

LINEE GUIDA EVIDENCE-BASED E CRITERI DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NEL PAZIENTE ANZIANO COMPLESSO

Evidence-based guidelines and criteria for assessing the appropriateness of medications in the elderly

Elena Ortolani, Eleonora Meloni, Graziano Onder

Centro Medicina dell'Invecchiamento, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Keywords

Multimorbidity
Guidelines
Polypharmacy
Inappropriate prescribing
Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)

Abstract

Ageing people show increasing morbidity, dependence and vulnerability. Polypharmacy is common among the elderly: it complicates therapy, increases the risk of adverse drug reactions (ADRs), prescribing cascade and hospitalization.

The elderly are also underrepresented in clinical trials and patients with multiple morbidities or geriatric syndromes are generally excluded; therefore, the applicability of the guidelines to the geriatric patients remains controversial.

The challenge of managing medicines effectively in frail elderly patients is considerable. Explicit criteria for assessing the appropriateness of medications in the elderly are useful. Although none of these criteria can replace clinical judgment, they represent a valid tool for the geriatrician in the context of a multidimensional assessment, which always considers needs and priorities of the fragile patient.

Secondo le proiezioni epidemiologiche, nel 2060 gli ultrasessantacinquenni rappresenteranno il 30% della popolazione totale europea e il numero degli ultraottantenni toccherà il 12,4 % del totale. Questo aumento dell'aspettativa di vita sta determinando la crescita esponenziale di una nuova categoria di pazienti caratterizzati dalla coesistenza di numerose patologie (multimorbilità), disabilità fisica e cognitiva e sindromi geriatriche (cadute, malnutrizione, incontinenza, etc.). Tale paziente 'moderno' presenta una complessità che pone in difficoltà gli schemi della medicina 'tradizionale' orientati sulla cura delle singole patologie. In particolare, il trattamento farmacologico delle malattie croniche, basato sull'applicazione sistematica delle linee guida è ad oggi molto criticato e per molteplici ragioni ritenuto spesso non appropriato nell'anziano complesso.

Le linee guida: criticità nel paziente anziano

I grandi trial farmacologici su cui le linee guida sono basate presentano numerose limitazioni: essi sono condotti tipicamente su popolazioni giovani, selezionate, affette da singola patologia o con limitate comorbilità.

Negli ultimi decenni si è osservata una rapida proliferazione e promozione di linee guida, che forniscono al medico raccomandazioni sulla condotta da tenere nei confronti di pazienti affetti da patologie croniche. I grandi trial farmacologici su cui le linee guida sono basate presentano tuttavia numerose limitazioni in quanto condotti tipicamente su popolazioni giovani, selezionate, affette da singola patologia o con limitate comorbilità. I pazienti reclutati assumono generalmente un limitato numero di farmaci correlati alla malattia target di studio, per un breve periodo di tempo, mesi, al massimo pochi anni; di conseguenza in una popolazione anziana fragile il profilo di sicurezza di molti farmaci, soprattutto quando usati in combinazione, è controverso [1, 2].

Corrispondenza: Elena Ortolani, Centro Medicina dell'Invecchiamento, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, L.go F. Vito, 1 - 00168 Roma. E-mail: eleort@gmail.com

Età e sesso

In particolare i trial clinici randomizzati sono spesso orientati su pazienti 'ideali', mentre nella pratica clinica ci si confronta con pazienti ben più 'reali'. Gli anziani, specialmente donne, sono sorprendentemente sottorappresentati nei trial clinici randomizzati e pazienti con diverse comorbidità sono generalmente esclusi. Per esempio, in uno studio che valutava la percentuale di donne e di soggetti ultrasettantacinquenni rappresentati in 593 trial clinici randomizzati in materia di sindromi coronariche acute, pazienti over75 comparivano in soli 268 trial [3]. Complessivamente le donne rappresentavano meno del 24% dei pazienti considerati e di queste le ultrasettantacinquenni erano solo il 6,7%. In questo modo la mancanza di dati appropriati ha portato a generare criteri per valutare la prescrizione farmacologica e linee-guida basati sul consenso limitato e variabile di esperti e non sul vero outcome [4].

Mentre Fahey afferma che l'insuccesso dei trial clinici nel reclutare un campione rappresentativo di anziani con importanti comorbidità conduce ad una sottostima sia del beneficio relativo che assoluto, la realtà rimane che non conosciamo l'effettivo beneficio legato alla terapia farmacologica in pazienti anziani non inclusi in questi studi. Anche quando il target del trial è l'anziano, il campione arruolato resta altamente selezionato. Nel *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) che dimostra il beneficio derivante dal trattamento dell'ipertensione sistolica in pazienti anziani sono inclusi solo 2% di pazienti dementi, 10% di depressi e 7% con inabilità fisica, mentre se considerassimo un campione generale di popolazione queste comorbidità si riscontrerebbero rispettivamente nel 6,23 e 19% del totale [5].

Cherubini e coll. analizzando 251 trial condotti sullo scompenso cardiaco hanno evidenziato come nel 25,5% dei casi venivano esclusi pazienti considerando arbitrariamente un limite superiore di età [6]. Tali criteri di esclusione si sono mostrati più comuni nelle sperimentazioni condotte nell'Unione Europea rispetto a quelle condotte negli Stati Uniti e negli studi sponsorizzati da enti pubblici piuttosto che privati. Complessivamente, 109 studi sull'infarto miocardico presentavano uno o più criteri di esclusione scarsamente giustificati per limitare l'inclusione di soggetti più anziani. Una percentuale simile di studi clinici con criteri scarsamente giustificati di esclusione è stata riscontrata in studi farmacologici e non. In assenza di una rappresentazione adeguata e proporzionale dei maggiori consumatori di farmaci, generalizzazioni scorrette potrebbero essere facilmente il frutto dell'esame di un campione parziale di popolazione più sana.

Multimorbilità

Una ulteriore limitazione rilevante delle linee guida è quella di non tenere conto delle numerose patologie da cui gli anziani sono affetti. Infatti, se talvolta si riferiscono ad interventi per specifiche coppie di malattie, raramente forniscono informazioni inerenti il trattamento di pazienti con tre o più patologie croniche. A tale proposito Boyd e coll. sulla base dei suggerimenti provenienti dalle linee guida, hanno sviluppato un piano di trattamento per un ipotetico paziente affetto da cinque patologie croniche dimostrando come un tale approccio comporti elevati rischi di errori terapeutici, eventi avversi da farmaci, interazioni farmacologiche. Gli autori di tale articolo concludono che nei pazienti con multimorbilità i regimi farmacologici raccomandati dalle linee guida possono rappresentare un carico insostenibile e che l'adesione a tali regimi possa esporre il soggetto a rischi significativi [7].

Attesa di vita e sindromi geriatriche

Anche la presenza di "condizioni geriatriche", raramente considerate nei trials clinici o linee guida, può influenzare l'efficacia del trattamento farmacologico. Decadimento cognitivo, compromissione dello stato funzionale, cadute e limitata aspettativa di vita sono i fattori di più frequente riscontro nella popolazione anziana che possono costituire un limite per l'efficacia della terapia mettendone talvolta in discussione l'appropriatezza. Non è facile predire una limitata attesa di vita, essendo il parametro influenzato da molteplici variabili ma la stima accurata della reale prognosi è fondamentale per determinare se un paziente possa beneficiare o non di uno specifico trattamento [8]. Prendendo ad esempio in esame il diabete, è atteso che il paziente per beneficiare di

una persistente riduzione di livelli di glucosio plasmatico dovrebbe avere un'attesa di vita di almeno cinque anni [9, 10]. D'altra parte, la stessa attenzione nel considerare il limite imposto dall'aspettativa di vita non esiste nel trattamento dell'ipertensione con gli ACE-inibitori; in questo caso studi clinici mostrano come i benefici del trattamento possano esser misurati già in 2-3 anni.

La presenza di sindromi geriatriche può impattare notevolmente sulla qualità di vita del paziente ed influenzare gli effetti del trattamento farmacologico. La sindrome geriatrica identifica la presenza di gruppo di segni e/o sintomi con alta prevalenza in pazienti anziani fragili, frutto di molteplici patologie e plurimi fattori di rischio [11]. Nello specifico, cadute, polifarmacoterapia, depressione, ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria e dolore cronico condizionano direttamente la complessità della gestione clinica e dell'assistenza al paziente con multimorbidità. Per esempio, Gage e coll. hanno dimostrato un aumento di emorragie intracraniche in pazienti anziani affetti da fibrillazione atriale ad alto rischio di cadute [12]. Analogamente l'ipotensione ortostatica, causa frequente di cadute con conseguente riduzione della qualità di vita e aumento del tasso di mortalità, si è dimostrata strettamente correlata alla terapia antipertensiva suggerendo la necessità di una revisione oculata del piano terapeutico in pazienti a rischio [13]. Il deterioramento cognitivo, condizione comune nell'anziano, è associato ad altre patologie altrettanto frequenti come ipertensione o malattie del sistema cardiovascolare, diabete ed osteoporosi. Molti studi hanno evidenziato la necessità di evitare farmaci che possano alterare la funzione cognitiva o indurre delirium in pazienti con preesistente decadimento cognitivo. Inoltre, deficit mnesici o delle funzioni cognitive superiori, deficit del linguaggio e compromissione della capacità decisionale comunemente osservati in pazienti con demenza condizionano in modo significativo la capacità di giudizio, alterando i potenziali benefici del trattamento, influenzando l'aderenza alla terapia, compromettendo l'efficacia della comunicazione e riducendo la capacità di riferire sintomi legati a reazioni avverse da farmaco [14-16]. Brauner e coll. hanno mostrato come in presenza di demenza l'utilizzo di farmaci indicati per il trattamento dell'osteoporosi possa esporre il paziente ad alto rischio di sviluppare malattie iatrogene [16]. La compresenza di deficit funzionali e disabilità può condizionare la capacità di assumere correttamente medicinali riducendo la compliance globale. Il declino funzionale si configura come uno dei maggiori determinanti dell'aspettativa di vita ed elemento che può ridurre i benefici attesi del trattamento [17, 18].

Metabolismo dei farmaci

Va infine ricordato che il metabolismo dei farmaci è sostanzialmente modificato negli anziani. Il processo di invecchiamento si accompagna a modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche influenzate dai mutamenti della composizione corporea: variazione del volume di distribuzione di molecole lipo/idrosolubili, rallentamento del transito intestinale, riduzione del flusso entero-epatico, riduzione del patrimonio nefronico [19]. Nell'anziano si assiste così al prolungamento della clearance epatica di farmaci con metabolismo complesso e aumentato rischio di tossicità da farmaco ad elettiva eliminazione renale [20-22]. Tale sovertimento fisiologico, complica l'articolata gestione del piano terapeutico gravando il rischio di reazioni avverse da farmaco, siano esse dose-relate sia frutto dell'interazione farmaco-farmaco o farmaco-patologia [23] modificando oltremodo il rapporto rischio-beneficio del trattamento farmacologico.

Applicazione delle linee guida e conseguenze

Potenziale conseguenza dell'applicazione pedissequa delle linee guida nell'anziano è la polifarmacoterapia. I dati forniti dal rapporto OsMed 2007 confermano come l'età rappresenti il principale fattore predittivo dell'utilizzo di farmaci con un 61% delle dosi prescritte riservato alla popolazione geriatrica. Un regime polifarmacologico, definito come utilizzo contemporaneo di 5 o più farmaci, interessa il 50% degli over65enni, configurandosi come fattore di rischio indipendente di ospedalizzazione, istituzionalizzazione, riduzione della performance funzionale, malnutrizione e reazioni avverse (ADR) [24, 25].

Un regime polifarmacologico, definito come utilizzo contemporaneo di 5 o più farmaci, interessa il 50% degli pazienti anziani e costituisce un fattore di rischio indipendente di ospedalizzazione, istituzionalizzazione, riduzione della performance funzionale, malnutrizione e reazioni avverse.

In particolare, le ADR, strettamente legate alla polifarmacoterapia sono responsabili così del 5-10% dei ricoveri ospedalieri, percentuale che aumenta negli over65 unitamente ad una maggiore severità clinica delle stesse [26, 27]. Inoltre, nell'anziano in cui è frequente la presentazione atipica delle condizioni morbose, le ADR possono essere difficili da diagnosticare ed esse possono essere interpretate come sintomo di una nuova patologia, innescando il fenomeno della cascata prescrittiva [28]. La cascata prescrittiva si verifica ogniqualvolta un nuovo segno o sintomo, espressione di ADR viene misinterpretato come nuova patologia portando alla prescrizione di nuovi farmaci specifici. L'ADR può esser ancor più difficile da discriminare quando l'evento avverso coincide con evento già comune nella popolazione in esame o nel caso in cui deficit cognitivi e funzionali condizionano l'aderenza al piano terapeutico.

La compliance, soprattutto in caso di trattamenti farmacologici a lungo termine, rappresenta un prerequisito fondamentale dell'efficacia terapeutica e indirettamente si configura come strumento per monitorare la qualità della prescrizione. Il 40% degli anziani non assume farmaci come indicato: istruzioni incomplete, dimenticanza, difficoltà materiali legate a disabilità fisiche o funzionali, disturbi del linguaggio condizionano la scarsa compliance del paziente tipo [29, 30]. Alla luce di tali criticità per il clinico è fondamentale riconsiderare sempre le decisioni pregresse e la fattibilità del trattamento in toto coinvolgendo paziente e *caregiver* nel programma terapeutico al fine di aumentare l'aderenza. L'assenza di evidenze scientifiche nella popolazione in esame, lo scarso coordinamento degli operatori sanitari tra cure primarie e specialistiche rende necessario sviluppare nuovi strumenti utili a coadiuvare i clinici nella gestione di pazienti anziani complessi, realizzando un approccio *patient-centered* in soggetti con multimorbilità e stato di salute instabile. È fondamentale inoltre ridisegnare il concetto di screening e prevenzione nell'anziano, riconsiderare l'orizzonte temporale di comparsa di rischi e benefici e i canoni di appropriatezza prescrittiva nel trattamento di fine vita.

Prescrizione inappropriata

La prescrizione inappropriata di farmaci fa riferimento alla prescrizione di un farmaco il cui rischio di eventi avversi supera i possibili benefici clinici. Gli anziani sono estremamente suscettibili a causa delle modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche tipiche dell'invecchiamento, della multipatologia e della polifarmacoterapia.

Se l'utilizzo di farmaci dai potenziali effetti benefici indicati dalle linee guida è da considerare attentamente in base alle caratteristiche dei pazienti, è però certamente da evitare l'uso di farmaci i cui rischi superino i potenziali benefici. Vari criteri sono stati sviluppati in passato per identificare i farmaci inappropriati, quei farmaci che espongono i pazienti a rischi elevati di reazioni avverse. In questo paragrafo saranno presentati tali criteri e valutata la loro applicazione al caso della Sig.ra M (vedi sotto). In ordine cronologico i primi criteri di inappropriata ad essere sviluppati sono stati quelli di Beers. Elaborati nel 1991, recentemente aggiornati e ampliati nel 2012 dalla *American Geriatrics Society*, sono il frutto di una revisione sistematica della letteratura e di un incontro di *Consensus* da parte di esperti interdisciplinari con vasta esperienza clinica e conoscenza delle precedenti versioni dei criteri in esame [31]. I *Beers Criteria* del 2012 sono strutturati come una lista di 53 farmaci o classi di farmaci, i "*Potentially Inappropriate Medications*" (PIM), divisi in 4 classi: farmaci o classi da evitare negli anziani (sempre), farmaci o classi da evitare nei pazienti anziani con patologie a rischio per interazioni farmaco-malattia, farmaci o classi da utilizzare con cautela negli anziani.

CASO CLINICO: La Sig. M

La sig. M. ha 80 anni, è vedova e vive da sola nella propria casa. È affetta da diabete mellito, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, glaucoma, osteoartrite e osteoporosi. Pesa 46 kg ed è alta 160 cm. A causa dell'artrite riferisce lentezza nei movimenti e ridotta attività fisica. Assume in terapia: atenololo 50 mg/die, perindopril 5 mg/die, rabeprazolo 20 mg/die, metformina 1000 mg/die, idroclorotiazide 12,5 mg/die, timololo gocce oculari (0,5%, 1 gtt in entrambi gli occhi x 2/die), aspirina 100 mg/die, diazepam 5 mg/die. La sua pressione è 150/88 mmHg e la sua ultima determinazione della HbA1c era pari a 8,2%.

Tuttavia, nonostante siano stati ampiamente utilizzati nella letteratura internazionale, l'applicazione di questi criteri ha sollevato numerose critiche in passato, in quanto essi:

- Sono stati sviluppati per una popolazione nordamericana e potrebbero non essere direttamente applicabili ad una popolazione Europea. Infatti tra i farmaci inappropriati nella lista di Beers molti non sono disponibili in Europa (i.e. propossifene). Allo stesso modo farmaci inappropriati in commercio in Europa e non in Nord America non risultano in tale lista.
- Sono basati in maniera preponderante sul consenso e non derivati dall'evidenza presente nella letteratura scientifica.
- Non sono criteri validati, in quanto manca l'evidenza che l'impiego dei farmaci presenti nella lista di Beers sia associata a peggiori outcome clinici.
- Non comprendono importanti aree della prescrizione inappropriata, compreso il sottotrattamento, la cascata prescrittiva e l'uso di farmaci con potenziale rischio di interazioni farmacologiche.
- Valutano solo l'aspetto prescrittivo e non la complessità della persona anziana (sindromi geriatriche, multipatologia, deficit cognitivi e funzionali).

Altri due strumenti di controllo dell'appropriatezza terapeutica sono i Criteri di STOPP (*Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate prescriptions*) e START (*Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*). Il primo è costituito da 65 raccomandazioni su farmaci da evitare nel paziente anziano, divisi per sistema patofisiologico-target e accompagnate da una breve descrizione del motivo per cui il farmaco è controindicato nel paziente anziano [32]. I criteri START, al contrario, costituiscono uno screening per l'identificazione di eventuali omissioni prescrittive, per l'identificazione di farmaci che sarebbero indicati per quel determinato paziente ma non compresi in terapia [33]. Il problema della sottoprescrizione è un argomento meno investigato in geriatria dove l'attenzione si concentra sulla polifarmacoterapia, altra faccia della medaglia di importanza non trascurabile. Infatti, quando i criteri START sono applicati su un campione di pazienti anziani ammessi in ospedale come nello studio di Barry e coll. il 57,8% dei pazienti non assume 1 o più farmaci indicati anche in assenza di controindicazioni, laddove la probabilità di non ricevere farmaci appropriati aumenta con l'aumentare dell'età e con il sesso femminile. Tosato et al. hanno mostrato come in una popolazione italiana di 871 soggetti ospedalizzati risulti un'elevata prevalenza di prescrizione inappropriata. In questo studio, i criteri di Beers e STOPP identificano due popolazioni diverse suggerendo ampie differenze nei due set di criteri ed indicando che l'utilizzo combinato dei due set di criteri possa portare all'identificazione di un maggior numero di casi di prescrizione inappropriata di rispetto a quanto non sia possibile applicando uno solo dei due strumenti [34].

Recentemente per valutare l'appropriatezza del trattamento farmacologico indicato dalle linee guida in anziani con condizioni geriatriche (per esempio deficit cognitivo e funzionale, sindromi geriatriche, attesa di vita limitata) sono stati sviluppati i criteri CRIME (*CRITERIA to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients*). Con l'avanzare dell'età l'aumento della morbilità, la ridotta aspettativa di vita e il compromesso livello di autonomia pongono il clinico di fronte alla necessità di una continua revisione del piano farmacologico perché "resti sempre al passo" con il nuovo grado di fragilità. L'utilizzo di insulina potrebbe ad esempio divenire non raccomandato in un paziente con deterioramento cognitivo ingravescente, così come un farmaco poco maneggevole come un anticoagulante in un soggetto incapace di assumere i farmaci che si ritrovi solo. Queste ultime sono due tra le 19 raccomandazioni prodotte dal gruppo di studio del progetto CRIME (*CRITERIA to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients*) finalizzato al miglioramento della prescrizione farmacologica nell'anziano complesso con ridotta aspettativa di vita, deficit funzionale e cognitivo e sindromi geriatriche [35]. Il gruppo CRIME ha elaborato 19 raccomandazioni "guida" attraverso una revisione delle indicazioni centrate sull'anziano presenti in letteratura e nelle linee guida delle più frequenti patologie geriatriche (scompenso cardiaco, diabete, fibrillazione atriale, ipertensione e cardiopatia ischemica) e pertanto più strettamente associate a polifarmacoterapia e ADR. La forza di queste raccomandazioni risiede nel fatto che esse reinterpretano le indicazioni delle attuali linee guida alla luce della complessità del paziente anziano.

I criteri di Beers, START, STOPP e CRIME hanno individuato le seguenti criticità nella terapia della Sig. M.

Criteri di Beers 2012

- Diazepam: aumenta il rischio di deficit cognitivo, delirio, cadute, fratture.

STOPP

- Diazepam: rischio di prolungata sedazione, confusione, perdita di equilibrio, cadute.
- Atenololo: rischio di nascondere i sintomi dell'ipoglicemia
- Rabeprazolo: in caso di dosaggio pieno per periodo >8 settimane, riduzione della dose o interruzione della terapia è indicato.

START

- le statine sono indicate in caso di documentata storia di malattia coronarica, cerebrovascolare o arteriosa periferica, in caso di un paziente indipendente nelle attività del vivere quotidiano e con aspettativa di vita >5 anni.

CRIME

- In pazienti con limitata aspettativa di vita (<5 anni) o limitazione funzionale, un controllo glicemico intensivo (HbA1c <7%) non è raccomandato.
- La metformina dovrebbe essere evitata in pazienti anziani malnutriti (BMI <18,5 Kg/m²)
- In pazienti con limitazione funzionale, uno stretto controllo della pressione arteriosa (<140/90 mmHg) non è raccomandato.
- In pazienti con aumentato rischio di frattura, asintomatici o minimamente sintomatici l'uso cronico di diuretici non è raccomandato.

L'appropriatezza prescrittiva: il ruolo della valutazione multi-dimensionale

La valutazione multidimensionale, in termini generali, ha l'obiettivo di definire in modo complessivo lo stato di salute di una persona anziana.

Una delle maggiori sfide per la geriatria è rappresentata dalla scelta di una prescrizione farmacologica sicura ed appropriata. Come già menzionato, al fine di migliorare la qualità della prescrizione medica e ridurre il rischio di eventi iatrogeni è necessaria una valutazione globale del paziente anziano che consideri ogni aspetto della sua fragilità, le comorbidità, lo stato cognitivo e funzionale e le condizioni socio-economiche. La *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA), tramite strumenti largamente validati che analizzano le principali aree critiche (Stato di salute fisica, Stato funzionale, Stato cognitivo, Umore e comportamento, Condizione economica, Situazione socio-ambientale) è in grado di identificare le priorità di cura del paziente creando un progetto

La VMD ha identificato varie aree problematiche della sig. M. che possono limitare l'uso dei farmaci:

- **Malnutrizione:** l'utilizzo di più farmaci può ridurre l'appetito e ridurre l'introito alimentare. In particolare la metformina può causare anoressia e perdita di peso. La sig. M è sottopeso (BMI <18 kg/m²), per questo motivo l'uso di metformina deve essere riconsiderato così come la possibilità di ridurre il numero totale di farmaci in terapia.
- **Problemi sociali e fragilità:** l'assenza di supporto sociale e la fragilità possono suggerire potenziali difficoltà nella gestione di regimi terapeutici complessi e possibili problemi nella compliance. In particolare, applicare uno stretto controllo della pressione arteriosa e della glicemia può essere problematico per la sig. M. per i potenziali errori nell'assunzione dei farmaci e perché la severità di eventuali ADR possono essere accentuate da questi fattori
- **Cadute:** La sig. M. presenta vari fattori di rischio per le cadute, incluse la polifarmacoterapia, le benzodiazepine, i diuretici e la limitazione funzionale. Pertanto la VMD identifica la sig. M come ad elevato rischio di cadute. Ciò suggerisce il bisogno di ridurre il numero di farmaci e interrompere l'uso di benzodiazepine e diuretici. I supplementi di vitamina D possono essere considerati in funzione degli effetti positivi sull'osteoporosi e sulle cadute.
- **Aspettativa di vita limitata:** data la presenza di malnutrizione, fragilità, comorbidità ed età avanzata, l'aspettativa di vita della sig. M. non può essere talmente lunga da beneficiare di trattamenti farmacologici intensivi. Per esempio uno stretto controllo glicemico va riconsiderato se l'aspettativa di vita è inferiore a 5 anni.

efficace di trattamento e prevenzione della fragilità. La valutazione multi-dimensionale (VMD) si è dimostrata infatti efficace nel ridurre la mortalità, le re-ospedalizzazioni e nel migliorare le funzioni fisiche e cognitive in diversi *setting* assistenziali [36-38]. Riguardo al problema della incongrua terapia la CGA si è dimostrata efficace nel ridurre la polifarmacoterapia e la prescrizione di farmaci inappropriati negli studi di Lampedusa e Sergi [39, 40]. Inoltre è stata in grado di ridurre del 35% il rischio di reazioni indesiderate e di inappropriata sottoprescrizione nello studio di Schmader [41]. Nello studio di Frankfort e coll. [42] condotto su 702 pazienti sottoposti a CGA, l'utilizzo di tale strumento ha determinato modifiche significative del piano farmacologico riducendo il tasso di inappropriata prescrizione.

Conclusioni

In sintesi, la prescrizione farmacologica all'anziano complesso rappresenta certamente una sfida per il medico prescrittore. Le regole dettate dalle linee guida non sono applicabili in maniera rigida in questa tipologia di paziente, ma la prescrizione deve essere adattata in base alle caratteristiche cliniche e funzionali del paziente stesso. I criteri di prescrizione inappropriata sono strumenti utili per identificare i farmaci potenzialmente pericolosi per gli anziani. Seppur nessuno di questi criteri possa sostituirsi al giudizio clinico né essere rigidamente adottato all'atto della prescrizione farmacologica, essi rappresentano un valido supporto per il geriatra nell'ambito di una valutazione multidimensionale che consideri sempre bisogni e priorità del paziente fragile.

Bibliografia

- [1] Boyd CM, Darer J, Boulton C et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: Implications for pay for performance. *JAMA*. 2005; 294:716-724.
- [2] Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med*. 2004; 351:2870-2874.
- [3] Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 286:708-13
- [4] Avorn J, Gurwitz JH. Drug use in the nursing home. *Ann Intern Med*. 1995; 123:195-204.
- [5] SHEP Cooperative Research Group. Prevention on stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991; 265:3255-3264.
- [6] Cherubini A, Oristrelli J, Pla X, et al. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med*. 2011; 171: 550-6.
- [7] Boyd CM, Darer J, Boulton C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*. 2005; 294:716-24
- [8] Holmes HM. Rational Prescribing for Patients With a Reduced Life Expectancy. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85:103-7
- [9] Cayea D, Boyd C, Durso SC. Individualising therapy for older adults with diabetes mellitus. *Drugs Aging*. 2007; 24:851-63
- [10] Huang ES. Appropriate application of evidence to the care of elderly patients with diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2007; 3:260-3.
- [11] Inouye SK, Studenski S, Tinetti M, Kuchel GA. Geriatric Syndromes: Clinical, Research, and Policy Implications of a Core Geriatric Concept *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55:780-791.
- [12] Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, et al. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med*. 2005; 118:612-617.
- [13] Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J*. 2010; 31:85-91.
- [14] Yancik R, Ershler W, Satariano W, et al. Report of the national institute on aging task force on comorbidity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62:275-80.
- [15] Arlt S, Lindner R, Rösler A, von Renteln-Kruse W. Adherence to medication in patients with dementia: predictors and strategies for improvement. *Drugs Aging*. 2008; 25:1033-47.
- [16] Brauner DJ, Muir JC, Sachs GA. Treating nondementia illnesses in patients with dementia. *JAMA*. 2000; 283:3230-5.
- [17] Nikolaus T, Kruse W, Bach M, et al. Elderly patients' problems with medication: An in-hospital and follow-up study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996; 49: 255-259.
- [18] Beckman AG, Parker MG, Thorslund M. Can elderly people take their medicine? *Patient Educ Couns*. 2005; 59:186-91.
- [19] Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009; 41: 67-76
- [20] Zeeh J, Platt D. The aging liver: structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age. *Gerontology*. 2002; 48:121-127.
- [21] Helldén A, Bergman U, von Euler M, et al. Adverse drug reactions and impaired renal function in elderly patients admitted to the emergency department: a retrospective study. *Drugs Aging*. 2009; 26:595-606.
- [22] Corsonello A, Pedone C, Corica F, et al. Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA) Investigators. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2005; 165:790-795.
- [23] Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007; 370:185.
- [24] Weng MC, Tsai CF, Sheu KL, et al. The impact of number of drugs prescribed on the risk of potentially inappropriate medication among outpatient older adults with chronic diseases. *QJM*. 2013; 106:1009.
- [25] Sganga F, Landi F, Ruggiero C, Corsonello A et al. Polypharmacy and health outcomes among older adults discharged from hospital: Results from the CRIME study. *Geriatr Gerontol Int*. 2014; [Epub ahead of print].

- [26] Onder G, Pedone C, Landi F et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50:1962-8.
- [27] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279:1200-1205.
- [28] Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ.* 1997; 315:1096.
- [29] Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA.* 2003; 289:1107.
- [30] Field TS, Mazor KM, Briesacher B, et al. Adverse drug events resulting from patient errors in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55:271.
- [31] Campanelli CM. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60:616-631.
- [32] Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008; 46:72-83.
- [33] Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment) - an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patient. *Age and Ageing.* 2007; 36:632-638.
- [34] Tosato M, Landi F, Martone AM, et al. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. *Age Ageing.* 2014; [Epub ahead of print].
- [35] Onder G, Landi F, Fusco D, et al. Recommendations to prescribe in complex older adults: results of the CRIME to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients (CRIME) project. *Drugs Aging.* 2014; 31:33-45.
- [36] Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med.* 2010; 170:1648.
- [37] Stuck AE, Aronow HU, Steiner A, et al. A trial of annual in-home comprehensive geriatric assessments for elderly people living in the community. *N Engl J Med.* 1995; 333:1184-9.
- [38] Caplan GA, Williams AJ, Daly B, Abraham K. A randomized, controlled trial of comprehensive geriatric assessment and multidisciplinary intervention after discharge of elderly from the emergency department--the DEED II study. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52:1417-23.
- [39] Lampela P, Hartikainen S, Lavikainen P, et al. Effects of medication assessment as part of a comprehensive geriatric assessment on drug use over a 1-year period: a population-based intervention study. *Drugs Aging.* 2010; 27:507-21.
- [40] Sergi G, De Rui M, Sarti S, Manzato E. Polypharmacy in the elderly: can comprehensive geriatric assessment reduce inappropriate medication use? *Drugs Aging.* 2011; 28:509-18.
- [41] Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med.* 2004; 116:394-401.
- [42] Frankfort SV, Tulner LR, van Campen JP, et al. Evaluation of pharmacotherapy in geriatric patients after performing complete geriatric assessment at a diagnostic day clinic. *Clin Drug Investig.* 2006; 26:169-74.