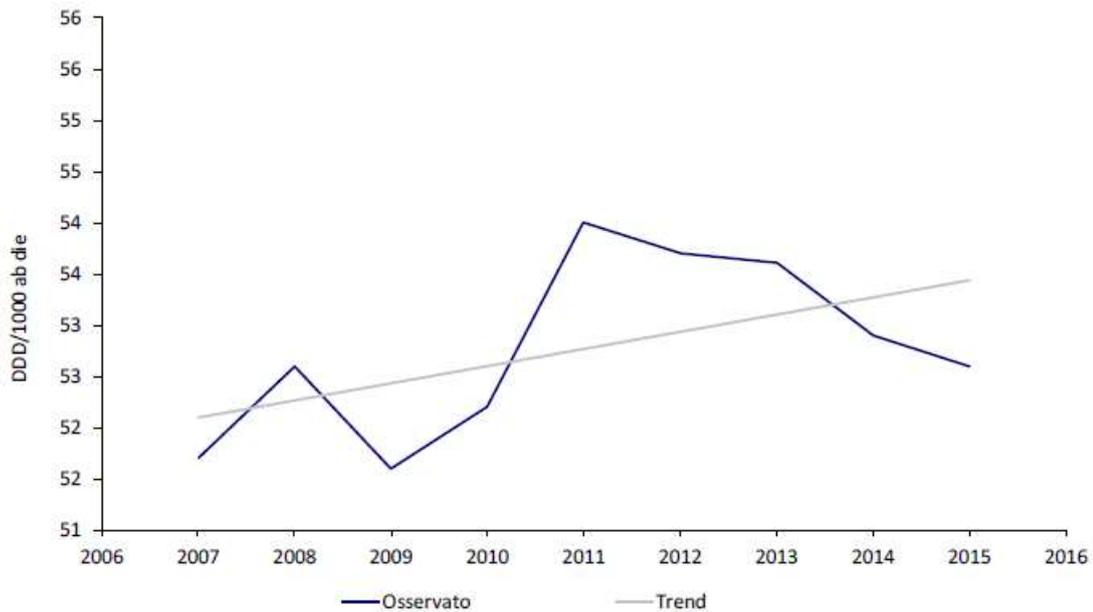
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	64,7	66,8	65,4	65,8	66,8	66,4	67,0	66,8	66,3	-0,7
Valle d'Aosta	64,9	68,1	66,6	68,0	70,2	67,1	69,2	70,1	70,9	1,2
Lombardia	58,7	60,0	58,8	59,7	61,2	61,0	60,8	60,3	60,1	-0,4
P.A. Bolzano	37,9	39,2	38,6	39,6	39,9	39,6	38,9	38,5	37,1	-3,5
P.A. Trento	64,2	64,3	63,1	63,3	64,4	65,2	65,6	63,2	61,8	-2,2
Veneto	69,7	71,3	70,1	71,3	72,8	72,5	71,4	70,4	69,7	-1,0
Friuli VG	65,0	65,7	63,1	63,2	64,8	64,4	63,5	64,0	62,7	-2,0
Liguria	79,9	81,8	80,4	80,0	80,5	79,1	79,8	79,4	76,7	-3,3
E. Romagna	60,4	61,2	59,8	59,6	60,2	59,6	58,9	58,9	58,2	-1,1
Toscana	51,8	52,4	51,2	51,3	51,6	51,2	50,9	50,8	50,2	-1,1
Umbria	49,4	52,0	48,0	49,9	51,7	51,8	52,8	52,5	51,8	-1,3
Marche	54,8	56,1	54,7	55,6	56,5	55,7	55,3	53,7	54,2	0,9
Lazio	50,0	50,6	49,5	50,1	53,8	52,9	52,9	50,2	50,5	0,6
Abruzzo	38,9	39,3	38,6	39,1	41,1	40,3	39,8	39,0	38,9	-0,3
Molise	27,6	29,8	28,9	28,8	29,8	29,1	29,4	28,9	28,8	-0,3
Campania	33,9	33,1	32,9	33,7	36,7	37,3	37,4	37,4	37,5	0,3
Puglia	29,5	30,0	29,5	30,1	31,4	31,2	31,3	30,9	30,8	-0,3
Basilicata	25,9	26,5	26,3	27,3	28,2	27,8	27,9	27,6	28,1	1,7
Calabria	35,2	35,8	35,6	36,4	38,0	38,3	38,2	38,1	38,0	-0,3
Sicilia	35,9	36,9	36,4	36,9	38,7	38,8	38,7	37,8	37,8	0,1
Sardegna	56,9	57,9	57,3	56,4	62,0	61,3	62,3	61,6	61,4	-0,4
Italia	51,7	52,6	51,6	52,2	54,0	53,7	53,6	52,9	52,6	-0,6

23

²² Rapporto OsMed 2015 pag 536

²³ Rapporto OsMed 2015 pag 537

Benzodiazepine, andamento temporale del consumo territoriale (2007-2015)



24

Studi internazionali hanno rilevato che la casa di riposo per anziani è un ambito in cui l'uso cronico di BZD è particolarmente incrementato con prevalenza tra il 24% e il 54%, con prescrizione molto spesso inappropriata.

Alcuni autori collegano l'uso cronico di BZD ad un elevato rischio di insorgenza della demenza.²⁵ In letteratura inoltre è documentata una maggiore sensibilità all'effetto di alcune BZD; ad esempio la sedazione indotta dal Diazepam compare a dosaggi più bassi negli anziani rispetto ai soggetti più giovani. Queste evidenze sono particolarmente importanti da un punto di vista clinico per l'associazione tra uso di benzodiazepine e rischio di cadute e fratture all'anca negli anziani.²⁶ Secondo uno studio di coorte finlandese condotto su oltre 45.000 malati di Alzheimer l'uso di BZD è associato ad un rischio di Ictus cerebri ischemico ed emorragico maggiore nei pazienti affetti da Alzheimer²⁷.

6) REAZIONE PSICHIATRICHE CORRELATE ALL'USO DEI PPI

“Gli inibitori di pompa protonica, che includono esomeprazolo, omeprazolo, rabeprazolo, pantoprazolo e lansoprazolo, sono farmaci usati per il trattamento di ulcera peptica, reflusso

²⁴ Rapporto OsMed 2015 pag 535

²⁵ Billioti De Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case control study. BMJ. 2014.

²⁶ Farmacocinetica e farmacodinamica nell'anziano Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly Paola M. Cutroneo¹, Achille P. Caputi^{1,2}

²⁷ H. Taipale, M. Koponen et al., Use of benzodiazepines and related drugs is associated with a risk of stroke among persons with Alzheimer's disease, 07 Gennaio 2017, International Clinical Psychopharmacology

*gastroesofageo, esofagite da reflusso, gastrite e profilassi dell'ulcera gastrointestinale. Sebbene siano generalmente considerati farmaci ben tollerati e con profilo di sicurezza favorevole, gli inibitori di pompa protonica sono stati recentemente associati a gravi sintomi psichiatrici, quali agitazione, confusione mentale, depressione, ansia e allucinazioni, soprattutto nei pazienti anziani con alterata funzionalità epatica o renale. Gli eventi avversi da inibitori di pompa protonica a carico del sistema nervoso centrale sono stati osservati raramente e sono reversibili alla sospensione della terapia.*²⁸

In particolare sono stati riportati dei casi dove l'interazione tra PPI e Benzodiazepine avrebbe peggiorato gli effetti avversi delle Benzodiazepine stesse.²⁹

²⁸ "Reazioni" Bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA, Novembre 2009

²⁹ Andre M, Fialip J, et al. Mental confusion from interaction of a proton-pump inhibitor with benzodiazepines: 3 cases. Therapie 2000;55:319-20.

OBIETTIVI

Gli obiettivi della ricerca sono:

- rilevare la prevalenza prescrittiva di benzodiazepine, Z-drugs e PPI nelle case di riposo.
- confrontarla tra le case di riposo di città, gestite dai geriatri, e la casa di riposo di periferia, gestita da medici di medicina generale.
- valutare in tutte e tre l'appropriatezza prescrittiva di questi farmaci utilizzando il programma MedStopper.

METODI

I dati raccolti in tre case di riposo dell'Alto Adige, sia in città sia in periferia, sono stati analizzati per la prevalenza prescrittiva tramite il programma Excel e per l'appropriatezza terapeutica utilizzando la metodica MedStopper.

1) MEDSTOPPER

MedStopper è uno strumento online di recente sviluppo, ideato da un gruppo di lavoro canadese in gran parte proveniente dalla British Columbia University. La sua funzione principale consiste nell'agevolare l'interruzione o la riduzione delle terapie qualora lo strumento ne rilevi la necessità. Rivolto ai medici, questo strumento di "deprescrizione" permette di creare una lista di farmaci, suggerisce quali farmaci vadano sospesi per primi e consiglia la modalità più sicura per la loro interruzione.

La rappresentazione grafica è molto intuitiva: le icone mostrano in quale misura un farmaco possa migliorare i sintomi, ridurre i rischi di malattie future e causare danno. Qualora il paziente sia considerato fragile, le raccomandazioni saranno adeguate alla sua condizione. Il programma è una sintesi di più risorse, infatti è possibile consultare i criteri Beers/STOPP, il calcolatore di rischio e beneficio e altri utili strumenti diagnostico-terapeutici.

Stopping Priority RED=Highest GREEN=Lowest	Medication/ Category/ Condition	May Improve Symptoms?	May Reduce Risk for Future Illness?	May Cause Harm?	Suggested Taper Approach	Possible Symptoms when Stopping or Tapering	Beers/ STOPP Criteria
X	warfarin (Coumadin) / Warfarin / afib/valve				Taper to INR targets		None
X	digoxin (Lanoxin, Digitek) / Digoxin / heart failure				If used daily for more than 3-4 weeks. Reduce dose by 50% every 1 to 2 weeks. Once at 25% of the original dose and no withdrawal symptoms have been seen, stop the drug. If any withdrawal symptoms occur, go back to approximately 75% of the previously tolerated dose.	worsening of symptoms, increase in heart rate	Details
X	prednisone (Sterapred, Orasone, Deltasone) / Corticosteroid / inflammatory conditions				If used daily for more than 3-4 weeks. Reduce dose by 5mg/week until 10 mg/day is reached. Subsequent dosages should be decreased by 2.5mg/week until the medication is stopped. If withdrawal symptoms occur, increase the dosage and taper at 1mg/week.	return of symptoms, weakness, fatigue, decreased appetite, weight loss, nausea, vomiting, diarrhea, constipation, abdominal pain, low blood pressure, low blood glucose, joint pain, muscle aches, fever, mental changes	Details
X	pantoprazole (Protonix) / Proton pump inhibitor / heartburn/GERD				If used daily for more than 3-4 weeks. Reduce dose by 50% every 1 to 2 weeks. Once at 25% of the original dose and no withdrawal symptoms have been seen, stop the drug. If any withdrawal symptoms occur, go back to approximately 75% of the previously tolerated dose.	return of symptoms, heartburn, reflux	Details
X	fluticasone (Flovent) / Inhaled steroid / asthma				If used daily for more than 3-4 weeks. Reduce dose by 50% every 1 to 2 weeks. Once at 25% of the original dose and no withdrawal symptoms have been seen, stop the drug. If any withdrawal symptoms occur, go back to approximately 75% of the previously tolerated dose.	shortness of breath, limitation of activity, need for rescue puffer	None

30

2) CRITERI DI INCLUSIONE

Previa autorizzazione dei Responsabili delle case di riposo, abbiamo raccolto i dati, in forma anonima, di 76 pazienti, ospiti della casa di riposo “Martinsheim” di Malles, e di 78 pazienti, ospiti di due case di riposo di Bolzano, “Villa Serena” e “Villa Armonia” che nella ricerca sono state accorpate.

Il campione rappresentante le zone a minore densità abitativa (Malles) è sotto la responsabilità clinica del MMG, mentre quello rappresentante la realtà cittadina (Bolzano) è sotto la gestione terapeutica del reparto di Geriatria dell’Ospedale di Bolzano.

Sono stati rilevati i seguenti dati:

- Età,
- Genere
- Terapia in atto continuativa
- Diagnosi.

Tra tutti i pazienti presenti all’interno della casa di riposo sono stati arruolati coloro i quali avessero una terapia farmacologica in atto documentata.

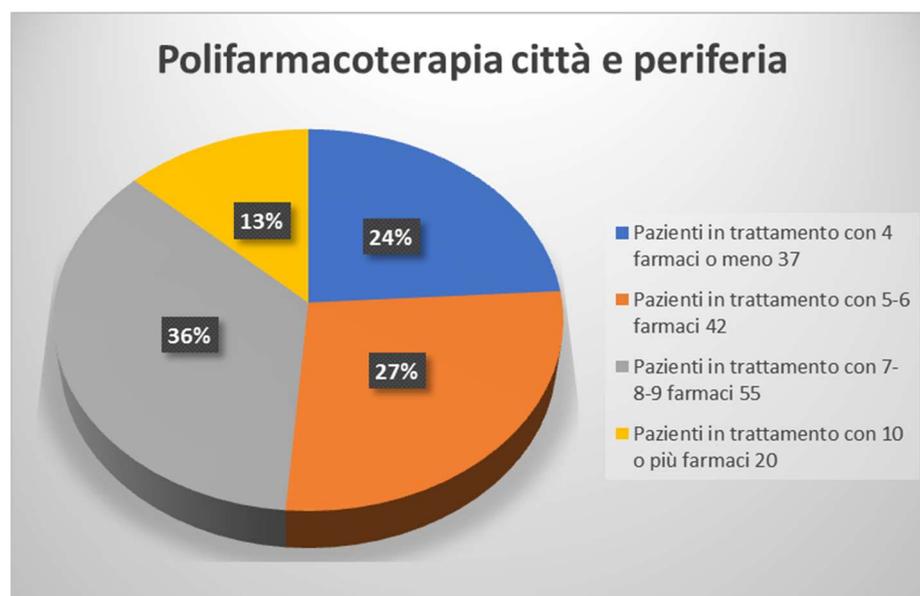
RISULTATI

1) POLIFARMACOTERAPIA

Abbiamo analizzato i dati raccolti relativi alla polifarmacoterapia, distinguendo le terapie farmacologiche adottate nella casa di riposo di periferia da quelle nelle case di riposo cittadine.

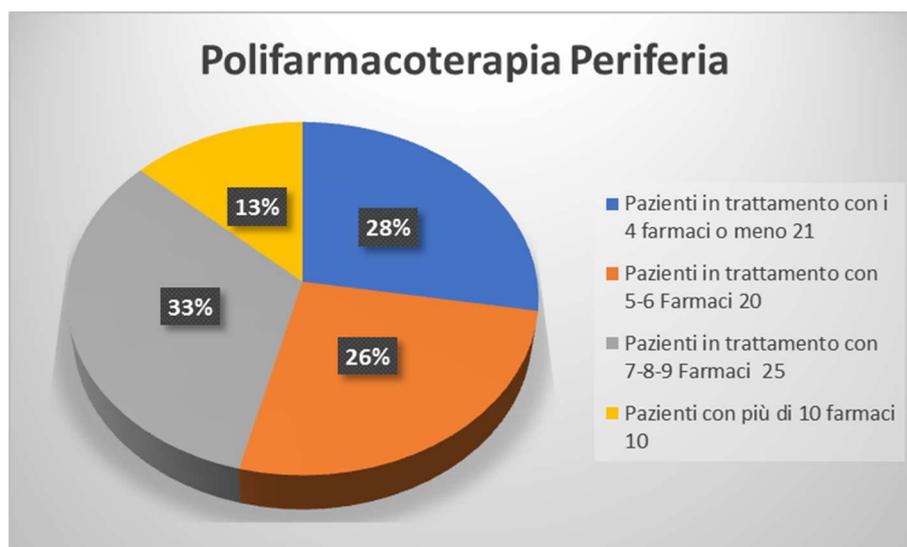
Secondo la letteratura scientifica si parla di politerapia quando un paziente assume quotidianamente 5 o più farmaci.

Basandoci su questa definizione si può notare che solo un quarto degli ospiti delle case di riposo analizzate ha un trattamento inferiore ai 5 farmaci.

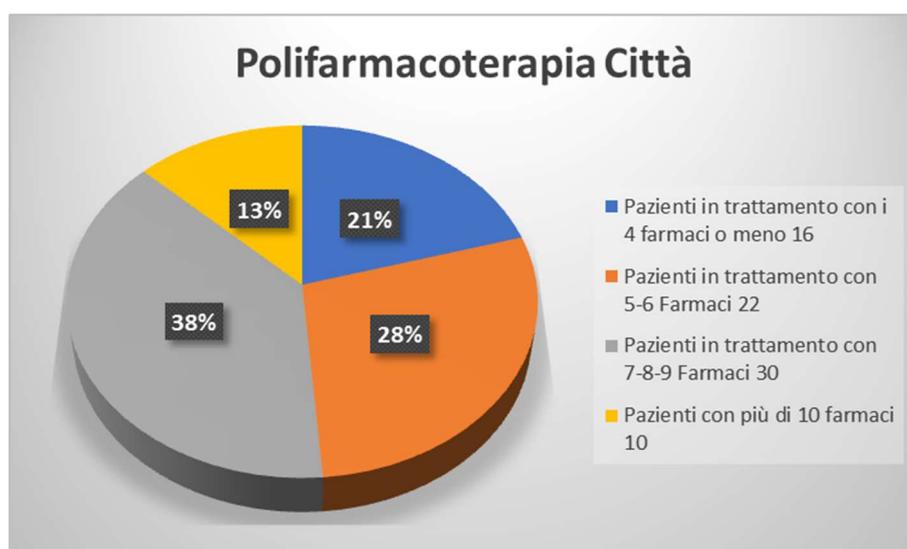


In particolare possiamo osservare che in periferia, laddove i medici di medicina generale svolgono il ruolo di responsabili terapeutici, dei 76 pazienti inclusi nello studio, 21 possono essere definiti non politrattati, il che corrisponde al 28% del totale.

Il restante 72% dei pazienti può essere dichiarato politrattato, il 26% (20) assume 5-6 farmaci al giorno, il 33% (25) assume dai 7 ai 9 farmaci e il 13% (10) ha piani terapeutici con 10 o più farmaci fino ad un massimo di 14 farmaci.



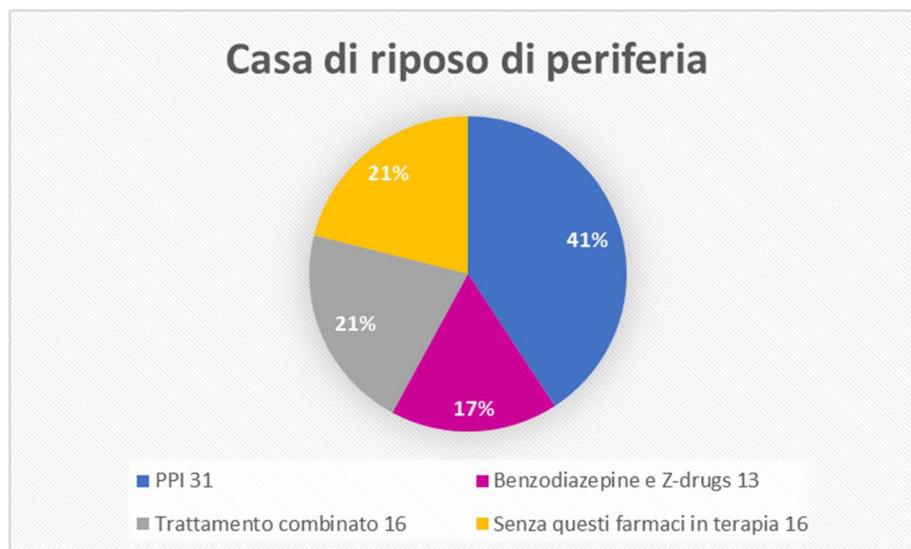
Nella realtà cittadina, gestita dai medici della geriatria, dei 78 pazienti inclusi nello studio solo 16 possono essere definiti non politrattati, il che corrisponde al 21% del totale, il restante 79% dei pazienti può essere dichiarato politrattato; il 28% (22) assume 5-6 farmaci al giorno, il 38% (30) assume dai 7 ai 9 farmaci e il 13% (10) ha piani terapeutici con 10 o più farmaci fino ad un massimo di 16 farmaci.



2) PREVALENZA PRESCRITTIVA NELLE CASE DI RIPOSO DI PERIFERIA E DI CITTÀ

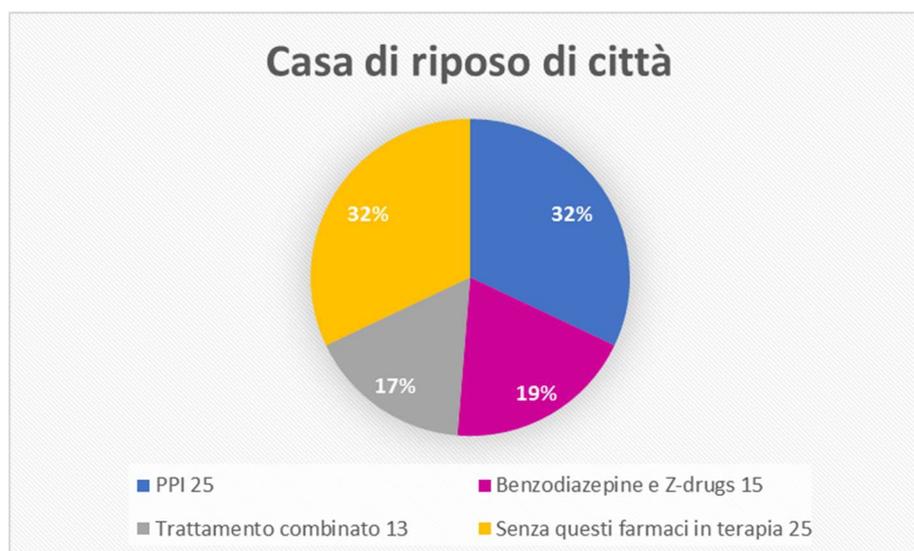
Nella casa di riposo di periferia abbiamo rilevato:

- pazienti con PPI senza Benzodiazepine: 31 corrispondenti al 41%
- pazienti con Benzodiazepine o Z-drugs senza PPI: 13 corrispondenti al 17%
- pazienti con entrambi i farmaci in terapia continuativa: 16 corrispondenti al 21%
- pazienti senza nessuno dei due farmaci in terapia continuativa: 16 corrispondenti al 21%



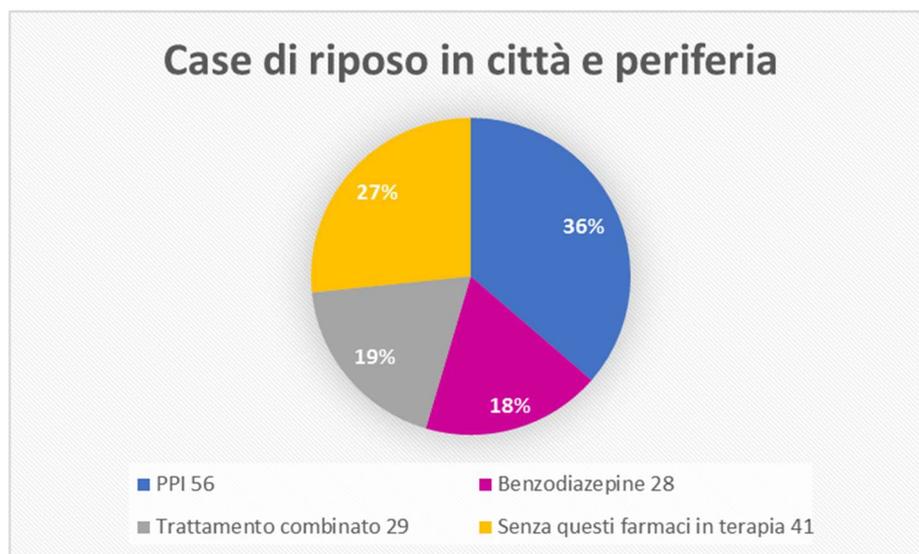
Nelle case di riposo di città abbiamo rilevato:

- pazienti con PPI senza Benzodiazepine: 25 corrispondenti al 32%
- pazienti con Benzodiazepine o Z-drugs senza PPI: 15 corrispondenti al 19%
- pazienti con entrambi i farmaci in terapia continuativa: 13 corrispondenti al 17%
- pazienti senza nessuno dei due farmaci in terapia continuativa: 25 corrispondenti al 32%



Cumulativamente nelle case di riposo di periferia e città abbiamo rilevato:

- pazienti con PPI senza Benzodiazepine: 56 corrispondenti al 36%
- pazienti con Benzodiazepine o Z-drugs senza PPI: 28 corrispondenti al 18%
- pazienti con entrambi i farmaci in terapia continuativa: 29 corrispondenti al 19%
- pazienti senza nessuno dei due farmaci in terapia continuativa: 41 corrispondenti al 27%



Dai dati sopra riportati si evince che il 55% dei pazienti nelle case di riposo è in terapia con PPI e il 37% con BZD.

3) APPLICAZIONE DEL PROGRAMMA MEDSTOPPER SUI DATI RILEVATI

Abbiamo quindi analizzato i dati dei pazienti in terapia continuativa con i farmaci presi in esame nella nostra ricerca. Al fine di valutare l'appropriatezza prescrittiva abbiamo utilizzato il programma MedStopper.

L' inconveniente riscontrato è stata l' assenza di diagnosi specifiche per la maggior parte dei trattamenti considerati. La terapia continuativa con BZD non era accompagnata da diagnosi inerenti, ma sebbene fosse possibile, per la posologia e l' orario di somministrazione, sospettare l' impiego dei farmaci benzodiazepinici per trattare l' insonnia, abbiamo inserito nella casella diagnosi la dicitura "unknow".

Il programma ha sempre sconsigliato l' impiego di BZD per più di 3-4 settimane continuative:

Stopping Priority RED=Highest GREEN=Lowest	Medication/ Category/ Condition	May Improve Symptoms?	May Reduce Risk for Future Illness?	May Cause Harm?	Suggested Taper Approach	Possible Symptoms when Stopping or Tapering	Beers/ STOPP Criteria
	triazolam (Halcion) / Benzodiazepine / unknow				If used daily for more than 3-4 weeks, Reduce dose by 25% every week (i.e. week 1-75%, week 2-50%, week 3-25%) and this can be extended or decreased (10% dose reductions) if needed. If intolerable withdrawal symptoms occur (usually 1-3 days after a dose change), go back to the previously tolerated dose until symptoms resolve and plan for a more gradual taper with the patient. Dose reduction may need to slow down as one gets to smaller doses (i.e. 25% of the original dose). Overall, the rate of discontinuation needs to be controlled by the person taking the medication.	rebound insomnia, tremor, anxiety, as well as more serious, rare manifestations including hallucinations, seizures, and delirium	Details

31

Per quanto riguarda l' uso dei PPI lo scenario si mostrava diversificato, in quanto in alcuni casi era specificata la diagnosi che giustificava la prescrizione degli inibitori di pompa: in particolare le diagnosi di Gastrite Cronica e di Reflusso Gastroesofageo.

Il farmaco in tale eventualità, non sarebbe del tutto sconsigliato, in quanto -secondo le indicazioni del programma- potrebbe migliorare la sintomatologia, ma non ridurrebbe il rischio di malattie future e, circa la possibilità di causare danno, l' icona riporta un giudizio neutro.

Stopping Priority RED=Highest GREEN=Lowest	Medication/ Category/ Condition	May Improve Symptoms?	May Reduce Risk for Future Illness?	May Cause Harm?	Suggested Taper Approach	Possible Symptoms when Stopping or Tapering	Beers/ STOPP Criteria
	pantoprazole (Protonix, Pantoloc) / Proton pump inhibitor / heartburn/GERD				If used daily for more than 3-4 weeks. Reduce dose by 50% every 1 to 2 weeks. Once at 25% of the original dose and no withdrawal symptoms have been seen, stop the drug. If any withdrawal symptoms occur, go back to approximately 75% of the previously tolerated dose.	return of symptoms, heartburn, reflux	Details

32

Negli altri casi analizzati, gli inibitori di pompa protonica erano impiegati per la prevenzione dell'ulcera: in tal caso il programma mostrava una limitata appropriatezza in riferimento anche alla possibilità di migliorare la sintomatologia.

Stopping Priority RED=Highest GREEN=Lowest	Medication/ Category/ Condition	May Improve Symptoms?	May Reduce Risk for Future Illness?	May Cause Harm?	Suggested Taper Approach	Possible Symptoms when Stopping or Tapering	Beers/ STOPP Criteria
	pantoprazole (Protonix, Pantoloc) / Proton pump inhibitor / ulcer prevention				If used daily for more than 3-4 weeks. Reduce dose by 50% every 1 to 2 weeks. Once at 25% of the original dose and no withdrawal symptoms have been seen, stop the drug. If any withdrawal symptoms occur, go back to approximately 75% of the previously tolerated dose.	return of symptoms, heartburn, reflux	Details

33

Qualora poi non fosse riportata una diagnosi né fosse presente una terapia concomitante che facesse pensare ad uno scopo d'uso preventivo, inserendo nella casella delle diagnosi: "unknow"; non si notavano differenze rispetto alla schermata precedente.

³² www.MedStopper.com

³³ www.MedStopper.com

DISCUSSIONE

1) LIMITI DELLA RICERCA

Il nostro studio ha presentato diversi limiti. Innanzitutto, il numero esiguo di pazienti e di residenze sanitarie assistenziali presi in considerazione non rispecchia totalmente la realtà altoatesina, ma ne mostra uno spaccato.

Inoltre la mera valutazione delle cartelle cliniche, senza la possibilità di accedere alle documentazioni o ad un colloquio con il medico curante, limita la comprensione delle terapie prescritte. Il medico curante ha un rapporto personale con ognuno dei pazienti e alcune diagnosi potrebbero non essere state riportate in cartella.

2) VALUTAZIONE DI MEDSTOPPER

Riteniamo che il programma possa essere un valido aiuto nella pratica clinica per riconsiderare una terapia farmacologica, proponendo in maniera grafica molto comprensibile i vantaggi e gli svantaggi nell'utilizzo dei farmaci e illustrando le modalità di riduzione e sospensione del medicinale.

I limiti del programma sono senz'altro riferibili alle ridotte possibilità di scelta delle diagnosi e alla mancanza di proposte alternative per l'utilizzo di un farmaco più appropriato.

CONCLUSIONI

Questo studio trasversale ci permette di trarre le seguenti conclusioni:

- Nel contesto extraurbano, ove il paziente viene seguito dal MMG, si riscontra una minore polifarmacoterapia: in periferia 1/4 dei pazienti non è politrattato mentre questo rapporto diminuisce ad 1/5 in città
- In periferia si riscontra un maggior utilizzo di PPI 62% rispetto alla realtà cittadina che vede l'impiego di inibitori di pompa solo nel 49% dei casi.
- Per quanto concerne le BZD si rilevano condizioni simili nelle due realtà: 38% di assunzione in periferia e 36% in città.
- MedStopper, nonostante i limiti soprariportati, è un programma innovativo che offre al medico utili informazioni, rapidamente fruibili, riguardo alle modalità di riduzione e sospensione farmacologica.

BIBLIOGRAFIA

- Andre M, Fialip J, et al. Mental confusion from interaction of a proton-pump inhibitor with benzodiazepines: 3 cases. *Therapie* 2000;55:319-20.
- Benmassaoud A., MD, McDonald E G., MD, Lee T C., MD MPH *Potential harms of proton pump inhibitor therapy: rare adverse effects of commonly used drugs*(CMAJ June 14, 2016 vol. 188 no. 9 First published November 23, 2015, doi: 10.1503/cmaj.150570
- Billioti De Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case control study. *BMJ*. 2014
- Cutroneo PM. Achille P Caputi, *Farmacocinetica e farmacodinamica nell'anziano*, Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly.
- Fried LP et al. 'Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care'. *Journals of Gerontology. Series A: Biological and Medical Sciences*; 59(3): 255- 263; 2004.
- Gobbens RJ et al. In search of an integral conceptual definition of frailty: opinions of experts. *J Am Med Dir Assoc*; 11(5): 338-43; Jun 2010.
- Gomm W, von Holt K. et al. *Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia*, *JAMA Neurology* April 2016 Volume73, Number 4
- Pasina L, Astuta S, Nobili A, 'La valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nell'anziano: pubblicati i nuovi criteri di Beers', *Giornale Italiano di Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione* 2016; 8 (1).
- Taipale H., Koponen M. et al., Use of benzodiazepines and related drugs is associated with a risk of stroke among persons with Alzheimer's disease, *International Clinical Psychopharmacology* 07 gennaio 2017,
- Walston JD. Frailty-The search for underlying causes. *Science of Aging Knowledge and Environment*; 4: pe4; 2004

RIFERIMENTI

- Accordo di Collaborazione fra Azienda Sanitaria dell'Alto Adige e Associazione Slow Medicine per la attivazione –tra l'altro- all'interno del “*Progetto territori e Ospedali Slow*”. 12 aprile 2017

- Manifesto Slow Medicine, SIMG, *Fare di più non significa fare meglio*; le cinque pratiche a rischio di inappropriatazza di cui medici e pazienti dovrebbero parlare. 2014.

- Rapporto OsMed 2015. ‘*L’uso dei farmaci in Italia*’.

- “*Reazioni*”; bollettino di farmacovigilanza dell’AIFA Numero di Novembre 2009

- Servizio farmaceutico territoriale SS Farmacoeconomia. *Uso e abuso inibitori pompa protonica*. ATS Bergamo Regione Lombardia 2017

- SNLG (Sistema Nazionale Linee Guida) Regioni “*La fragilità dell’anziano*” Regione Toscana 2013.

- Unità operativa Medicina dipendenze Policlinico G.B. Rossi Verona 2013. “*Benzodiazepine: Uso, abuso e dipendenza. Dall’epidemiologia al trattamento*”. Verona 2013.

SITOGRAFIA

www.aifa.gov.it

www.MedStopper.com

www.slowmedicine.it