

IL PAZIENTE ANZIANO COMPLESSO: DATI EPIDEMIOLOGICI E DI CONSUMO DEI FARMACI

Elders with multiple chronic conditions: epidemiology and drug use

Elena Tragni, Federica Sala, Manuela Casula

Centro di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Keywords

Elderly
Drug utilization
Polytherapy
Appropriate prescribing
Health cost

Abstract

One of the greatest challenges in modern society, especially in the developed countries, is providing optimal care for older adults with multiple chronic conditions, or “multimorbidity.” More than 50% of older adults have three or more chronic diseases.

The heterogeneous patterns and severity of conditions produce distinctive cumulative effects for each individual. Multimorbidity is associated with many adverse consequences, including death, disability, institutionalization, greater use of healthcare resources, poorer quality of life, and higher rates of adverse effects of treatment or interventions, including suboptimal monitoring of drugs, poor medication management in patients' homes, under-prescribing and poor communication between health professionals.

Prevalence of drug prescriptions issued to community dwelling elderly people aged 65 years and more increased in the last decade for both overall use of drugs and chronic treatments and polypharmacy (≥ 5 different active substances), independently of the age structure of the elderly population.

Optimization of drug prescribing in older populations is a priority due to the significant clinical and economic costs of drug-related illness.

Dati epidemiologici sull'invecchiamento

L'invecchiamento della popolazione è un fenomeno globale.

Secondo la *World Health Organization* (WHO), in quasi tutti i Paesi del mondo la proporzione di persone con più di 60 anni sta aumentando più velocemente rispetto alle altre fasce di età. Si stima che nel 2050 le persone con più di 60 anni saranno quasi 2 miliardi (oltre il triplo rispetto al 2005) e rappresenteranno circa un quarto (22%) della popolazione mondiale.

In particolare, nei 27 Paesi dell'Unione europea, è previsto un aumento molto rilevante della popolazione con più di 64 anni d'età che, nei prossimi 40 anni, è destinata a raddoppiare passando dai quasi 87 milioni di persone di oggi a circa 148 milioni [1]. In Italia i soggetti con età ≥ 65 anni (d'ora in poi “anziani”) rappresentano il 20% circa della popolazione residente e si stima che raggiungeranno il 33% nel 2051. Con l'invecchiamento della popolazione, aumenteranno anche i grandi anziani (età ≥ 85 anni), passando dall'attuale 2,3% della popolazione al 7,8%. Nel periodo 2010-2051, ci si aspetta un aumento della durata media della vita di quasi 6 anni per gli uomini e di poco più di 5 anni per le donne.

Questa evoluzione si traduce anche in un aumento dell'aspettativa di vita “in buona salute” o senza disabilità per le persone anziane. In prospettiva, anche il rapporto tra il numero di soggetti anziani e quello nella fascia d'età ≤ 14 anni è destinato ad aumentare [1].

Corrispondenza: Elena Tragni, Centro di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano. E-mail: elena.tragni@unimi.it

Il paziente anziano complesso

Definizioni

Il fenotipo complesso rappresenta un'identità con caratteristiche peculiari che non risultano dalla sommatoria delle singole patologie che lo compongono.

La coesistenza di più patologie, spesso senza la possibilità di individuare quella prognosticamente e terapeuticamente più rilevante (d'ora in poi "multimorbilità"), è un'altra caratteristica dei nostri tempi, che comporta nuovi bisogni di salute perché "nuovo" è il paziente, denominato anche "paziente complesso" (si veda il **Box 1** per le definizioni come riportato dal Ministero della Salute [2]).

Il fenotipo o fenoma "complesso", non è la semplice sommatoria delle singole condizioni morbose che lo compongono, ma rappresenta un'entità con caratteristiche peculiari in termini di eziopatogenesi, necessità terapeutiche e prognosi [2]. Per definizione, gli anziani con multimorbilità sono eterogenei in termini di gravità delle patologie, stato funzionale, prognosi e rischio di eventi avversi, anche quando viene diagnosticato lo stesso pattern di condizioni. Variano quindi anche le priorità per le cure sanitarie [3].

Box 1 [2]

Il termine **comorbilità** è stato introdotto nel 1970 e si riferisce alla presenza simultanea di una malattia aggiuntiva oltre a quella "indice". Questa definizione comporta l'orientamento dell'interesse principale verso una condizione morbosa indice e verso i possibili effetti di altri disturbi sulla prognosi del disturbo indice.

Con il termine **multimorbilità**, invece, ci si riferisce alla coesistenza di vari disturbi nello stesso individuo; l'interesse si sposta pertanto da una data condizione patologica indice al soggetto che soffre di patologie multiple (*patient centered*).

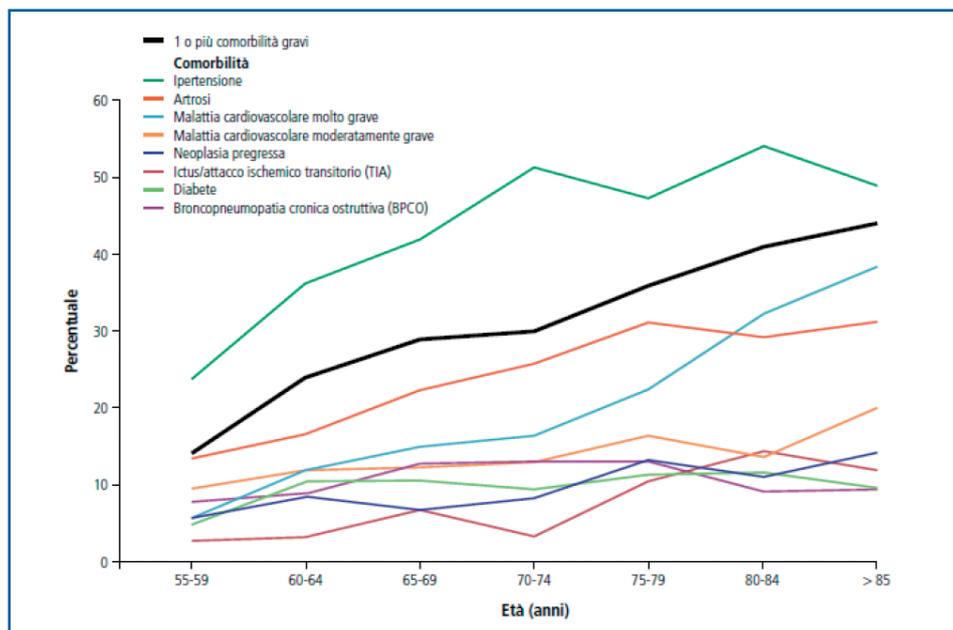
La **complessità in medicina** considera l'insieme delle diverse condizioni morbose non solo in quanto compresenti, ma nella loro interazione multidimensionale (comorbilità, multimorbilità a genesi comune o diversa, convergenza su elementi clinici comuni e interconnessione con acuzie e cronicità e con l'intensità di cura necessaria). Nel significato più completo della complessità, gli aspetti biologico, socio-economico, culturale, comportamentale e ambientale diventano determinanti importanti della salute.

La definizione di **paziente complesso** con malattie croniche multiple (*multiple chronic conditions, MCC*), adottata dall'*Agency for Healthcare Research and Quality*, si riferisce a una persona con due o più malattie croniche, in cui ciascuna di queste condizioni mediche può influenzare l'esito di trattamenti di altre patologie concomitanti.

Figura 1

Andamento della percentuale di comorbilità in funzione dell'età.

(Fonte: Ministero della Salute [2]).



In **Figura 1** si può osservare un esempio di come la prevalenza delle singole patologie croniche e del paziente con fenotipo complesso abbia un andamento crescente in funzione dell'età [2].

Epidemiologia

In Italia, oltre la metà della popolazione anziana soffre di patologie croniche gravi. Nel 2012 le persone con almeno una patologia cronica grave erano il 14,8% della popolazione, con un aumento di 1,5 punti percentuali rispetto al 2005 [4]. In generale, non si tratta di un peggioramento delle condizioni di salute, ma di un incremento della popolazione anziana esposta al rischio di ammalarsi, infatti, il tasso depurato dall'effetto dovuto all'incremento delle persone anziane resta stabile (14,6% nel 2005 vs 14,9% nel 2012) con differenze di genere a sfavore degli uomini (16,0% vs 13,9% delle donne) [4]. Nelle classi di età 65-69 anni e ≥ 75 anni, le donne che soffrono di almeno una cronicità grave rappresentano, rispettivamente, il 28 e il 51% [4]. Gli uomini soffrono di almeno una cronicità grave nel 36% dei casi, nella classe di età 65-69 anni, e nel 57% tra quelli con età ≥ 75 anni (**Figura 2**) [4].

In merito alla prevalenza delle singole patologie croniche, si evidenzia come il 57% degli anziani soffra di artrite, il 55% di ipertensione, il 38% abbia problemi respiratori, il 17% sia affetto da diabete, il 17% da cancro, il 16% da osteoporosi [2]. Il diabete, i tumori, l'Alzheimer e le demenze senili sono le patologie che mostrano una dinamica in evidente crescita rispetto al passato.

La multimorbilità è presente in un terzo della popolazione adulta e la sua prevalenza aumenta con l'età, raggiungendo una prevalenza del 60% tra gli individui di età compresa tra 55 e 74 anni. Inoltre, il trend di prevalenza di questa condizione è in crescita ed è stata chiaramente dimostrata la tendenza di alcune patologie a formare "clusters" [2].

Nel mondo, la prevalenza della multimorbilità, pur variando a seconda della casistica considerata e degli studi condotti, può essere stimata in un range che va dal 55% al 98%, rappresentando quindi un problema rilevante anche dal punto di vista epidemiologico [2].

Si stima che più di 120 milioni di persone negli Stati Uniti soffrono di una condizione cronica e il 24% di questi soggetti hanno 3 comorbilità [5]. La spesa sanitaria per una persona con una condizione cronica è, in media, 2,5 volte maggiore rispetto a quella di un soggetto senza alcuna patologia cronica, mentre aumenta di quasi 15 volte in presenza di 5 o più cronicità. È stato stimato che il 20% dei beneficiari Medicare hanno 5 o più condizioni croniche e il 50% riceve cinque o più farmaci [5].

In una revisione sistematica della letteratura, Marengoni e colleghi [6] hanno riassunto l'evidenza scientifica accumulata dal 1990 al 2010 riguardo l'occorrenza, le cause e

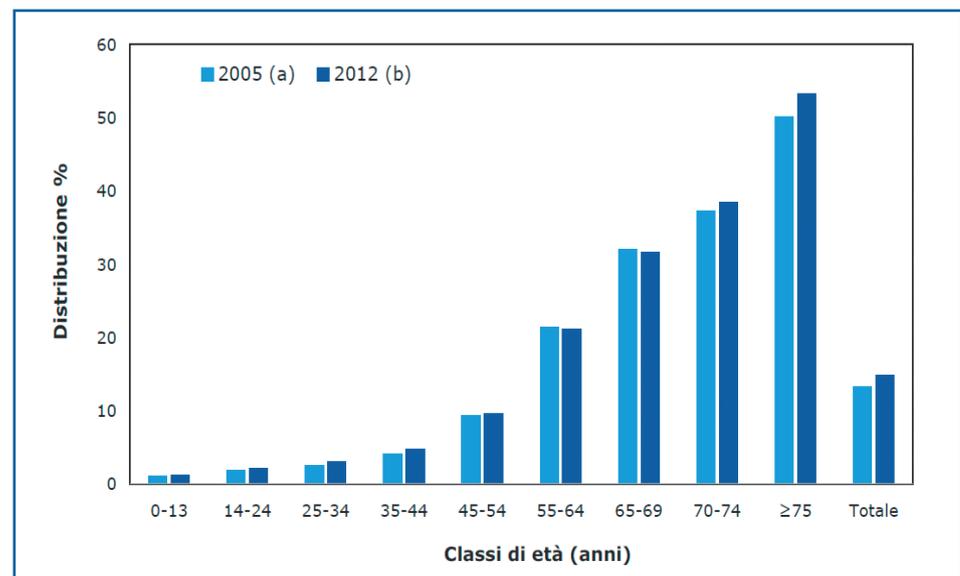
Figura 2

Persone con almeno una malattia cronica grave (per 100 persone), stratificate per classe d'età – media settembre-dicembre 2005 e anno 2012.

(Modificata da ISTAT 2014 [4]).

(a) malattie croniche gravi: diabete, infarto del miocardio, angina pectoris, altre malattie del cuore, ictus, emorragia cerebrale, bronchite cronica, enfisema, cirrosi epatica, tumore maligno (inclusi linfoma/leucemia), parkinsonismo, Alzheimer, demenze.

(b) Dati provvisori.



le conseguenze della multimorbilità nelle persone anziane. La prevalenza di multimorbilità (definita come la presenza di 2 o più malattie concomitanti) variava ampiamente tra gli studi, andando dal 20-30% negli studi sull'intera popolazione al 55-98% nel sottogruppo che comprendeva solo i pazienti anziani.

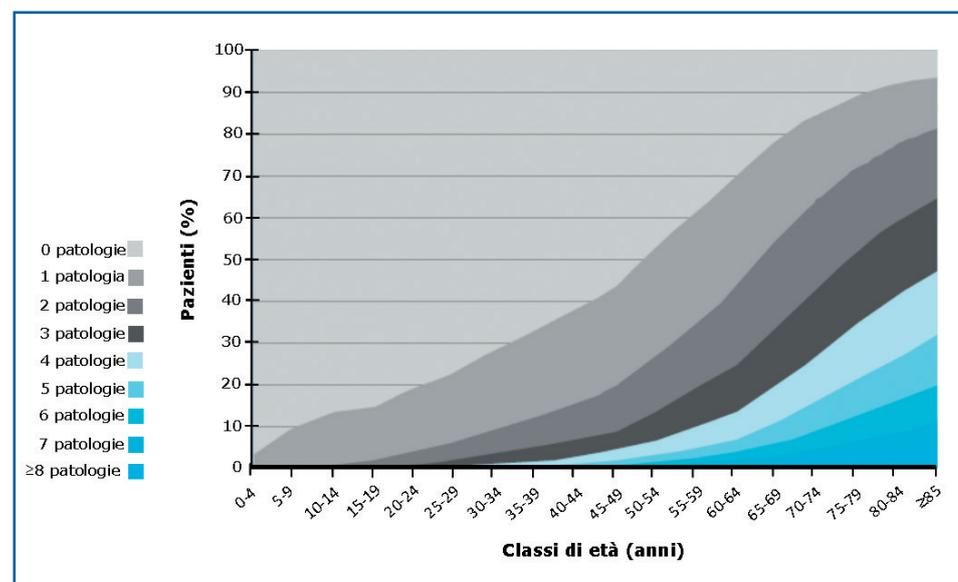
Uno studio condotto in Scozia ha mostrato che tra gli anziani, i pazienti con multimorbilità (definita come la presenza in un individuo di ≥ 2 patologie comprese in un elenco di 40 specifiche condizioni morbose croniche) rappresentano la norma piuttosto che l'eccezione. Quasi un quarto di tutti i pazienti, e più della metà di quelli con una malattia cronica, presentavano multimorbilità che era fortemente correlata all'età (**Figura 3**) [7].

Van den Bussche e collaboratori hanno analizzato i dati ricavati dalle assicurazioni in una popolazione di 123.224 soggetti di età ≥ 65 anni, rilevando come il 62,1% del campione presentasse multimorbilità (≥ 3 o più condizioni patologiche croniche pre-selezionate da una lista di 46) [8]. La mediana delle condizioni patologiche croniche tra i soggetti con multimorbilità era di 5, senza particolari differenze legate al genere e con solo piccole differenze legate all'età.

In uno studio trasversale su una popolazione di 198.670 soggetti di età ≥ 14 anni, nell'ambito del quale è stato rilevato che circa il 42% dei soggetti aveva almeno una malattia cronica e di questi quasi un quarto ne presentava due o più, sono stati identificati quattro pattern di prevalenza in base alla tendenza delle diverse patologie a comparire in un quadro di multimorbilità: un gruppo di patologie con alta probabilità, comprendente malattie cerebrovascolari, cardiopatia ischemica, insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco congestizio, un gruppo di patologie con bassa probabilità, comprendente ansia e depressione, patologie tiroidee, asma, schizofrenia e psicosi affettive due gruppi a probabilità intermedia, comprendenti ipertensione, disturbi del metabolismo lipidico, diabete tipo 2 e aritmie cardiache il primo gruppo, e obesità, osteoporosi, perdita dell'udito, neoplasie maligne, artropatie degenerative, ipertrofia prostatica benigna, enfisema, bronchite cronica, BPCO, aterosclerosi generalizzata, glaucoma, malattie renali croniche, demenza e delirio, ulcere cutanee, valvulopatie, morbo di Parkinson il secondo gruppo [9].

In un altro studio multicentrico, condotto negli USA, su 14.828 soggetti di età ≥ 45 anni è stato osservato che il 96,4% dei pazienti aveva almeno una comorbilità, il 51,8% assumeva più di 4 farmaci; la distribuzione dei fenotipi classici nei quadri di multimorbilità risultava la seguente: 60,4% ipertensione, 54,6% artrite, 47,6% ipercolesterolemia, 20,6% depressione, 16,9% osteoporosi, 16,3% diabete, 12,7% malattia coronarica, 12,1% scompenso cardiaco congestizio, 16,5% cancro, 8,9% ictus, 8,6% ansia [10]. Marengoni e collaboratori hanno valutato e confrontato modelli di malattie identificate con l'analisi dei cluster su 19 patologie croniche con prevalenza

Figura 3
Numero di condizioni patologiche croniche per gruppo di età.
(Modificata da Barnett, 2012 [7]).



>5% in due campioni di soggetti di età ≥ 65 anni ospedalizzati in diverse Regioni d'Italia nel corso del 2008 e del 2010 (1411 soggetti nel primo studio e 1380 soggetti nel secondo), individuando 8 gruppi simili di patologie in entrambe le valutazioni, tra cui neoplasie maligne, cirrosi epatica; anemia, malattie gastriche e intestinali; diabete e malattia coronarica; bronco pneumopatia cronico ostruttiva e ipertrofia prostatica [11]. Questi risultati rafforzano l'idea che vi sia un'associazione non casuale tra le patologie più comuni nella popolazione anziana. Infine il gruppo di Schafer ha identificato 3 pattern di multimorbilità di malattie croniche con una prevalenza $\geq 1\%$, (cioè malattie croniche che si presentano nello stesso paziente in modo non causale), effettuando un'analisi fattoriale su una popolazione tedesca di 63.104 maschi e 86.176 femmine di età ≥ 65 anni e basandosi su 46 gruppi di diagnosi: (1) cardiovascolare/metabolico (prevalenza: femmine 30%; maschi 39); (2) ansia/depressione/disturbi somatici e dolore (prevalenza: femmine 34%; maschi: 22%); (3) neuropsichiatrico (prevalenza femmine 6%; maschi 0,8%) [12]. Questi pattern risultavano età dipendenti e sovrapposti in una consistente parte della popolazione.

Consumo di farmaci nell'anziano

La quota più rilevante del consumo di farmaci è attribuibile ai soggetti nella fascia di età ≥ 65 anni.

Nel 2013 in Italia la spesa farmaceutica totale, pubblica e privata, è stata pari a 26,1 miliardi di euro, di cui il 75,4% rimborsato dal SSN [13]. In media, per ogni cittadino italiano, la spesa per farmaci ammontava a circa 436 euro. La spesa farmaceutica territoriale complessiva, pubblica e privata, è stata pari a 19.708 milioni di euro ed è aumentata rispetto all'anno precedente dell'1,7% [13]. Complessivamente, l'andamento della spesa e dei consumi medi è risultato fortemente dipendente dalla fascia di età (**Figure 4 e 5**).

I pazienti con età ≥ 65 anni evidenziavano una spesa pro-capite per medicinali a carico del SSN fino a 3 volte superiore al valore medio nazionale; inoltre, per ogni individuo anziano, il SSN ha dovuto affrontare una spesa farmaceutica 6 volte superiore rispetto alla spesa media sostenuta per uno individuo appartenente alle fasce di età inferiori. Tale risultato è realizzato per effetto di una prevalenza d'uso dei farmaci, che è passata da circa il 50% nella popolazione nella fascia d'età adulta a quasi il 90% negli individui con più di 74 anni, ovvero la quasi totalità dei soggetti con più di 74 anni assumeva almeno un medicinale (**Figura 6**).

La popolazione con più di 65 anni ha assorbito il 60% della spesa complessiva (con la sola esclusione della spesa per medicinali somministrati in ambito ospedaliero) e oltre

Figura 4

Distribuzione dei consumi territoriali per farmaci (con esclusione dei consumi ospedalieri), stratificati per età, 2013.
(Modificata da OSMED, 2014 [13]).

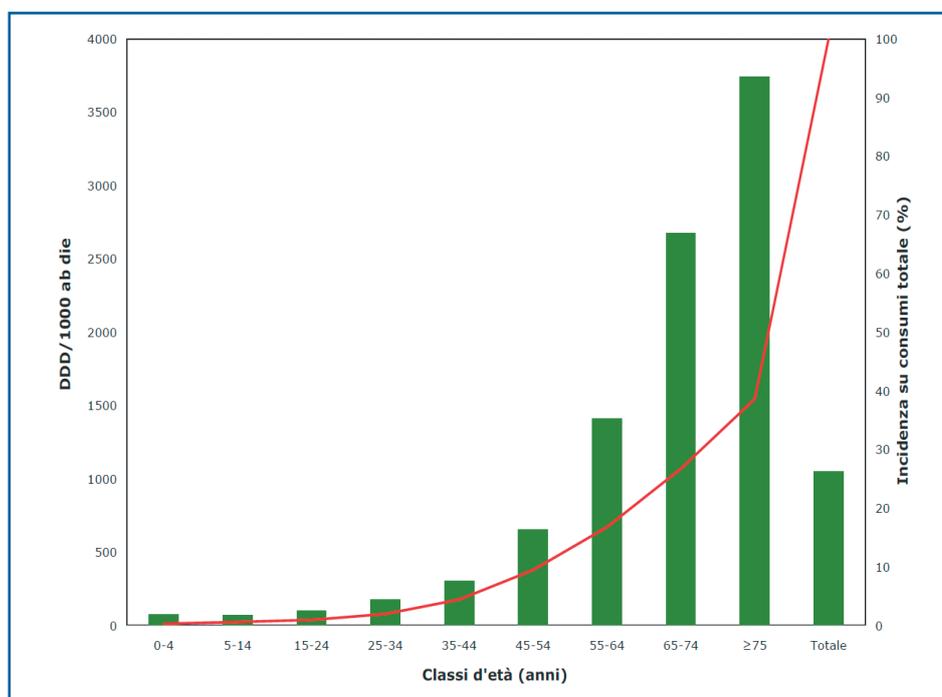
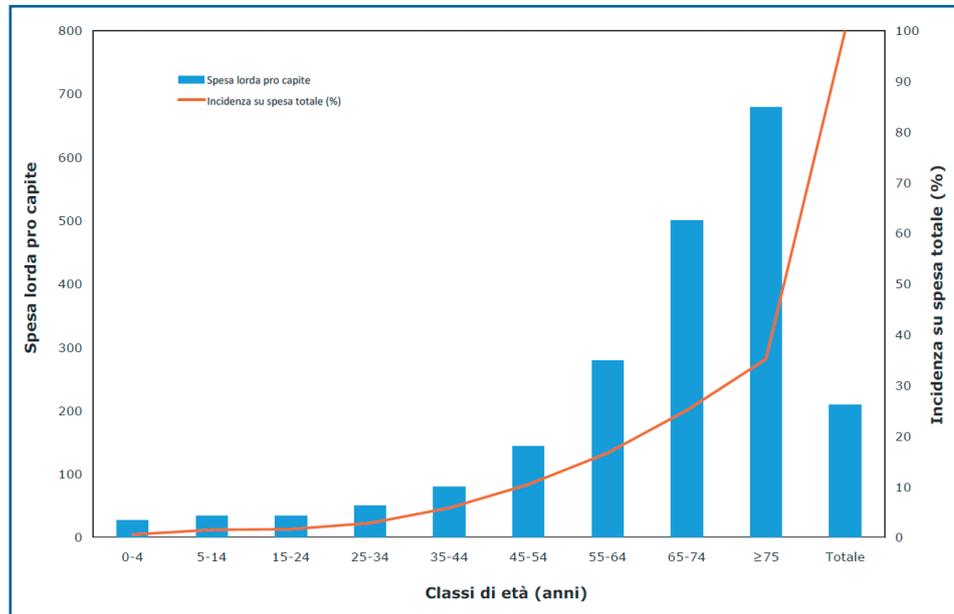


Figura 5

Distribuzione della spesa territoriale per farmaci (con esclusione dei consumi ospedalieri), stratificati per età, 2013.
(Modificata da OSMED, 2014 [13]).



il 65% delle DDD totali. In termini di consumi, un individuo con più di 65 anni ha consumato ogni giorno in media 2,7 dosi unitarie di medicinali e, mentre nella fascia di età con più di 74 anni, le dosi unitarie di medicinali diventavano 3,7 [13]. Di seguito si riportano i dati di consumo e spesa per le prime quattro categorie di farmaci più utilizzate in Italia, sempre focalizzando l'attenzione sugli anziani.

FARMACI CARDIOVASCOLARI

Nel 2013 la spesa per i farmaci dell'apparato cardiovascolare (CV) è rimasta al primo posto con 4.194 milioni di euro e 525 DDD ogni 1.000 abitanti die. L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso conferma il costante incremento dell'uso dei farmaci CV al crescere dell'età per entrambi i sessi, che negli uomini con più di 74 anni è arrivata a circa il 74% della popolazione in questa fascia d'età (**Figura 7**). Parallelamente, anche la spesa pro-capite sostenuta dal SSN aumentava con l'età dei pazienti, fino a raggiungere il livello massimo di 211 euro pro capite nella fascia di età con più di 74 anni, con un maggior valore negli uomini rispetto alle donne [13].

FARMACI APPARATO GASTROINTESTINALE E METABOLISMO

Nel 2013 la spesa per i farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo si è attestata al secondo posto, con 3.601 milioni di euro e 250,8 DDD ogni 1.000 abi-

Figura 6

Andamento della prevalenza d'uso dei farmaci a livello territoriale (con esclusione dei consumi ospedalieri), stratificata per età e sesso, 2013.
(Modificata da OSMED, 2014 [13]).

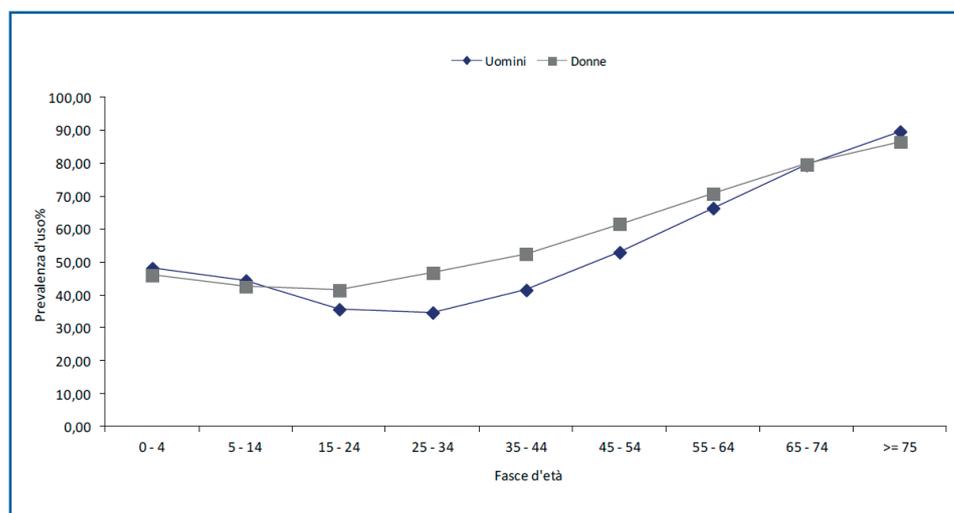
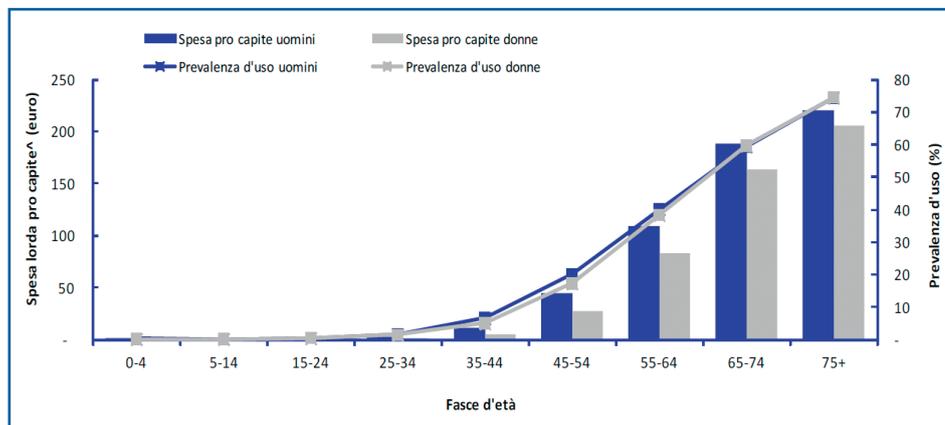


Figura 7
Prevalenza d'uso e spesa pro capite di farmaci cardiovascolari, stratificati per età, 2013.
(Modificata da OSMED, 2014 [13]).



tanti die). L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso conferma il costante incremento dell'uso di questi farmaci al crescere dell'età per entrambi i sessi, in particolare a partire dalla categoria degli ultrasessantacinquenni, dove è arrivata ad oltre il 52% della popolazione in queste fasce d'età, fino a raggiungere il livello massimo di 121,2 euro pro capite nella fascia di età con più di 74 anni. Non sono evidenti particolari differenze tra i sessi fino ai 64 anni, oltre i quali la spesa pro capite delle donne tendeva a prevalere su quella degli uomini [13].

FARMACI ANTINEOPLASTICI E IMMUNOMODULATORI

I farmaci antineoplastici e immunomodulatori erano la terza categoria terapeutica in termini di spesa farmaceutica complessiva con 3.589 milioni di euro e la dodicesima categoria in termini di consumi pari a 13,8 DDD ogni 1.000 abitanti die.

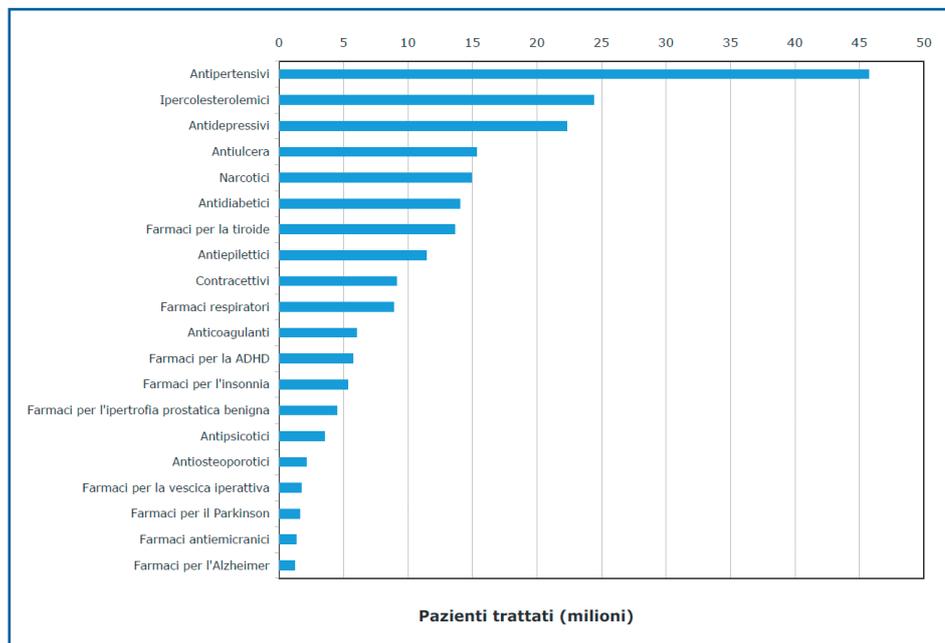
L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso conferma l'incremento dell'uso di questi farmaci al crescere dell'età, con netto aumento della prevalenza d'uso nelle donne rispetto agli uomini a partire dai 35 anni, legato alla prescrizione dei medicinali per la terapia del cancro alla mammella. Tuttavia, nella popolazione con più di 74 anni si registra un'inversione della tendenza, con un forte incremento della prevalenza d'uso di questi medicinali negli uomini (3,6% rispetto al 2,3% delle donne), concomitante ad un altrettanto rilevante incremento della spesa pro capite (41 euro degli uomini rispetto ai 12 euro delle donne) [13].

FARMACI SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Nel 2013 la spesa per i farmaci del Sistema Nervoso Centrale si è collocata al quarto posto sia in termini di spesa farmaceutica complessiva con 3.275 milioni di euro, che di consumo con 164 DDD ogni 1.000 abitanti die. L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso conferma l'incremento dell'uso di questi farmaci al crescere dell'età per entrambi i sessi, con una maggiore prevalenza d'uso nelle donne a partire dai 35 anni, coerentemente con le differenze di genere nella frequenza delle malattie neuropsichiatriche. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta del SSN aumentava con l'età dei pazienti, fino a raggiungere i livelli massimi di 82,4 euro e 93,5 euro pro capite, rispettivamente negli uomini e nelle donne con più di 74 anni [13].

Nello stesso anno, negli USA, sono state scritte quasi 4 miliardi di prescrizioni. Nove cittadini anziani su 10 ricevono prescrizioni per un numero di farmaci 5 volte superiore a quello dei giovani adulti (età 19-25 anni). Rispetto all'anno precedente, l'uso di farmaci pro capite nel 2013 è aumentato, mentre è diminuito per i soggetti con età ≥ 65 anni; questa fascia tuttavia rimane ancora quella con il maggior consumo (65-79 anni: 27,3 prescrizioni/soggetto; ≥ 80 anni: 29,1 prescrizioni/soggetto vs media nazionale di 12,2 prescrizioni/soggetto). La popolazione di 65-79 anni è aumentata del 5,3%, è aumentato del 4,3% il numero totale di prescrizioni per questa fascia d'età, con un saldo negativo dell'1% [14]. In **Figura 8** sono mostrate le numerosità dei pazienti che hanno ricevuto terapie mirate contro differenti patologie.

Figura 8
 Numero di pazienti (milioni)
 in trattamento con
 le terapie selezionate.
 (Modificata da IMS Health,
 2014 [14]).



Consumo di farmaci nell'anziano complesso

La presenza di multimorbilità croniche determina l'impiego concomitante di più farmaci, aumentando il rischio di un loro uso inappropriato con conseguenze rilevanti sullo stato di salute del paziente.

È dimostrato che le persone con multimorbilità hanno una ridotta qualità della vita e *outcome* di salute peggiori rispetto a quelli con una singola malattia e sono anche i principali consumatori di assistenza sanitaria, compresi i farmaci sia su prescrizione che non [15]. Ad es. in uno studio, presentava multimorbilità il 58% dei pazienti assistiti in medicina generale, pur coprendo il 78% di tutte le consultazioni mediche [16]. Per quanto riguarda gli aspetti farmacoepidemiologici dell'assunzione contemporanea di più principi attivi che interessano strettamente il paziente anziano complesso le evidenze non sono desumibili direttamente dai report annuali nazionali delle Agenzie regolatorie, ma da indagini mirate che consentono di esprimere una stima quantitativa e qualitativa del fenomeno, in termini di utilizzo di farmaci e di appropriatezza prescrittiva.

Con il termine politerapia si intende l'impiego contemporaneo di più farmaci prescritti dal medico, mentre con il termine polifarmacia ci si riferisce all'utilizzo di più farmaci anche non prescritti (e/o l'eccessiva somministrazione di farmaci prescritti), non tutti strettamente necessari per una cura appropriata. La soglia più utilizzata per parlare di politerapia è di almeno 5 principi attivi. I suddetti termini vengono generalmente impiegati come sinonimi con una connotazione negativa, mentre molto spesso la contemporanea assunzione di più farmaci è la migliore risposta a una necessità clinica (**Box 2**) [17].

Dall'indagine italiana ARNO, relativa all'anno solare 2001, è risultato che in termini di esposizione ai trattamenti e di risorse assorbite il 51,9% del totale della spesa era assorbito dal 21,5% della popolazione, ovvero agli anziani. Il 95,1% degli assistibili anziani ha ricevuto nel corso dell'anno almeno una prescrizione di un farmaco contro il 68,8% degli adulti (età <65 anni). Più della metà delle ricette è stata prescritta agli anziani con un consumo del 55% dei pezzi totali venduti [18].

Tra tutti i pazienti trattati con almeno un farmaco, il 14,4% ha ricevuto prescrizioni di farmaci appartenenti a un solo gruppo anatomico principale (ATC 1), il 18,4% a 2 ATC 1, il 19,9% a 3 ATC 1, fino al 13,5% a 5 ATC 1 e il 7,2% a 7 o più ATC 1, da cui risulta che circa il 50% dei soggetti hanno assunto 4 o più tipi diversi di farmaci nel corso dell'anno. La distribuzione delle fasce d'età per coloro che hanno ricevuto almeno 5 ATC 1 era la seguente: 10,8% per i soggetti 65-69 anni; 12,9% 70-74 anni; 14,3% 75-79 anni; 13,7% 80-84 anni; 13,5% ≥85 anni [18].

Quasi il 90% dei soggetti ha ricevuto trattamenti cronici e di questi la maggioranza per più farmaci assunti contemporaneamente (**Figura 9**). Più del 30% dei soggetti sono

Box 2 [17]

Una **politerapia appropriata** è la prescrizione a un paziente complesso o con condizioni multiple in circostanze in cui l'esposizione a più farmaci è stata ottimizzata e i farmaci sono prescritti secondo le migliori evidenze. L'intento generale di questa co-prescrizione dovrebbe essere quello di mantenere una buona qualità della vita, migliorare la longevità e minimizzare il rischio di eventi avversi da farmaci.

Una **politerapia problematica** si ha quando più farmaci sono prescritti in modo inappropriato (non basato sulle evidenze), o quando il beneficio previsto del farmaco non viene raggiunto oppure i rischi superano i benefici o ancora quando sussistono una o più delle seguenti condizioni:

- la combinazione di farmaci è pericolosa a causa di interazioni farmacologiche
- la richiesta complessiva di assunzione di farmaci (*pill burden*) è inaccettabile per il paziente
- questa richiesta compromette l'aderenza del paziente alle terapie (ridurre il *pill burden* ai soli farmaci essenziale è probabilmente più vantaggioso)
- alcuni farmaci vengono prescritti per trattare gli effetti avversi di altri farmaci quando sono disponibili soluzioni alternative che potrebbero ridurre il numero di medicine prescritte.

stati trattati con più di 4 farmaci diversi nel corso dell'anno. Le prime 30 possibili tipologie di trattamento hanno coperto il 41,2% dei pazienti trattati; le più frequenti sono state: (1) solo ATC C; (2) ATC C + ATC M; (3) ATC A + ATC C; (4) ATC B + ATC C; (5) solo ATC M. La combinazione di 3 ATC 1 più frequente è stata ATC A + ATC C + ATC M che ha riguardato il 9,8% dei trattati [18].

Uno studio realizzato nell'ambito del progetto EPIFARM-elderly in Lombardia ha analizzato i profili prescrittivi negli anziani (età compresa tra 65 e 94 anni) e le variazioni nell'arco del decennio 2000-2010 (**Tabella 1**) [19].

Nel 2010 l'82% degli anziani ha ricevuto la prescrizione di almeno un farmaco rispetto al 73,8% registrato nell'anno 2000, mentre il 28,5% ha ricevuto prescrizioni per almeno 5 farmaci cronici, rispetto al 14,9% nel 2000. Quindi l'uso di farmaci (almeno uno l'anno), i trattamenti cronici (almeno 4 confezioni in un anno) e la politerapia (5 o più farmaci concomitanti) sono aumentati nel periodo osservato. All'analisi multivariata l'aumento si dimostrava indipendente dai cambiamenti nella struttura demografica della popolazione anziana, supportando l'ipotesi di una crescita nelle diagnosi di

Figura 9
Percentuale di casi trattati che assumono uno o più ATC 1 in modo cronico vs trattati occasionale.
(Modificata da Progetto ARNO, 2002 [18]).

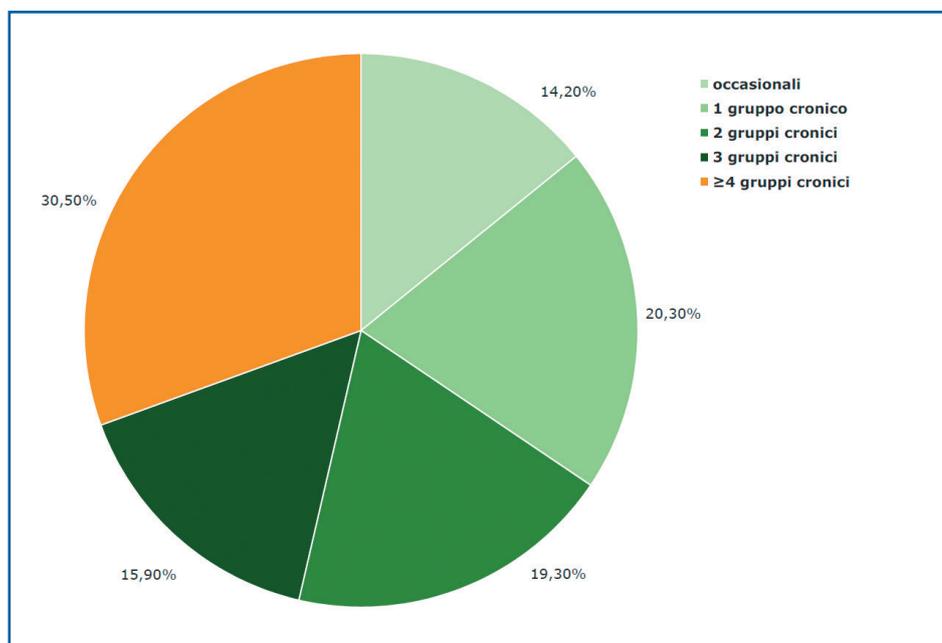


Tabella 1 Caratteristiche principali dei soggetti anziani di età 65-94 anni nella regione Lombardia, 2000 e 2010. (Modificata da Franchi et al, 2014 [19]).

VARIABILI	2000		2010	
	N	%	N	%
Popolazione totale della Lombardia	9.256.127	100,0	10.155.949	100,0
Popolazione anziana (65-94 anni) (a)	1.557.560	17,0	1.930.855	19,0
Età (anni), media (\pm DS)	75,1 (\pm 6,9)		76,1 (\pm 6,8)	
Femmine	941.106	60,4	1.113.400	57,7
Maschi	616.454	39,6	817.455	42,3
Nessun farmaco	187.764	12,0	185.683	9,7
Almeno 1 farmaco cronico (b)	1.148.741	73,8	1.581.059	82,0
Politerapia (\geq 5 farmaci) (c)	666.125	42,8	1.918.413	52,7
Politerapia cronica (\geq 5 farmaci cronici)	231.672	14,9	551.170	28,5
Prescrizioni totali negli anziani	21.439.913		43.877.720	
Confezioni totali negli anziani	47.376.354		84.729.502	
Principi attivi totali negli anziani	979		1142	
N. prescrizioni/soggetto/anno, media (\pm DS)	13,9 (\pm 14,8)		22,8 (\pm 21,8)	
N. confezioni/soggetto/anno, media (\pm DS)	34,6 (\pm 32,4)		48,5 (\pm 42,2)	
N. principi attivi/soggetto/anno, media (\pm DS)	4,6 (\pm 4,0)		4,4 (\pm 6,5)	

(a) Sono esclusi i soggetti anziani residenti nelle case di riposo

(b) Almeno 4 confezioni dello stesso principio attivo

(c) \geq 5 principi attivi differenti

malattie croniche e nella prevalenza di soggetti con multimorbilità che hanno portato i medici a prescrivere più farmaci, in accordo con le linee guida. Anche l'abbassamento delle soglie oltre le quali iniziare il trattamento per diverse patologie (diabete, ipercolesterolemia, ipertensione, ecc.) può in parte spiegare queste evidenze.

L'indagine del Gruppo di lavoro geriatrico (GWC), coordinata dall'AIFA, aveva lo scopo di misurare il fenomeno della politerapia su tutta la popolazione anziana italiana, costituita in totale da 7,3 milioni di donne e 5,2 milioni di uomini (12.301.537 soggetti secondo le stime ISTAT), utilizzando i dati Osmed del 2011, e di sviluppare indicatori per stimare la qualità prescrittiva in questa fascia d'età e per progettare interventi educativi mirati [20]. Dai risultati è emerso che un anziano su due (49,0%) ha assunto dai 5 ai 9 farmaci al giorno e che l'11,3% della popolazione anziana ha assunto più di 10 farmaci al giorno. Le due percentuali erano più alte nella fascia d'età 75-84 anni (55,0% e 14,1%). La conseguenza principale è stata un livello non ottimale di aderenza al trattamento: il 52,4% dei pazienti con osteoporosi, il 63,9% di quelli ipertesi e il 63,0% dei pazienti diabetici hanno mostrato un'aderenza scarsa (<40%). L'uso concomitante di farmaci, inoltre, può portare a interazioni dannose in un numero di casi percentualmente basso - in genere meno dell'1% - ma numericamente significativo: circa 100.000 pazienti, per esempio, sono stati trattati con associazioni di farmaci (warfarin+FANS/Coxib) che possono aumentare il rischio di sanguinamento. Trentaseimila anziani sono stati esposti a possibili rischi per l'assunzione di 2 o più farmaci aritmogenici che prolungano l'intervallo QT; 85.000 erano a rischio di insufficienza renale e/o iperkaliemia per l'uso contemporaneo di 3 farmaci nefrotossici (ACE-inibitori/ARB+antagonisti dell'aldosterone+FANS/Coxib) [20]. Questi dati dimostrano come i comportamenti inappropriati siano molto frequenti, particolarmente per quanto riguarda la sottoprescrizione di farmaci per terapie di lunga durata (ad es. quasi 100.000 persone diabetiche non avevano ricevuto prescrizioni di statine), ma anche per il rischio causato da combinazioni inadeguate di molecole [20].

Il fenomeno della politerapia è stato studiato anche in altri Paesi. Nell'ultima decade il numero medio di farmaci prescritti a ciascun paziente per anno in UK è aumentato del 53,8%, dall'11,9 (nel 2001) al 18,3 (nel 2011) [17].

Questo profilo è sovrapponibile a quello riscontrato in altre indagini nazionali. In Svezia il numero medio di farmaci prescritti nella popolazione di età compresa tra i 70 e i 79 anni era di 5 [21]. Negli USA ha ricevuto 5 o più farmaci concomitanti il 29% dei soggetti non ospedalizzati di età 57-85 anni, percentuale che aumentava con l'età e nel sesso femminile [22]. Questi alti tassi di co-prescrizione erano associati a un'alta prevalenza di prescrizioni a rischio.

Lo studio inglese PRACTiCE ha osservato che il 30,1% e il 47,0% dei pazienti trattati rispettivamente con ≥ 5 o ≥ 10 farmaci hanno subito errori prescrittivi o di monitoraggio in un anno di studio. Dopo aggiustamento per altri fattori, per ogni farmaco aggiunto alla terapia le probabilità di incorrere in errori aumentavano di un ulteriore 16% [23].

La politerapia è comune anche nel contesto ospedaliero. Uno studio su 6 differenti centri dell'Europa occidentale ha determinato che il numero mediano di farmaci somministrati a pazienti anziani ospedalizzati (età mediana 82 anni) era di 6 (range interquartile 4-9). Più alto era il numero di medicine maggiore era la probabilità di prescrizioni non appropriate [24].

Il numero di farmaci prescritti è anche un forte predittore indipendente di ospedalizzazione per reazioni avverse da farmaci e di permanenza in ospedale [25]. Nello studio del Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA) è stato osservato un aumento nel numero mediano di farmaci prescritti, da 3 prima del ricovero a 4 alla dimissione, veicolato dalla presenza di multimorbilità e da specifiche condizioni morbose, quali il diabete [26].

Conclusioni

L'invecchiamento e il conseguente aumento di pazienti anziani complessi rappresenta un'importante sfida per i sistemi sanitari nazionali dei Paesi occidentali.

L'Italia, come tutti i Paesi europei aderenti all'Organizzazione mondiale della sanità, si trova impegnata ad affrontare le principali sfide sanitarie in un contesto di cambiamento demografico ed epidemiologico, di disparità socioeconomiche che si ampliano, di risorse limitate, di sviluppo tecnologico e di aspettative crescenti.

Se da una parte i progressi della medicina assicurano una maggiore sopravvivenza, dall'altra parte cresce la consistenza della fascia di soggetti che richiedono cure continue e complesse per periodi di lunga durata se non per il resto della vita, ovvero cresce il bisogno assistenziale. Con l'invecchiamento della popolazione aumentano in modo proporzionale multimorbilità, politerapia, utilizzo delle risorse sanitarie e costi sociali ed economici determinando una importante pressione sui Sistemi sanitari nazionali. In Italia, i costi per i farmaci rappresentano circa il 17% (più di 11 miliardi di euro nel 2012) delle spese sanitarie complessive. Gli anziani "spendono" più del 60% di questa cifra [27].

Per i pazienti con MCC aumenta la complessità delle cure e il numero dei diversi medici e operatori sanitari che essi incontrano nella loro storia clinica. Ciò può portare a servizi ridondanti e duplicati, ricezione di consigli contrastanti e mancanza di coordinamento generale nella gestione clinica e terapeutica delle singole patologie e del paziente nella sua complessità [28, 29]. Come conseguenza di ciò, si osserva anche un aumento del rischio di eventi avversi e della mortalità.

Tutti questi fattori rappresentano il principale problema di salute pubblica nei Paesi occidentali contribuendo ad aumentare i costi dell'assistenza sanitaria, e in prospettiva, a minare a fondo la sostenibilità dei sistemi sanitari [28].

Quando il medico si confronta con questi pazienti deve guardare oltre le definizioni tassonomiche tradizionali e le raccomandazioni basate sulle evidenze (*evidence based-medicine*, EBM) di ogni patologia e adottare approcci flessibili di sintesi tra l'EBM e la medicina narrativa e di riconoscimento della peculiarità dell'individuo che deve essere gestito, cercando di diminuire le interazioni malattia-malattia, scegliendo la migliore terapia in grado di ottimizzare i benefici, minimizzare i rischi e aumentare, o non peggiorare, la qualità della vita [30, 31].

In una prospettiva più ampia, la strategia del sistema sanitario deve prevedere la messa a punto di percorsi diagnostico-terapeutico-riabilitativi il più possibile individualizzati, con un buon rapporto costo/efficacia, e che prevedano sempre di più la responsabilizzazione del paziente e della sua famiglia e la costituzione di percorsi assistenziali in continuità ospedale-territorio [2].

Bibliografia

- [1] ISS. Sperimentazione Passi d'Argento: verso un sistema nazionale di sorveglianza della popolazione oltre64enne. Rapporti ISTISAN 2013; 13(9).
- [2] Ministero della Salute. Criteri di Appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza al paziente complesso. Quaderni del Ministero della Salute 2013.
- [3] American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Guiding principles for the care of older adults with

- multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60:E1-E25.
- [4] ISTAT. Tendenze demografiche e trasformazioni sociali: nuove sfide per il sistema di welfare. Rapporto annuale 2014 - la situazione del Paese. 2014.
- [5] Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med.* 2004; 351:2870-4.
- [6] Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011; 10:430-9.
- [7] Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012; 380:37-43.
- [8] van den Bussche H, Koller D, Kolonko T, et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health.* 2011; 11:101.
- [9] Garcia-Olmos L, Salvador CH, Alberquilla A, et al. Comorbidity patterns in patients with chronic diseases in general practice. *PLoS One.* 2012; 7:e32141.
- [10] Schnell K, Weiss CO, Lee T, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med.* 2012; 12:26.
- [11] Marengoni A, Nobili A, Pirali C, et al. Comparison of disease clusters in two elderly populations hospitalized in 2008 and 2010. *Gerontology.* 2013; 59:307-15.
- [12] Schafer I, von Leitner EC, Schon G, et al. Multimorbidity patterns in the elderly: a new approach of disease clustering identifies complex interrelations between chronic conditions. *PLoS One.* 2010; 5:e15941.
- [13] Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali, AIFA. L'Uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale anno 2013. 2014.
- [14] IMS Health. Medicine Use and shifting costs of healthcare. A review of the use of medicines in the United States in 2013. 2014.
- [15] Salisbury C. Multimorbidity: redesigning health care for people who use it. *Lancet.* 2012; 380:7-9.
- [16] Huntley AL, Johnson R, Purdy S, et al. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. *Ann Fam Med.* 2012; 10:134-41.
- [17] Duerden Martin TA, Rupert Payne. Polypharmacy and medicines optimisation. Making it safe and sound. The King's Fund 2013.
- [18] CINECA – SISS - Settore Sistemi Informativi e Servizi per la Sanità. Progetto ARNO Rapporto sul profilo prescrittivo della popolazione anziana. Rapporto 2001. 2002.
- [19] Franchi C, Tettamanti M, Pasina L, et al. Changes in drug prescribing to Italian community-dwelling elderly people: the EPIFARM-Elderly Project 2000-2010. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70:437-43.
- [20] Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, et al. High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69:430-7.
- [21] Hovstadius B, Hovstadius K, Astrand B, et al. Increasing polypharmacy - an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clin Pharmacol.* 2010; 10:16.
- [22] Qato DM, Alexander GC, Conti RM, et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA.* 2008; 300:2867-78.
- [23] Avery T, Ghaleb M, Dean Fanklin B, et al. Investigating the Prevalence and Causes of Prescribing Errors in General Practice: The PRACTiCe Study. General Medical Council 2012.
- [24] Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67:1175-88.
- [25] Davies EC, Green CF, Taylor S, et al. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One.* 2009; 4:e4439.
- [26] Corsonello A, Pedone C, Corica F, et al. Polypharmacy in elderly patients at discharge from the acute care hospital. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3:197-203.
- [27] Onder G, Vetrano DL, Cherubini A, et al. Prescription drug use among older adults in Italy: a country-wide perspective. *J Am Med Dir Assoc.* 2014; 15:531.e11-531.e15.
- [28] Schneider KM, O'Donnell BE, Dean D. Prevalence of multiple chronic conditions in the United States' Medicare population. *Health Qual Life Outcomes.* 2009; 7:82.
- [29] Salisbury C, Johnson L, Purdy S, et al. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2011; 61:e12-21.
- [30] Guthrie B, Payne K, Alderson P, et al. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ.* 2012; 345:e6341.
- [31] Hughes LD, McMurdo ME, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing.* 2013; 42:62-9.