

Giornale Italiano di **Farmacoeconomia** e **Farmacoutilizzazione**

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITECS)

Pubblicazione trimestrale Volume 6 • Numero 3 • Settembre 2014

NUMERO MONOTEMATICO

Il paziente anziano complesso

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari,
Università degli Studi di Milano

Board editoriale

Vincenzo ATELLA

Facoltà di Economia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Claudio BORGHI

Dipartimento di Medicina Clinica
e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci",
Università degli Studi di Bologna

Ovidio BRIGNOLI

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina
e Farmacologia
Università degli Studi di Messina

Francesco CIPOLLONE

Centro Studi di Medicina e Scienze
dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti - Pescara

Giovanni CORRAO

Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmaservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

Ettore NOVELLINO

Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica
Università degli Studi di Napoli Federico II

Francesco ROSSI

Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli

Elena TRAGNI

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale

Volume 6 • Numero 3 • Settembre 2014

Sommario

© 2014 by

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382/526253 r.a.
Fax 0382/423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

La pubblicazione di un articolo sul giornale GIFF implica l'impegno degli Autori a rispettare una open access Creative Commons license (CC-BY). Secondo i termini di questa licenza, gli Autori conservano la proprietà dei diritti d'autore dei loro articoli. Tuttavia, la licenza consente a qualsiasi utente di scaricare, stampare, estrarre, riutilizzare, archiviare e distribuire l'articolo, purché sia dato credito agli Autori e alla fonte del lavoro, attribuendo adeguatamente la paternità del materiale, fornendo un link all'originale e indicando se sono state effettuate modifiche.

▶ NUMERO MONOTEMATICO: IL PAZIENTE ANZIANO COMPLESSO	
Il paziente anziano complesso: dati epidemiologici e di consumo dei farmaci Elena Tragni, Federica Sala, Manuela Casula	5
Farmacocinetica e farmacodinamica nell'anziano Paola M. Cutroneo, Achille P. Caputi	17
La terapia farmacologica nell'anziano: le sperimentazioni cliniche e gli studi osservazionali Sergio Fusco, Sabrina Garasto, Andrea Corsonello	24
Linee guida evidence-based e criteri di appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano complesso Elena Ortolani, Eleonora Meloni, Graziano Onder	30
La terapia farmacologica nell'anziano complesso: le interazioni tra farmaci Alessandro Nobili, Luca Pasina	38
L'importanza dell'aderenza alle terapie e le problematiche nel paziente anziano Claudio Borghi, Angelo Parini, Riccardo Urso, Arrigo F. G. Cicero	46
La terapia farmacologica nell'anziano: la qualità della vita Luca Serchisu, Giuseppe Bellelli	53
La gestione clinica dell'anziano complesso in medicina generale Saffi Giustini, Lora Accettura, Anna Fedi, Luigi Santoiemma	62
La gestione clinica dell'anziano complesso: la continuità ospedale-territorio Alessandra Frustaci, Stefano Bonassi, Massimo Fini	69
Invecchiamento e politiche sanitarie: la sfide per un sistema sostenibile Vincenzo Atella, Joanna Kopinska	75
La gestione e la presa in carico del paziente anziano complesso:	
Il punto di vista del Geriatra (approccio multidimensionale geriatrico) Giuseppe Sergi, Marina De Rui, Nicola Veronese, Enzo Manzato	84
Il punto di vista dell'Internista Stefano Volpato, Renato Fellin, Giovanni Zuliani	89
Il punto di vista del Cardiologo Giovanni Pulignano, Donatella Del Sindaco, Massimo Uguccione	95
Il punto di vista del Nefrologo Cristina Sarcina, Francesco Rastelli, Ilaria De Simone, Anna Krefta, Ivano Baragetti, Claudio Pozzi	103
Il punto di vista del Diabetologo Giuseppe Bellastella, Elisabetta Della Volpe, Maria Ida Maiorino, Katherine Esposito, Dario Giugliano	115
Il punto di vista dello Pneumologo Raffaele Antonelli Incalzi, Gilda Giannunzio, Andrea Corsonello	120
Il punto di vista del Geriatra (declino cognitivo) Daniela Mari, Maura Marcucci	128
Il punto di vista dello Psichiatra Cinzia Bressi, Giulia Alessandra Capra	133
▶ ANGOLO DEL MASTER	138

Cari colleghi,

I cambiamenti demografici rilevanti avvenuti negli ultimi anni stanno confrontando i sistemi sanitari nazionali dei Paesi occidentali con importanti decisioni. Infatti se da un lato i progressi in campo medico hanno portato all'innalzamento delle aspettative di vita, dall'altro si è allungato il periodo di vita caratterizzato da bisogno di cura e di assistenza a lungo termine, in un contesto dinamico di crisi economica e di risorse in progressiva diminuzione. L'obiettivo principale di questa sfida è il paziente anziano fragile che presenta multimorbilità croniche, declino cognitivo e funzionale e che assorbe una quota rilevante della spesa sanitaria ponendo la società di fronte a scelte difficili. Abbiamo voluto realizzare un numero monotematico della nostra rivista focalizzando l'attenzione su una problematica cruciale dei nostri tempi, quella del paziente anziano con *Multiple Chronic Conditions*, che coinvolge autorità regolatorie, professionisti della salute, familiari, *caregiver* privati e gli stessi pazienti, non trascurando altri aspetti quali farmaci, tecnologie sanitarie e costi per la società.

Poiché per affrontare questa problematica è necessario utilizzare una valutazione multidimensionale del paziente integrando diverse competenze, il numero contiene nella prima parte dedicata alle Rassegne i contributi di base da parte di esperti in diversi settori (epidemiologico, farmacologico, clinico, economico e gestionale), mentre nella seconda vengono presentati i punti di vista dei diversi professionisti con cui si interfaccia questa tipologia di paziente per l'assistenza (geriatra, internista, cardiologo, diabetologo, nefrologo, pneumologo, neurologo).

Nella sezione "Angolo del Master" abbiamo deciso di presentare gli *abstract* dei manoscritti di tutti gli studenti dell'ultima edizione del Master (a.a. 2012-2013, terminata a marzo 2014) che descrivono i risultati ottenuti nell'ambito del periodo di tirocinio formativo presso strutture pubbliche e private. Continua parallelamente la presentazione di progetti di stage completi: in questo numero pubblichiamo i lavori svolti dalla Dott.ssa Nicoletta Cagnato presso GB Pharma (a.a. 2011-2012) e dalla Dott.ssa Serena Borrelli presso il Centro regionale di Farmacovigilanza della Lombardia (a.a. 2012-2013).

Buona lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

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*).

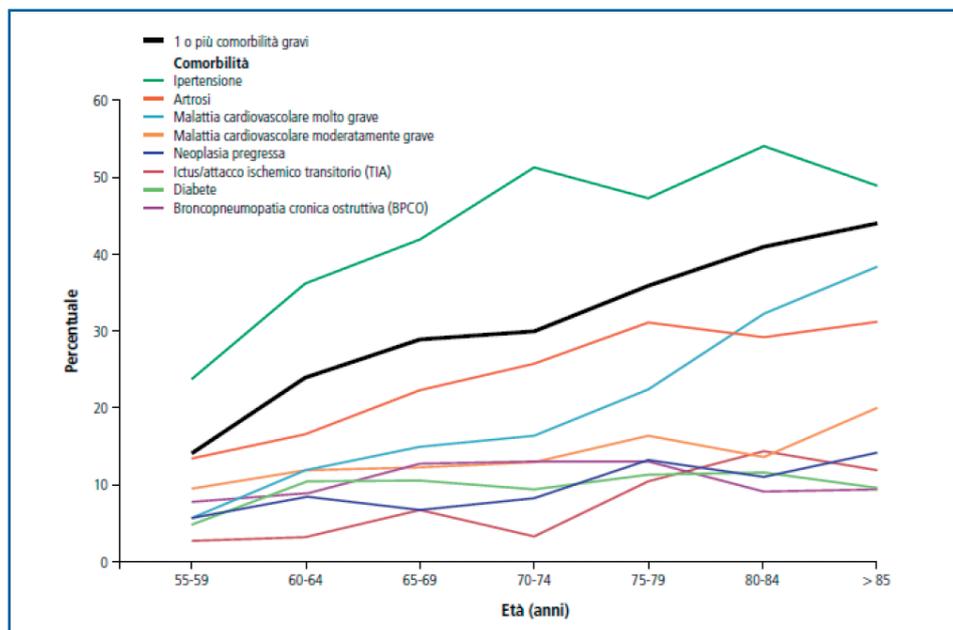
La **complessità in medicina** considera l'insieme delle diverse condizioni morbose non solo in quanto compresenti, ma nella loro interazione multidimensionale (comorbilità, multimorbilità a genesi comune o diversa, convergenza su elementi clinici comuni e interconnessione con acuzie e cronicità e con 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

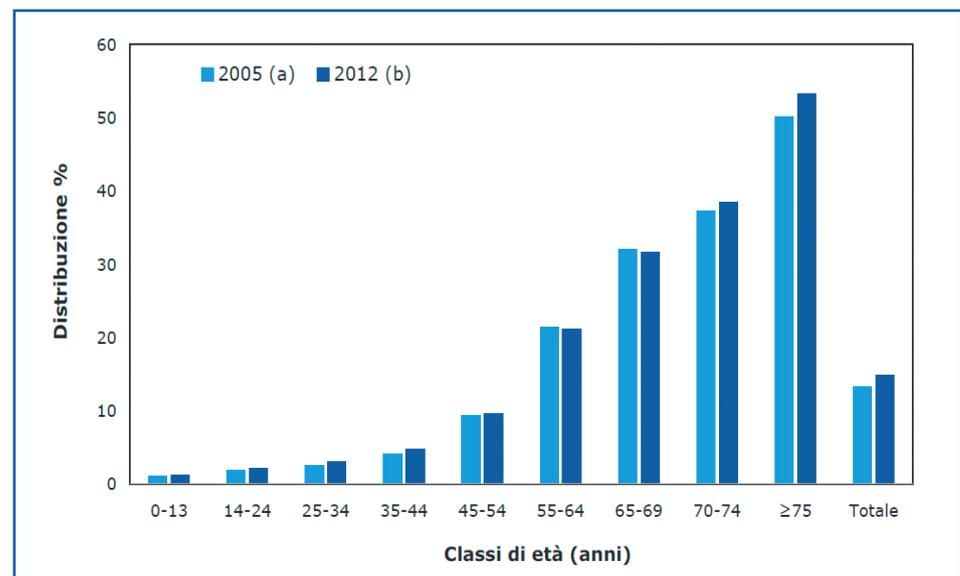
Figura 2

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.

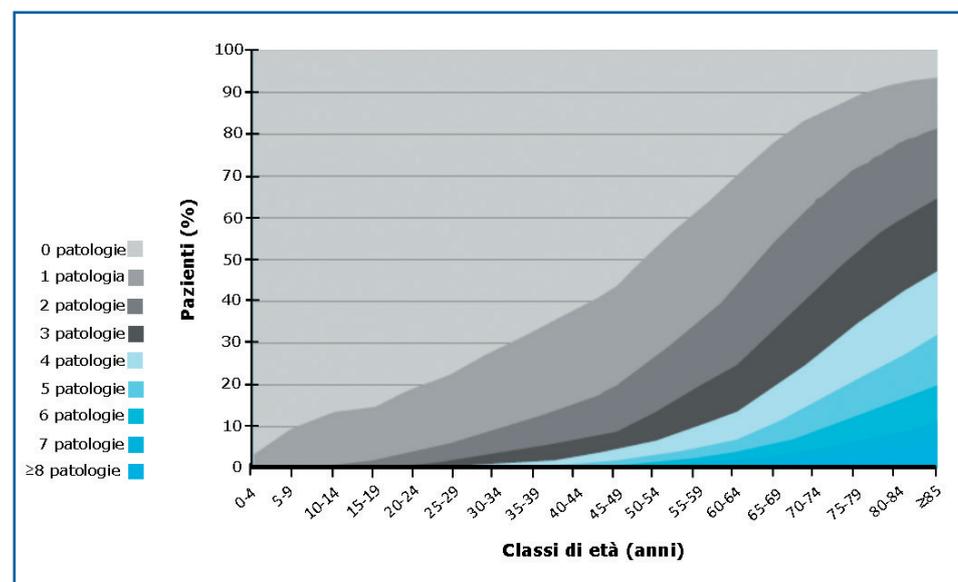
Uno studio condotto in Scozia ha mostrato che tra gli anziani, i pazienti con multimorbilità (definita come la presenza in un individuo di ≥ 2 patologie comprese in un elenco di 40 specifiche condizioni morbose croniche) rappresentano la norma piuttosto che l'eccezione. Quasi un quarto di tutti i pazienti, 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]).

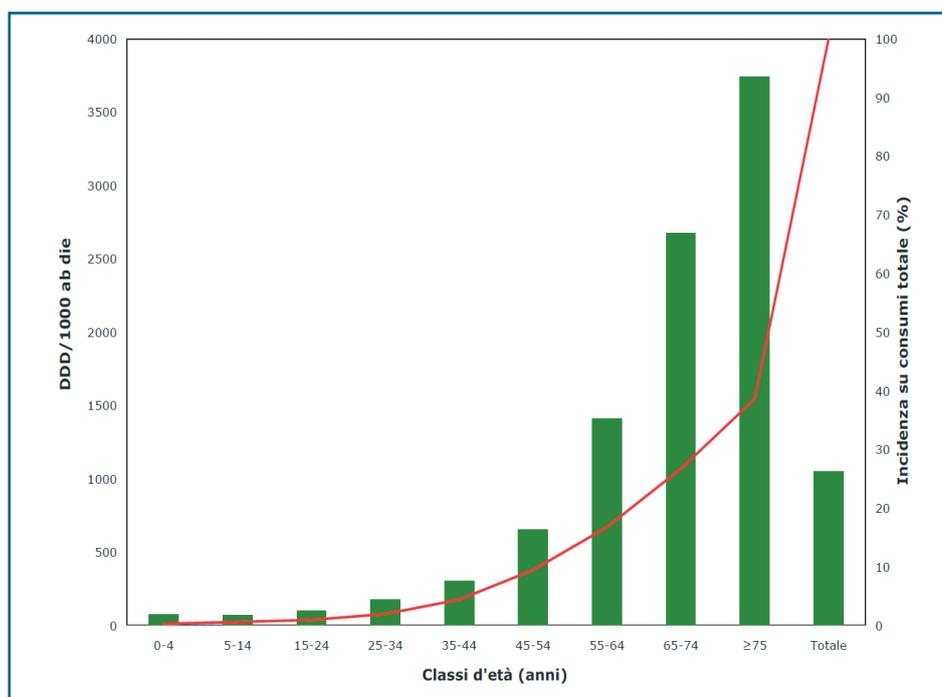
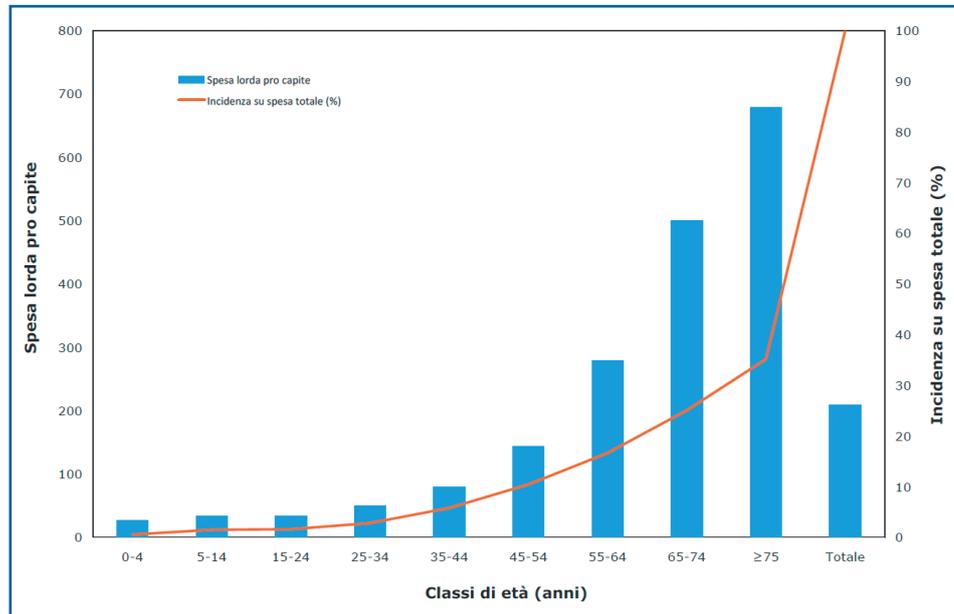


Figura 5

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]).

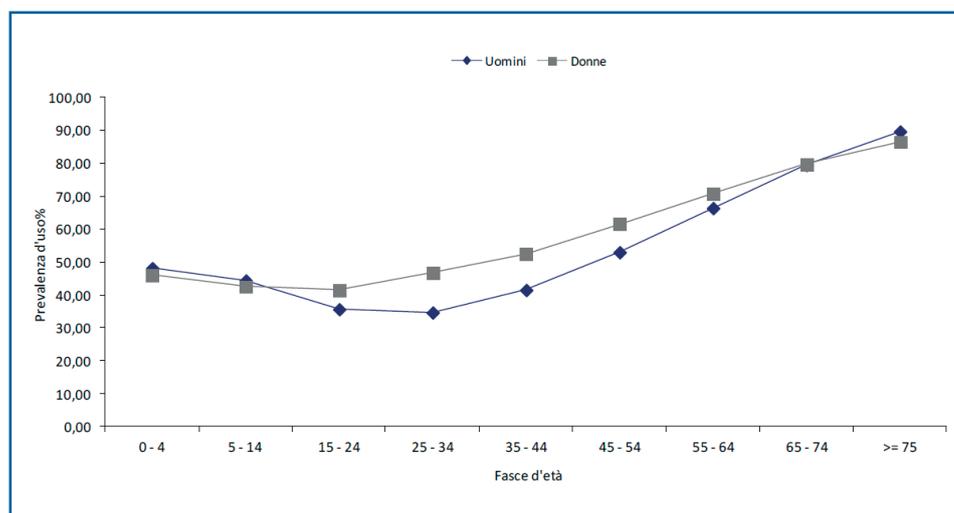
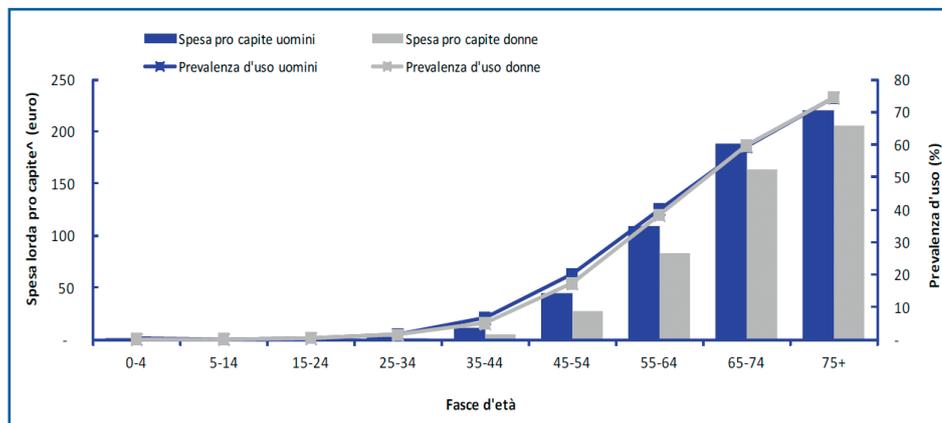


Figura 7
Prevalenza d'uso e spesa pro capite di farmaci cardiovascolari, stratificati per età, 2013.
(Modificata da OSMED, 2014 [13]).



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.

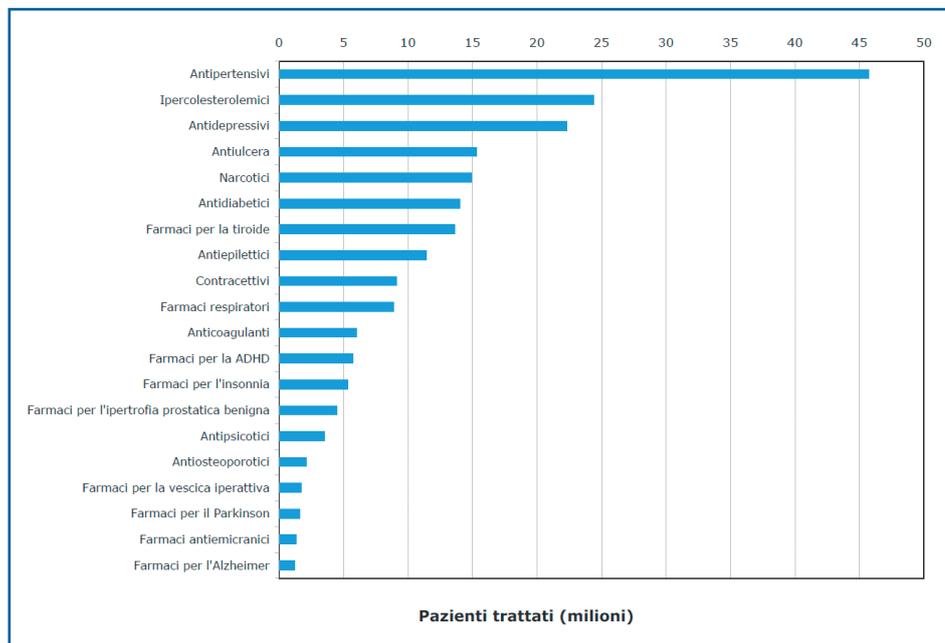
L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso conferma l'incremento dell'uso di questi farmaci al crescere dell'età, con netto aumento della prevalenza d'uso nelle donne rispetto agli uomini a partire dai 35 anni, legato alla prescrizione dei medicinali per la terapia del cancro 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]).

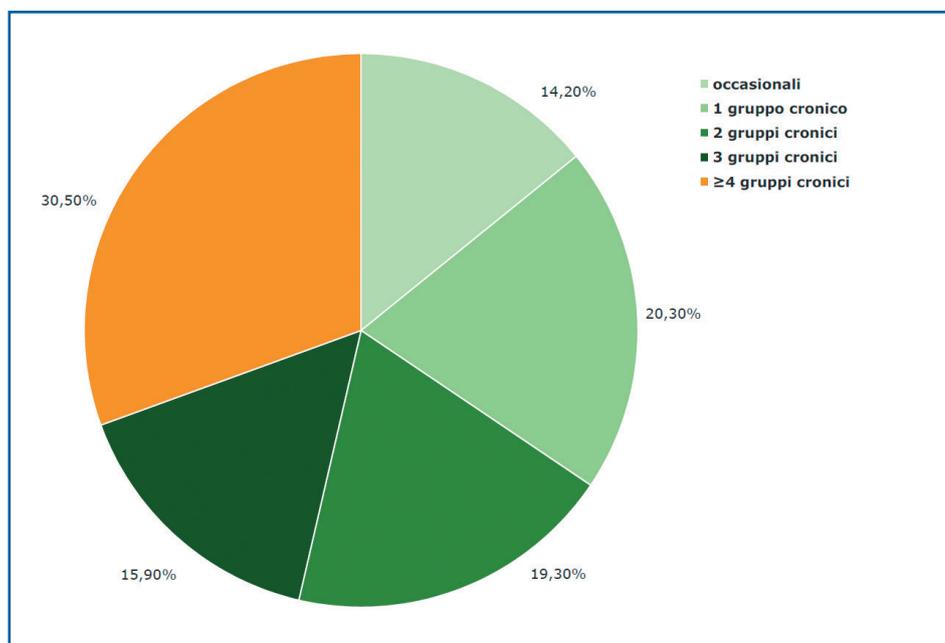


Tabella 1 Caratteristiche principali dei soggetti anziani di età 65-94 anni nella regione Lombardia, 2000 e 2010. (Modificata da Franchi et al, 2014 [19]).

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.

FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA NELL'ANZIANO

Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly

Paola M. Cutroneo¹, Achille P. Caputi^{1,2}

1 Centro Referente per la Segnalazione Spontanea Organizzata della Regione Sicilia, UOSD di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino", Messina

2 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Farmacologia, Università di Messina

Keywords

Pharmacokinetics
Pharmacodynamics
Elderly
Aging

Abstract

Aging is characterized by progressive impairment of functional capacities of all system organs, reduction in homeostatic mechanisms and altered response to receptor stimulation. These age-related physiologic changes influence both pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in elderly patients.

Pharmacokinetic changes include a slight reduction in renal and hepatic clearance and an increase in volume of distribution of lipid soluble drugs and prolongation of elimination half-life, whereas pharmacodynamic changes involve altered (usually increased) sensitivity to several classes of drugs such as anticoagulants, cardiovascular and psychotropic drugs. However, reduced effectiveness of conventional doses of other drugs, such as beta-blockers and diuretics, was observed in elderly patients.

It must be recognized that the inter-individual variability in drug disposition is particularly prominent in the elderly probably due to several other confounding factors (e.g. frailty, comorbidity, polypharmacy, and drug interactions).

Introduzione

Numerosi dati epidemiologici documentano che la popolazione di soggetti anziani sia in fase di crescita esponenziale. Si prevede che raggiunga nel 2050 circa il 20% di quella mondiale.

L'invecchiamento della popolazione pone problematiche farmacologiche specifiche, oltre alle ovvie implicazioni socio-economiche. Grazie all'aumentata prevalenza di patologie croniche, caratteristica dell'età avanzata, il ricorso alla polifarmacoterapia è assai frequente.

Ne consegue, inevitabilmente per i pazienti, un aumentato rischio di reazioni avverse e di esiti clinici sfavorevoli.

Conoscere come l'età influenzi la farmacocinetica e la farmacodinamica risulta quindi fondamentale per ottimizzare al meglio la terapia farmacologica.

Il complesso processo dell'invecchiamento riguarda la progressiva compromissione della riserva funzionale di organi e sistemi, che rende l'anziano più suscettibile a stress fisiologici ed ai farmaci [1, 2].

Benché sia noto da tempo che gli anziani possano mostrare alterazioni nella risposta ai farmaci, rispetto ai soggetti più giovani, i primi sono generalmente esclusi dai trial clinici pre-marketing. Ne deriva che le linee guida utilizzate in pratica medica, fondate sulle evidenze scientifiche emerse da trial clinici e meta-analisi, non sono *tout court* applicabili ai pazienti geriatrici. Nel considerare l'impatto dell'invecchiamento, bisognerebbe inoltre differenziare gli anziani in buona salute da quelli cosiddetti "fragili", un sottogruppo di pazienti nei quali non è l'età di per se, ma la presenza di patologie multiple ad essere responsabile delle variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche osservate.

Corrispondenza: Achille Patrizio Caputi, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino", UOSD Farmacologia Clinica, Via Consolare Valeria, 5 - 98125 Messina. E-mail: caputi@unime.it

Farmacocinetica negli anziani

L'invecchiamento può alterare i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione (ADME) (**Tabella 1**) [3, 4].

Assorbimento

Nel paziente anziano si osserva una diversità di risposta al trattamento farmacologico a causa delle modificazioni della composizione corporea proprie di quest'età. Il processo di invecchiamento altera, infatti, la farmacocinetica prevalentemente attraverso le variazioni qualitative e quantitative dei tessuti corporei.

Sebbene negli anziani si evidenzino un aumento della prevalenza di svariati disturbi gastrointestinali (es. dispepsia, diarrea, stipsi), l'invecchiamento di per se sembra avere un effetto minimo sulla maggior parte delle funzioni gastrointestinali, probabilmente a causa della capacità di riserva funzionale del tratto gastrointestinale.

Con l'avanzare dell'età si verificano a livello gastrico alcune modifiche quali: riduzione della secrezione acida gastrica, ridotto tempo di svuotamento gastrico, diminuito flusso ematico splancnico. È stata documentata negli anziani una riduzione della motilità gastrointestinale, secondaria ad una perdita di neuroni del sistema nervoso enterico, con ridotto assorbimento di substrati che vengono assorbiti con meccanismo di trasporto attivo (es. vitamina B12, ferro, calcio). L'entità dell'assorbimento rimane invece immutata nel caso di farmaci assorbiti per diffusione passiva (es. antiaritmici). Si tratta di modifiche di scarsa rilevanza poiché nella pratica clinica sono pochi i farmaci che subiscono una significativa riduzione dell'assorbimento. Ciò dimostra che i fattori limitanti l'entità dell'assorbimento, quali l'area della superficie del piccolo intestino ed il pH luminale, non sono alterati ad un livello critico.

Metabolismo di primo passaggio e biodisponibilità

Una volta che i farmaci sono assorbiti nell'intestino, essi passano nel circolo portale e devono attraversare il fegato prima di entrare nella circolazione sistemica. Ai fini della biodisponibilità orale, devono essere presi in considerazione l'eliminazione pre-sistemica a livello della mucosa intestinale ed il metabolismo epatico di primo passaggio. Il processo di biotrasformazione dei farmaci a livello intestinale sembra che si riduca con l'età, un effetto che spesso compensa la ridotta biodisponibilità dovuta ad un deficit dell'assorbimento.

L'invecchiamento produce talvolta una riduzione del metabolismo di primo passaggio epatico, a causa della diminuzione della massa epatica e della perfusione. La biodisponibilità dei farmaci polari o idrosolubili, i quali non subiscono un'elevata estrazione epatica, non è influenzata dalle variazioni legate all'età. Per i farmaci liposolubili invece il passaggio nel fegato è generalmente accompagnato da una marcata estrazione (talvolta superiore al 90%), con piccole quantità di farmaco che raggiungono la circolazione sistemica. È chiaro che anche un piccolo cambiamento nella funzionalità epatica potrebbe risultare in una variazione della biodisponibilità dei farmaci

Tabella 1 Cambiamenti fisiologici età-correlati e conseguenze farmacocinetiche nell'anziano. (Modificata da Shi et al. [3])

Parametro	Cambiamento fisiologico	Effetto farmacocinetico
Assorbimento	Aumento pH gastrico	Lieve riduzione dell'assorbimento (raramente clinicamente rilevante)
	Svuotamento gastrico ritardato	
	Diminuito flusso ematico splancnico	
	Ridotta superficie di assorbimento	
	Ridotta motilità gastrointestinale	
Distribuzione	Aumento del grasso corporeo	Aumento V e $t_{1/2}$ di farmaci lipofili
	Riduzione della massa magra	
	Riduzione dell'acqua corporea totale	Aumento concentrazione plasmatica di farmaci idrofili
	Riduzione albumina serica	
	Aumento della α 1-glicoproteina acida	
Metabolismo	Riduzione flusso ematico epatico	Metabolismo di primo passaggio meno efficace
	Riduzione massa epatica	Metabolismo di fase I lievemente ridotto per alcuni farmaci
Eliminazione	Riduzione flusso ematico renale	Eliminazione renale dei farmaci ridotta in percentuali diverse
	Riduzione filtrazione glomerulare	

con esteso metabolismo di primo passaggio (es. propranololo, nifedipina). Per alcuni farmaci ad elevata clearance (es. verapamil, propafenone) tuttavia non sono state rilevate differenze clinicamente rilevanti. Viceversa, l'attivazione di primo passaggio di alcuni pro-farmaci (es. enalapril) potrebbe essere rallentata fino a causare una ridotta biodisponibilità del farmaco.

Meno studiate sono le alterazioni dell'assorbimento di farmaci assunti per vie di somministrazione diverse da quella orale [5].

Distribuzione

La distribuzione di un farmaco nell'organismo dipende dalla composizione corporea, dal suo legame alle proteine plasmatiche e dal flusso ematico.

Con l'aumentare dell'età si verifica una riduzione della massa magra e dell'acqua corporea totale con un corrispondente aumento del tessuto adiposo in rapporto al peso corporeo totale. Il tessuto adiposo aumenta in una percentuale variabile tra il 18% ed il 36% negli uomini e tra il 33% ed il 45% nelle donne.

Di conseguenza, la distribuzione dei farmaci polari che sono idrosolubili (es. digossina, litio, teofillina, aminoglicosidi) potrebbe ridursi negli anziani, risultando in un volume apparente di distribuzione (V) più basso e concentrazioni plasmatiche più elevate. Viceversa, i farmaci liposolubili (es. diazepam) possiedono una più ampia distribuzione negli anziani e ciò potrebbe comportare un'azione prolungata degli stessi ed un effetto "hangover" a causa della prolungata emivita di eliminazione.

Al di là dei cambiamenti nella composizione corporea, esistono alcune variazioni, correlate con l'età, riguardanti il legame con le proteine plasmatiche. I livelli di albumina serica si riducono leggermente con l'età, ma nei pazienti anziani in buona salute questo effetto è minimo. Questa riduzione potrebbe risultare in una ridotta capacità di legame dei farmaci acidi deboli come i salicilati, il warfarin e la fenitoina. Viceversa, la α_1 -glicoproteina acida aumenta con l'età ed i farmaci basici (es. antidepressivi, antipsicotici, betabloccanti) mostrano un maggiore legame proteico nei pazienti anziani. Tali variazioni sembrano avere una scarsa rilevanza clinica, ad eccezione dei casi in cui riguardino farmaci ad elevato legame con le proteine plasmatiche, basso volume di distribuzione ed indice terapeutico ristretto. Modifiche più marcate delle proteine plasmatiche possono essere correlate, più che all'età in se stessa, a cambiamenti fisiopatologici (es. immobilità o carenze nutrizionali) o a stati patologici.

Metabolismo

Il fegato ha una notevole capacità di rigenerarsi e mantenere le sue funzioni durante il processo di invecchiamento. In ogni caso con l'età si evidenziano dei lievi cambiamenti a livello cellulare e fisiologico che possono ridurre la funzionalità epatica. L'età avanzata è associata ad una diminuzione della massa epatica di circa il 20-30%, oltre ad una riduzione del flusso ematico nel fegato in una percentuale compresa tra il 20% ed il 50% [6]. Queste alterazioni possono produrre un effetto specialmente sull'eliminazione dei farmaci ad alta clearance epatica (es. propranololo, morfina).

La clearance epatica dei farmaci dipende dall'attività degli enzimi responsabili della biotrasformazione e dal flusso ematico, fattori che determinano la quantità estratta di farmaco dal fegato. Per i farmaci che sono metabolizzati lentamente nel fegato, la clearance è proporzionale alla velocità del metabolismo epatico.

La maggior parte dei farmaci è metabolizzata mediante reazioni di fase I dipendenti dal citocromo P-450 (es. ossidazione, riduzione) e/o meccanismi di fase II (es. glucuronidazione, acetilazione). Nell'ambito della biotrasformazione, il metabolismo ossidativo di fase I sembrerebbe ridursi negli anziani, mentre le reazioni di fase II non appaiono alterate negli anziani in buona salute. Come conseguenza, nell'età avanzata si osservano alterazioni della clearance prevalentemente a carico dei farmaci sottoposti ad intenso metabolismo di fase I (es. diazepam, propranololo). Diverso è il caso dei soggetti fragili, che presentano patologie o che sono stati sottoposti a interventi chirurgici, nei quali l'attività degli enzimi epatici può essere significativamente depressa, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci e del rischio di comparsa di reazioni avverse.

L'effetto dell'età sui vari isoenzimi del citocromo P-450 è ancora oggetto di contro-

versie [7, 8]. È generalmente accettato che l'attività degli enzimi CYP sia preservata con l'avanzare dell'età nei soggetti in buona salute, ma si riduca nei pazienti fragili. In alcuni casi tuttavia la clearance epatica di alcuni farmaci mediata da alcuni isoenzimi CYP è risultata ridotta (circa il 20%) con l'avanzare dell'età. Sembrerebbe comunque che l'influenza della variabilità genetica sul metabolismo sia molto più importante rispetto agli effetti dell'età.

Esiste una forte interdipendenza tra il metabolismo ed i sistemi di trasporto nell'organismo, fattori che influenzano in maniera complessa la farmacocinetica. I processi di trasporto e la richiesta di ossigeno per le reazioni di fase I negli epatociti sembrerebbero mostrare delle variazioni dipendenti dall'età.

Tra i trasportatori di membrana, quello meglio caratterizzato è la glicoproteina P (P-gp), altamente espressa nelle cellule epiteliali intestinali, negli epatociti e nelle cellule endoteliali dei capillari. Da alcuni studi sembrerebbe che l'età abbia un impatto minimo sulla funzione della P-gp. È stato però evidenziato un declino della P-gp cerebrale che potrebbe facilitare l'accumulo di sostanze tossiche nel cervello, aumentando così il rischio di patologie neurodegenerative [9].

Molti farmaci sono coinvolti sia in reazioni di fase 1 che di fase 2. Ad esempio, il diazepam va incontro a metabolismo ossidativo e la sua eliminazione è prolungata negli anziani. In parte è anche convertito in un metabolita attivo (desmetildiazepam) con emivita fino a 220 ore in questa categoria di pazienti. D'altra parte, alcune benzodiazepine, come il lorazepam, che vanno incontro a reazioni di coniugazione nel fegato e non sono convertite in metaboliti attivi, presentano un metabolismo inalterato con l'età.

L'età non è l'unico fattore che altera il metabolismo dei farmaci. Il fumo, l'assunzione di alcool, la dieta, le patologie concomitanti e la politerapia potrebbero essere ugualmente importanti.

Eliminazione renale

La maggior parte dei farmaci polari o dei loro metaboliti è eliminata a livello renale dopo filtrazione glomerulare. Esistono inoltre farmaci, come gli antibiotici beta-lattamici, che sono secreti attivamente nei tubuli prossimali.

Durante l'invecchiamento sia la capacità funzionale del rene che quella di riserva renale diminuiscono. I cambiamenti strutturali consistono nella riduzione della massa del rene, nell'assottigliamento dell'intima vascolare intrarenale, nella riduzione del numero di glomeruli con aumentate alterazioni sclerogeniche in quelli rimanenti, nell'infiltrazione di cellule infiammatorie croniche e fibrosi nello stroma. La funzione tubulare renale alterata potrebbe anche condurre ad una compromissione del trasporto di acqua, sodio e glucosio negli anziani.

È stato calcolato un calo della filtrazione glomerulare approssimativamente di 8 mL/min per decade, dopo l'età di 30 anni. Di conseguenza, una persona di età superiore ai 70 anni potrebbe avere una riduzione della funzionalità renale del 40-50%. L'eliminazione renale risulta ridotta anche in soggetti con normali concentrazioni sieriche di creatinina poiché la produzione di creatinina si riduce con l'età.

Molti farmaci, che dipendono dal rene per l'eliminazione, possono accumularsi a livelli tossici negli anziani, anche se somministrati a dosaggi normali (es. digossina, amiloride). Esistono farmaci, inoltre, che, influenzando la funzionalità renale, danno luogo a reazioni avverse, specie negli anziani (es. aminoglicosidi, diuretici, FANS, ACE-inibitori). In altre parole, i cambiamenti dipendenti dall'età della funzionalità renale sono responsabili delle alterazioni farmacocinetiche dell'anziano ed in molti casi i reni sono il target per le reazioni avverse da farmaci a causa di queste alterazioni.

La determinazione della clearance della creatinina può essere utile per decidere se sia necessario ridurre il dosaggio di un determinato farmaco nei pazienti anziani, ma questo dovrebbe essere associato a monitoraggio terapeutico, se disponibile, specialmente nei casi di principi attivi a basso indice terapeutico.

Alterazioni farmacodinamiche negli anziani

Con l'avanzare dell'età, la risposta individuale ad una dose definita di farmaco può variare a causa di importanti cambiamenti dei processi farmacodinamici. Poiché l'ef-

Anche la farmacodinamica si modifica in maniera significativa con l'età, con cambiamenti variabili da farmaco a farmaco, a carico dell'interazione farmaco-recettore, dei meccanismi di trasmissione post-recettoriale o dei processi omeostatici.

fetto dell'età sulla sensibilità ai farmaci varia in base al principio attivo studiato ed alla risposta misurata, le generalizzazioni sono spesso difficili ed i dati a disposizione sono ad oggi piuttosto limitati.

La modifica del processo farmacodinamico nell'anziano dipende principalmente dalla compromissione dovuta all'invecchiamento di meccanismi omeostatici oppure a variazioni a livello cellulare e recettoriale. L'alterata sensibilità può coesistere o essere indipendente dai cambiamenti farmacocinetici. È probabile che l'anziano richieda degli aggiustamenti di dosaggio a causa delle modifiche farmacodinamiche, anche se la sua farmacocinetica non risulta alterata [10].

Al di là della concentrazione a livello del sito di azione (es. recettori, canali ionici, enzimi, trasportatori), l'entità dell'effetto di un farmaco dipenderà dal numero dei recettori e dall'affinità nell'organo target, dalla capacità delle cellule a rispondere all'occupazione recettoriale (trasduzione del segnale) e dai processi di contro-regolazione atti a preservare l'equilibrio funzionale originale. L'effetto dell'età su numero, attività ed espressione di molti recettori è stata descritta in letteratura [11].

Dal punto di vista cellulare, esistono inoltre altri meccanismi influenzati dal processo dell'invecchiamento, le cui modificazioni possono contribuire ai cambiamenti nella risposta al farmaco. Questi processi includono lo stress ossidativo, la disfunzione mitocondriale, l'apoptosi e vari meccanismi genetici.

L'età avanzata comporta una perdita di unità funzionali tempo-dipendente (es. nefroni, neuroni, alveoli) capaci di esplicare attività fisiologiche specifiche che sono caratteristiche dell'organo di cui fanno parte, nonché dalla soppressione di molti dei processi regolatori che si occupano dell'integrazione funzionale tra cellule ed organi. In altre parole viene modificato il mantenimento della omeostasi e può verificarsi facilmente una alterazione di tale omeostasi in condizioni di stress.

L'aumentata suscettibilità all'azione dei farmaci negli anziani risulta spesso la conseguenza di modificazioni di meccanismi omeostatici, quali: ridotta risposta circolatoria ortostatica con aumento del rischio di sincope, cadute e fratture dell'anca; alterata termoregolazione con aumento del rischio di ipertermia ed ipotermia; riduzione dei riflessi laringei; alterazione del meccanismo della sete con conseguente rischio di

Tabella 2 Esempi di farmaci con risposta alterata negli anziani a causa di modifiche farmacodinamiche età-correlate (Modificata da Trifirò et al. [10])

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

disidratazione; alterata stabilità vascolare con aumentato del rischio emorragico; peggioramento della funzione cognitiva con rischio di disturbi psicotici o esacerbazione della demenza. A causa di queste restrizioni nella "riserva omeostatica", anche effetti collaterali da farmaci generalmente lievi possono avere conseguenze cliniche gravi negli anziani.

Alcune delle alterazioni farmacodinamiche sono accompagnate da ovvie modifiche strutturali dell'organo bersaglio. La maggior parte degli studi sull'argomento hanno rivolto l'interesse alle modifiche rilevabili a livello cardiaco, considerato che le patologie geriatriche coinvolgono spesso il sistema cardiovascolare. È stato rilevato ad esempio che l'invecchiamento produce una ridotta elasticità delle arterie e dell'aorta. Ciò risulta in una pressione arteriosa sistolica più elevata, aumentata pendenza della gittata ventricolare sinistra con possibile ipertrofia ventricolare.

Esistono numerosi esempi di farmaci per i quali si osserva una variazione di risposta nei pazienti geriatrici (**Tabella 2**) [4, 10].

Farmaci che agiscono sul Sistema Nervoso Centrale

Si ipotizza che la maggiore sensibilità ai farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (SNC) sia dovuta a modifiche legate all'età di alcuni meccanismi biochimici che coinvolgono neurotrasmettitori e recettori, cambiamenti ormonali ed alterazioni nella disponibilità di glucosio ed ossigeno dovute alla riduzione del flusso ematico cerebrale. I pazienti anziani sono particolarmente vulnerabili alle reazioni avverse da neurolettici, quali disturbi extrapiramidali, aritmia ed ipotensione ortostatica. Si manifesta inoltre una maggiore sensibilità all'effetto di alcune benzodiazepine; 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, a causa dell'associazione tra uso di benzodiazepine e rischio di cadute e fratture all'anca negli anziani. Anche gli effetti degli analgesici oppioidi sembrano accentuarsi nei soggetti geriatrici.

Farmaci che agiscono sulla emostasi

Risulta clinicamente rilevante l'osservazione che l'età avanzata determina un aumento di sensibilità agli effetti anticoagulanti del warfarin. Ciò è probabilmente dovuto ad una diminuzione della sintesi dei fattori della coagulazione e all'aumentata clearance della vitamina K. Da un punto di vista clinico l'aumentata sensibilità al warfarin negli anziani è stata associata ad un incremento del rischio di emorragie a valori più bassi di INR rispetto ai soggetti più giovani. L'effetto anticoagulante dell'eparina non sembra invece modificarsi con l'invecchiamento.

Farmaci che agiscono sull'apparato cardiovascolare

Le più importanti differenze farmacodinamiche età-correlate riguardano la ridotta sensibilità ai farmaci beta-adrenergici. Questo peggioramento della risposta nel tessuto vascolare, cardiaco e polmonare potrebbe essere dovuto ad alterazioni del processo di trasduzione del segnale e alla *down-regulation* dei recettori beta-adrenergici [12].

Anche le risposte ai farmaci calcio-antagonisti sembrano variare con l'età avanzata. La somministrazione endovenosa di verapamil, diltiazem o amlodipina è stata associata ad un effetto ipotensivo più pronunciato negli anziani rispetto ai soggetti più giovani. I dati disponibili dimostrano che i pazienti geriatrici sono particolarmente sensibili ai calcio-antagonisti diidropiridinici (es. amlodipina, nifedipina) con effetti transitori e che si normalizzano entro 3 mesi. È stata ipotizzata una risposta ridotta dei barocettori responsabili della regolazione della pressione.

Conclusioni

Negli anziani possono verificarsi poche variazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti, che possono essere così riassunte: 1) ridotta biodisponibilità per alcuni farmaci che vengono assorbiti mediante meccanismi di trasporto attivo; 2) aumento della biodisponibilità di farmaci con elevata clearance epatica e soggetti ad esteso metabolismo di primo passaggio; 3) aumento del volume di distribuzione e dell'emivita di

eliminazione dei farmaci liposolubili. L'attività del sistema enzimatico CYP sembra preservata nei soggetti in buona salute e la variabilità interindividuale nella cinetica di un farmaco è fortemente influenzata da altri fattori concomitanti (es. comorbidità, polifarmacia, interazioni farmacologiche).

Relativamente agli aspetti farmacodinamici, modifiche età-correlate della funzionalità di recettori e di processi trasduzionali possono condizionare in maniera sostanziale la risposta farmacologica. Sono necessari ulteriori studi per valutare le alterazioni farmacodinamiche con un impatto rilevante nella pratica clinica.

Bibliografia

- [1] Coleman JJ. Drugs and the Elderly. In: Andrews EB, Moore, editors. "Mann's Pharmacovigilance. Third Edition". Wiley Backwell. 2014. pp.639-658.
- [2] Tagliatela M. Principi di farmacologia geriatrica. In: Annunziato L, Di Renzo G, editors. "Trattato di Farmacologia". Idelson-Gnocchi. 2014. pp.1596-1606.
- [3] Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Current Drug Metabolism*. 2011; 12:601-610.
- [4] Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57:6-14.
- [5] Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging*. 2008; 3:421-430.
- [6] Warren A, Chaberek S, Ostrowski K, et al. Effects of old age on vascular complexity and dispersion of the hepatic sinusoidal network. *Microcirculation*. 2008; 15:191-202.
- [7] Wauthier V, Verbeeck RK, Calderon PB. The effect of ageing on cytochrome p450 enzymes: consequences for drug biotransformation in the elderly. *Curr Med Chem*. 2007; 14:745-757.
- [8] Kinirons MT, O'Mahony MS. Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57:540-544.
- [9] Bartels AL, Kortekaas R, Bart J, et al. Blood-brain barrier P-glycoprotein function decreases in specific brain regions with aging: a possible role in progressive neurodegeneration. *Neurobiol Aging*. 2009; 30:1818-1824.
- [10] Trifirò G, Spina E. Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab*. 2011; 12:611-20.
- [11] McLean AJ, Le Couteur, DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004; 56:163-184.
- [12] Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007; 5:263-303.

LA TERAPIA FARMACOLOGICA NELL'ANZIANO: LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E GLI STUDI OSSERVAZIONALI

Drug therapy in elderly patients: clinical trials and observational studies

Sergio Fusco, Sabrina Garasto, Andrea Corsonello

UOSD Farmacoepidemiologia Geriatrica, Istituto Nazionale di Ricovero e Cura per Anziani (INRCA), Cosenza

Keywords

Clinical trials
Efficacy
Effectiveness
Observational studies
Elderly
Drugs

Abstract

Current clinical guidelines are essentially based on the results of randomized clinical trials (RCTs), considered as the gold standard for assessing the effect of an intervention. However, the external validity and generalizability of many RCT has been questioned. To which group of patients the results of a given RCT can be applied? It is not always easy to derive this information from RCTs reports. Indeed, an RCT is susceptible to errors as regards its external validity when the subjects enrolled in the study are not representative of the target population to whom the intervention is intended. Very often just the future beneficiaries of the treatment are not included in clinical trials, and this is especially true for older patients. Therefore, it is not always safe to apply clinical guidelines to the older population, due to clinical complexity mainly characterized by comorbidity and polypharmacy, as well as age-related changes in body composition and metabolism.

The observational study design has emerged as a research tool to complement information provided by RCT. Actually, great part of the evidence for the elderly are derived from observational studies, that allow the assessment of the drug benefit in the real-life healthcare setting (effectiveness).

Introduzione

Gli anziani sono notevolmente sottorappresentati nelle sperimentazioni cliniche, nonostante siano sottoposti a un notevole carico di malattie e consumo di farmaci e terapie; questo influisce negativamente su generalizzabilità, efficacia e sicurezza dei trattamenti.

Le linee guida costituiscono uno strumento indispensabile per definire i criteri di appropriatezza e far fronte alle esigenze dei pazienti e alle aspettative di un trattamento basato sull'evidenza [1]. Gli studi clinici randomizzati controllati (*randomized clinical trial*, RCT), largamente accettati come criterio standard di disegno di ricerca rigoroso, costituiscono la struttura portante nella stesura delle linee guida [2]. L'RCT è infatti considerato il *gold standard* in termini di valutazione dell'effetto di un intervento [3]. Nella terminologia anglosassone vi sono due termini distinti per indicare l'efficacia interna e quella esterna di un trattamento: "*efficacy*" ed "*effectiveness*". *Efficacy* indica gli effetti di un trattamento nelle condizioni ideali di un RCT, vale a dire:

- popolazione omogenea di pazienti,
- assenza di comorbidità e trattamenti associati non previsti dal protocollo,
- compliance molto elevata,
- medici molto motivati,
- follow-up accurato.

Effectiveness indica invece gli effetti del trattamento in condizioni di pratica clinica reale, che si caratterizza spesso per l'osservazione di età estreme, numerose malattie con trattamenti combinati complessi, compliance spesso bassa.

Gli stringenti criteri d'inclusione di un RCT possono offrire benefici come l'aumento di precisione e la riduzione delle perdite al follow-up, ma implicano anche importanti svantaggi quali, ad esempio, l'incertezza circa l'estrapolazione dei risultati,

Corrispondenza: Sergio Fusco, UOSD Farmacoepidemiologia Geriatrica, Istituto Nazionale di Ricovero e Cura per Anziani (INRCA), C.da Muoio Piccolo - 87100 Cosenza. E-mail: s_fusco84@yahoo.it

che può portare alla negazione di un trattamento efficace a gruppi che potrebbero beneficiarne [4], o viceversa all'uso inappropriato del farmaco in una popolazione ad alto rischio di reazioni avverse per comorbidità o polifarmacoterapia (com'è appunto la popolazione anziana) o ancora a ritardo nell'ottenimento di risultati definitivi a causa del ridotto tasso di reclutamento [5]. Per tali motivi, nonostante i trial spesso forniscano i dati che giustificano l'uso dei nuovi trattamenti ed interventi *per tutti i pazienti*, la validità esterna e la generalizzabilità di molti RCT è stata messa in discussione [6-10].

A quale gruppo di pazienti possono essere applicati i risultati di un determinato RCT? Non è sempre facile derivare tale informazione dai report degli RCT. Infatti l'efficacia di un trattamento dimostrata dal trial in condizioni ideali (*efficacy*) può non corrispondere ad una pari efficacia nella pratica clinica (*effectiveness*), per diverse motivazioni (**Tabella 1**).

Spesso i criteri di esclusione utilizzati negli RCT implicano che gli anziani, probabili futuri beneficiari del trattamento, non siano inclusi negli studi clinici (**Tabella 2**).

Nell'anno 2000 solo il 3,5% di quasi 9000 trial clinici e l'1% di oltre 700 metanalisi erano dedicati alle persone ultrasessantacinquenni [11]. L'OMS (novembre 2004) ha concluso che "gli anziani sono ancora ingiustificatamente esclusi dai trial clinici. Le leggi e le linee guida dovrebbero essere sviluppate con l'inclusione di obblighi relativi alla partecipazione degli anziani. In questo contesto, l'*European Union Geriatric Medicine Society* (EUGMS) ha espresso la sua preoccupazione alla Commissione Europea circa la mancanza di trial clinici nei molto anziani e il potenziale impatto negativo sulla loro salute del trasferimento dei risultati degli studi condotti in pazienti giovani e adulti [12].

Studi clinici nell'anziano

Il problema della validità esterna o generalizzabilità di un RCT sorge nel momento in cui si deve decidere circa l'applicazione dell'evidenza di un RCT ad un determinato paziente.

Più un paziente è simile a quelli reclutati nello studio, più sicuro può essere il medico nell'applicare i risultati di quell'RCT ad un determinato paziente [6, 13]. Purtroppo, come già detto, i partecipanti agli RCT differiscono sotto aspetti importanti dai pazienti visti in un contesto di assistenza primaria. Per esempio, i pazienti partecipanti agli RCT sull'ipertensione, rispetto ai pazienti di cure primarie, sono molto spesso più giovani, maschi, con un più basso rischio cardiovascolare ed hanno meno comorbidità [14, 15]. Nel caso dei pazienti con asma o bronco pneumopatia cronica ostruttiva più del 90% non avrebbe i criteri d'inclusione negli RCT sui quali sono basati le raccomandazioni di trattamento e le linee guida [16, 17].

Tabella 1 *Efficacy* ed *effectiveness* nei trial clinici e negli studi osservazionali.

	Efficacy	Effectiveness
Quesito	L'intervento è efficace in condizioni sperimentali ideali?	L'intervento è efficace in condizioni assistenziali reali?
Popolazione	Omogenea	Eterogenea
Pazienti	Altamente selezionati e motivati Esclusione dei pazienti complessi	Tutti Criteri di esclusione limitati
Procedura	Standardizzata	Variabile e flessibile
Outcome	Surrogato o clinicamente rilevante	Clinicamente rilevante
Condizioni	Standard organizzativo-assistenziale ideale	Contesto assistenziale reale
Operatori sanitari	Training ed esperienza elevati	Tutti

Tabella 2 Frequenti criteri di esclusione dai trial clinici, che implicano direttamente o indirettamente l'esclusione dei pazienti anziani.

Età avanzata
Comorbidità
Polifarmacoterapia
Alterata funzionalità renale
Alterata funzionalità epatica
Deficit funzionali
• Cognitivo
• Fisico
• Depressione

A titolo d'esempio verranno qui riportate alcune questioni rilevanti relative al trattamento anticoagulante ed alla terapia antiipertensiva nell'anziano.

Il *Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study*, BAFTA [18], è emblematico di come il disegno dello studio sia fondamentale ai fini della generalizzabilità dei risultati. Nel BAFTA, un trial clinico randomizzato controllato, è stato comparato warfarin vs aspirina per la prevenzione dell'ictus in una popolazione di anziani con fibrillazione atriale (FA). In base ai risultati ottenuti, gli autori concludono che l'uso della terapia anticoagulante sia indicato negli ultrasessantacinquenni con fibrillazione atriale, sempre che non ci siano controindicazioni [18]. Tuttavia, si tratta di uno studio i cui risultati sono davvero poco generalizzabili. Infatti, metà dei pazienti con FA arruolati venivano randomizzati ad aspirina, che è notoriamente meno efficace di warfarin nel prevenire l'ictus. Questo indica che evidentemente doveva esserci un'incertezza clinica su quale dei due trattamenti fosse il migliore per negare un trattamento potenzialmente più efficace dell'altro a metà della popolazione arruolata [19]. In secondo luogo, molti dei pazienti arruolati nel BAFTA study avevano un punteggio CHADS2 (acronimo che identifica 5 dei principali fattori di rischio per ictus nei pazienti con FA: *Congestive heart failure, Hypertension, Age>75, Diabetes mellitus e prior Stroke* [20]) pari a 1, il che vuol dire che, considerando l'età media della popolazione, tutti i pazienti avevano come unico fattore di rischio la sola età superiore a 75 anni e nessun altro fattore tra ipertensione, diabete, scompenso cardiaco e pregresso ictus. Si tratterebbe quindi di una popolazione di superanziani con FA isolata e nessun altro elemento di rischio [19]. Altro importante aspetto da considerare è che proprio i pazienti a più alto rischio di *stroke* (ovvero quelli con un CHADS2 score uguale o superiore a 3) hanno anche il maggior rischio di complicanze emorragiche, complicanze che nel BAFTA study erano molto poco frequenti [21-23]. Inoltre nel paziente anziano sono notoriamente maggiori i rischi di emorragia gastrointestinale e cerebrale, nonché i rischi legati alle cadute [24].

L'*HYpertension in the Very Elderly Trial*, HYVET [25, 26] è considerato una pietra miliare, essendo stato il primo a valutare la terapia antipertensiva in un vasto campione di individui ultraottantenni [25]. Tuttavia, anche in questo caso, i benefici osservati sono difficili da traslare nella pratica clinica, in quanto i pazienti arruolati nello studio erano mediamente più in buona salute rispetto alla popolazione generale di ultraottantenni. Nonostante ciò, i risultati di tale studio sono stati utilizzati per l'implementazione nelle nuove linee guida ESH/ESC [27]. La carenza di studi affidabili nel generare evidenze per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti anziani porta quindi ad un'inevitabile disomogeneità nelle raccomandazioni delle diverse società scientifiche internazionali. Le varie linee guida proposte sono infatti contraddittorie ed ambigue in termini di classi di farmaci da utilizzare, valori pressori target e terapie combinate [28, 29].

La questione della definizione dei target da perseguire nell'anziano è di fondamentale importanza. I dati dell'*Honolulu Heart Program* suggeriscono che l'eccessiva riduzione della pressione sanguigna non solo influisce sulla qualità della vita, ma può anche aumentare il rischio cardiovascolare [30]. Ciò è stato parzialmente confermato negli anziani da uno studio di coorte, il quale ha dimostrato che valori di pressione diastolica al di sotto di 70 mmHg, sono associati con l'insufficienza cardiaca [31]. Inoltre lo studio INVEST ha dimostrato che valori di pressione sistolica e diastolica inferiori rispettivamente a 115 mmHg e 65 mmHg sono associati ad un significativo incremento della mortalità [32]. Studi osservazionali indicano che il più basso target pressorio per il rischio attribuibile nei settantenni è <135/75 mmHg e per gli ottantenni <140/70 mmHg [33]. Questi aspetti rendono efficacemente l'idea della tensione esistente tra RCT e studi osservazionali nella pratica clinica reale.

Studi osservazionali nell'anziano

Da quanto detto in precedenza si può facilmente intuire come le linee guida delle più comuni patologie croniche dell'anziano siano di difficile applicazione proprio nell'anziano. Per far fronte a questa situazione paradossale, negli ultimi anni vari gruppi di ricerca di tutto il mondo hanno posto l'attenzione sulla prescrizione dei farmaci nell'anziano.

Gli studi osservazionali possono fornire informazioni sull'uso appropriato dei farmaci in condizioni reali.

Prescrivere per gli anziani è difficile: oltre alla già citata condizione di comorbidità e polifarmacoterapia, si deve anche considerare che farmacocinetica e farmacodinamica sono alterate. Con l'invecchiamento cambiano composizione e fisiologia del corpo: si assiste infatti alla diminuzione della massa magra e dell'acqua totale corporea, con il relativo incremento della massa grassa totale [34], e alla diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare, per cui ogni nuovo farmaco va valutato in questo contesto.

Gli studi osservazionali possono, in parte, colmare le lacune e fornire informazioni supplementari in merito all'uso appropriato dei farmaci, alla loro sicurezza e all'efficacia in condizioni particolari [35]. Gli studi osservazionali permettono infatti la valutazione dell'utilità del farmaco in un contesto reale (*effectiveness*) [35]. Inoltre, essi possono essere utili per valutare l'efficacia e/o la sicurezza del farmaco in classi di pazienti solitamente esclusi dai trial clinici [36], o valutare gli effetti a lungo termine dei farmaci di cui si sia già dimostrata l'efficacia negli RCT a breve termine. Essi possono anche generare ipotesi da valutare successivamente in un RCT [36]. A tal proposito uno studio prospettico di coorte [37] condotto nel 2012 per valutare l'eventuale nesso causale tra benzodiazepine e demenza ha seguito nel tempo 1134 uomini nati tra il 1920 e il 1939, visti per la prima volta tra il 1979 e il 1983 a un'età variabile tra i 45 e i 64 anni e successivamente riesaminati in quattro occasioni: 1983-1988, 1989-1991, 1993-1995 e 2002-2004. Di ciascuno venivano registrate tutte le terapie assunte e a partire dal terzo controllo venivano somministrati alcuni test per valutare la presenza o meno di demenza. Di questi soggetti 103 (il 9,1% del totale) faceva uso regolare di benzodiazepine ad almeno uno dei controlli eseguiti. L'associazione con la demenza era più forte per i soggetti che erano stati esposti alle benzodiazepine nelle prime fasi della ricerca, mentre era più debole in quelli che avevano fatto uso dei farmaci solo recentemente. Ciononostante non è stato possibile dimostrare un effetto dose-risposta riguardo all'uso di benzodiazepine nel tempo e l'insorgenza di demenza. Questo dato farebbe pensare che l'effetto negativo sia legato solo a un certo sottogruppo di soggetti invece che a tutti indistintamente. Resta comunque poco chiaro se le benzodiazepine siano una causa iatrogena di demenza o se siano semplicemente un marker per il rischio di demenza. Secondo gli autori, nell'attesa di ulteriori conferme o smentite, occorre cautela nella prescrizione di benzodiazepine nei soggetti di media età e anziani.

Tali dati dimostrano da una parte l'utilità degli studi osservazionali nel definire i profili di efficacia e sicurezza dei farmaci in popolazioni escluse dai trial e dall'altra i limiti di analisi condotte in assenza di randomizzazione. Inoltre, essendo ampiamente inclusivi, gli studi osservazionali sono più esposti a errori. La scarsa "omogeneità" del campione può essere compensata da una elevata numerosità di soggetti arruolati, così da ottenere, in fase di analisi statistica, risultati significativi [38-41]. Un esempio può essere rappresentato da un recente studio canadese [42] in cui è stato analizzato il rapporto tra gli inibitori di pompa protonica ed il rischio di frattura, considerando l'ipotesi che questi farmaci possano accelerare la perdita di massa ossea con l'età e di conseguenza rendere le ossa più fragili e facili alle fratture. Sono stati usati i dati provenienti dal *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* su 8340 soggetti con un'età media di $61,0 \pm 13,0$, che erano stati sottoposti a una mineralometria ossea all'ingresso nello studio e per il 55% dei quali si aveva anche una nuova mineralometria a distanza di 10 anni. Di ciascun partecipante erano anche noti i trattamenti in corso. Dopo l'aggiustamento per diversi fattori di confondimento, l'uso di inibitori della pompa protonica si associava a una inferiore densità minerale ossea al femore, all'inizio dello studio, rispetto ai soggetti che non facevano uso di questi farmaci. Se però si analizzavano i dati a distanza di 5 e di 10 anni tale differenza scompariva, per cui l'uso di inibitori della pompa non sembrava associarsi a una perdita ossea. La discrepanza tra i dati emersi (minore densità ossea all'inizio dello studio per gli utilizzatori di inibitori di pompa protonica, nessuna differenza ulteriore però negli anni successivi) può avere molte spiegazioni. È possibile che ci sia un bias di selezione per cui i soggetti in terapia con inibitori di pompa avevano differenze significative rispetto ai non utilizzatori. Potrebbero esservi fattori di confondimento non valutati nelle fasi iniziali dello studio, così come è plausibile considerare che vi

sia un'associazione tra inibitori di pompa e perdita ossea ma che l'effetto si abbia precocemente e non con il procedere della terapia, oppure ancora che l'alto numero di *drop out* (45% dei soggetti) abbia influenzato negativamente il dato a 5 e a 10 anni.

Conclusioni

I trial clinici randomizzati sono considerati il *gold standard* per stabilire l'efficacia di trattamenti e generare una medicina basata sulle evidenze, anche se i criteri di arruolamento sono spesso troppo selettivi. I dubbi sui risultati di questi studi sorgono perché esplorano gli effetti dei trattamenti in pazienti spesso lontani dal mondo reale. È noto che vi è una mancanza di dati provenienti da studi controllati e randomizzati relativi agli effetti avversi; inoltre, gli studi controllati e randomizzati spesso non hanno campioni di popolazione sufficientemente grandi o non hanno follow-up adeguati per identificare effetti avversi rari o che si verificano molti mesi/anni dopo l'intervento, oppure ancora la qualità dei dati di sicurezza raccolti all'interno degli studi controllati e randomizzati non è buona. Pertanto trovano difficile riscontro nel caso del soggetto anziano, che è caratterizzato da comorbidità croniche associate a deterioramento funzionale e/o cognitivo. Gli studi osservazionali invece, tendono con maggiore frequenza, rispetto agli studi controllati e randomizzati, sia a sovrastimare gli effetti del trattamento sia ad avere una maggiore variabilità nelle stime dell'effetto a causa del confondimento residuo. In generale, le stime dell'efficacia dei trattamenti ottenute attraverso studi controllati e randomizzati o studi osservazionali risentono in modo significativo della qualità del disegno dello studio.

Gli studi clinici dovrebbero includere, oltre agli obiettivi tradizionali come mortalità, morbilità, e l'utilizzo dei servizi sanitari, anche altri maggiormente rilevanti per il paziente anziano come ad esempio il mantenimento dello stato funzionale, cognitivo e psicoaffettivo così come il rischio di cadute, la qualità della vita, etc. Andrebbero elaborati e validati strumenti per la misurazione degli obiettivi in grado di valutare una popolazione eterogenea e spesso affetta da deterioramento cognitivo e deficit neurosensoriali. A questo scopo la caratterizzazione del paziente mediante l'utilizzo della Valutazione Multidimensionale consente una migliore definizione delle caratteristiche del singolo paziente e la raccolta di dati importanti per l'analisi [43].

Bibliografia

- [1] Audek AM, Greenfield S, Field M. Medical practice guidelines: current activities and future directions. *Ann Intern Med.* 1990; 113:709-714.
- [2] Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 2000; 284:1290-1296.
- [3] Altman DG. Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. *BMJ.* 1996; 313:570-571.
- [4] McDonald K. Current guidelines in the management of chronic heart failure: practical issues in their application to the community population. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7:317-321.
- [5] Fletcher K, Mant J, Holder R, et al. An analysis of factors that predict patient consent to take part in a randomized controlled trial. *Fam Pract.* 2007; 24:388-394.
- [6] Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet.* 2005; 365:82-93.
- [7] Gurwitz JH, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *JAMA.* 1992; 268:1417-1422.
- [8] Trimble EL, Carter CL, Cain D, et al. Representation of older patients in cancer treatment trials. *Cancer.* 1994; 74:2208-2214.
- [9] Harris DJ, Douglas PS. Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *N Engl J Med.* 2000; 343:475-480.
- [10] Boyd CM, Darer J, Boult 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.
- [11] Nair BR. Evidence based medicine for older people: available, accessible, acceptable, adaptable? *Aust J Ageing* 2002; 21:58-60.
- [12] European Medicines Agency London, 14 December 2006; EMEA/498920/2006.
- [13] Fahey T. Applying the results of clinical trials to patients to general practice: perceived problems, strengths, assumptions, and challenges for the future. *Br J Gen Pract.* 1998; 48:1173-1178.
- [14] Uijen AA, Bakx JC, Mookink HG, van Weel C. Hypertension patients participating in trials differ in many aspects from patients treated in general practices. *J Clin Epidemiol.* 2007; 60:330-335.
- [15] Fortin M, Dionne J, Pinho G, et al. Randomized controlled trials: do they have external validity for patients with multiple comorbidities? *Ann Fam Med.* 2006; 4:104-108.
- [16] Travers J, Marsh S, Williams M, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax.* 2007; 62:219-223.
- [17] Travers J, Marsh S, Caldwell B, et al. External validity of randomized controlled trials in COPD. *Respir Med.* 2007; 101:1313-1320.
- [18] Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370:493-503.

- [19] Garcia D, Hylek E. Stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Lancet*. 2007; 370:460-461.
- [20] Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285:2864-2870.
- [21] Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007; 115:2689-2696.
- [22] Poli D, Antonucci E, Marcucci R, et al. Risk of bleeding in very old atrial fibrillation patients on warfarin: relationship with ageing and CHADS2 score. *Thromb Res*. 2007; 121:347-352.
- [23] Healey JS, Hart RG, Pogue J, et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke*. 2008; 39:1482-1486.
- [24] Hylek EM. Contra: 'Warfarin should be the drug of choice for thromboprophylaxis in elderly patients with atrial fibrillation'. Caveats regarding use of oral anticoagulant therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2008; 100:16-17.
- [25] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358:1887-1898.
- [26] Mancia G, Grassi G. Treating very elderly hypertensive patients is rewarding: the HYVET results. *Curr Hypertens Rep*. 2008; 10:301-302.
- [27] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31:1281-1357.
- [28] Schafer HH, De Villiers JN, Sudano I, et al. Recommendations for the treatment of hypertension in the elderly and very elderly--a scotoma within international guidelines. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142:w13574.
- [29] Kaiser EA, Lotze U, Schafer HH. Increasing complexity: which drug class to choose for treatment of hypertension in the elderly? *Clin Interv Aging*. 2014; 9:459-475.
- [30] Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation*. 1998; 98:2290-2295.
- [31] Conen D, Chae CU, Guralnik JM, Glynn RJ. Influence of blood pressure and blood pressure change on the risk of congestive heart failure in the elderly. *Swiss Med Wkly*. 2010; 140:202-208.
- [32] Cooper-DeHoff RM, Aranda JM, Gaxiola E, et al. Blood pressure control and cardiovascular outcomes in high-risk Hispanic patients--findings from the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST). *Am Heart J*. 2006; 151:1072-1079.
- [33] Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2011; 5:259-352.
- [34] Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem*. 2010; 17:571-584.
- [35] Radford MJ, Foody JM. How do observational studies expand the evidence base for therapy? *JAMA*. 2001; 286:1228-1230.
- [36] Dobre D, van Veldhuisen DJ, DeJongste MJ, et al. The contribution of observational studies to the knowledge of drug effectiveness in heart failure. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64:406-414.
- [37] Gallacher J, Elwood P, Pickering J, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*. 2012; 66:869-873.
- [38] Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet*. 2002; 359:248-252.
- [39] Klungel OH, Martens EP, Psaty BM, et al. Methods to assess intended effects of drug treatment in observational studies are reviewed. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57:1223-1231.
- [40] McMahon AD. Approaches to combat with confounding by indication in observational studies of intended drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003; 12:551-558.
- [41] Rochon PA, Gurwitz JH, Sykora K, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. *BMJ*. 2005; 330:895-897.
- [42] Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:1361-1369.
- [43] Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, et al. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52:625-634.

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 trial 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 sovrvertimento 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.

LA TERAPIA FARMACOLOGICA NELL'ANZIANO COMPLESSO: LE INTERAZIONI TRA FARMACI

Pharmacological treatment of complex elderly patients: drug interactions

Alessandro Nobili, Luca Pasina

Laboratorio di Valutazione della Qualità delle Cure, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri",
Milano.

Keywords

Aging
Elderly
Drug-drug interactions
Polypharmacy
Adverse Drug Reactions

Abstract

Polypharmacy is a fairly common condition in the elderly and, while it may be necessary to treat illnesses or symptoms which occur with high frequency in the elderly, on the other hand it may be a risk factor for the use of potentially inappropriate medications, drug-drug interactions and adverse drug reactions. An interaction between drugs occurs when the response to the simultaneous administration of two or more drugs is different from that expected on the basis of the known effects of each drug administered individually, or more simply, when the effect of a drug is modified by the co-administration of another ones. Numerous epidemiological studies have shown that older people have an increased risk of developing iatrogenic pathologies, almost double compared to younger subjects. In the face of a vast literature on adverse drug reactions, there are still few studies that have assessed the impact and the actual clinical significance of drug-drug interactions. Moreover, several studies suggest that cognitive deficits and behavioral disorders in older adults are frequently associated with the concomitant use of drugs with anticholinergic effects and the risk of adverse effects seems to increase with the increase in the number of anticholinergic drugs taken. Unfortunately, most of the information produced during the development of a drug are not very useful for determining the relevance and the clinical severity of the interactions between drugs. To evaluate the clinical relevance of drug-drug interactions clinicians may refer, in a critical way, to the available sources of information, such as for example the data sheet of the drugs or texts or specific computerized databases, applying specific systems of rating the clinical relevance and severity of drug interactions.

Introduzione

Un caso esemplare

Fervid è un'anziana signora che all'età di 86 anni gode di buona salute, conduce una vita autonoma e mantiene buone relazioni sociali con familiari e coetanei. A seguito di un malessere in cui aveva manifestato diarrea e vertigini viene ricoverata in ospedale. Pochi giorni dopo il ricovero Fervid perde il controllo dell'autonomia funzionale, presentando grosse difficoltà nello svolgere le normali attività della vita quotidiana (come lavarsi, mangiare e vestirsi) manifestando inoltre un evidente stato di confusione mentale e un improvviso deficit cognitivo. Dai medici dell'ospedale viene "rapidamente" diagnosticata la malattia di Alzheimer e consigliata una terapia farmacologica con donepezil. I familiari, non del tutto convinti delle affrettate conclusioni dei medici ospedalieri e avendo osservato che durante il ricovero e in dimissione erano stati prescritti numerosi nuovi farmaci, stante le buone condizioni pre-ricovero di Fervid, sospettano che il repentino deterioramento cognitivo e funzionale possa in qualche modo essere correlato alle nuove terapie. Iniziano quindi a documentarsi sui possibili effetti indesiderati e sulle possibili interazioni delle nuove terapie prescritte. Sulla base di quanto emerso dalle informazioni recuperate, i familiari della signora Fervid sono

Corrispondenza: Alessandro Nobili, Laboratorio di Valutazione della Qualità delle Cure e dei Servizi per l'Anziano, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri",
Via Giuseppe La Masa, 19 - 20156 Milano. E-mail: alessandro.nobili@marionegri.it

sempre più convinti che il calo delle performance cognitive e funzionali possa essere attribuito agli effetti di una interazione tra l'antidepressivo (un SSRI non specificato) e il tramadolo, iniziati entrambi durante il ricovero e potenzialmente responsabili dell'insorgenza della sintomatologia accusata da Fervid, come conseguenza di una eccessiva stimolazione del sistema serotonergico, nota con il nome di "sindrome serotonergica". I sintomi tipici di questa sindrome includono agitazione, confusione mentale, battito cardiaco accelerato, contrazioni e rigidità muscolari, febbre, perdita di coscienza e coma. Se non adeguatamente trattata questa sindrome può avere addirittura un esito fatale. Oltre a non condividere l'affrettata diagnosi di malattia di Alzheimer, del resto non documentata da indagini strumentali, i famigliari sono altresì convinti che Fervid non sia depressa e che il calo di umore osservato a seguito del ricovero sia da attribuire al ricovero stesso, piuttosto che ad una patologia mai avuta in precedenza, mettendo così in discussione anche l'appropriatezza delle prescrizioni dell'antidepressivo e la reale utilità clinica del farmaco antidemenza. Decidono quindi di non iniziare il trattamento con donepezil e di sospendere sia l'SSRI sia il tramadolo, ottenendo in questo modo una completa remissione dei sintomi e un completo recupero cognitivo e funzionale dell'anziana signora che nel giro di qualche giorno ha potuto tornare alle proprie abitudini e alla propria indipendenza cognitiva e funzionale [1].

Un breve commento

L'effetto iatrogeno, e soprattutto quello derivante dalle potenziali interazioni farmacologiche, è ancora sottostimato nei pazienti anziani.

Nel caso appena descritto è abbastanza evidente come i sintomi di una sindrome serotonergica indotta da un'interazione tra un antidepressivo selettivo della ricaptazione della serotonina e il tramadolo siano stati erroneamente attribuiti alla malattia di Alzheimer, senza tra l'altro il supporto di una TAC e RM. Questo atteggiamento, piuttosto comune verso i pazienti anziani, dimostra come sia ancora sottovalutato l'effetto iatrogeno e soprattutto quello derivante dalle potenziali interazioni farmacologiche. Un medico non dovrebbe mai sottovalutare che, sino a prova contraria, la comparsa improvvisa di un nuovo sintomo in un soggetto anziano subito dopo averlo esposto a nuove terapie (soprattutto se con potenziali effetti sul sistema nervoso centrale) possa essere associato ad un possibile effetto indesiderato delle nuove terapie o ad una interazione farmacologica, piuttosto che ad una nuova patologia. È ben noto in letteratura che molti quadri clinici che si presentano comunemente nei pazienti anziani possono essere la manifestazione di una interazione tra farmaci e/o reazione avversa da farmaco (ADR). In questi soggetti è quindi estremamente importante aumentare il grado di alerta e sorveglianza delle possibili interazioni ed ADR al fine di intervenire sulla causa (farmaco) e non sulla conseguenza (sintomo). Gli effetti delle interazioni e le ADR si possono presentare in modo aspecifico nei pazienti anziani, poiché spesso assumono i contorni di una riaccutizzazione di una patologia preesistente o di una comune sindrome geriatrica, come per esempio delirium, confusione mentale, depressione, costipazione, incontinenza, disturbi dell'equilibrio, ipotensione o cadute. Un altro fattore di confondimento nell'anziano è spesso la presenza di polipatologie concomitanti che rende ancora più complicato e difficile, se condotto in maniera superficiale ed affrettata come nel caso della signora Fervid, il processo di diagnosi e di attribuzione/esclusione di causalità evento-farmaco. Tuttavia questo processo di approfondita valutazione è essenziale se si vuole evitare il rischio di prescrivere un secondo farmaco per curare o inibire un sintomo insorto a seguito della prescrizione di un altro farmaco, determinando la cosiddetta "cascata prescrittiva" [2]. Nel caso della signora Fervid, il donepezil era stato prescritto per trattare il deficit cognitivo indotto dall'interazione tra il tramadolo e l'antidepressivo SSRI, prescritto a sua volta senza una chiara diagnosi di depressione maggiore.

Invecchiamento e farmaci

Gli anziani rappresentano indubbiamente la popolazione maggiormente sensibile alle interazioni e alle reazioni avverse da farmaci a seguito delle alterazioni fisiologiche associate all'invecchiamento e ai loro effetti sui parametri farmacocinetici e farmacodinamici con conseguente alterazione della normale risposta ai trattamenti farmacologici. Gli effetti dell'invecchiamento sulla farmacocinetica e farmacodinamica sono complessi e dipendono da numerosi fattori, tra cui la composizione della massa corporea,

Tabella 1 Principali rischi associati alla politerapia

- Aumentato rischio di reazioni avverse da farmaco (ADR) e interazioni tra farmaci
- Esposizione a farmaci potenzialmente inappropriati
- Mancata prescrizione di farmaci potenzialmente utili
- Scarsa aderenza terapeutica
- Aumento del deficit funzionale e cognitivo
- Aumentato rischio di sindromi geriatriche (stato confusionale acuto, cadute, incontinenza urinaria, disturbi del comportamento, malnutrizione, etc.)
- Aumentato rischio di istituzionalizzazione
- Aumento della mortalità
- Aumento dei costi

Gli anziani sono la popolazione maggiormente sensibile alle interazioni tra farmaci e alle ADR per le alterazioni fisiologiche associate all'invecchiamento.

lo stato di salute dei diversi organi e l'attività dei sistemi enzimatici. Alcuni processi come l'assorbimento intestinale, la distribuzione o il legame alle proteine plasmatiche risultano solo scarsamente alterati, mentre altri come l'eliminazione renale risentono maggiormente dell'invecchiamento e possono comportare modificazioni importanti nella cinetica di un farmaco. L'effetto dell'età su altri parametri, come ad esempio il metabolismo epatico, è piuttosto variabile e non è ancora stato pienamente compreso e definito. Nel contesto clinico gli effetti dell'invecchiamento sui parametri farmacocinetici devono tenere in considerazione lo stato di salute degli organi, come ad esempio la possibile compromissione della funzionalità epatica e renale o la possibile fragilità del soggetto, che possono amplificare notevolmente qualunque effetto prodotto dall'età sulla cinetica di un farmaco. Infine con l'aumentare con l'età si osserva, in genere, un aumento della sensibilità ai farmaci, parallelamente ad una riduzione dei processi di compensazione omeostatici [3-5]. Quindi, come raccomandazione generale nel paziente anziano si dovrebbe sempre iniziare un trattamento con una dose bassa di farmaco, titolando il dosaggio finale sulla base della tollerabilità individuale [3].

Politerapia e rischio di interazioni

La politerapia è spesso il risultato dell'applicazione delle linee guida a soggetti anziani, trascurando il fatto che le evidenze su cui si fondano sono di norma ottenute in studi condotti su popolazioni più giovani, senza polipatologie e/o politerapia.

La politerapia è una condizione abbastanza comune nei soggetti anziani e se da un lato può rendersi necessaria per trattare patologie o sintomi che si presentano con maggior frequenza negli anziani, dall'altro può rappresentare di per sé un fattore di rischio per diversi aspetti, riassunti in **Tabella 1**, tra cui gli eventi avversi farmaco-correlati, l'uso di farmaci potenzialmente inappropriati (*potentially inappropriate medication*, PIM) e il rischio di interazioni tra farmaci [6-9].

Non esiste in letteratura un "termine" univoco con cui viene indicata la politerapia, ma gli studi più recenti hanno riportato un aumento delle ADR, del rischio di ospedalizzazione e di mortalità nei soggetti anziani esposti ad un numero di farmaci uguale o superiore a 5 [10]. Anche se invecchiamento non è sinonimo di malattia, la prevalenza di multimorbilità e il consumo di farmaci aumentano inevitabilmente con l'avanzare dell'età. Recenti dati italiani mostrano che il 55% riceve mediamente da cinque a nove farmaci al giorno, e in particolare si stima che circa il 14% della popolazione anziana farebbe uso quotidiano addirittura di più di dieci farmaci [11].

La politerapia è spesso una conseguenza del tentativo di applicare le linee guida internazionali a soggetti anziani, trascurando il fatto che le evidenze disponibili sono di norma ottenute in studi clinici condotti su popolazioni ideali, ovvero più giovani e spesso senza patologie concomitanti e/o politerapia [12]. Ciò espone gli anziani all'uso di numerosi farmaci senza che sia chiaro il rapporto rischio/beneficio delle terapie prescritte, soprattutto in relazione alle possibili interazioni tra farmaci o con le patologie del paziente. L'esclusione delle fasce di età più avanzate dagli studi clinici comporta così che la prescrizione di un farmaco nei soggetti anziani sia spesso eseguita in assenza di evidenze scientifiche ottenute da rigorosi studi randomizzati.

Epidemiologia delle interazioni

Un'interazione tra farmaci si verifica quando la risposta alla somministrazione contemporanea di due o più farmaci è diversa da quella attesa sulla base degli effetti noti dei farmaci somministrati singolarmente, o più semplicemente quando gli effetti di un farmaco vengono modificati dalla presenza di un altro farmaco.

Se da un lato l'aspetto più noto del fenomeno interazioni è quello degli effetti negativi,

A fronte di una vasta letteratura relativa alle ADR, sono ancora pochi gli studi che hanno valutato l'impatto e il reale significato clinico delle interazioni tra farmaci.

dovuto alla diminuzione dell'effetto terapeutico di un farmaco o all'insorgenza di reazioni avverse, non va dimenticato che l'azione comune di molti farmaci è caratterizzata da interazioni utili in terapia. È così che in talune condizioni, quali la terapia immunosoppressiva, la chemioterapia, la terapia antibiotica o il trattamento dell'ipertensione arteriosa e dell'asma, è spesso consigliabile la deliberata somministrazione di farmaci che agiscono con differenti meccanismi d'azione al fine di potenziare l'efficacia terapeutica.

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che gli anziani hanno un rischio di sviluppare patologie iatrogene quasi doppio rispetto ai soggetti più giovani [13]. A fronte di una vasta letteratura relativa alle reazioni avverse da farmaco, sono ancora pochi gli studi che hanno valutato l'impatto e il reale significato clinico delle interazioni. La maggior parte degli studi fa infatti riferimento alle "potenziali" interazioni, raccolte a partire dalle cartelle cliniche ambulatoriali o ospedaliere su pazienti domiciliari o ospedalizzati. Inoltre, in relazione al contesto clinico in cui sono state studiate e agli strumenti utilizzati per la loro identificazione e valutazione, la frequenza delle potenziali interazioni varia dal 6% per quanto riguarda i pazienti "ambulatoriali" al 53% per quelli "istituzionalizzati", forse a seguito del fatto che gli anziani istituzionalizzati o ricoverati in reparti di lungodegenza sono in genere più "fragili", presentano un numero elevato di patologie croniche e sono conseguentemente sottoposti a complessi regimi terapeutici, peraltro non sempre necessari. Una revisione della letteratura che ha considerato i ricoveri ospedalieri e le visite al pronto soccorso causate da interazioni tra farmaci ha evidenziato come l'entità del problema sia in realtà molto ridotta rispetto alle interazioni potenziali, ma ha anche evidenziato come non sia trascurabile nella popolazione anziana, dove il tasso di ricovero per eventi correlati alle interazioni tra farmaci è di circa il 5% [14].

Interazioni a maggior rischio di reazioni avverse

In un soggetto anziano in politerapia, la valutazione del rischio interazioni tra farmaci è fondamentale per identificare i farmaci responsabili, i possibili effetti indesiderati e i parametri clinici da monitorare.

Un recente studio condotto sui dati della segnalazione spontanea italiana, raccolti tra il 1990 e il 2007, ha evidenziato che le interazioni più frequentemente responsabili di ospedalizzazione o con esito fatale sono quelle in cui sono coinvolti i FANS, gli antiaggreganti piastrinici e gli anticoagulanti orali in combinazione tra loro [15].

Per quanto concerne i pazienti ospedalizzati, particolare attenzione dovrebbe essere posta soprattutto alle fasi iniziali di un nuovo trattamento: è infatti stato osservato un aumentato rischio di ospedalizzazione dovuto a interazioni clinicamente rilevanti tra i pazienti anziani che vengono dimessi con interazioni generate durante il ricovero o in fase di dimissione e sulle quali non è stata posta la dovuta attenzione nell'aggiustamento dei dosaggi, nei monitoraggi richiesti o nella scelta dei principi attivi [16]. Ciò capita ad esempio per l'aggiunta di un calcio-antagonista, come l'amlodipina a soggetti in trattamento con statine (es. simvastatina, atorvastatina) metabolizzate dal CYP 3A4, senza riduzione della dose della statina o senza avviare un adeguato monitoraggio dei sintomi di miopatia e/o dei livelli di creatinichinasi e senza considerare la possibilità di sostituire simvastatina con altra statina non, o minimamente, metabolizzata dal CYP 3A4 come pravastatina o rosuvastatina.

Infine, è utile ricordare che non tutte le interazioni tra farmaci richiedono necessariamente la sospensione di uno dei due farmaci; molte volte può essere sufficiente un aggiustamento del dosaggio o delle modalità/tempi di somministrazione, in particolare per le interazioni che avvengono a livello dell'assorbimento gastrointestinale. Comunque è opportuno ricordare, di fronte ad un soggetto anziano in politerapia, il ruolo essenziale della valutazione del rischio di potenziali interazioni, al fine di identificare i potenziali farmaci responsabili, i possibili effetti indesiderati ed eventualmente i parametri clinici da monitorare.

Deficit cognitivo farmaco-indotto

Un altro aspetto che dovrebbe sempre essere valutato e monitorato nel paziente anziano in politerapia è rappresentato dalle combinazioni di farmaci con effetti anticolinergici, che possono indurre nel soggetto anziano effetti indesiderati a carico del sistema nervoso centrale come deficit cognitivo, confusione mentale, disorientamento, agitazione, vertigini e conseguente rischio di cadute. Numerose evidenze

Nell'anziano deficit cognitivi e disturbi comportamentali sono spesso associati all'uso di farmaci con effetti anticolinergici.

suggeriscono che deficit cognitivi e disturbi comportamentali sono frequentemente associati all'uso di farmaci con effetti anticolinergici e il rischio di effetti avversi sembra aumentare al crescere del numero di farmaci anticolinergici assunti. I pazienti anziani sono maggiormente sensibili all'azione di questi farmaci a causa di un'aumentata permeabilità della barriera emato-encefalica e del numero di farmaci assunti. Tra i farmaci con effetti di tipo anticolinergico troviamo infatti farmaci con effetti anticolinergici primari, come gli antispastici del sistema gastrointestinale e genito-urinario, gli antiparkinsoniani e numerosi altri farmaci con effetti anticolinergici secondari come per esempio, warfarina, furosemide, digossina, atenololo, antidepressivi triciclici, paroxetina e quetiapina. In letteratura sono state proposte diverse scale per classificare i farmaci con effetti anticolinergici: questi strumenti sono basati sull'attività in vitro o sui possibili effetti avversi anticolinergici indotti. Una delle più recenti (*Anticholinergic Cognitive Burden scale* o *ACB scale*, **Tabella 2**) [17] include i farmaci con attività anticolinergica in grado di passare la barriera emato-encefalica e di produrre quindi effetti avversi sulla sfera cognitiva. I farmaci sono stati suddivisi in 3 classi, con un punteggio variabile da 1 a 3, a seconda dell'entità degli effetti cognitivi. La scala consente una valutazione del carico anticolinergico complessivo attraverso la somma algebrica dei punteggi dei farmaci inclusi. Studi recenti hanno evidenziato un'associazione positiva tra il crescere dei punteggi alla scala ACB e il grado di deficit cognitivo indotto nel paziente [18-19]. Se per farmaci come la warfarina o la digossina ci sono poche alternative disponibili, per farmaci come ACE-inibitori, antidepressivi, benzodiazepine e antipsicotici si dovrebbero preferire quei principi attivi che possiedono minori effetti anticolinergici, come ad esempio citalopram, sertralina e mirtazapina tra gli antidepressivi o alogperidolo e risperidone tra gli antipsicotici.

Tabella 2 Scala Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) (Modificata da Buostani et al, [17])

Score 1	Score 2	Score 3
Alprazolam	Amantadina	Amitriptilina
Aloperidolo	Alcaloidi della Belladonna	Atropina
Atenololo	Carbamazepina	Clorfeniramina
Bupropione	Ciclobenzaprina	Clorpromazina
Captopril	Ciproptadina	Clemastina
Clortalidone	Oxcarbazepina	Clomipramina
Chinidina	Petidina	Clozapina
Cimetidina	Pimozide	Desipramina
Clorazepato		Difenidramina
Codeina		Flavoxato
Colchicina		Idroxizina
Diazepam		Imipramina
Digoxina		Nortriptilina
Dipiridamolo		Olanzapina
Disopiramide		Orfenadrina
Fentanil		Oxibutynina
Furosemide		Paroxetina
Fluvoxamina		Perfenazina
Idrocortisone		Promazina
Isosorbide		Prometazina
Loperamide		Propantelina
Metoprololo		Quetiapina
Morfina		Scopolamina
Nifedipina		Tioridazina
Prednisone		Tolterodina
Ranitidina		Trifluoperazina
Risperidone		Triesifenidile
Teofillina		Trimipramina
Trazodone		
Triamterene		
Warfarina		

I farmaci e i pazienti più a rischio di interazioni

I soggetti maggiormente a rischio di interazioni sono quelli che utilizzano più farmaci contemporaneamente.

Come riassunto in **Tabella 3**, i soggetti maggiormente a rischio di interazioni tra farmaci sono senza dubbio coloro che utilizzano più farmaci contemporaneamente [20, 21]; vi sono poi alcuni gruppi particolarmente a rischio che sono rappresentati dai pazienti con patologie croniche che necessitano di politerapie, i pazienti con insufficienza d'organo e gli anziani che risentono delle modificazioni indotte dall'età sui diversi meccanismi di bio-trasformazione dei farmaci e che spesso sono in trattamento con politerapie. Il rischio di interazioni aumenta inoltre quando vengono utilizzati farmaci che agiscono sullo stesso sito d'azione o sullo stesso distretto anatomico. In questi casi si può provocare un potenziamento o una riduzione dell'effetto di uno dei farmaci o lo sviluppo di reazioni avverse. Infine è utile ricordare i farmaci il cui indice terapeutico (ovvero il rapporto tra effetti terapeutici ed effetti tossici) è particolarmente piccolo e quindi sono estremamente sensibili ad interferenze con altri farmaci che ne possono alterare le concentrazioni plasmatiche.

Come valutare la rilevanza clinica delle interazioni tra farmaci

Per la valutazione della rilevanza clinica delle interazioni si può fare riferimento alle fonti di informazione disponibili applicando un adeguato sistema di rating.

Purtroppo, la maggior parte delle informazioni prodotte durante lo sviluppo di un farmaco sono poco utili per determinare la rilevanza e la gravità clinica delle interazioni tra farmaci. Le condizioni in cui normalmente le interazioni tra farmaci vengono studiate, solo raramente corrispondono al contesto clinico in cui, una volta commercializzato, il farmaco verrà utilizzato. La maggior parte delle conoscenze sull'uomo proviene infatti o da modelli sperimentali o da studi su volontari sani, in cui i farmaci vengono somministrati in dose unica e in situazioni molto diverse dalla realtà clinica di tutti i giorni [21].

Se non è ancora possibile disporre di un metodo sicuro e preciso per identificare, tra i numerosi "segnali" di potenziali interazioni, solo quelle importanti sul piano clinico, il medico deve comunque orientarsi e decidere sulla base delle evidenze ad oggi disponibili, tenendo ben presenti le categorie di pazienti e di farmaci a maggior rischio di interazioni (**Tabella 3**). È opportuno considerare con attenzione le situazioni e i pa-

Tabella 3 Principali fattori di rischio per interazioni tra farmaci

<i>Correlati al paziente</i>
<ul style="list-style-type: none"> - politerapia o esposizione a prescrizioni inappropriate - numero di medici che prescrivono farmaci al paziente - automedicazione (farmaci da banco), fitoterapici, integratori alimentari, alimenti (per esempio latte, succo di pompelmo), abuso di alcol - cambiamenti farmacocinetici e farmacodinamici correlati all'invecchiamento - presentazione atipica di malattie o disturbi come stato confusionale, cadute, incontinenza urinaria, deterioramento cognitivo, disabilità - malattie croniche o instabili (diabete, aritmie, epilessia, malattie autoimmuni, tumori, BPCO) - insufficienze d'organo (rene, fegato, cuore) - variabilità genetica (polimorfismi genetici)
<i>Correlati al farmaco</i>
<ul style="list-style-type: none"> - stretto indice terapeutico e tossicità dose-risposta (es.: digossina, ipoglicemizzanti orali, warfarin, antiaritmici, fenitoina, teofillina, antidepressivi triciclici, litio, antiepilettici) - farmaci che influenzano le funzioni vitali (es.: antidiabetici, anticoagulanti, analgesici oppioidi, antiaritmici) - inibitori e induttori degli enzimi metabolizzanti e trasportatori di membrana - combinazioni di farmaci che provocano nefrotossicità, disturbi elettrolitici, ipotensione, bradicardia, ritenzione idrica (es.: inibitori del sistema renina-angiotensina, diuretici, farmaci antinfiammatori non steroidei, antipertensivi, digossina, antagonisti dei recettori alfa-adrenergici) - combinazioni di farmaci con effetto sedativo additivo (es.: barbiturici, oppioidi, benzodiazepine, antistaminici) che possono provocare cadute, confusione, pneumopatie da aspirazione, apatia e incontinenza - combinazioni di farmaci con effetto anticolinergico (es.: antipsicotici, alcuni antiaritmici, alcuni antidepressivi triciclici, antistaminici, antiparkinsoniani, farmaci per l'incontinenza) - combinazioni di farmaci che provocano un inadeguato controllo di malattie metaboliche (es.: antidiabetici, beta-bloccanti, antipsicotici, corticosteroidi, antibatterici) - combinazioni di farmaci che possono indurre anemia o sanguinamenti (es.: antinfiammatori non steroidei, salicilati, inibitori selettivi del re-uptake della serotonina, anticoagulanti, corticosteroidi, alcuni antibatterici) - nuovi farmaci

zienti più a rischio: in particolare, si dovranno valutare: la presenza di specifici fattori di rischio, il dosaggio impiegato per ogni farmaco, le modalità di somministrazione, l'indice terapeutico, la durata della terapia, e dovrà essere considerata l'esistenza di segnalazioni di effetti indesiderati attribuibili a interazioni tra i farmaci [22, 23].

Per una valutazione della rilevanza clinica delle interazioni il medico può fare riferimento, in maniera critica, alle fonti di informazione disponibili, quali per esempio la scheda tecnica del farmaco, oppure testi o database computerizzati specifici, applicando un sistema di "rating" come quello riportato in **Figura 1**. Sebbene questi strumenti presentino ancora numerosi limiti e spesso generino un grosso "rumore di fondo" da cui è difficile cogliere i segnali più importanti, non vi è dubbio che rappresentano, se utilizzati correttamente, un utile supporto nel discriminare le interazioni di maggiore rilevanza clinica.

In questo processo di valutazione non si dovrà dimenticare che:

- la stessa malattia può mascherare o modificare le manifestazioni di una interazione;
- esiste una più o meno spiccata variabilità individuale nella risposta ai farmaci per fattori genetici o ambientali;
- l'effetto di un farmaco non è facilmente controllabile e, salvo poche eccezioni, non può venire misurato quantitativamente;
- il mancato riconoscimento di una interazione può dipendere anche da carenze conoscitive di chi prescrive i farmaci o da una mancata informazione di un evento avverso da parte del paziente.

Conclusioni

Nonostante l'esistenza di una vastissima letteratura al riguardo, è sempre più palese il disagio del medico di fronte al quesito se due o più farmaci possono interagire tra di loro e in questo caso quale sarà l'eventuale effetto clinico. Questo disagio non trova quasi mai una risposta univoca e assoluta, e, vista comunque la bassa frequenza di eventi avversi clinicamente rilevanti, può indurre il medico ad ignorare o a sottovalutare il problema.

Figura 1
Esempio di un sistema di "rating" per valutare la rilevanza clinica delle interazioni

Rating di gravità		Rating di documentazione clinica	
Maggiore	Potenzialmente a rischio di vita o in grado di causare un danno permanente	Definita	Ben documentata in trial clinici con adeguata metodologia
Moderata	Può causare un deterioramento clinico dello stato del paziente; sono richiesti ulteriori trattamenti o può essere necessario il ricovero in ospedale.	Probabile	Molto probabile ma non supportata da studi clinici
Minore	L'effetto è lieve senza significato clinico e senza alcuna necessità di ulteriore trattamento terapeutico.	Sospetta	Potrebbe verificarsi: si sono delle evidenze ma sono necessari altri studi di conferma
		Possibile	Potrebbe verificarsi: i dati disponibili sono limitati
		Improbabile	Dubbia: non vi sono dati consistenti o evidenze attendibili della capacità di produrre un effetto clinico

Rating cumulativo per la rilevanza clinica		
Rating	Motivazione	Comportamento
1	Se il rischio di una interazione supera il beneficio atteso essa dovrebbe essere evitata	Evitare del tutto l'associazione
2	L'interazione può essere trattata/controllata con un attento monitoraggio dei risultati clinici o di laboratorio che ne permettono il riconoscimento: è così possibile effettuare modifiche appropriate del dosaggio o se necessario interrompere il trattamento	Fare un adeguato monitoraggio dei parametri clinici o di laboratorio per ottenere un riconoscimento precoce
3	E' talvolta possibile prescrivere i due farmaci aggustando la dose del farmaco che è oggetto di interazione	Modificare il dosaggio del farmaco oggetto dell'interazione
4	L'interazione può essere evitata assumendo il farmaco oggetto dell'interazione almeno due ore prima o quattro ore dopo il farmaco precipitante: si permette in questo modo al farmaco di essere assorbito prima che si determini l'interazione con l'altro	Allungare l'intervallo di tempo tra le dosi dei due farmaci
5	L'interazione pur provocando alterazione dei parametri farmacologici non determina alcun segno clinico	I due farmaci possono essere co-somministrati (fare però attenzione ai pazienti anziani, in politerapia o con insufficienze d'organo)

Quello che va assolutamente evitato è lasciare il paziente che assume numerosi farmaci abbandonato a se stesso, senza nessun consiglio o rassicurazione sulla razionalità, efficacia e sicurezza delle scelte terapeutiche e senza una rivalutazione periodica (almeno ogni 6 mesi) delle terapie in atto [24]. Un paziente ben informato sugli effetti e sui rischi legati alle terapie che sta assumendo è una importante fonte di informazioni per il medico stesso e una maggior garanzia di corretta aderenza alle terapie [20, 25]. Infine, è importante puntualizzare un ulteriore impegno per il medico, che è quello della segnalazione di eventuali interazioni clinicamente rilevanti attraverso il modulo ministeriale della segnalazione spontanea degli eventi avversi da farmaci. Molti medici continuano a sottovalutare l'importanza di segnalare ciò che giunge alla loro osservazione, facendo così perdere traccia di preziose informazioni che potrebbero contribuire a fare chiarezza o a definire in maniera più precisa la dimensione clinica del rischio iatrogeno e delle stesse interazioni.

Bibliografia

- [1] Moynihan R. Is your mum on drugs? *BMJ*. 2011; 343:d5184.
- [2] Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997; 315:1096-9.
- [3] Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009; 41:67-76.
- [4] Lin CF, Wang CY, Bai, CH. Polypharmacy, aging and potential drug-drug interactions in outpatients in Taiwan. *Drugs Aging*. 2011; 28:219-225.
- [5] Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011; 9:364-77.
- [6] Hilmer SN, Gnjidic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85:86-98.
- [7] Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, et al. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54:1516-23.
- [8] Cruciol-Souza JM, Thomson, JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci*. 2006; 9:427-33.
- [9] Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther*. 2008; 33:141-51.
- [10] Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract*. 2005; 17:123-132.
- [11] 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.
- [12] Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, 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.
- [13] Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011; 365:2002-12.
- [14] Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, et al. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007; 16:641-51.
- [15] Leone R, Magro L, Moretti U, et al. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy. *Drug Saf*. 2010; 33:667-75.
- [16] Pasina L, Djade CD, Nobili A, et al. Drug-drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013; 22:1054-60.
- [17] Boustani M, Campbell N, Munger S, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008; 43:311-320.
- [18] Fox C, Richardson K, Maidment ID, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59:1477-83.
- [19] Pasina L, Djade CD, Lucca U, et al. Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: results from the REPOSI study. *Drugs Aging*. 2013; 30:103-12.
- [20] Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007; 370:185-91.
- [21] Caccia S, Garattini S, Pasina S, Nobili A. Predicting the clinical relevance of drug interactions from pre-approval studies. *Drug Safety*. 2009; 32:1017-1039.
- [22] Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions. Benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care*. 2002; 40:1161-1171.
- [23] Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007; 41:674-80.
- [24] Kaufman DW, Shapiro S. Epidemiological assessment of drug induced disease. *Lancet*. 2000; 356:1339-43.
- [25] DePestel DD, DePestel JM, Walker PC. Impact of educational interventions to prevent drug interactions between fluoroquinolone or tetracycline antibiotics with polyvalent-cation supplements. *Hosp Pharm*. 2007; 42:841-845.

L'IMPORTANZA DELL'ADERENZA ALLE TERAPIE E LE PROBLEMATICHE NEL PAZIENTE ANZIANO

The importance of adherence to treatment in the elderly population

Claudio Borghi, Angelo Parini, Riccardo Urso, Arrigo F. G. Cicero

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Università di Bologna

Keywords

Elderly
Non-adherence
Drugs
Polypharmacy

Abstract

The problem of non-adherence to therapy is usually underestimated and barely taken into account in clinical practice. The individual risk of non-adherence is increased in patients with chronic conditions, including the large majority of elderly patients where the potentially avoidable consequences of inappropriate treatment may result in a significant increase in the risk of disease and in additional costs for the health system. To effectively prevent non-adherence in elderly patients it is mandatory that physicians interact more actively with the patient in order to understand if there is an intentional non-adherence, which can be often overcome by sharing the decision for treatment with the patient or its care-giver. This will exclude the possibility that the patient can perceive the recommended treatment as an imposition. The main doctor's task is to address the patients, paying attention to their needs and adapting as much as possible the drug schedule to the patient's way of life. As far as the adherence to unintentional non-adherence this must be managed according to different strategies. First, try to identify those patients at risk of non-adherence because of: complexity of the regimen, presence of cognitive decline, poor family support and any possible condition that might increase the wrong assumption of drugs. Polypharmacy, in particular, is associated with an increased risk of adverse events and a very high probability of non-adherence, but this should not affect the doctor's propensity to prescribe a treatment schedule that is otherwise necessary. Simply it should avoid any potentially inappropriate prescription. In elderly patients it is of utmost importance a periodic reassessment of therapy, adherence to therapy and concomitant factors affecting the drug choice. This evaluation should include the estimate of cognitive function to exclude the onset or progression of dementia, the changes in blood pressure and renal function and the modifications in the social environment where the patients live with the aim to keep the effectiveness of drug treatment fully adapted to the real patient's conditions.

Introduzione

Il drastico miglioramento della qualità dell'ars medica a cui abbiamo assistito negli ultimi decenni ha comportato un aumento dell'età media della popolazione [1], seguito dall'incremento del numero di pazienti affetti da patologie croniche [2] e da quadri polipatologici [3], quadri che necessitano spesso di schemi terapeutici includenti più farmaci da assumersi cronicamente, farmaci non scevri da effetti collaterali ed in molti casi da interazioni. In quest'ottica è fondamentale la buona aderenza del paziente alle terapie; il ruolo del medico nel momento prescrittivo diventa quindi più ampio, dovendo considerare non solo la miglior terapia in termini clinici, ma anche quanto questa possa essere accettata da parte del paziente e quali possono essere le difficoltà oggettive che il paziente incontra nell'assumerla.

L'obiettivo di questo articolo è di prendere in considerazione quali possono essere i motivi di una scarsa aderenza del paziente verso la terapia e quali possono essere i metodi per limitare questo fenomeno, ponendo l'accento su quelle condizioni, tipiche del paziente anziano, che possono determinare un'ulteriore difficoltà nel raggiungimento di un'adeguata aderenza.

Corrispondenza: Arrigo Francesco Giuseppe Cicero, Unità Operativa di Medicina Interna, Ospedale Malpighi, Via Albertoni, 15 - 40138 Bologna. E-mail: afgcicero@gmail.com

Aderenza alla terapia

L'aderenza alla terapia è il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante.

Definiamo come aderenza alla terapia “il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante”, includendo, oltre alle terapie farmacologiche, anche i cambiamenti di stile di vita e di abitudini alimentari [4]. Perché si verifichi una buona aderenza alla terapia ci deve essere una corretta posologia ed una persistenza terapeutica da parte del paziente. La non aderenza negli Stati Uniti determina un costo annuo di circa 100 miliardi di dollari (si stima che il 30-50% degli adulti in terapia cronica non aderiscano adeguatamente alla terapia) [5]; si ha un aumento dei costi sanitari del paziente in seguito all'aumento delle comorbidità ed al peggioramento delle sue condizioni generali, senza dimenticare l'aumento della mortalità [6]. Per dare un'idea dei danni causati dall'inadeguata aderenza alla terapia, nella **Figura 1** sono visibili le conseguenze dell'interruzione delle terapie mediche “evidence-based” sulla prognosi clinica dopo infarto miocardico acuto.

Vi sono almeno sei condizioni che possono determinare una scarsa aderenza da parte del paziente verso la terapia [8]:

- La complessità del piano terapeutico può rappresentare un ostacolo all'aderenza del paziente.
- Il paziente può non essere in grado di assumere autonomamente la terapia (non è autosufficiente).
- Il paziente può non comprendere appieno l'importanza della terapia.
- Il paziente può non percepire come adeguato il rapporto costo-beneficio della terapia (sia in termini di effetti collaterali che in termini meramente economici).
- Il paziente può non aderire al trattamento per convincimenti personali errati, irrazionali o conflittuali.
- Il paziente può ritenere che la terapia non abbia determinato dei miglioramenti della sua condizione clinica, e quindi sospenderla.

In buona sostanza possiamo riassumere questi sei punti in 2 categorie maggiori: la non aderenza non intenzionale e la non aderenza intenzionale [9].

Di questi il primo è sicuramente quello su cui il medico può intervenire con più efficacia, valutando a monte le difficoltà del paziente: la semplificazione della terapia (la rimozione dei farmaci non utili, l'accorpamento dei farmaci anche grazie all'utilizzo di formulazioni precostituite [10] (**Figura 2**), l'utilizzo di farmaci con lunga emivita che riducono il numero di somministrazioni giornaliere sono tutti presidi utilizzabili) e la valutazione delle condizioni psicofisiche del paziente e del contesto in cui vive dovrebbero essere elementi cardine del momento terapeutico. È stato dimostrato, per esempio, che la cronicità del trattamento e l'incremento del numero di compresse determina una riduzione dell'aderenza allo stesso [11].

Per quanto riguarda invece la non-aderenza intenzionale, ovvero quella condizione in cui il paziente decide di sua spontanea volontà di modificare, interrompere o non iniziare il trattamento prescritto dal medico, la questione focale diventa il convincimento del paziente della bontà della terapia [12]. Per fare questo è opportuno costruire una buona comunicazione col paziente, informandolo adeguatamente sulla propria con-

Figura 1

La sospensione di acido acetilsalicilico e di beta bloccante raddoppia la mortalità dei pazienti post-IMA, mentre la sospensione della statina la triplica. (Modificata da Ho et al. [7]).

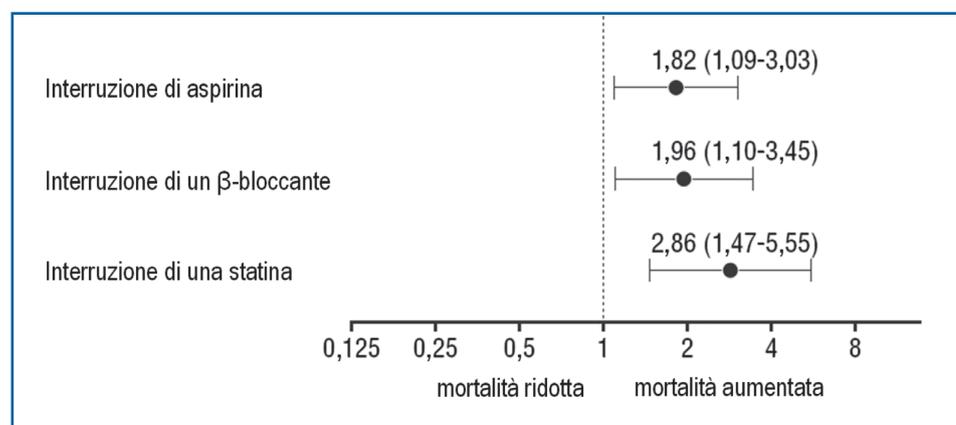
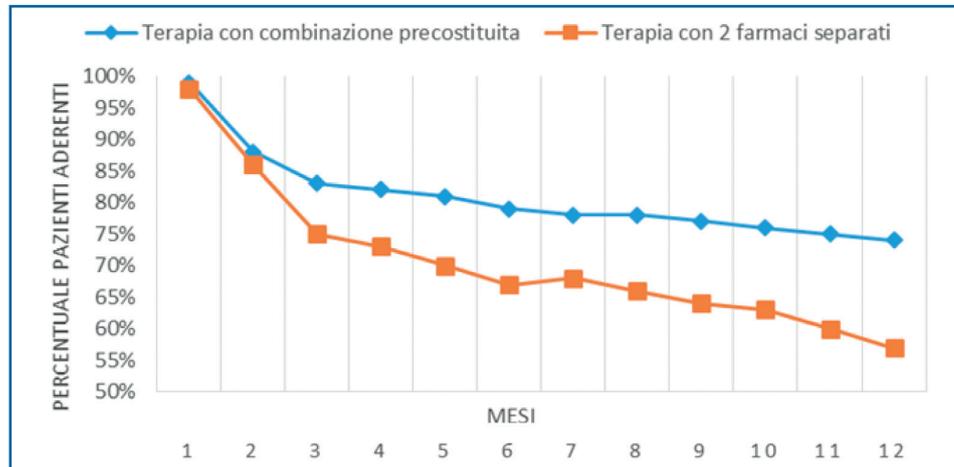


Figura 2
Differente aderenza al trattamento utilizzando 2 compresse oppure una formulazione preconstituita.
(Modificata da Dezii et al. [10])



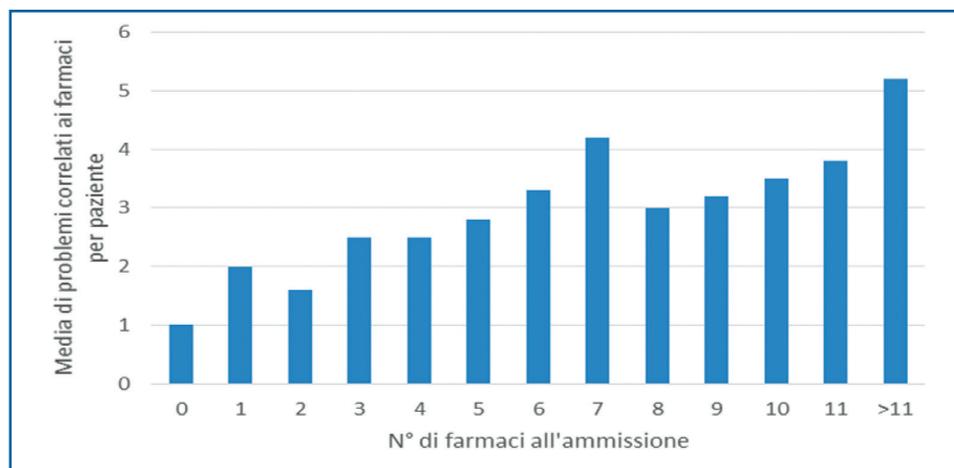
dizione di salute e sui farmaci da assumere, accertandoci successivamente del suo livello di comprensione della patologia, delle cure intraprese e dei rischi dati dalla sospensione o dall'inaccurata assunzione della terapia. Le informazioni devono essere il più chiare, semplici ed esaustive possibili. È opportuno in questa fase chiarire gli obiettivi del trattamento e discutere apertamente con il paziente i pro e i contro dei farmaci proposti, sempre considerando il livello di coinvolgimento che il singolo paziente preferisce, tenendo presente che le preoccupazioni dei pazienti circa l'assunzione di farmaci, ma anche il bisogno percepito di utilizzarli, hanno un impatto significativo sulla decisione e sulle modalità di adesione ai trattamenti.

Successivamente sarà opportuno valutare l'aderenza del paziente verso la terapia, discutendo con il paziente le eventuali ragioni fonte di una sua non aderenza al trattamento e cercando di trovarvi soluzioni adeguate. Nei pazienti che eseguono terapie croniche è fondamentale valutare ad intervalli regolari l'efficacia delle stesse, onde apportarvi modifiche sulla base dell'evoluzione della condizione clinica; in molti casi inoltre si può assistere ad un decremento dell'aderenza del paziente nei confronti della terapia [13]. Infine, soprattutto per quanto riguarda la gestione dei pazienti complessi, una buona collaborazione tra i professionisti della salute assicura una cura non "frammentata".

Polifarmacoterapia

"Primum non nocere" è un principio di cui tenere conto sempre quando si prescrivono dei farmaci, principio che risulta ancora più importante quando si tratta di un paziente anziano. I pazienti più anziani, infatti, sono proprio quelli esposti al maggior rischio di essere colpiti da eventi avversi dovuti all'assunzione di farmaci, sia a causa delle al-

Figura 3
Incidenza di eventi avversi in funzione del numero di farmaci assunti in pazienti ricoverati.
(Modificata da Blix HS et al. [16]).



Un anziano su due oltre i 65 anni assume dai 5 ai 9 farmaci al giorno. E quasi il 60 per cento della popolazione ultra 65enne manifesta scarsa aderenza alle terapie.

terazioni dei processi fisiologici rispetto agli individui più giovani (alterazioni sia della farmacocinetica che della farmacodinamica), sia per la maggiore prevalenza dell'uso di una polifarmacoterapia.

La polifarmacoterapia è stata definita come l'assunzione di 5 o più tipi di farmaci [14]; è una condizione la cui incidenza varia in base a fattori predittori quali sesso femminile, età, presenza di alcune patologie croniche tra cui diabete mellito, scompenso cardiaco e insufficienza renale. La polifarmacoterapia correla ad una maggiore incidenza di eventi avversi, il cui aumento è proporzionale al numero di farmaci impiegati (**Figura 3**) [15, 16], al rischio di prescrizioni a cascata (farmaci prescritti per trattare gli effetti collaterali di altri farmaci), ad una ridotta aderenza alla terapia e ad un maggior numero di errori terapeutici.

Per cercare di ridurre i rischi legati alla prescrizione di un eccessivo numero di farmaci, nel 2012 l'*American Geriatrics Society* ha aggiornato i criteri di Beers con consigli prescrittivi specifici per i pazienti più anziani; sono stati identificati ben 34 fra farmaci e classi di farmaci che includono molecole potenzialmente inappropriate, sia per il rischio di tossicità che per il rischio di inefficacia [17, 18]. Anche i criteri STOPP-START [19] sono un valido strumento clinico quando si revisiona la terapia di un paziente per valutare eventuali prescrizioni potenzialmente inappropriate [20, 21].

Anziano fragile

I danni da poliprescrizione e mancata aderenza terapeutica si traducono in veri e propri rischi per la salute e per il quadro clinico già fragile dei pazienti anziani.

Sebbene non vi sia un accordo sui criteri per identificare la condizione di fragilità dell'anziano, questa è chiaramente legata a uno stato biologico, dipendente dall'età, del quale entrano a fare parte dei fattori fisiologici e patologici che riducono la riserva funzionale dell'organismo e, con questa, la capacità di rispondere positivamente a vari tipi di stress; la fragilità è correlata ad un maggior rischio di peggioramento clinico o di morte in risposta ad uno stress.

La fragilità è una condizione con una prevalenza stimata in Italia del 14,3%, (prevalenza europea stimata fra il 5,8% e il 27%, maggiore nei paesi del sud Europa), ma sale ad un vertiginoso 48,8% se si includono i soggetti pre-fragili [22].

Per identificare la condizione di fragilità sono stato proposti vari *score*, tra i quali l'*International Academy of Nutrition and Aging frailty scale* (FRAIL) e il *Frailty Index* (FI) sembrano essere i più significativi in quanto validi predittori sia dell'insorgenza di nuove difficoltà nelle ADL a 3 anni e a 9 anni e di nuove difficoltà nelle IADL a 3 anni e a 9 anni che della mortalità a 9 anni [23].

Fried et al. hanno usato un modello in cui la diagnosi di fragilità si basa sulla presenza di almeno tre fattori fra cui perdita di peso non-intenzionale (maggiore di 4,5 kg nell'ultimo anno), affaticamento (almeno 3 gg/settimana), debolezza muscolare, lentezza nella camminata, basso livello di attività fisica. Lo stato di fragilità così diagnosticato è un predittore indipendente a medio termine (3 anni) di eventi come cadute incidentali, ospedalizzazione, morte, peggioramento della mobilità o dello score ADL, con un rischio relativo per i singoli eventi compreso fra 1,82 e 4,46 [24].

La fragilità è una condizione soggetta a modificazioni nel tempo. Può peggiorare, ma può anche migliorare. Le evidenze al momento disponibili indicano quattro possibili tipi di prevenzione e trattamento: esercizio fisico (di resistenza ed aerobico), supporto calorico e proteico, supplementazione di Vitamina D, riduzione della polifarmacoterapia [25].

Numerosi studi mostrano come l'esercizio fisico, dopo eventi acuti sia in soggetti sani che fragili porti a una riduzione delle ospedalizzazioni [26], a una riduzione della progressione della fragilità e della disabilità [27], ad un aumento delle prestazioni funzionali con una riduzione della componente depressiva e del rischio di cadute [28]. La supplementazione calorica e nutrizionale è stata associata a una riduzione e talvolta inversione del calo di peso tipico di questa sindrome, con effetti benefici sulla mortalità soprattutto per quanto riguarda i soggetti sottonutriti [29, 30]. La supplementazione proteica ha invece determinato l'aumento della massa muscolare, la riduzione delle complicanze, l'aumento della forza di prensione [31, 32].

La supplementazione di Vitamina D 25(OH) e calcio è stato associato ad una riduzione delle cadute, delle fratture del femore e della mortalità [33-35].

La polifarmacoterapia è un fattore che può facilitare lo sviluppo di una fragilità [36], in accordo con quanto detto prima, la sua riduzione può ridurre il rischio di peggioramento clinico del paziente.

Demenza

La scarsa aderenza alla terapia è correlabile anche a una riduzione delle capacità cognitive. Risultati uguali o inferiori a 24 al *Mini-Mental State Examination*, indicativi di un declino cognitivo, sono infatti associati a una ridotta aderenza [37]; questa viene facilitata dalla riduzione della memoria (il paziente dimentica di assumere il farmaco), ma può anche riflettere l'incapacità stessa di assumere la terapia (es. barattoli di difficile apertura), ed è correlata, oltre che alle scarse capacità cognitive, alla scarsa educazione, al gran numero di medicazioni, al ricevere medicazioni da medici diversi e all'abitare da soli [38-41].

È quindi raccomandabile uno screening geriatrico per identificare i problemi cognitivi, valutando sia eventuali deficit mnesici che funzionali, al fine di identificare quanto prima i pazienti a maggior rischio di non aderenza, per offrire loro un supporto cognitivo ed educativo adeguato. È altresì importante ridurre il numero di farmaci al minimo indispensabile, personalizzare la terapia in base alle abitudini del paziente, coordinando le varie somministrazioni, sostituire la somministrazione dei singoli farmaci con delle associazioni (quando disponibili); principi validi, come abbiamo già detto, anche al di fuori del paziente con demenza. Rimane sempre da chiedersi quando sia il caso di sospendere l'autonoma assunzione di farmaci e dare l'incarico della gestione terapeutica ad una terza persona, il cui aiuto dovrà essere invocato tanto prima quanto più ristretto è il margine di sicurezza dei farmaci in terapia e quanto più grave è il declino cognitivo [42].

Scarse indicazioni terapeutiche nell'anziano

Un problema di fondo nel trattamento dell'anziano consiste nella scarsa conoscenza degli effetti farmacologici in questa popolazione; questo fenomeno è legato alla storica ridotta inclusività della popolazione anziana nei trial clinici. Le conclusioni tratte dagli studi fatti su una popolazione più giovane, infatti, non possono essere automaticamente traslati sulla popolazione anziana, date le differenze fisio-patologiche delle due popolazioni. Gli over75 prendono raramente parte a studi clinici e, rispetto ai più giovani, assumono solitamente più farmaci, hanno più malattie, sono più spesso non autosufficienti, con deficit cognitivi e hanno problemi negli spostamenti [43].

Conclusioni

La non-aderenza alla terapia è un problema tante volte sottovalutato e scarsamente preso in considerazione nella pratica clinica. I pazienti più esposti al rischio della non-aderenza sono i soggetti con patologie croniche, quindi la grande maggioranza dei pazienti anziani, con gli eventi potenzialmente evitabili dovuti all'assunzione errata della terapia che si traduce in rischi più o meno gravi per la salute e in costi aggiuntivi per il servizio sanitario.

È opportuno che il medico comunichi col paziente al fine di capire se vi è una non-aderenza intenzionale, che spesso può essere evitata rendendo il paziente adeguatamente partecipe dei ragionamenti che hanno portato alla decisione di consigliare una data terapia, con i vantaggi e gli svantaggi che questa può avere, senza che venga percepita come un'imposizione. Il medico ha il compito di guidare il paziente, ascoltandone le necessità e adeguando il più possibile la terapia a queste.

D'altro canto per quanto riguarda l'aderenza non intenzionale vanno adottate strategie diverse. Prima di tutto bisogna cercare di individuare quei pazienti che per fattori come complessità del regime terapeutico, declino delle capacità cognitive, scarsa assistenza familiare sono più a rischio di errori nell'assunzione delle terapie. Bisogna cercare di semplificare i regimi terapeutici.

La polifarmacoterapia è associata a un maggior rischio di eventi avversi, d'altro canto i rischi di questa non devono spaventare il medico fino al punto di non iniziare una

terapia che sarebbe invece necessaria; vanno evitate le prescrizioni potenzialmente inappropriate.

Nel paziente anziano è di massima importanza la rivalutazione periodica della terapia, dell'aderenza alla terapia e dei fattori modificanti. Questa rivalutazione dovrebbe includere l'eventuale progressione o insorgenza de novo della demenza e la presenza di variazioni dell'ambiente in cui vive il paziente.

Bibliografia

- [1] United Nations, World Population Prospects: The 2010 Revision. Disponibile al sito <http://esa.un.org/unpd/wpp>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [2] Burch JB, Augustine AD, Frieden LA, et al. Advances in geroscience: impact on healthspan and chronic disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69:S1-3.
- [3] Chronic disease management in ageing populations. *Lancet*. 2012; 379:1851.
- [4] De Geest S, Sabaté E. Adherence to long term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003; 2:323.
- [5] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353:487-497.
- [6] Chisholm-Burns MA, Spivey CA. The 'cost' of medication nonadherence: consequences we cannot afford to accept. *J Am Pharm Assoc*. 2012; 52:823-826.
- [7] Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006; 166:1842-1847.
- [8] Marcum Z L, Sevick M A, Handler S M. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition. *JAMA*. 2013; 309:2105-2106.
- [9] Horne R, Clatworthy J, Polmear A, Weinman J. Do hypertensive patients' beliefs about their illness and treatment influence medication adherence and quality of life? *J Hum Hypertens*. 2001; 15:S65-S68.
- [10] Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care*. 2001; 10:2-6.
- [11] Kramer AM. Health care for elderly persons -- myths and realities. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1027-1029.
- [12] NICE guidelines. Disponibile al sito <http://www.nice.org.uk/guidance/CG76>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [13] Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009; 120:1598-1605.
- [14] Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012; 65:989-995.
- [15] Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63:187-195.
- [16] Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004; 60:651-658.
- [17] Resnick B, Pacala JT. 2012 Beers Criteria. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60:612-613.
- [18] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60:616-631.
- [19] Gallagher P, Baeyens JP, Topinkova E, et al. Inter-rater reliability of STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) criteria amongst physicians in six European countries. *Age Ageing*. 2009; 38:603-606.
- [20] 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.
- [21] Bradley MC, Motterlini N, Padmanabhan S, et al. Potentially inappropriate prescribing among older people in the United Kingdom. *BMC Geriatr*. 2014; 14:72.
- [22] Linee guida SNLG Fragilità dell'anziano, 2013. Disponibile al sito www.snlgi.it/cms/files/LG_Fragilita_anziano_2013.pdf. Ultimo accesso luglio 2014.
- [23] Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62:721-726.
- [24] Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56:M146-156.
- [25] Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013; 14:392-397.
- [26] Singh NA, Quine S, Clemson LM, et al. Effects of high-intensity progressive resistance training and targeted multidisciplinary treatment of frailty on mortality and nursing home admissions after hip fracture: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2012; 13:24-30.
- [27] Yamada M, Arai H, Sonoda T, Aoyama T. Community-based exercise program is cost-effective by preventing care and disability in Japanese frail older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2012; 13:507-511.
- [28] Theou O, Stathokostas L, Roland KP, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *J Aging Res*. 2011; 2011:569194.
- [29] Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 15:CD003288.
- [30] Neelemaat F, Bosmans JE, Thijs A, Set al. Post-discharge nutritional support in malnourished elderly individuals improves functional limitations. *J Am Med Dir Assoc*. 2011; 12:295-301.
- [31] Tieland M, van de Rest O, Dirks ML, et al. Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2012; 13:720-726.
- [32] Cawood AL, Elia M, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing Res Rev*. 2012; 11:278-296.
- [33] Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:2997-3006.
- [34] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012; 367:40-49.
- [35] Rejnmark L, Avenell A, Masud T, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:2670-2681.

- [36] Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012; 65:989-995.
- [37] 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; 25:1033-1047.
- [38] 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.
- [39] Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Medication adherence in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother.* 2001; 35:539-545.
- [40] Salas M, In't Veld BA, van der Linden PD, et al. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: the Rotterdam Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70:561-566.
- [41] Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51:615-622.
- [42] 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; 25:1033-1047.
- [43] Cherubini A, Del Signore S, Ouslander J, Semla T, Michel JP. Fighting against age discrimination in clinical trials. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58:1791-1796.

LA TERAPIA FARMACOLOGICA NELL'ANZIANO: LA QUALITÀ DELLA VITA

Drugs and quality of life in the elderly

Luca Serchisu^{1,4}, Giuseppe Bellelli^{2,3,4}

1 Scuola di Dottorato in Neuroscienze, Università degli Studi di Cagliari

2 Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Milano-Bicocca

3 SCC Geriatria AO S. Gerardo, Monza

4 Gruppo di Ricerca Geriatrica, Brescia

Keywords

Elderly

Drugs

Dementia

Pain

Quality of life

Abstract

Quality of life (QOL) is intended as the general well-being of an individual, which is not simply the absence of a disease. QOL is not always easy to assess in elderly subjects. Indeed, the aging process is often characterized by a high level of complexity, which makes the care of older adults particularly challenging. Typically, older adults show the co-occurrence of multiple chronic diseases (comorbidity) and conditions that cannot be ascribed to a specific organ system pathology and have multiple causes (the so-called geriatric syndromes). This high degree of complexity is further complicated by the presence of cognitive and functional impairment. The comprehensive geriatric assessment (CGA) is the designated method to assess all these domains and thus to view the patient as a whole. The CGA can be used to measure the appropriateness of drug prescription. Indeed, it may be used both to define the life prognosis in geriatric patients and to check inappropriate prescription in those taking multiple drugs. At the same time, CGA may be used to detect patients at risk of drugs underprescription. Geriatricians can help physicians to guide this process of care.

Introduzione

La salute intesa secondo la definizione pronunciata dall'OMS nel 1948 ("stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non soltanto assenza di malattia o di infermità") è un obiettivo tanto più distante da raggiungere quanto più avanza l'età dell'individuo: infatti, rispetto al giovane, l'anziano assiste a un progressivo deterioramento delle proprie capacità fisiche, con conseguente riduzione dell'autonomia funzionale e, talora anche del tono dell'umore. La perdita di una posizione attiva nella società complica ulteriormente il processo di invecchiamento, confinando il "vecchio" a un ruolo marginale anche quando gode ancora di buona salute, ad esempio con il pensionamento, ed è ulteriore motivo di disagio e sofferenza. In questo scenario, la qualità di vita (QdV) costituisce un indicatore molto diffuso per valutare la salute nell'individuo anziano ed è ormai considerato un fattore prognostico indipendente di mortalità e morbilità [1, 2]. La definizione di QdV cambia la sua accezione a seconda del contesto: se per gli economisti corrisponde al progresso della società, i medici adoperano il concetto per descrivere il benessere del paziente, facendo riferimento non solo agli aspetti prettamente clinici, ma anche al contesto psicologico, socio-economico e familiare. Per valutare la QdV è necessario investire una quantità importante di tempo, a vantaggio però di un intervento assistenziale più completo e programmato.

La valutazione del paziente anziano

La prima tappa della valutazione è rappresentata dal colloquio anamnestico e dall'esame fisico del paziente: attraverso la visita è pure possibile stabilire l'alleanza

Corrispondenza: Giuseppe Bellelli, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Milano-Bicocca, Via Cadore, 48 - 20900 Monza (MB). E-mail: giuseppe.bellelli@unimib.it

Vista la complessità dei pazienti anziani, la presa in carico geriatrica necessita di un piano di cura integrato, complesso e dinamico per essere efficace. La valutazione multidimensionale (VMD) è lo strumento proposto per mettere a punto tale piano di cura ed evitare di frammentare gli interventi sul piano operativo.

terapeutica per cui l'individuo apprende e accetta la prescrizione medica, rendendo questo primo intervento, oltre che diagnostico, anche di supporto alla terapia. Infatti la comunicazione, anche gestuale attraverso l'esame obiettivo, è di per sé curativa, soprattutto se il paziente è ansioso perché preoccupato per la sua salute [3]. Così la prosecuzione della comunicazione attraverso le visite periodiche di controllo permette di confermare il rapporto di alleanza tra medico e paziente e raggiungere il successo terapeutico. In questo senso, il farmaco è rafforzato nella sua efficacia biochimica dal contesto psicologico, perché il paziente ben seguito è più fiducioso e, quindi, più compliant.

Come seconda tappa è fondamentale servirsi di scale valutative specifiche: la valutazione multidimensionale geriatrica (VMD-G) rappresenta lo strumento più diffuso per la studio della QdV nel soggetto anziano, attraverso l'esame di capacità fisiche e cognitive, tono dell'umore, autonomia nelle attività di vita quotidiana, comorbilità e condizione sociale. Lo scopo della VMD-G è determinare, per mezzo di scale standardizzate e validate, il grado di salute complessiva e la vulnerabilità dell'individuo, al fine di stabilire un piano di trattamento e poi procedere a un programma di follow-up periodico [4]: questo strumento ha dimostrato maggiore efficacia rispetto alla valutazione clinica tradizionale nel ridurre il tasso di mortalità, istituzionalizzazione, riammissione ospedaliera e progressione della disabilità [5]. Attraverso la VMD-G si rifiuta un approccio semplicistico e sbrigativo, riassumibile con l'assioma "un sintomo, una medicina", ma si prende atto che l'individuo anziano presenta problematiche di varia natura, medica e non, che concorrono a definire il suo stato di salute: l'atto terapeutico non si può quindi confinare alla sola prescrizione farmacologica o all'esecuzione di una procedura interventistica, ma deve essere inquadrato alla luce di un programma di interventi di carattere multidisciplinare e multiprofessionale, ovvero medico, psicologico e socio-assistenziale. La VMD-G presenta l'inestimabile vantaggio di affrontare in maniera sistematica le diverse problematiche che si presentano nel soggetto anziano, in particolare nel paziente complesso e affetto da comorbilità, attraverso una valutazione quantitativa ripetibile nel tempo: questo strumento limita il rischio di sottostimare o sovrastimare determinate problematiche che influenzano notevolmente la QdV, quali il dolore, l'umore, il sonno, lo stato cognitivo, e pone in evidenza le problematiche legate alla disabilità e alla polifarmacoterapia. La VMD-G è dunque in grado di leggere l'eterogeneità della complessità biologica dell'individuo e di coglierne le ripercussioni sulla qualità della vita. Ripetuta nel tempo, essa permetterà di definire la corretta strategia per trattare le problematiche in maniera esaustiva e sistematica e porre al centro i bisogni del paziente. Un *assessment* rigoroso -anche quando sembra difficile o senza speranza- è garanzia di rispetto per ogni singola persona e indicazione di ottimismo sulle potenzialità dell'anziano e sulle sue possibilità di rispondere in modo significativo ad un progetto di "care" [6].

L'anziano e il dolore

Il dolore cronico persistente è un problema molto diffuso tra gli over-60 e spesso è tale da interferire negativamente sulla percezione del proprio stato di salute.

Il dolore cronico è un sintomo ad altissimo impatto sulla QdV, in quanto interferisce sulle attività quotidiane e sull'igiene del sonno, aumenta il rischio di depressione del tono dell'umore e riduce le capacità di esercizio fisico [7]. La sua prevalenza è stimata in valori superiori a 25-30% nella popolazione adulta e aumenta esponenzialmente nella popolazione anziana [8, 9]. In Italia la Legge 38 del 2010 ha posto notevole attenzione su questo sintomo, regolamentando comportamenti e scelte che fino ad allora erano di preminente discrezione medica: tra le novità, è significativa l'introduzione dell'obbligo di istituire all'interno della cartella clinica una scheda di monitoraggio del dolore e delle relative terapie praticate.

Eppure, nonostante la nuova normativa imponga un approccio sistematico al problema, persiste il rischio di una sottostima del sintomo, soprattutto nel soggetto anziano con deficit cognitivo: il paziente tende a non lamentarsi del problema perché non sempre capace di esprimerlo nel modo tradizionale (cioè mediante la comunicazione verbale) o a causa di fattori culturali che gli impongono negazione del sintomo e abnegazione [10]. Inoltre l'assunzione di una politerapia è ulteriore motivo di timore nei confronti dei farmaci analgesici tanto da parte del paziente e del familiare, quanto da parte medica: i medici talora preferiscono concentrare la propria attenzione sulle terapie di

supporto indicate per i sintomi associati, quali la depressione del tono dell'umore e l'insonnia, trascurando il sintomo prevalente. D'altro canto è anche presente il rischio di un'overstima del problema. Alcuni pazienti trattati per tempi più o meno lunghi con farmaci analgesici vengono svezziati molto lentamente (o addirittura mai) dalla terapia in atto, con conseguenze sul profilo clinico e cognitivo. Come noto, infatti, alcuni farmaci antalgici (specie gli oppiacei, se assunti a dosi sostenute e per periodi prolungati) possono avere ripercussioni sul versante psichico (confusione mentale) e somatico (ad esempio stipsi) soprattutto in pazienti a rischio [11, 12].

I farmaci analgesici più prescritti, sia a livello territoriale sia a livello ospedaliero, sono gli antinfiammatori non steroidei (FANS), nonostante l'alta incidenza di effetti avversi, soprattutto di tipo nefrologico e gastroenterologico, dovrebbe indurre a limitare il loro utilizzo solo per trattamenti di durata limitata e per sintomatologie acute [13]. L'introduzione degli inibitori selettivi delle ciclossigenasi 2 (COXIB) non ha prodotto una soluzione alla ricerca di un farmaco antinfiammatorio ideale: infatti, a fronte di un minore rischio di sanguinamento gastrointestinale rispetto ai FANS, l'aumento del rischio di effetti avversi di tipo cardiovascolare ne limita comunque la prescrizione [14]. I farmaci antinfiammatori non steroidei, selettivi e non selettivi, sono utilizzati spesso al di fuori del controllo medico, in modo eccessivo ed erraneo, e per questo sono tra le principali cause di ricovero per reazione farmacologica avversa nella popolazione geriatrica [15]. Sebbene rappresentino un presidio terapeutico fondamentale nelle patologie osteoarticolari ed infiammatorie croniche, la loro scelta dovrebbe essere subordinata al paracetamolo e limitata ai periodi di maggiore acuzia della sintomatologia [16].

Allo stesso modo, l'utilizzo di corticosteroidi andrebbe limitato alla terapia adiuvante e a una breve durata. I noti effetti collaterali (surrenali, ossei, infettivologici, gastroenterologici, cutanei, elettrolitici, ecc.) devono indurre a un'attenta prescrizione solo in condizioni sostenute da una flogosi significativa, come le neuropatie da intrappolamento o la polimialgia reumatica.

Il recente interesse verso la terapia del dolore è associato a una crescente prescrizione di oppiacei, in quanto percepiti meno dannosi rispetto ai FANS, e ad un conseguente aumento degli effetti collaterali correlati a questi farmaci. L'insorgenza di sedazione, nausea, vomito, costipazione, vertigini inducono a sospendere la terapia, così come deve essere preso in considerazione l'aumentato rischio di depressione respiratoria e tolleranza e lo sviluppo, seppur raro, di dipendenza fisica [17, 18]. Il trattamento con oppiacei nel dolore non oncologico è supportato da scarse evidenze di efficacia [19]. L'indicazione al trattamento deve quindi essere successiva a un'attenta valutazione: nel dolore oncologico, in cui è attesa una progressione del sintomo, è consigliato di iniziare il trattamento con basse dosi di oppioidi forti, piuttosto che con oppioidi deboli o altre classi farmacologiche [20]; invece nel dolore osteoarticolare, così come nel dolore neuropatico, gli oppiacei dovrebbero essere considerati una seconda scelta, successiva al fallimento della terapia antinfiammatoria e delle altre terapie specifiche per la patologia in atto [21].

L'anziano e le sindromi geriatriche: la demenza e il deterioramento cognitivo

Le sindromi geriatriche sono differenti dalle sindromi tradizionali e rappresentano la manifestazione clinica più palese della fragilità e vulnerabilità del soggetto anziano.

Nell'anziano con deterioramento cognitivo si determina la perdita di funzioni che sono fondamentali per l'autonomia dell'individuo e la QdV, quali la memoria, l'attenzione, il linguaggio, le abilità prassiche, le capacità visuo-spaziali, le funzioni esecutive. Nella malattia di Alzheimer, generalmente la memoria è il primo dominio cognitivo a essere colpito dal deterioramento. La perdita dei ricordi è inizialmente graduale e subdola, seppure la storia naturale della malattia vari notevolmente a seconda del paziente. In genere nell'individuo che svolge attività ad elevato contenuto intellettuale e con un buon livello di istruzione il problema assume rilevanza clinica precocemente, in quanto anche un lieve deficit mnemonico interferisce con lo svolgimento delle attività quotidiane. In questa fase l'intervento farmacologico ha le maggiori probabilità di successo, riducendo la sintomatologia e ritardando la progressione della malattia. I farmaci attualmente indicati nel trattamento della demenza sono gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE-I) (rivastigmina, galantamina, donepezil) e la memantina, un antagonista non competitivo del recettore per l'N-

metil-D-aspartato (NMDA): essi sono dispensati dal Sistema Sanitario Nazionale e la prescrizione è subordinata alla diagnosi e alla compilazione di un piano terapeutico da parte delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA). Il deficit cognitivo deve essere valutato attraverso il *Mini Mental State Examination* (MMSE) secondo Folstein. Gli AChE-I sono indicati nella demenza lieve e moderata (MMSE 26-10) mentre la memantina può essere prescritta solo nella demenza moderata (MMSE 20-10). Sebbene il meccanismo di azione di questi farmaci non intervenga direttamente sui processi patogenetici che determinano la morte neuronale, il loro utilizzo si associa a un miglioramento delle scale di valutazione cognitiva somministrate ai pazienti con deficit cognitivo [22]. Non è chiaro però se il miglioramento dei punteggi nei test psicometrici corrisponda a un miglioramento della QdV di questi pazienti e dei loro familiari, anche se è ragionevole pensarlo [23-25]. Infatti, gli studi hanno dimostrato che, in circa un terzo dei casi, la risposta è più che soddisfacente, e che tanto prima si inizia il trattamento e tanto maggiori sono le dosi di farmaco che si riescono a somministrare, tanto maggiore è l'effetto sui sintomi cognitivi e comportamentali [26-29]. Sulla base dei risultati di vari studi e metanalisi si ritiene che la terapia con AChE-I o memantina sia in grado di ritardare mediamente di circa un anno la progressione del deficit cognitivo [22, 31, 32]. Ciò non è irrilevante se si pensa che in molti casi un anno di malattia, soprattutto nelle persone molto anziane, fa la differenza tra l'istituzionalizzazione ed il mantenimento al domicilio della persona affetta da demenza [32]. Il farmaco deve essere proseguito per tutta la vita e, possibilmente, mai sospeso; infatti la sospensione è associata, in molti casi, a un rapido decadimento dello stato cognitivo o una modificazione dei sintomi comportamentali, con conseguente impatto sulla QdV. Per questa ragione, in alcuni pazienti può rendersi necessario proseguire la prescrizione anche quando viene meno l'indicazione al trattamento (MMSE <10), per via dell'avanzamento della malattia. Nonostante gli studi che ne testimoniano l'utilità, tali farmaci sono largamente sottoutilizzati nella pratica clinica. Varie sono le ragioni in proposito. Da un alto vi è l'idea che essi non siano efficaci, contrariamente a quanto dimostrato [31-33]. Vi è anche un certo ageismo, ancora diffuso nella classe medica, in base al quale alcune terapie farmacologiche nel soggetto anziano non siano giustificate proprio in funzione dell'età. Infine, si temono gli effetti collaterali. Gli AChE-I infatti possono determinare reazioni avverse di tipo gastrointestinale (dispepsia, nausea, diarrea, emorragie digestive), cutaneo (dermatiti per le somministrazioni transdermiche), neurologico (cefalea, vertigini, insonnia), cardiologico (alterazioni del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa sistemica), urinario (disturbi della minzione) mentre la memantina può causare allucinazioni, confusione, vertigini, cefalea e affaticamento. La scadenza dei brevetti, dal 2012 per gli anticolinesterasici e dal 2013 per la memantina, e la conseguente riduzione dei costi non ha granché favorito un maggiore utilizzo di questi farmaci. Probabilmente pesa il fatto che i pazienti che assumono queste terapie dovrebbero essere periodicamente rivalutati da medici esperti nella gestione dei pazienti affetti da demenza e ciò talora costituisce una pregiudiziale per il medico di medicina generale e/o la famiglia. A questo proposito, uno studio italiano ha dimostrato che il beneficio che si ottiene dalla somministrazione degli AChE-I è correlato alla propensione del medico prescrittore a valutare e farsi carico anche della comorbilità e di aspetti clinici non strettamente legati al deficit cognitivo dei pazienti [34], suggerendo, a differenza di quanto si potrebbe pensare, che le Unità Valutative Alzheimer (UVA), i luoghi deputati alla prescrizione dei medicinali in Italia, possano essere centri di riferimento clinico per i pazienti affetti da demenza e non solo dispensatori di farmaci. L'importanza che tali farmaci vengano gestiti in ambienti specialistici e con adeguata esperienza clinica nel trattamento delle demenze è stata recentemente riconosciuta dall'*American Geriatrics Society* che raccomanda di non prescrivere Inibitori delle Colinesterasi senza una periodica valutazione cognitiva e degli effetti avversi [11]. Allo stesso tempo è fondamentale una valutazione globale della terapia dell'anziano con demenza, individuando le molecole che determinano un reale beneficio sulla QdV del paziente e sospendendo i farmaci considerati non necessari. Nelle fasi avanzate della demenza il problema assume una connotazione completamente differente. Il rischio non è tanto quello del sottoutilizzo dei farmaci, che pure è

presente per alcune specifiche terapie, quanto di un eccessivo e spesso ingiustificato utilizzo. Numerosi studi hanno, infatti, dimostrato che proprio i pazienti con demenza in fasi avanzate ricevono, negli ultimi mesi della propria vita, un uso sproporzionato di terapie mediche e sono esposti a molteplici (ed invasive) procedure diagnostiche [35-37]. Curiosamente non vengono riconosciuti e curati sintomi come il dolore (sono numerosi gli studi che attestano che la sintomatologia algica è sottotrattata nei pazienti anziani dementi che subiscono intervento chirurgici [38, 39], mentre vengono mantenute terapie salvavita e di prevenzione primaria e/o secondaria (come ACE-inibitori e statine) in soggetti con una prognosi *quoad vitam* inferiore ai 6 mesi [40, 41]. Ancora, non è infrequente che vengano intraprese procedure come il posizionamento di Protesi EndoGastrica (PEG) in soggetti con demenza terminale, senza che vi sia una valutazione preventiva di come tali prassi condizionino la QdV del paziente (e dei propri familiari). Anche in relazione a questi problemi l'*American Geriatrics Society* ha disposto delle raccomandazioni per evitare uno uso acritico e non ragionato di terapia e procedure [11].

L'anziano e le sindromi geriatriche: la depressione

L'incidenza della depressione cresce in modo preoccupante soprattutto negli uomini anziani che, oltre ad essere depressi, vivono da soli e sono portatori di patologie organiche invalidanti.

L'inquadramento diagnostico della depressione nell'anziano è spesso ostacolato dal pregiudizio che un ridotto tono dell'umore accompagni il normale processo dell'invecchiamento. Allo stesso modo del dolore, l'anziano e il suo *cargiver* ammettono con difficoltà il problema, ancor più se gli sono proposti percorsi di cure specialistiche. Un altro problema d'interesse medico riguarda la classificazione diagnostica: frequentemente nel paziente geriatrico c'è maggiore difficoltà ad applicare i criteri del DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), in quanto la sintomatologia predominante si caratterizza per la comparsa dei segni somatici, quali insonnia, dolore e iporessia. D'altro canto l'anziano vive quotidianamente esperienze che possono costituire un fattore di innesco della depressione, quali il decadimento delle capacità fisiche e cognitive, la perdita di un ruolo sociale attivo e dell'autonomia, il lutto, le malattie: di conseguenza è fondamentale fare una buona diagnosi differenziale tra una sindrome depressiva e un episodio di tristezza, ovvero un'emozione fisiologica che si caratterizza per la durata limitata, la costante presenza di fattori scatenanti e la gravità comparabile all'entità dell'evento causale.

Negli ultimi due decenni i tassi complessivi di diagnosi e cura della depressione sono aumentati progressivamente, con maggiore uso di farmaci antidepressivi e minore ricorso alla psicoterapia: in particolare gli anziani con sintomatologia depressiva meno grave, in genere associata a una malattia cronica (cardiologica, pneumologica, oncologica, ecc.), sono spesso sottoposti a una terapia farmacologica per la quale non esiste una chiara evidenza di efficacia [42]. In queste forme, infatti, è bene definire meglio l'associazione con la patologia somatica, in quanto un miglior controllo dei sintomi della malattia somatica produce benefici anche sul tono dell'umore. Viceversa, in altre condizioni, come ad esempio la cardiopatia ischemica, un trattamento tempestivo della depressione produce un migliore decorso anche della malattia cardiologica e un minore rischio di recidiva [43].

Nell'anziano la scelta dell'antidepressivo deve essere individuale, sulla base del miglior profilo di efficacia e del minor rischio di interazioni con altri farmaci. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono farmaci di prima linea e sono considerati sicuri anche nel paziente complesso: la bassa attività anticolinergica li rende ben tollerati anche nel paziente cardiopatico, seppure persista il rischio di prolungamento dell'intervallo QT; l'attività sull'asse serotoninergico dovrebbe favorire migliori performance cognitive [44, 45]. Tuttavia gli SSRI non sono esenti da effetti collaterali, come nausea, xerostomia, insonnia, sonnolenza, agitazione, eccessiva sedazione, diarrea e disfunzioni sessuali, e possono essere causa di iponatriemia secondaria a inappropriata secrezione di ormone antidiuretico. Citalopram, escitalopram, sertralina, venlafaxina, mirtazapina e bupropione sono tra le molecole considerate più sicure per via del basso rischio di interazioni farmacologiche. Classi farmacologiche meno recenti, come i triciclici e gli inibitori delle monoaminoossidasi (MAO), sono invece da considerarsi solo come seconda scelta a causa del basso profilo di sicurezza [46, 47].

L'anziano e i disturbi del sonno

Le persone anziane soffrono di disturbi del sonno molto più frequentemente rispetto ai giovani adulti, le donne in percentuale maggiore rispetto agli uomini.

Diversamente da quanto comunemente ritenuto, in età geriatrica il sonno non presenta importanti differenze rispetto all'età adulta: infatti la durata e l'architettura tendono a modificarsi di poco con l'avanzare dell'età, mentre la qualità del sonno tende gradualmente a ridursi. La prevalenza dell'insonnia è comunque maggiore negli anziani rispetto agli adulti sotto i 65 anni, così come la sonnolenza diurna e la roncopia cronica: considerando però gli indici di comorbidità, la prevalenza dei disturbi del sonno si riduce fortemente negli anziani sani, mentre aumenta nei pazienti affetti da comorbidità [48]. L'insonnia è infatti associata a umore depresso, sintomi respiratori, disabilità fisica e peggiore percezione del proprio stato di salute: pertanto il miglioramento delle condizioni di salute e il trattamento delle comorbidità riduce la presenza di disturbi del sonno [49]. Allo stesso modo, alcuni farmaci somministrati per la cura delle comorbidità possono influenzare il ciclo del sonno: ad esempio beta-bloccanti, diuretici, broncodilatatori, corticosteroidi e decongestionanti nasali possono essere causa di insonnia, mentre ipnotici, antistaminici, antidepressivi e dopamino-agonisti possono determinare sonnolenza diurna; inoltre vanno considerate altre sostanze assunte in quantità eccessive, quali l'alcol, la caffeina e la nicotina.

L'insonnia è più spesso legata alle condizioni associate all'età piuttosto che all'età in sé [50]: la cura delle comorbidità deve essere il primo obiettivo terapeutico, in particolare dei sintomi più debilitanti come la dispnea e il dolore; è fondamentale poi la rimozione delle cause ambientali, con una gestione oculata dell'illuminazione notturna e dei rumori soprattutto nelle strutture sanitarie, dove i disturbi del sonno sono ancora più frequenti [51].

Nonostante i disturbi del sonno nell'anziano siano molto diffusi e determinino un impatto rilevante sulla QdV, la loro cura è molto spesso trascurata o mal gestita: pochi medici eseguono una valutazione sistematica del sonno durante la visita generale e intervengono solo in seguito a una specifica richiesta da parte del paziente. Le conseguenze della sottovalutazione di questi sintomi sono rappresentate dall'incremento delle cadute, la maggiore presenza di ansia e depressione, il decadimento delle capacità fisiche e cognitive e l'aumento della mortalità [48, 51, 52]. Tuttavia anche un trattamento inadeguato e parziale espone agli stessi rischi.

Le benzodiazepine sono i farmaci ipnotici più prescritti, in quanto considerati sicuri per il loro profilo di tollerabilità ed efficacia: tra i loro effetti avversi è riportato aumento del rischio di deterioramento cognitivo, disordini psicomotori (atassia, cadute, fatigue, etc.), tumori, polmoniti e altri processi infettivi, che sono causa di incremento della mortalità [53]. L'efficacia è in genere limitata al solo trattamento a breve termine dell'insonnia, in quanto aumentano la durata totale del sonno e riducono i tempi di addormentamento e i risvegli notturni. L'assunzione cronica può invece determinare lo sviluppo di tolleranza già dopo poche settimane per l'effetto sedativo e anticonvulsivante, a differenza dell'azione ansiolitica e amnesica che sembra esserne esente [54]. Il paziente, però, tende ad abituarsi al farmaco, soprattutto per l'iniziale rapidità d'azione, e la brusca sospensione può associarsi a insonnia *rebound*, ansia, allucinazioni, depressione, convulsioni e delirio. La sospensione deve quindi essere graduale e, se possibile, accompagnata da un supporto psicologico. Anche i farmaci "Z non benzodiazepine" (Zolpidem, Zopiclone, Zaleplon) espongono agli stessi effetti avversi delle benzodiazepine, seppure la tolleranza e l'insonnia *rebound* si verificano più raramente. Altri farmaci ipnotici, come i barbiturici, sono considerati obsoleti e ad alto rischio di dipendenza e tossicità. Recentemente uno statement dell'*American Geriatric Society* ha rimarcato il rischio associato alla somministrazione cronica di benzodiazepine e farmaci "Z non benzodiazepine", sconsigliandone la somministrazione come farmaci di prima scelta nei pazienti anziani [55]. Antidepressivi con azione sedativa, quali amitriptillina, mirtazapina e trazodone, sono indicati nei casi di insonnia associata a depressione. Altre molecole, come la valeriana e la melatonina, sono usate comunemente per la regolarizzazione dei cicli sonno-veglia anche se non registrate come farmaci; tuttavia la loro assunzione aumenta il rischio di interazioni farmacologiche, pertanto è bene evitarne l'autosomministrazione.

In conclusione l'utilizzo degli ipnotici andrebbe limitato ai casi di insonnia primaria e dovrebbe essere sotto attento controllo medico, al fine di evitare l'abuso di medicinali:

il farmaco dovrebbe essere somministrato al minimo dosaggio efficace per un tempo breve, possibilmente con una somministrazione intermittente (ogni due o tre giorni) piuttosto che continua.

Prevenzione cardiovascolare e qualità di vita: il caso delle statine

Nella popolazione geriatrica esiste un'alta prevalenza e incidenza delle malattie dell'apparato cardiovascolare (MCV), in particolare l'infarto miocardico acuto e l'*ictus cerebri*: l'80% dei pazienti deceduti per MCV sono in età senile e una politica sanitaria di prevenzione sugli ultrasessantacinquenni ha un impatto significativo sull'epidemiologia di queste malattie. L'eliminazione o il controllo dei principali fattori di rischio modificabili, quali il fumo di sigaretta, la sedentarietà, l'obesità, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia e il diabete mellito, restano i principali bersagli su cui concentrare l'azione terapeutica. Tuttavia ogni prescrizione, farmacologica e non farmacologica, richiede un'attenta valutazione delle peculiarità legate allo stato del paziente per capire se sia meglio "fare" o "non fare", considerando gli effetti sulla sua QdV. Infatti è lecito chiedersi se ha senso invitare un novantenne a smettere di fumare o a ridurre il proprio peso corporeo, visto che la prospettiva di vita è ormai ridotta. L'attività fisica, seppure da consigliare ad ogni età, richiede discrete condizioni a livello cardiorespiratorio e osteomuscolare, non sempre presenti nel paziente anziano. Così, uno stretto controllo delle glicemie nelle decadi più avanzate aumenta il rischio di ipoglicemie e pertanto sono indicati target terapeutici meno rigidi [56]. Anche il controllo dell'ipertensione arteriosa cambia significato in età geriatrica, in quanto un abbassamento aggressivo dei valori pressori potrebbe avere uno scarso beneficio e aumenterebbe il rischio degli effetti avversi legati alla terapia farmacologica [57], anzitutto le cadute legate all'ipotensione ortostatica. Allo stesso modo, l'indicazione a un trattamento per le dislipidemie nel soggetto ultraottantenne va attentamente valutata alla luce dei rischi e dei benefici. Lo studio PROSPER (*Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*) mise in evidenza per la prima volta che, anche negli anziani (di età compresa tra 70 e 82 anni) con storia di fattori di rischio per MCV, le statine riducono il rischio di ictus e infarto del miocardio. Allo stesso tempo, però, è stato evidenziato che le statine non riducono la mortalità per tutte le cause e non apportano benefici nel deficit cognitivo. Nel soggetto ultraottantenne le evidenze dell'efficacia della prevenzione per MCV sono molto limitate [58], per cui la scelta di introdurre la statina è delegata all'esperienza del clinico. Gli effetti avversi più comuni si manifestano a livello metabolico, renale, epatico, muscolo scheletrico e cognitivo. Le interazioni farmacologiche sono spesso sottovalutate, anche quando il paziente assume una politerapia: l'interazione con i citocromi P450, comune a numerose statine a eccezione della rosuvastatina e della pravastatina, determina incremento dell'attività ipocolesterolemizzante delle molecole, ma soprattutto degli effetti collaterali, causa di deterioramento della QdV. Le mialgie sono considerate tra le reazioni avverse più frequenti e possono complicarsi dando luogo a miositi e rabdomiolisi. Il medico e lo stesso paziente, talvolta, faticano a metterle in relazione con il farmaco, soprattutto quando insorgono durante il corso di una terapia cronica piuttosto che in fase iniziale, e le attribuiscono alle altre comorbidità. Un altro effetto avverso a rischio di sottovalutazione è il deficit di memoria, segnalato anche dall'FDA (*Food and Drug Administration*) nel 2013 attraverso un'informativa [59] ed evidenziato in alcuni studi osservazionali [37, 59-61]. Poiché le statine sono comunemente considerate ben tollerate, è alto il rischio di sottostimare gli effetti avversi: pertanto il medico dovrebbe considerare l'eziologia farmacologica e indagare attraverso domande specifiche la presenza di sintomi suggestivi di intolleranza, che potrebbero richiedere la rivalutazione del trattamento. Infine il paziente dovrebbe essere coinvolto nella decisione di introdurre un nuovo farmaco per una terapia a lungo termine che non apporta benefici immediati.

Considerazioni conclusive

L'uso dei farmaci nell'anziano, e più in generale la prescrizione terapeutica, rappresentano certamente uno degli argomenti più controversi della discussione scientifica e della politica sanitaria. Le differenti conclusioni cui sono pervenuti gli studiosi rispecchiano la complessità dell'argomento che si caratterizza per aspetti contraddittori e di estrema incertezza.

La scelta del trattamento farmacologico nel paziente anziano non può essere costruita soltanto sulla conoscenza soggettiva del medico, ma deve continuamente essere riaggiornata, tenendo in conto le evidenze scientifiche più recenti; allo stesso tempo il medico deve saper modulare le proprie conoscenze in ragione dei differenti obiettivi di cura.

La scelta del trattamento farmacologico nel paziente anziano è un intervento di estrema responsabilità umana e sociale e di elevata complessità tecnica [3]. È di estrema responsabilità perché non può essere costruita soltanto sulla conoscenza soggettiva del medico, ma deve continuamente essere riaggiornata, tenendo in conto le evidenze scientifiche più recenti. Nello stesso tempo è un intervento di elevata complessità tecnica perché il medico che la compie deve saper modulare le proprie conoscenze in ragione dei differenti obiettivi di cura. Questi possono essere il rallentamento della storia naturale e quindi il prolungamento della vita (agendo sui meccanismi biologici che determinano l'evoluzione strutturale di organi e tessuti), un effetto sull'autonomia, o ancora il controllo dei sintomi (che permette una miglior qualità di vita). Si deve ricordare che la definizione dell'*outcome* dipende anche dalle scelte del paziente, compiute sulla base delle indicazioni di un medico capace di dialogare in scienza e coscienza con chi spesso è privo delle necessarie informazioni tecniche e della serenità psicologica per arrivare ad una decisione che riesca ad interpretarne le opzioni di fondo e a valutare la qualità della vita. Optare senza speranza di successo per l'aumento della durata della vita potrebbe sottrarre al paziente un trattamento che riduce la sofferenza, così come al contrario, optare per il controllo dei sintomi potrebbe impedire un trattamento importante *quoad vitam*. L'atto della cura è dunque un processo complesso che richiede "emozione e compassione, passione e pazienza, scienza e cultura" [3]: la QdV rappresenta un obiettivo primario nell'ambito del nostro intervento medico sul paziente geriatrico, soprattutto quando il nostro intervento più che sulla patogenesi è diretto al controllo dei sintomi.

È necessario uno standard di cura elevato, un approccio *evidence-based* che tuttavia sia capace di tenere in considerazione nello specifico paziente controindicazioni, dosaggi, possibili interazioni ed *outcome*, sia fausti che infausti. Un compito certamente complesso, ma non per questo impossibile.

Bibliografia

- [1] Bowling A, Grundy E. Differentials in mortality up to 20 years after baseline interview among older people in East London and Essex. *Age Ageing*. 2009; 38:51-5.
- [2] Bilotta C, Bowling A, Nicolini P, et al. Older People's Quality of Life (OPQOL) scores and adverse health outcomes at a one-year follow-up. A prospective cohort study on older outpatients living in the community in Italy. *Health Qual Life Outcomes*. 2011; 9:72.
- [3] Trabucchi M. Il vecchio e le medicine. Edizioni Panorama della Sanità. 2013.
- [4] Rubenstein LZ, Stuck AE, Siu AL, et al. Impact of geriatric evaluation and management programs on defined outcomes: overview of the evidence. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 39:8S-16S.
- [5] Van Craen K, Braes T, Wellens N, et al. The effectiveness of inpatient geriatric evaluation and management units: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58:83-92.
- [6] Bellelli G, Trabucchi M. Riabilitare l'anziano: Teoria e strumenti di lavoro. Carocci. 2009
- [7] Williamson GM, Schulz R. Pain, activity restriction, and symptoms of depression among community-residing elderly adults. *J Gerontol*. 1992; 47:P367-72.
- [8] Harald Breivik, Elon Eisenberg, O'Brien T, et al. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Health Public*. 2013, 13:1299.
- [9] Brochet B, Michel P, Barberger-Gateau P, et al. Population-based study of pain in elderly people: a descriptive survey. *Age Ageing*. 1998, 27: 279-284.
- [10] Landi F, Onder G, Cesari M, et al. Pain management in frail, community-living elderly patients. *Arch Intern Med*. 2001; 161:2721-4.
- [11] AGS Choosing Wisely Workgroup. American Geriatrics Society identifies another five things that healthcare providers and patients should question. *JAGS*. 2014; 62:950-960.
- [12] Bellelli G, Morandi A, Trabucchi M. The meaning of delirium. *JAMA Intern Med*. 2013; 173:597-9.
- [13] Gianni W, Madaio RA, Di Cioccio et al. Prevalence of pain in elderly hospitalized patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010; 51:273-6.
- [14] Hariforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16:821-47.
- [15] Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf*. 2008; 31:545-56.
- [16] Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:669-81.
- [17] Benjamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008; 11:S105-120.
- [18] Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; CD006605.
- [19] Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. Opioids for chronic noncancer pain: prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *Journal of Pain*. 2009; 10:113-130.
- [20] ESMO Guidelines Working Group, Jost L. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. *Ann Oncol*. 2009; 20:170-3.
- [21] De Leon-Casasola OA. Opioids for chronic pain: new evidence, new strategies, safe prescribing. *Am J Med*. 2013; 126:S3-11
- [22] Lancotot KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*. 2003; 169:557-64.

- [23] AD2000 Collaborative Group. Long term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomized double blind trial. *Lancet*. 2004; 363:2105.
- [24] Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2012; 16:1-470.
- [25] Wimo A, Winblad B, Stöfler A, et al. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics*. 2003; 21:327.
- [26] Burns A, Rossor M, Hecker J, et al. The Effects of Donepezil in Alzheimer's Disease – Results from a Multinational Trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999; 10:237-244.
- [27] Small G & Bullock R. Defining optimal treatment with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011; 7:177-84.
- [28] Darreh-Shori T, Almkvist O, Guan ZZ, et al. Sustained cholinesterase inhibition in AD patients receiving rivastigmine for 12 months. *Neurology*. 2002; 59:563-572.
- [29] Backchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis*. 2007; 11:471-9.
- [30] Doraiswamy PM, Krishnan KR, Anand R, et al. Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease: does early initiation of therapy offer sustained benefits? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26:705-12.
- [31] Kadaszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ*. 2005; 331:321-7.
- [32] Wattmo C, Wallin AK, Londo E, et al. Risk factors for nursing home placement in Alzheimer's disease: a longitudinal study of cognition, ADL, service utilization, and cholinesterase inhibitor treatment. *Gerontologist*. 2011; 51:17-27
- [33] Lanctot KL, Herrmann N, LouLou MM. Correlates of response to acetylcholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci*. 2003; 28:13-26.
- [34] Bellelli G, Lucchi E, Minicuci N, et al. Results of a multi-level therapeutic approach for Alzheimer's disease subjects in the "real world" (CRONOS project): a 36-week follow-up study. *Aging Clin Exp Res*. 2005; 17:54-61.
- [35] Tjia J, Givens J. Ethical framework for medication discontinuation in nursing home residents with limited life expectancy. *Clin Geriatr Med*. 2012; 28:255-72.
- [36] Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med*. 2009; 361:1529-38.
- [37] Macedo AF, Taylor FC, Casas JP, et al. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2014; 12:51.
- [38] Feldt KS, Ryden MB, Miles S. Treatment of pain in cognitively impaired compared with cognitively intact older patients with hip-fracture. *J Am Geriatr Soc*. 1998; 46:1079-85.
- [39] Morrison RS, Siu AL. A comparison of pain and its treatment in advanced dementia and cognitively intact patients with hip fracture. *J Pain Symptom Manage*. 2000; 19:240-8.
- [40] Silveira MJ, Segnini Kazanis A, Shevrin MP et al. Statins in the last six months of life: a recognizable life-limiting condition does not decrease their use. *J Pall Med* 2008; 11:685-693.
- [41] Lewis EF. End of life care in advanced heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2011; 13:79-89.
- [42] Akincigil A, Olsson M, Walkup JT, et al. Diagnosis and treatment of depression in older community-dwelling adults: 1992-2005. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59:1042-51.
- [43] Chauvet-Gélinier JC, Trojak B, Vergès-Patois B, et al. Review on depression and coronary heart disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013; 106:103-10.
- [44] Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ*. 2013; 346:f288.
- [45] Cowen P, Sherwood AC. The role of serotonin in cognitive function: evidence from recent studies and implications for understanding depression. *J Psychopharmacol*. 2013; 27:575-83.
- [46] Wiese BS. Geriatric depression: The use of antidepressants in the elderly. *BCMJ*. 2011; 53:341-347.
- [47] Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2011; 343:d4551.
- [48] Ancoli-Israel S. Sleep and its disorders in aging populations. *Sleep Med*. 2009; 10:S7-11.
- [49] Foley DJ, Monjan A, Simonsick EM, et al. Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep*. 1999; 22:S366-S372.
- [50] Neikrug AB, Ancoli-Israel S. Sleep disturbances in nursing homes. *J Nutr Health Aging*. 2010; 14:207-11.
- [51] Potvin O, Lorrain D, Belleville G, et al. Subjective sleep characteristics associated with anxiety and depression in older adults: a population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014; [Epub ahead of print].
- [52] Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, et al. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*. 2010; 33:585-92.
- [53] Weich S, Pearce HL, Croft P, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 2014; 348:g1996.
- [54] Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA(A) Receptor Modulators? *Adv Pharmacol Sci*. 2012; 2012:416864(ID).
- [55] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60:616-31.
- [56] Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab*. 2011; 37:S27-38.
- [57] Laubscher T. Hypertension in the elderly New blood pressure targets and prescribing tips. *Canadian Family Physician*. 2014; 60:453-456.
- [58] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32:1769-818.
- [59] Stone NJ, Intwala S, Katz D. Statins in Very Elderly Adults (Debate). *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62:943-5.
- [60] Fialová D, Topinková E, Gambassi G, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005; 293:1348-58.
- [61] Mandas A, Congiu MG, Abete C, et al. Cognitive decline and depressive symptoms in late-life are associated with statin use: evidence from a population-based study of Sardinian old people living in their own home. *Neurol Res*. 2014; 36:247-54.

LA GESTIONE CLINICA DELL'ANZIANO COMPLESSO IN MEDICINA GENERALE

Elderly's clinical management in General Practice

Saffi Giustini¹, Lora Accettura², Anna Fedi¹, Luigi Santoiemma²

1 Medicina generale, ASL n. 3 Pistoia

2 Medicina generale, ASL Bari

Keywords

Elderly
General practice
Chronic disease
Comorbidity
Chronic Care Model

Abstract

In the context of general practice, taking care of a “complex” patient means being capable of reorganizing outpatient services and primary cares, as an ageing population and a growing prevalence of chronic diseases have brought about the necessity of a strong integration among different healthcare providers.

The type of patient we come across every day is not an individual with only one defined disease, but rather a patient with multiple pathologies - by definition, a “complex patient”. One of the main issues concerning the management of patients with complex clinical conditions is the prescription of multiple drug therapies: they could be associated both to a reduction in patient compliance and to an increase in the risk of drug interactions and adverse reactions.

From a clinical management perspective, the complexity of each single patient is complicated by its uniqueness due to the difficulty in applying official guidelines to patients with “comorbidities”. The combination of multiple diseases requires the opinions of different specialists, with the foreseeable risk of clinical decisions being focused more on the resolution of a single disease rather than on the management of the patient as a whole and with important repercussions on the use of healthcare resources as well.

We take into account the Expanded Chronic Care Model used in Tuscany as an organizational model for the cross-management of patients affected by diabetes, BPCO, heart failure and vascular encephalopathy or a mix of such diseases, by units of general practitioners and specifically trained nurses coordinated by health district medical doctors.

Antefatto

I cambiamenti demografici ed epidemiologici mettono in crisi la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (e Regionale).

È osservazione comune che oltre la metà degli assistiti che frequentano l'ambulatorio del medico di medicina generale (MMG) è costituito da ultra-sessantacinquenni di cui i due terzi di sesso femminile.

La sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (e Regionale) è messa in crisi sostanzialmente dal cambiamento demografico, con l'aumento dell'aspettativa di vita, dall'elevato incremento di anziani disabili, con relative fragilità sia individuali sia sociali, dal cambiamento epidemiologico, con l'aumento dei malati affetti da comorbidità, dalle attese verso la personalizzazione delle cure e dal problema dei costi delle nuove biotecnologie.

Va inoltre tenuto presente che il settore sanitario sta vivendo un periodo di grande trasformazione, con la riorganizzazione di una assistenza ospedaliera centrata sulle acuzie e della sanità territoriale e con la presa in carico di pazienti che necessitano di assistenza domiciliare ad elevata intensità.

Introduzione

Le malattie croniche hanno sostituito quelle acute come problema dominante per la salute, consumando il 78% dell'intera spesa sanitaria. Hanno modificato il ruolo del

Corrispondenza: Saffi Giustini, Via Ungaretti, 9 - 51037 Montale (PT).

E-mail: drsaffigiustini@gmail.com

Le malattie croniche cambiano il ruolo del medico di medicina generale e del paziente.

medico (di famiglia), che da “unico” gestore della cura, diventa membro di un'équipe multiprofessionale, in grado di elaborare e garantire un piano di cura e di assistenza che tenga conto della molteplicità dei bisogni e della continuità dell'intervento. Sulla spinta delle numerose riflessioni di Barbara Starfield, *l'American College of Physicians* ha approvato nel 2007 un Manifesto etico dal titolo “*Pay-for-Performance principles that promote patient-centered care*” dove si legge: “*Le misure di qualità dovrebbero rendere riconoscibile l'assistenza globale d'eccellenza. Esse devono premiare l'efficace gestione delle forme complesse di comorbidità, venendo incontro ai bisogni di supporto e di comunicazione dei pazienti, garantendo la continuità dell'assistenza e gli altri elementi distintivi dell'assistenza globale. Tutti gli indicatori devono sostenere e valorizzare un'appropriata assistenza al paziente e la relazione medico-paziente*”.

Il contesto in cui facciamo “assistenza”

La gestione dei pazienti cronici complessi affetti da comorbidità richiede una forte integrazione di ruoli e competenze: il team multiprofessionale.

I prossimi anni saranno cruciali sia per il futuro della Medicina di Famiglia (MMG) sia, più in generale, per quello del sistema della assistenza primaria.

Il centro dell'assistenza si dovrà obbligatoriamente spostare fuori dall'ospedale, costretto ad una forte cura dimagrante e progressivamente crescente, con la diminuzione del numero dei posti letto e dei giorni di degenza. Questo cambiamento, già in atto in alcune regioni come la Toscana e l'Emilia Romagna, non potrà certo essere gestito dal “singolo Medico di Medicina Generale” che lavori singolarmente e in modo isolato, ma governato da una organizzazione molto più complessa di quella finora realizzata e di cui si cominciano solo ora a intravedere gli elementi iniziali e di sistema. È prevedibile che il MMG resterà come l'unico professionista “generalista” in una professione ormai fatta solo di tecnici, e solo un MMG che sia in grado, in un contesto organizzativo multiprofessionale, di prendere in carico realmente i suoi pazienti potrà garantire una buona sanità a costi compatibili con la sopravvivenza del Servizio Sanitario pubblico.

Sostenere oggi che sia semplice farsi carico della “gestione” dei pazienti cronici complessi affetti da comorbidità, è un azzardo. Il sistema riconosce ancora due distinti macrolivelli -ospedale e territorio-, con scarsa integrazione e poca responsabilizzazione comune su obiettivi unitari, concorrendo a questo disagio anche una formazione universitaria troppo focalizzata su malattie, sull'acuzie e poco sul malato e sui problemi “pratici” della complessità e dell'integrazione multiprofessionale.

Esiste ad esempio la difficoltà, per noi MMG, di comprendere l'evoluzione della professione infermieristica che da ausiliaria è passata, attraverso una fase di ricerca di autonomia, alla condivisione di importanti responsabilità nell'assistenza e senza la quale, in una doverosa ripartizione di compiti con ruoli ben distinti, sarà difficile se non impossibile “gestire lo tsunami delle cronicità”.

Appare inevitabile, in tempi rapidi, il passaggio ad una attività organizzativa di gruppo nella quale, pur restando a carico del singolo professionista la responsabilità clinica del singolo assistito, sia possibile articolare un livello di assistenza che permetta di erogare risposte e servizi non sostenibili dal singolo professionista.

Fondamentale sarebbe avere una rete potente di *Information Technology* sanitaria pubblica fra ospedali, distretti e MMG, ma anche in questo settore ci sono troppi differenze fra regioni e anche fra le stesse aziende ASL di una stessa regione.

Una sfida già presente

La riorganizzazione della rete di assistenza primaria in Toscana: il Chronic Care Model, i suoi attori e i suoi obiettivi.

Una delle sfide più complesse del 21esimo secolo è rappresentata dal modo in cui i sistemi sanitari ottimizzeranno l'uso delle risorse disponibili per rispondere alla domanda indotta dalla continua crescita delle patologie croniche.

La revisione sistematica pubblicata nel 2012 da Smith et al. su BMJ [1], che aveva l'obiettivo di determinare l'efficacia di interventi volti a migliorare l'outcome in pazienti con multimorbidità, nelle cure primarie e sul territorio, ha portato alle seguenti conclusioni:

- 1) malgrado la prevalenza della “multimorbidità” e il suo impatto sui pazienti e sulle risorse del sistema sanitario, mancano evidenze su quale sia il modo migliore per curarla;
- 2) gli interventi finora messi in atto presentano risultati inconcludenti e variabili ed

è pertanto necessario identificare con chiarezza quali pazienti debbano essere definiti come affetti da “multimorbidity”, sviluppando interventi costo-efficaci che possano migliorare gli esiti di salute.

Alla fine rimangono sul campo problemi che già conoscevamo e che in sintesi sono:

- assente definizione di chi debba essere diversamente assistito in quanto malato “complesso” o affetto da “multimorbidity”;
- implementazione di diversi modelli assistenziali a seconda dei bisogni espressi;
- assenza di figure intermedie (*care-manager*, ecc.) operative in percorsi codificati istituzionalmente;
- non sostenibilità di interventi dedicati da parte del MMG a massimale (1500 assistiti), come pazienti in assistenza domiciliare programmata (ADP), pazienti in assistenza domiciliare integrata (ADI), campagne vaccinali, ricette elettroniche, etc.
- necessità di una formazione per il MMG dedicata al paziente complesso, con particolare riguardo alla politerapia farmacologica.

Di fronte a questo difficile scenario, alcune regioni si sono attivate cercando soluzioni di sistema anche finanziariamente sostenibili; fra queste la Regione Toscana che, dal 2008 ha scelto il modello del *Chronic Care Model* (CCM) come sistema riorganizzativo della rete di assistenza primaria. Il *Chronic Care Model* affida, all'interno delle cure primarie, al team multidisciplinare formato da MMG, infermiere esperto e medico di comunità, il compito di educazione terapeutica del paziente e della famiglia (**Figura 1**).

L'unità elementare del progetto è rappresentata dai “moduli”, aggregazioni funzionali di MMG con una popolazione di circa 10.000 assistiti. Un MMG assume le funzioni di coordinatore; all'interno di ogni modulo, opera un team multiprofessionale costituito dai MMG, da infermieri e da operatori socio-sanitari (OSS, 1/10.000 assistiti per le 5 patologie), operatori di provenienza aziendale, formati e assegnati funzionalmente al gruppo di MMG. La sede del modulo è l'ambulatorio del MMG, dove sono svolte tutte le attività previste dai vari percorsi, a loro volta registrate sulla cartella clinica del MMG, che è il responsabile clinico del paziente, con funzione di supervisione e orientamento della attività verso obiettivi condivisi e misurabili. L'infermiere ha autonomia e responsabilità per funzioni specifiche (individuate sulla base dei protocolli operativi condivisi a livello regionale e aziendale) nella gestione assistenziale del paziente ed è impegnato nel follow-up e nel supporto al *self-management*. L'OSS costituisce una

Figura 1
Sintesi del modello
organizzativo del
Chronic Care Model (CCM)

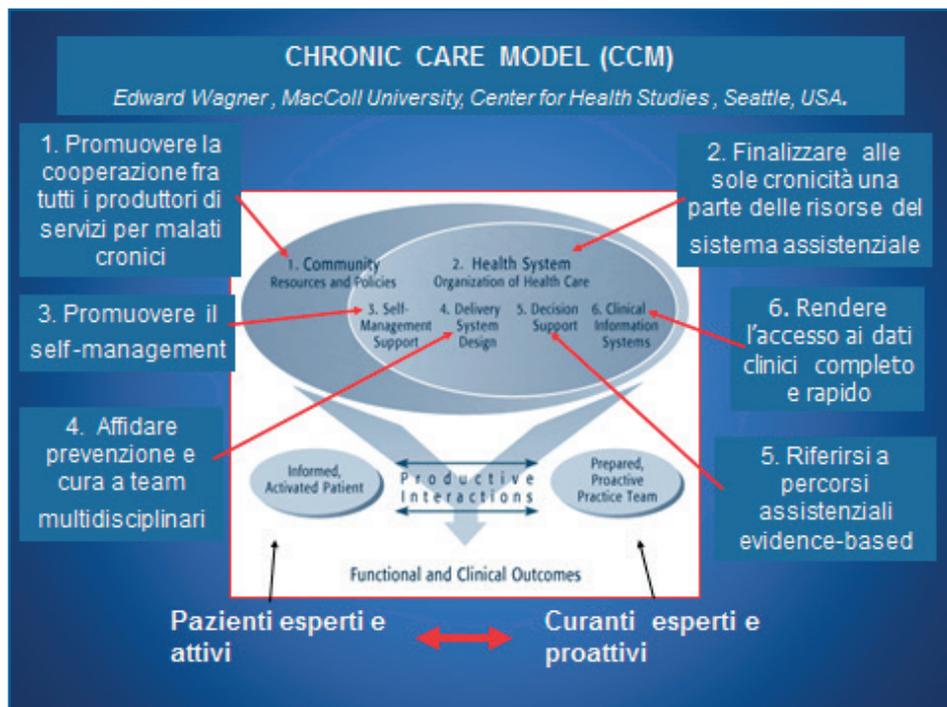


Figura 2
Valutazione di efficacia
dei moduli
(Per concessione di P. Francesconi,
ARS Regione Toscana,
<https://www.ars.toscana.it>).



risorsa di rilievo per l'attuazione del CCM, continuando a svolgere le funzioni di assistenza alla persona al domicilio del paziente nei casi di non autosufficienza o laddove risultati comunque necessario.

Il paziente, convivendo con la malattia per molti anni, può e deve essere messo in grado di co-gestire alcuni aspetti della sua malattia come la dieta, l'esercizio fisico, il monitoraggio, l'assunzione corretta della terapia. Perché questo si realizzi, è necessario che ci sia una precisa organizzazione del team, in cui il medico tratta i casi acuti o riacutizzati e/o interviene nei casi cronici complessi, mentre il personale infermieristico è formato per supportare l'auto-cura dei pazienti e per assicurare la programmazione e lo svolgimento del follow-up tramite visite programmate, che è uno degli aspetti maggiormente significativi del nuovo disegno organizzativo. L'obiettivo è quello di aiutare il paziente nel passaggio da recettore passivo a partecipante attivo nella cura di sé, consapevole dei propri stili di vita scorretti, e di renderlo capace di attuare concretamente modifiche alle proprie abitudini errate, riducendo e/o ritardando, in questo modo, la comparsa di complicanze.

Per le patologie croniche trattate nel modello, di fondamentale importanza sono le visite di follow-up, incontri periodici strutturati sia per il monitoraggio clinico che per valutare l'effettiva *compliance* del paziente e della famiglia alle proposte assistenziali individualizzate, necessarie al raggiungimento degli obiettivi (**Figura 2**).

Per fare tutto ciò si rende necessario il rafforzamento delle competenze del personale socio-sanitario attraverso corsi di formazione e di aggiornamento, e studio praticato costantemente per educare il paziente e renderlo sempre più esperto e consapevole della propria condizione, così da fornire strumenti e tecniche pratiche e di efficacia comprovata.

Vantaggi e rischi

Le "sfide della prescrizione" nel paziente cronico complesso affetto da comorbidità: migliorare l'aderenza terapeutica e ridurre l'inerzia terapeutica.

Dato ormai noto e consolidato nella nostra pratica quotidiana è che la popolazione generale sia sempre più anziana, affetta da comorbidità e quindi soggetta a politrattamenti; meno chiaro, al contrario, è che la politerapia nell'anziano rischia di essere pericolosa se non addirittura fatale. La prescrizione di farmaci nel cittadino anziano è un processo estremamente complesso: l'uso di numerosi farmaci può migliorare i sintomi, migliorare la qualità della vita ed aumentare la sopravvivenza, ma, in mani non troppo esperte o non adeguatamente formate, può diventare anche un importante fattore di

rischio per problemi di aderenza e *compliance* e per effetti avversi da farmaci, e può determinare esiti negativi per la salute del paziente stesso [2].

Nei pazienti ultra65enni è fondamentale minimizzare i rischi conseguenti a prescrizioni farmacologiche non appropriate, considerando sia le regole di appropriatezza prescrittiva, sia le raccomandazioni della polifarmacoterapia negli anziani. Le evidenze scientifiche documentano infatti che questa è una priorità rilevante per ridurre il rischio clinico [3].

La terapia farmacologica è parte integrante del processo di presa in carico del paziente anziano e ne costituisce un momento anche relazionale complesso, in quanto la variabilità individuale dello stato di salute, della malattia e della disabilità aumenta con l'età. Lo stato di salute dei nostri pazienti anziani varia da quelli che sono in buona salute a quelli fragili, rendendo difficile per i medici (e non solo quelli di medicina generale) la decisione delle scelte prescrittive.

L'aumento dei pazienti fragili che hanno riserve fisiologiche limitate, alterato controllo dei meccanismi immunitari e infiammatori e soprattutto molte comorbidità ha comportato, soprattutto negli ultimi anni, la prescrizione e assunzione giornaliera di molti farmaci. La popolazione anziana fragile ha poi un indebolimento, legato all'età, del metabolismo epatico e della *clearance* renale dei farmaci ed un'aumentata sensibilità farmacodinamica a farmaci specifici [4, 5]. Un esempio è dato dagli anziani affetti da disturbi cognitivi importanti che hanno maggiore difficoltà ad assumere farmaci e impossibilità di prendere decisioni autonome circa le loro cure.

L'evidenza suggerisce che spesso l'uso di farmaci nei pazienti anziani può essere inappropriato per diversi motivi, primo fra tutti la complessità delle prescrizioni, riguardanti sia il paziente che il clinico prescrittore che il sistema erogatore dei servizi sanitari.

Quindi gli anziani sono particolarmente esposti al rischio di patologia da farmaci: nel 2001, le persone di età superiore ai 65 anni rappresentavano il 16% della popolazione e consumavano il 39% dei farmaci prescritti nelle aree urbane.

A oltre 13 anni di distanza la situazione fotografata recentemente dallo studio condotto dal *Geriatrics Working Group* (GWG) dell'AIFA ci riferisce che:

- un anziano su due, oltre i 65 anni, assume dai 5 ai 9 farmaci al giorno;
- quasi il 60% della popolazione ultra65enne manifesta scarsa aderenza alle terapie per malattie come depressione, ipertensione, diabete e osteoporosi;
- 36.000 anziani sono esposti a possibili rischi per assunzione di 2 o più farmaci aritmogenici;
- 22.000 sono esposti a pericoli di sanguinamento per uso contemporaneo di 3 farmaci pro-emorragici;
- 85.000 anziani sono a rischio di insufficienza renale per uso contemporaneo di 3 farmaci dannosi per i reni [6].

Queste cifre sono sottostimate a causa del ben noto fenomeno della sottosegnalazione delle reazioni avverse o della mancata identificazione di numerose reazioni avverse da farmaci.

Si stima che il 30-60% degli effetti indesiderati da farmaci, dovuti per lo più ad errori terapeutici (indicazione errata, mancato rispetto delle controindicazioni, posologia elevata o durata eccessiva del trattamento), a non corretta osservanza del trattamento e a una automedicazione inappropriata nei pazienti politrattati e "fragili", sia prevedibile ed evitabile [7].

Come detto, l'allungamento dell'età media di vita, comporta un aumento delle malattie croniche, e il 65% della popolazione anziana con più di 65 anni ha una o più malattie croniche, come asma, diabete, malattie cardiache e malattie renali [8] (**Tabella 1**).

I benefici a lungo termine di una terapia dipendono dall'aderenza alle prescrizioni dei farmaci [9], che viene definita come "la capacità delle persone di seguire le prescrizioni farmacologiche" [10]. L'aderenza alle prescrizioni farmacologiche rappresenta un comportamento individuale che comprende:

- 1) assunzione dei farmaci nelle dosi e nei tempi indicati dal medico (posologia corretta);
- 2) persistenza terapeutica, ossia prosecuzione della cura per il periodo di tempo consigliato dal medico.

Tabella 1 Il problema delle comorbidità nella BPCO (Modificato da Cazzola et al. [12])

Comorbidità (prevalenza %)	Senza BPCO			Con BPCO		
	Totale	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne
Cardiopatía ischemica	6,6	8,4	5,1	15,9	17,5	13,5
Malattie della circolazione polmonare	0,4	0,4	0,5	2,1	2,1	2,2
Aritmia cardiaca	6,9	6,8	7,0	13,6	13,5	13,6
Insufficienza cardiaca	2,0	2,0	2,0	7,9	7,8	7,9
Altre forme di malattia cardiaca	10,7	10,6	10,8	23,1	22,9	23,4
Sindrome metabolica	0,4	0,4	0,3	0,6	0,7	0,6
Diabete mellito	10,5	11,8	9,4	18,7	19,4	17,6
Osteoporosi	10,8	1,7	18,4	14,8	4,6	30,5
Disturbi della personalità e altri disturbi mentali non psicotici	25,8	20,4	30,4	34,2	30,1	40,6
Disturbi depressivi	5,3	3,4	5,3	7,4	5,5	10,3
Tumori maligni di trachea, bronchi o polmoni	0,4	0,7	0,2	1,9	2,7	0,6

Migliorare l'aderenza e ridurre l'inerzia terapeutica si può, anche se è difficile senza il supporto di altre figure professionali (ad esempio infermieri e farmacisti facilitatori). Una review sistematica condotta da Williams et al. hanno mostrato che, nonostante l'aumento di pazienti che assumono giornalmente più tipi di farmaci, ci sono minime evidenze a supporto di interventi che possono migliorare l'aderenza all'assunzione [11]. Gli approcci di intervento utilizzati e valutati, che si sono avvalsi della collaborazione di farmacisti, sono stati:

- adozione di un promemoria per i farmaci,
- semplificazione del regime farmacologico,
- educazione terapeutica,
- telefonate per valutare l'aderenza ai farmaci,
- *counselling* telefonico,
- pianificazione degli orari di assunzione dei farmaci,
- confezionamento personalizzato dei farmaci,
- follow-up finalizzato per migliorare l'aderenza all'assunzione dei farmaci.

Conclusioni

La politerapia farmacologica nel paziente anziano complesso: il MMG è lo "specialista" delle politerapie e delle interazioni fra farmaci?

La condizione di multimorbidità porterà il nostro paziente a eseguire diverse consultazioni specialistiche ognuna delle quali, inevitabilmente, terminerà con la prescrizione di farmaci. Esiste uno "specialista" delle politerapie, delle interazioni fra farmaci? A chi il MMG potrà chiedere se il macrolide dato dallo pneumologo dopo il ricovero per una severa riacutizzazione di BPCO interagisce o meno con la statina che il paziente assume da anni, data dal cardiologo o se l'esomeprazolo in prevenzione del danno da FANS si può assumere o meno con il clopidogrel?

La risposta è: "nessuno". Non esiste un "superspecialista" che si occupi di "armonizzare" le diverse terapie che diversi specialisti prescrivono al nostro paziente con diverse patologie. Che ci piaccia o no, che ci sentiamo in grado o meno di farlo, è compito del MMG che dai tempi dell'università alla odierna formazione obbligatoria proposta dalla Azienda Sanitaria, non ha mai studiato per questo. E siccome "è meglio accendere una candela che imprecare per il buio", proporremo un personale modello di gestione della complessità del paziente anziano, con particolare riguardo alla politerapia farmacologica (**Figura 3**):

- chiederci se l'ultimo farmaco che stiamo aggiungendo alla terapia in atto è veramente indispensabile e se serve a curare qualcosa o a prevenire altro e se la prevenzione riguarda il breve termine o un lungo intervallo temporale;
- valutare se tra i farmaci assunti ce n'è qualcuno che andava assunto "a tempo" e non per sempre e, nel caso, eliminarlo;
- eliminare tutti i farmaci, integratori, parafarmaci, la cui efficacia non sia stata solidamente determinata;
- scegliere farmaci con elevato indice terapeutico;
- ricordare da quanto tempo non ho fatto una stima del filtrato glomerulare in caso di farmaci ad elevata eliminazione renale.

Figura 3
 Probabilità di uso non appropriato di farmaci
 (Fonte: Cartabellotta [3]).

B. Probabilità di uso inappropriato, di tossicità o di mancata compliance	
Il farmaco	Azioni
1. Si associa a benefici minimi e a elevato rischio di tossicità nella maggior parte dei pazienti anziani*	→ Sospendere il farmaco
2. È ridondante (es. un secondo farmaco della stessa classe)	→ Sospendere il farmaco
3. Viene prescritto per trattare una ADR	→ Sospendere il farmaco che ha causato ADR o sostituirlo con un'altra molecola che ha meno probabilità di causare ADR
4. È potenzialmente efficace, ma viene prescritto a un dosaggio che può causare tossicità	→ Ridurre il dosaggio, se questo non compromette l'efficacia, o sostituire il farmaco con uno altrettanto efficace e meno tossico
5. Può determinare significative interazioni farmaco-farmaco o farmaco-malattia	→ Sospendere il farmaco o sostituirlo con altro farmaco con minori probabilità di causare interazioni
6. Viene assunto più volte al giorno	→ Sostituire il farmaco con uno altrettanto efficace da assumere una volta/die
7. Può essere somministrato in maniera sicura come terapia combinata	→ Scegliere formulazioni combinate
8. È associato a significative difficoltà di compliance	→ Può essere interrotto o sostituito da un altro farmaco che garantisca maggiore aderenza alla prescrizione?

* In base ai criteri di Beers o ad altre liste di "farmaci da evitare"

E, per ultima cosa, tenere sul comodino l'ultima versione dei criteri di Beers per la scelta dei farmaci nell'anziano ed ogni sera leggerne una pagina.

Bibliografia

- [1] Smith SM, Soubhi H, Fortin M, et al. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ*. 2012; 345:e5205.
- [2] Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". *JAMA*. 2010; 304:1592-1601.
- [3] Cartabellotta A. Sospendere i farmaci negli anziani: un approccio evidence-based. *Evidence*. 2013; 5:e1000061.
- [4] Simonson W, Feinberg JL. Medication-related problems in the elderly: defining the issues and identifying solutions. *Drugs Aging*. 2005; 22:559-569.
- [5] Higashi T, Shekelle PG, Adams JL, et al. Quality of care is associated with survival in vulnerable older patients. *Ann Intern Med*. 2005; 143:274-281.
- [6] Risultati studio Working Group geriatrico AIFA su appropriatezza prescrittiva negli anziani. Disponibile al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/risultati-studio-working-group-geriatrico-aifa-su-appropriatezza-prescrittiva-negli-anziani>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [7] Galvin R, Moriarty F, Cousins G, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing and prescribing omissions in older Irish adults: findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing study (TILDA). *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70:599-606.
- [8] Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med*. 2002; 162:2269-2276.
- [9] Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization. 2003.
- [10] Haynes RB, Yao X, Degani A, et al. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16; (2):CD000011.
- [11] Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J Adv Nurs*. 2008; 63:132-143.
- [12] Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, et al. Prevalence of comorbidities in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2010; 80:112-119.

LA GESTIONE CLINICA DELL'ANZIANO COMPLESSO: LA CONTINUITÀ OSPEDALE-TERRITORIO

The clinical management of the complex older: the hospital-community continuity

Alessandra Frustaci¹, Stefano Bonassi¹, Massimo Fini²

1 Area di Approcci di Sistema e Malattie non trasmissibili, Unità di Epidemiologia Clinica e Molecolare, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

2 Direzione Scientifica, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

Keywords

Complexity
Multimorbidity
Transitional care
Discharge planning
Continuity of care

Abstract

The clinical management of the complex older, namely a patient with multi-systemic alterations, requires the adoption of complex systems management principles. Theoretically, aging is in itself a manifestation of complexity, being a multi-causal elements phenomenon.

In a global population ageing scenario, with increasing healthcare costs, but above all with the need of managing complex older patients, many efforts are being devoted to develop innovative approaches for improving healthcare quality, reducing hospital admissions and containing healthcare costs.

Various healthcare models have been developed in order to bridge the gap between hospital and community care, mostly for older with complex needs. A pivotal point of each care pathway is the need of a constant flow of information between different care providers, patients and caregivers. Information technology tools like electronic patients records, web-based case report forms, shared clinical databases together with dedicated case managers and telemedicine systems, can enhance communication and sew up the meshes of a healthcare system that can become too fragmentary for a frail older.

Evidence from international literature is promising and shows that programs aimed at ensuring hospital-community continuity of care can reduce hospital admissions and emergency services use. The biggest challenge is to overcome a disease-based logic in order to go a wellness-based logic and a quality of life improvement.

Introduzione

Il termine "complessità" in medicina è stato usato con ampi significati, come sinonimo di fragilità [1], come misura del grado di interazione in un sistema [2] o per descrivere aumenti non lineari della vulnerabilità in relazione al numero dei sistemi fisiologici alterati in un individuo [3]. La presa in carico clinica dell'anziano complesso, inteso come un paziente con alterazioni a carico di più di un sistema fisiologico, richiede allora l'adozione dei principi della gestione dei sistemi complessi, e cioè il riconoscimento dell'interconnessione e della non additività, la presenza di effetti indiretti e ritardati, l'impossibilità di implementare interventi con un singolo effetto e la non predicibilità dei risultati a partire dai singoli interventi [4].

In un contesto teorico, l'invecchiamento è di per se stesso una manifestazione della complessità, essendo un fenomeno determinato da molteplici componenti causali [5]. Un aspetto fondamentale della sfida posta dalla gestione clinica dei pazienti anziani con problematiche cliniche e sociali multiple ed interagenti tra loro è la necessità di oltrepassare le linee guida sviluppate per i singoli disturbi e di adottare un approccio olistico e personalizzato. Nel 2001 negli USA è stato presentato il *Chronic Care Model* (CCM), un modello per guidare la riorganizzazione pratica dell'assistenza per le persone che soffrivano di patologie croniche, sottolineando la necessità dell'interazione tra

Corrispondenza: Alessandra Frustaci, IRCCS San Raffaele Pisana, Via di Val Cannuta, 247 - 00166 Roma.
E-mail: alessandra.frustaci@sanraffaele.it

il gruppo curante ed i pazienti, tramite valutazioni puntuali, aumentata auto-gestione da parte dei pazienti e follow-up [6, 7].

L'assistenza al paziente anziano con multimorbilità rappresenta una sfida non solo per i pazienti ed i clinici, ma anche per i sistemi sanitari, con necessità di ridurre le istituzionalizzazioni dopo la dimissione. Wimmer et al. [8] in uno studio di coorte su pazienti con età ≥ 70 anni hanno rilevato tramite un modello multivariato che la complessità del regime farmacologico era un predittore significativo della dimissione non a domicilio.

La transizione ospedale-territorio rappresenta un punto critico nel quale la sfida della complessità può amplificarsi. In uno scenario di invecchiamento globale della popolazione, accompagnato da crescenti costi per l'assistenza sanitaria, ma soprattutto dalla necessità di gestire pazienti complessi, cioè con multimorbilità e con necessità di cure personalizzate, la maggior parte dei Paesi occidentali sta esplorando attivamente approcci innovativi per migliorare la qualità dell'assistenza, ridurre le ri-ospedalizzazioni e contenere la spesa sanitaria.

L'assistenza transizionale

La necessità di garantire una presa in carico modulata sui bisogni delle persone anziane dopo un evento acuto o nei percorsi della cronicità, trova nella continuità una possibile risposta.

In un contesto di necessità di individuazione di percorsi assistenziali che garantiscano un approccio integrato al paziente anziano complesso e nel contempo siano dotati di buon rapporto costo-efficacia, il concetto di "assistenza transazionale" (in inglese *transitional care*) gioca un ruolo di primaria importanza. Si definisce *transitional care* un insieme di azioni volte ad assicurare la continuità dell'assistenza quando i pazienti vengono trasferiti da una sede ad un'altra oppure si spostano attraverso livelli di assistenza differenti all'interno dello stesso luogo [9]. La gestione del paziente anziano complesso in un percorso di continuità ospedale-territorio rientra in questo approccio transizionale.

Haggerty et al. [10] identificano tre tipi di continuità:

- a) la continuità dell'informazione, ovvero l'utilizzo delle notizie anamnestiche e quelle riguardanti la vita personale per adattare l'assistenza alle esigenze del singolo paziente;
- b) la continuità della gestione, ovvero un approccio alla gestione delle condizioni morbose che sia coerente ed adeguato alle esigenze in divenire del paziente;
- c) la continuità relazionale, ovvero una relazione terapeutica tra un paziente ed uno o più curanti che sia senza soluzione di continuo.

La realizzazione effettiva di una transizione dell'erogazione delle cure può essere impegnativa [11] e dovrebbe prevedere contatti personali sostanziali con i pazienti nel passaggio dal contesto ospedaliero ad altri livelli di assistenza [12, 13].

I medici di base hanno un ruolo chiave nella transizione dell'assistenza dall'ospedale al territorio, e al fine di ottimizzare il piano di transizione i medici di base e il team ospedaliero dovrebbero interagire sin dall'ingresso del paziente in ospedale [14].

Hellesø e Lorensen [15] sottolineano che in letteratura la continuità dell'assistenza viene descritta a tre livelli: i) livello interpersonale, focalizzato sulla relazione diretta tra paziente e medico o infermiere; ii) livello intra-organizzazione, focalizzato sullo scambio di informazioni tra i diversi erogatori di prestazioni sanitarie all'interno di una stessa struttura; iii) livello inter-organizzazione, focalizzato sul coordinamento tra i diversi fornitori di cure mediche da parte di più di una organizzazione; la presenza di informazioni conflittuali o la mancanza di informazioni date al paziente è emerso come un ostacolo alla continuità delle cure.

Quando ci si focalizza sulla continuità ospedale-territorio ci si confronta con logiche divergenti; gli ospedali sono orientati alla malattia ed hanno necessità di dimissioni precoci, ridotte ri-ospedalizzazioni e ridotta durata di degenza [16]; l'assistenza territoriale è invece orientata alla promozione del benessere, con sforzi volti a far superare al soggetto il ruolo di malato [17]. La realizzazione di una continuità ospedale-territorio in presenza delle suddette asimmetrie ha come elemento chiave lo scambio di informazioni, favorito anche dall'adozione delle cartelle cliniche elettroniche [15] e dalla presenza di *case manager* [18].

I piani di dimissione nella continuità ospedale-territorio

Per una corretta dimissione, occorre attivare percorsi clinico-assistenziali integrati, che proseguono anche dopo il ricovero, e valorizzare il ruolo della famiglia. Il fine è quello di ridurre la ri-ospedalizzazione e garantire un'assistenza personalizzata.

La necessità di piani di dimissione efficaci sta acquisendo sempre maggiore importanza, dato il numero crescente di anziani che richiedono assistenza ospedaliera, con la conseguente carenza di posti letto e l'emergenza di varie problematiche che circondano la dimissione. A questo proposito alcune delle criticità rilevate nella letteratura internazionale riguardano la scarsa comunicazione tra ospedale e servizi territoriali, la mancata pianificazione delle dimissioni con scarso preavviso dato ai pazienti e la poco frequente discussione delle dimissioni con i pazienti e chi si prende cura di loro, l'eccessivo affidamento fatto sul supporto informale e la scarsa fornitura di servizi assistenziali ufficiali, la mancanza di attenzione alle necessità individuali dei soggetti maggiormente vulnerabili [19]. Doos et al. [20] hanno raccolto dati tramite interviste ai pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco e broncopneumopatia cronica ostruttiva e ai loro *caregiver* in due reparti ospedalieri, e hanno rilevato che i pazienti lamentavano soprattutto carenza di comunicazione con i professionisti sanitari, in particolare riguardo le informazioni attinenti la terapia farmacologica e la discontinuità dell'assistenza al momento della transizione ospedale-territorio. Una pianificazione della dimissione e della continuità assistenziale ospedale-territorio è finalizzata ad una riduzione della permanenza in ospedale e alla prevenzione di ri-ospedalizzazioni, accesso ai servizi di emergenza o premature/non necessarie istituzionalizzazioni in strutture per la lungodegenza.

La comunicazione tra i diversi soggetti coinvolti nel processo di assistenza all'anziano complesso è un passaggio fondamentale per la continuità delle cure. Una informazione carente può condurre a soluzioni di continuo nel percorso assistenziale dall'ospedale al territorio con duplicazioni non necessarie di consulenze o esami, poli-farmacia, errori iatrogeni, un peggioramento delle condizioni cliniche con insoddisfazione da parte del paziente e perdita di fiducia nei confronti dei medici curanti. In questo contesto già la lettera di dimissione per un paziente anziano complesso dovrebbe contenere maggiori informazioni rispetto a quelle tradizionali [21]. Kergoat et al. [22] hanno elaborato un modello di lettera di dimissione specifico per gli anziani dimessi dalle unità di valutazione geriatrica in Canada, che comprendeva una descrizione dettagliata delle procedure mediche effettuate (non semplicemente una lista dei farmaci), un dettagliato stato funzionale, nutrizionale, psico-sociale, la necessità da parte del paziente di supporti tecnici e infine raccomandazioni per il follow-up.

Efficacia dei progetti di continuità assistenziale

La continuità assistenziale è quindi un processo dove, individuati i bisogni del paziente, viene prestata assistenza continuativa da un livello di cura ad un altro sia esso domicilio, ospedale o altra realtà.

Una revisione sistematica degli interventi per migliorare il passaggio di consegne circa la cura del paziente dal team ospedaliero ai medici di base ha mostrato che piani di gestione multi-componenti, che includono accordi sulle terapie farmacologiche, utilizzo di strumenti elettronici per facilitare la comunicazione e un coinvolgimento condiviso nel coordinare il follow-up del paziente riducevano le ri-ospedalizzazioni e miglioravano la soddisfazione dei pazienti [23]. Una metanalisi ha rilevato che le visite domiciliari preventive riducevano del 34% i ricoveri in strutture di assistenza residenziale [24].

Uno studio recente [25] ha valutato l'efficacia di un programma di *transitional care* per anziani complessi, e cioè di età ≥ 65 anni, con multimorbilità, che assumevano più di 5 tipi di farmaci, con ridotta mobilità, ridotte capacità di cura di sé, deterioramento cognitivo, malattie croniche, scarso supporto sociale e storia di ripetuti ricoveri ospedalieri o accessi al Pronto Soccorso negli ultimi sei mesi; i pazienti arruolati nel programma venivano affidati a "coordinatori delle cure", generalmente infermieri o assistenti sociali, che lavoravano con i pazienti già a partire dal ricovero in ospedale e successivamente tramite contatti telefonici e visite domiciliari aiutavano i pazienti e le loro famiglie a gestire il percorso terapeutico, ma coordinavano anche l'eventuale invio dei pazienti ad altri servizi assistenziali sul territorio che offrivano ad esempio cure giornaliere o domiciliari. Quando confrontati con una coorte di controllo di pazienti non arruolati nel programma, i pazienti che avevano ricevuto l'assistenza transizionale presentavano un rischio significativamente ridotto di ri-ospedalizzazioni non programmate ed una migliore qualità di vita e percezione soggettiva di salute.

Nyweide et al. [26] in uno studio di coorte retrospettivo su pazienti con età ≥ 65 anni hanno rilevato che la continuità assistenziale, misurata come condivisione delle visite al paziente da parte dei medici ed erogazione delle visite da parte di un singolo fornitore, era associata ad un ridotto rischio di ospedalizzazione prevenibile, anche se non aveva effetti sulla mortalità.

Takahashi et al. [27] in uno studio pilota di coorte prospettico hanno rilevato una riduzione del 10% nel tasso di riammissioni in ospedale nei 30 giorni successivi alla dimissione in pazienti di età < 65 con elevato rischio di ri-ospedalizzazione partecipanti ad un programma di assistenza transizionale rispetto a pazienti che seguivano i percorsi tradizionali; il programma di transizione prevedeva un contatto iniziale con il paziente durante il ricovero da parte di un team composto dal medico di base, il geriatra, il *case manager* e l'infermiere e successivi contatti domiciliari per 30 giorni da parte di un infermiere.

Rosenberg [28] ha rilevato una riduzione del numero e della durata dei ricoveri e degli accessi al Pronto Soccorso in un campione di 248 anziani fragili dopo un anno dall'ingresso in un programma di assistenza primaria interdisciplinare ed integrata a domicilio realizzato in Canada; tale modello utilizzava una valutazione geriatrica multidimensionale, la fornitura di cure domiciliari, cartelle cliniche elettroniche, comunicazioni maggiormente frequenti con i *caregiver* e i pazienti tramite telefono cellulare ed e-mail, sistemi di monitoraggio.

Modelli di continuità ospedale-territorio: alcune esperienze italiane

Il progetto della Regione Lombardia «CreG» (Chronic related group) mira ad assicurare ai malati cronici la continuità delle cure sia nelle strutture extraospedaliere sia a domicilio, limitando così i ricoveri.

Sorlini et al. [29] presentano un modello di assistenza ai soggetti con patologie croniche, il *Chronic Related Groups* (CREG), in cui assicurano la continuità dell'assistenza fornendo tutti i servizi ambulatoriali necessari per una buona gestione delle patologie del soggetto (consulenze mediche, terapie, protesi, ospedalizzazione domiciliare, ecc.). Pecchia et al. [30] hanno valutato l'efficacia di un programma chiamato "Dimissione Protetta Difficile" (Di.Pro.Di.) per un sottogruppo di pazienti di età ≥ 65 anni con scompenso cardiaco e ad elevato rischio di ri-ospedalizzazione; tale programma era mirato a stabilizzare i pazienti tramite visite domiciliari per 3 mesi dopo la dimissione; rispetto ad un gruppo di controllo non partecipante al programma, i pazienti nel Di.Pro.Di. presentavano un numero significativamente ridotto di ri-ospedalizzazioni ed una ridotta durata della degenza.

Tarquini et al. [31] presentano un'esperienza con un modello di continuità ospedale-territorio basato sulla collaborazione tra ospedale, medici di base ed Università, che si rivolge perlopiù ai pazienti anziani con comorbidità. Gli autori individuano vari strumenti per la continuità: i contatti frequenti tra ospedale e medici di base, una database dedicato che possa essere facilmente condiviso con i medici di base, una lettera di dimissione completa di informazioni sugli interventi condotti durante il ricovero, informazioni per il follow-up, terapia farmacologica scritta in modo leggibile con caratteri di grandi dimensioni e che specifichi in modo chiaro quale terapia il paziente dovrà continuare ad assumere dopo la dimissione e quale invece dovrà sospendere; ad un anno dall'inizio del programma la durata dei ricoveri era diminuita così come la percentuale di pazienti ricoverati provenendo da altri reparti ospedalieri.

Bernocchi et al. [32] hanno rilevato che pazienti di età ≥ 65 affetti da scompenso cardiaco o broncopneumopatia cronica ostruttiva che partecipavano ad un programma di gestione domiciliare tramite tele-medicina, alla fine dei sei mesi di programma mostravano un miglioramento della condizione clinica e della qualità di vita.

Mazzuoli et al. [33] hanno studiato l'effetto di un programma annuale di gestione della malattia tra ospedale e territorio, che utilizzava una scheda raccolta dati clinica *web-based* ed il monitoraggio dei pazienti da parte degli specialisti e degli infermieri era coordinato dal medico di base; circa 100 pazienti di età ≥ 70 anni con scompenso cardiaco partecipanti al programma hanno mostrato una riduzione del numero dei ricoveri e delle chiamate di emergenza rispetto all'anno precedente.

Conclusioni

Vari modelli di assistenza sanitaria sono stati sviluppati al fine di colmare il vuoto tra assistenza ospedaliera e territoriale, soprattutto per gli anziani con esigenze assisten-

ziali complesse. Gli anziani fragili con multimorbilità sono spesso in poli-farmacoterapia, e l'esigenza di "ricucire" le indicazioni farmacologiche date dopo il ricovero in ospedale con quelle usuali del paziente si accompagna alla necessaria educazione dello stesso a riconoscere sintomi di peggioramento del quadro clinico.

Punto cardine di ciascun percorso rimane la necessità del flusso di informazioni costante tra i diversi erogatori di assistenza, il paziente e i suoi *caregiver*. Solo la condivisione dei dati relativi alla storia clinica ma anche alla situazione di vita dell'anziano fragile con multimorbilità può consentire la realizzazione di un sistema di assistenza sanitaria senza soluzioni di continuo. Gli strumenti informatici quali cartelle cliniche elettroniche, e-mail, schede raccolta dati *web-based*, database clinici condivisibili, possono favorire il suddetto flusso informativo, così come la presenza di *case manager* dedicati e sistemi di tele-medicina possono favorire la comunicazione e ricucire le maglie di un sistema assistenziale che può diventare troppo frammentario per le esigenze di anziani fragili.

Le esperienze descritte in letteratura sono promettenti e dimostrano che programmi di assistenza transizionale possono ridurre le ospedalizzazioni e il ricorso ai servizi di emergenza. La sfida più grande resta quella di superare una logica basata sulla malattia per andare verso una logica basata sul raggiungimento del benessere e del miglioramento della qualità di vita.

Bibliografia

- [1] McGeorge SJ. Unravelling the differences between complexity and frailty in old age: findings from a constructivist grounded theory study. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2011; 18:67-73.
- [2] Kang HG, Costa MD, Priplata AA, et al. Frailty and the degradation of complex balance dynamics during a dual-task protocol. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64:1304-1311.
- [3] Fried LP, Xue QL, Cappola AR, et al. Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64:1049-1057.
- [4] Lacas A, Rockwood K. Frailty in primary care: a review of its conceptualization and implications for practice. *BMC Med*. 2012; 10:4.
- [5] Kirkwood TB. Systems biology of ageing and longevity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011; 366:64-70.
- [6] Wagner EH, Austin BT, Davis C, et al. Improving chronic illness care: translating evidence into action. *Health Aff*. 2001; 20: 64-78.
- [7] Wagner EH, Glasgow RE, Davis C, et al. Quality improvement in chronic illness care: a collaborative approach. *J. Qual. Impr*. 2001; 27:63-79.
- [8] Wimmer BC, Dent E, Visvanathan R, et al. Polypharmacy and Medication Regimen Complexity as Factors Associated with Hospital Discharge Destination Among Older People: A Prospective Cohort Study. *Drugs Aging*. 2014; 31:623-30.
- [9] Coleman EA, Boult C. Position Statement of the American Geriatrics Society Health Care Systems Committee. Improving the quality of transitional care for persons with complex care needs. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51:556-557.
- [10] Haggerty JL, Reid RJ, Freeman GK, et al. Continuity of care: a multidisciplinary review. *BMJ*. 2003; 327:1219-1221.
- [11] Coleman EA. Falling through the cracks: Challenges and opportunities for improving transitional care for persons with continuous complex care needs. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51:549-555.
- [12] Naylor MD, Broton DA, Campbell RL et al. Transitional care of older adults hospitalized with heart failure: A randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52:675-684.
- [13] Coleman EA, Smith JD, Frank JC et al. Preparing patients and caregivers to participate in care delivered across settings: The Care Transitions Intervention. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52:1817-1825.
- [14] Kim CS, Coffey CE Jr. Transitions of care: optimizing the handoff from hospital-based teams to primary care physicians. *Am Fam Physician*. 2014; 89:706-7.
- [15] Hellesø R, Lorensen M. Inter-organizational continuity of care and the electronic patient record: a concept development. *Int J Nurs Stud*. 2005; 42:807-22.
- [16] Procter S, Wilcockson J, Pearson P, Allgar V. Going home from hospital: the carer/patient dyad. *Journal of Advanced Nursing*. 2001; 35:206-217.
- [17] Gardner G. Hospital and home. *Collegian*. 2000; 7:9-15.
- [18] Gustafsson M, Kristensson J, Holst G, et al. Case managers for older persons with multi-morbidity and their everyday work - a focused ethnography. *BMC Health Serv Res*. 2013; 13:496
- [19] Damiani G, Federico B, Venditti A, et al. Hospital discharge planning and continuity of care for aged people in an Italian local health unit: does the care-home model reduce hospital readmission and mortality rates? *BMC Health Serv Res*. 2009; 4:9:22.
- [20] Doos L, Bradley E, Rushton CA, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease multimorbidity at hospital discharge transition: a study of patient and carer experience. *Health Expect*. 2014; [Epub ahead of print].
- [21] Bolton P, Mira M, Kennedy P, Lahra MM. The quality of communication between hospitals and general practitioners: an assessment. *J Qual Clin Pract*. 1998, 18:241-247.
- [22] Kergoat MJ, Latour J, Julien I, et al. A discharge summary adapted to the frail elderly to ensure transfer of relevant information from the hospital to community settings: a model. *BMC Geriatr*. 2010; 10:69.
- [23] Hesselink G, Schoonhoven L, Barach P, et al. Improving patient handovers from hospital to primary care: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012; 157:417-428.
- [24] Stuck AE, Egger M, Hammer A et al. Home visits to prevent nursing home admission and functional decline in elderly people: Systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2002; 287:1022-1028.
- [25] Wee SL, Loke CK, Liang C, et al. Effectiveness of a national transitional care program in reducing acute care use. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62:747-53
- [26] Nyweide DJ, Anthony DL, Bynum JP, et al. Continuity of care and the risk of preventable hospitalization in older adults. *JAMA Intern Med*. 2013; 173:1879-85.

-
- [27] Takahashi PY, Haas LR, Quigg SM, et al. 30-day hospital readmission of older adults using care transitions after hospitalization: a pilot prospective cohort study. *Clin Interv Aging*. 2013; 8:729-36.
- [28] Rosenberg T. Acute hospital use, nursing home placement, and mortality in a frail community-dwelling cohort managed with Primary Integrated Interdisciplinary Elder Care at Home. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60:1340-6.
- [29] Sorlini M, Perego L, Silva S, et al. The chronic related groups (CReG) model for ensuring continuity of care for chronically ill patients: pilot experience of the planning stage in Bergamo (Italy). *Ig Sanita Pubbl*. 2012; 68:841-61.
- [30] Pecchia L, Schiraldi F, Verde S, et al. Evaluation of short-term effectiveness of the disease management program "Di.Pro.Di." on continuity of care of patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58:1603-4.
- [31] Tarquini R, Coletta D, Mazzoccoli G, Gensini GF. Continuity of care: an Italian clinical experience. *Intern Emerg Med*. 2013; 8:595-9.
- [32] Bernocchi P, Scalvini S, Tridico C, et al. M. Healthcare continuity from hospital to territory in Lombardy: TELEMACO project. *Am J Manag Care*. 2012; 18:e101-8.
- [33] Mazzuoli F, Castelli G, Nozzoli C, et al. Continuity of care in heart failure: pilot study of the Tuscany region. *G Ital Cardiol*. 2012; 13:615-21.

INVECCHIAMENTO E POLITICHE SANITARIE: LA SFIDE PER UN SISTEMA SOSTENIBILE

Health care policies and aging: challenges for the system sustainability

Vincenzo Atella^{1,2,3}, Joanna Kopinska²

1 Dipartimento di Economia e Finanza Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

2 Centro di Studi Internazionali Sull'Economia e lo Sviluppo (CEIS), Facoltà di Economia,
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

3 Center for Health Policy, Stanford University, Stanford, CA, USA

Keywords

Healthcare policy
Aging
Chronic diseases
Prevention

Abstract

This article discusses the challenges of today's health care systems in the international setting, with a closer look on the Italian situation. It offers a wide set of arguments explaining the mechanisms, which guided the health care systems evolution in the last decades. It presents the challenging aspects related to demographic aging and rising life expectancy rates, where the next fifty years will see a remarkable increase in the prevalence of the elderly, with contemporaneous low fertility rates. Moreover, it discusses the recent situation related to the burden of chronic disease, showing how the gains in life expectancy entail a decrease in the proportion of disability free lived years, due to an anticipation in the offset of pathologies. Finally, the article discusses the need for prevention action, proposes a set of policies and the areas of their application relevant from the point of view of this discussion.

Introduzione

Negli anni ultimi venti anni, a livello mondiale, abbiamo assistito a due fenomeni contrapposti. Da un lato il sorprendente aumento dell'aspettativa di vita della popolazione (circa un anno in più ogni 4 anni), e dall'altro l'aumento della prevalenza delle malattie croniche che si sono diffuse su scala globale, raffigurandosi in alcuni Paesi e per alcune patologie (ad es. il diabete) come vere e proprie epidemie. La diretta conseguenza di tali fenomeni è avere una popolazione più longeva, ma al tempo stesso più malata e bisognosa di cure. Cure che negli anni sono diventate sempre più efficaci e costose, e se da un lato fanno aumentare la speranza di vita, dall'altro creano problemi di sostenibilità finanziaria. Contemporaneamente, il ripensamento dei sistemi di *welfare* (soprattutto in Europa) e, più recentemente, la crisi globale scoppiata nel 2007 (la più prolungata fase di recessione economica dopo quella del 1929) hanno determinato un aumento considerevole degli indici di povertà e di disuguaglianza, peggiorando in molti casi le disuguaglianze nell'accesso alle cure sanitarie.

Le sfide della demografia: una popolazione più longeva ma più anziana

Nel 2060 la popolazione EU sarà poco più numerosa (517 milioni, contro 502 milioni nel 2010), ma molto più anziana: il 30% degli europei avrà almeno 65 anni.

La scala e il ritmo dell'invecchiamento della popolazione dipendono dall'andamento della speranza di vita, della fertilità e delle migrazioni. La speranza di vita alla nascita dovrebbe salire da 76,7 anni nel 2010 a 84,6 nel 2060 per gli uomini e da 82,5 a 89,1 anni per le donne. Il tasso di fertilità nell'UE dovrebbe crescere di poco, da 1,59 nascite per donna nel 2010 a 1,71 nel 2060. Il saldo netto cumulativo delle migrazioni nell'UE ammonterà, secondo le proiezioni, a circa 60 milioni fino al 2060. Nel 2060 la popolazione totale sarà poco più numerosa (517 milioni, contro 502 milioni nel 2010), ma molto più anziana: secondo le proiezioni, il 30% degli europei avrà

Corrispondenza: Vincenzo Atella, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Facoltà di Economia, Via Columbia, 2 - 00133 Roma. E-mail: atella@uniroma2.it

almeno 65 anni. Da un lato, che più persone vivano più a lungo è una grande conquista, ma dall'altro ciò pone gravi problemi alle economie e ai sistemi previdenziali dei Paesi europei. L'altra faccia della medaglia è infatti che ci saranno meno persone in età lavorativa: la quota della popolazione tra i 15 e i 64 anni di età scenderà dal 67% al 56%. Questo vuol dire che, all'incirca, invece di 4 persone in età lavorativa per ogni pensionato ce ne sarebbero solo 2.

Ci si aspetta che questi cambiamenti demografici avranno notevoli conseguenze per le finanze pubbliche nell'UE. Sulla base delle politiche attuali, si prevede che la spesa pubblica "direttamente" legata all'età (pensioni, sanità e assistenza a lungo termine) crescerà di 4,1 punti percentuali del PIL tra il 2010 e il 2060, ossia dal 25% al 29% circa del PIL. La sola spesa per le pensioni dovrebbe salire dall'11,3% a quasi il 13% del PIL entro il 2060. La situazione si presenta però molto diversa da un paese all'altro, in gran parte in funzione dei progressi realizzati nella riforma delle pensioni. È di fondamentale importanza per la sostenibilità delle pensioni concentrare l'attenzione non solo sulla previdenza o l'età legale di pensionamento (come è il caso di molte discussioni politiche), ma anche sulle questioni del mercato del lavoro. Il "Calcolatore dell'indice di dipendenza" dimostra l'enorme impatto dei livelli occupazionali sull'evoluzione dei rapporti di dipendenza economica (**Figura 1**). Aumentare i livelli di occupazione e migliorare le opportunità di occupazione, in particolare per i giovani, le donne e gli anziani (uomini e donne) deve essere una priorità chiave viste le previsioni sul calo della popolazione in età lavorativa. Maggiore formazione, tutela della salute, riconciliazione tra lavoro e vita familiare sono solo alcuni degli elementi fondamentali di tale strategia.

Nel caso dell'Italia, l'età media della popolazione passerà dagli attuali 43,5 ai 49,7 anni del 2065. Nella prospettiva di una longevità tendenzialmente crescente e di una riproduttività sotto la soglia di sostituzione delle generazioni, il cambiamento demografico dei prossimi anni vedrà ancora una volta protagonista il processo di invecchiamento della popolazione. La **Figura 2** mostra gli effetti del prossimo cambiamento demografico. Quella che nel lessico demografico, già oggi, si fatica a definire "piramide" della popolazione, in futuro continuerebbe ad allontanarsi sempre più da tale forma: pur affrontando un tema che riguarda il lungo periodo, e pur riconoscendo che i diversi presupposti ipotizzati possano condurre a condizioni più o meno favorevoli, la struttura per età della popolazione non potrà che ulteriormente sbilanciarsi a favore delle età più anziane.

Nello scenario centrale l'età media della popolazione tenderebbe a crescere al ritmo

Figura 1
Il mondo invecchia

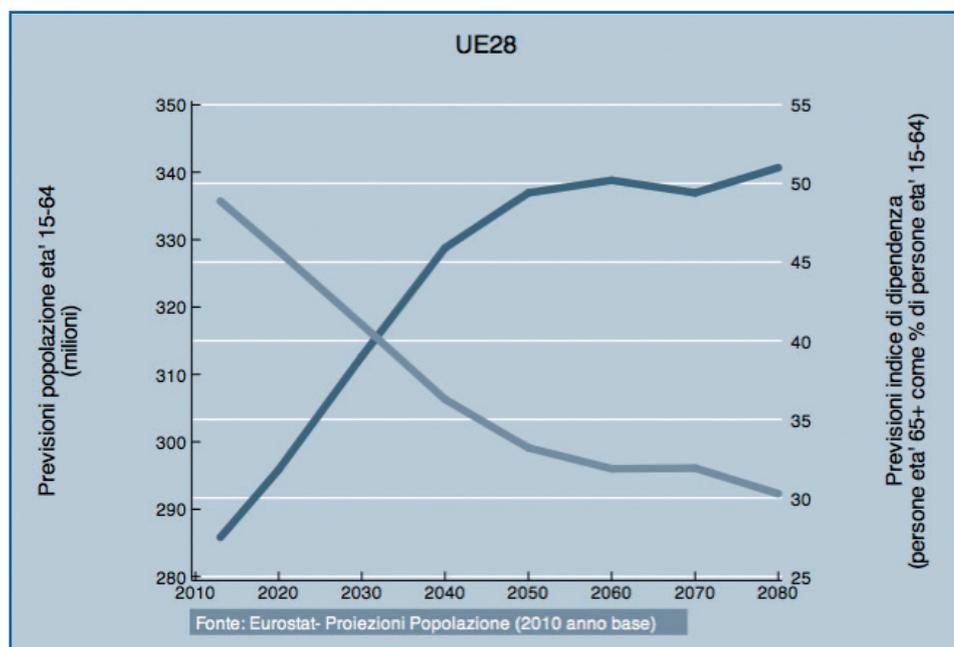
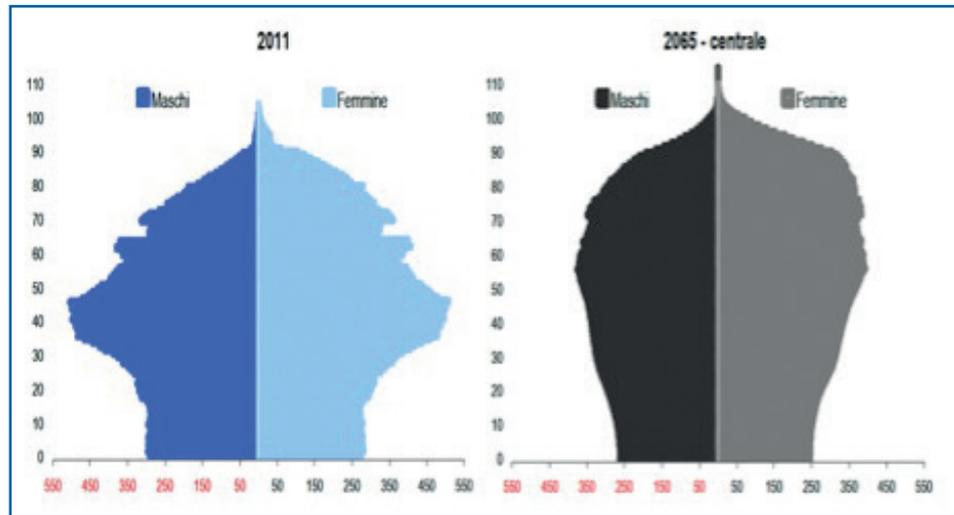


Figura 2
Piramide della popolazione
residente al 2011 e al 2065
in Italia (migliaia)
(Fonte: ISTAT [1]).



annuale di circa due decimi di punto, passando dagli attuali 43,5 anni a 47,8 anni nel 2035. Dopo tale anno la crescita dell'invecchiamento subirebbe un rallentamento e si raggiungerebbe un massimo di 49,8 anni di età media nel 2059. Infine, a indicare un potenziale processo di stabilizzazione dell'invecchiamento, va segnalato che l'età media della popolazione potrebbe ridiscendere a 49,7 anni entro il 2065. Lo spostamento della distribuzione per età della popolazione verso le classi più anziane viene confermato anche negli scenari alternativi, contraddistinti da un percorso evolutivo simile a quello dello scenario centrale, ma con un ventaglio di risultati al 2065 che oscilla dai 49 anni di età media dello scenario alto ai 50,6 anni dello scenario basso.

Stato di salute della popolazione

Sempre più malati cronici e disabili

Secondo l'OMS le patologie croniche sono la principale causa di morbidità e mortalità, nonché la ragione principale di costi per l'economia e per lo stato sociale.

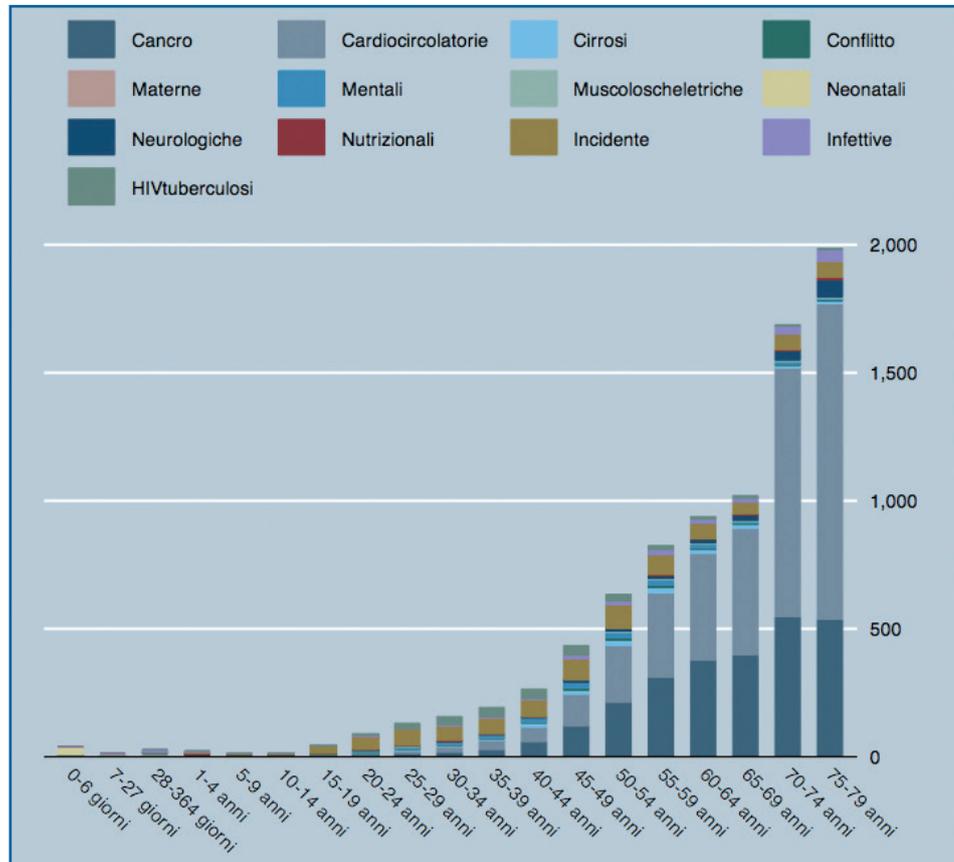
Secondo l'*Institute for Health Metrics and Evaluation* [2], in Europa le malattie non trasmissibili, quali le patologie cardiovascolari, i tumori, i problemi di salute mentale, il diabete mellito, le malattie respiratorie croniche e le patologie muscolo-scheletriche, sono responsabili della stragrande maggioranza delle morti e della spesa sanitaria. Tra queste, le malattie cardiovascolari costituiscono la principale causa di decessi, e sono responsabili di circa la metà di tutte le morti in Europa. Le malattie del cuore e gli ictus rappresentano, altresì, la principale causa di morte nei 52 stati membri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Secondo le ultime stime disponibili, dei 57 milioni di morti nel 2008, 36 milioni (65%) erano dovute a malattie non trasmissibili, di cui circa la metà (17 milioni) per cause cardiovascolari e 7,6 milioni per malattie oncologiche. A causa dell'invecchiamento della popolazione, si stima che nel 2030 ci saranno ben 25 milioni di persone che moriranno per cause cardiovascolari e circa 13 milioni per tumori. Relativamente ai paesi dell'Europa, nella **Figura 3** sono riportati per l'anno 2010 il numero di morti per classe di età e per causa. Come si può vedere, cardiovascolare e tumori costituiscono la stragrande maggioranza delle cause di morte. Relativamente all'Europa, circa il 60% del peso imposto da queste malattie in termini di DALY (*Disability Adjusted Life Years*) può essere attribuito a sette principali fattori di rischio: pressione alta (12,8%), fumo (12,3%), alcool (10,1%), livelli alti di colesterolo (8,7%), sovrappeso (7,8%), ridotta assunzione di frutta e verdura (4,4%) e scarsa attività fisica (3,5%). Un altro aspetto importante è che i fattori di rischio spesso si sommano tra di loro, ad esempio il diabete si somma alla lista dei fattori di rischio nel caso delle malattie cardiovascolari. Almeno il 35% degli uomini sopra i 60 anni soffre di due o più patologie croniche e il numero delle co-morbidità aumenta con l'età, con livelli più alti osservati tra le donne. Questi risultati non cambiano di molto se ci si limita ad analizzare i soli Paesi Europei. Nella **Figura 4** sono riportati i dati sul numero di DALY per classe di età e per causa.

A livello globale, circa l'80% degli anziani sono affetti da almeno una malattia cronica, e il 50% ha due o più malattie croniche (ad esempio malattie cardiovascolari, ictus,

Figura 3

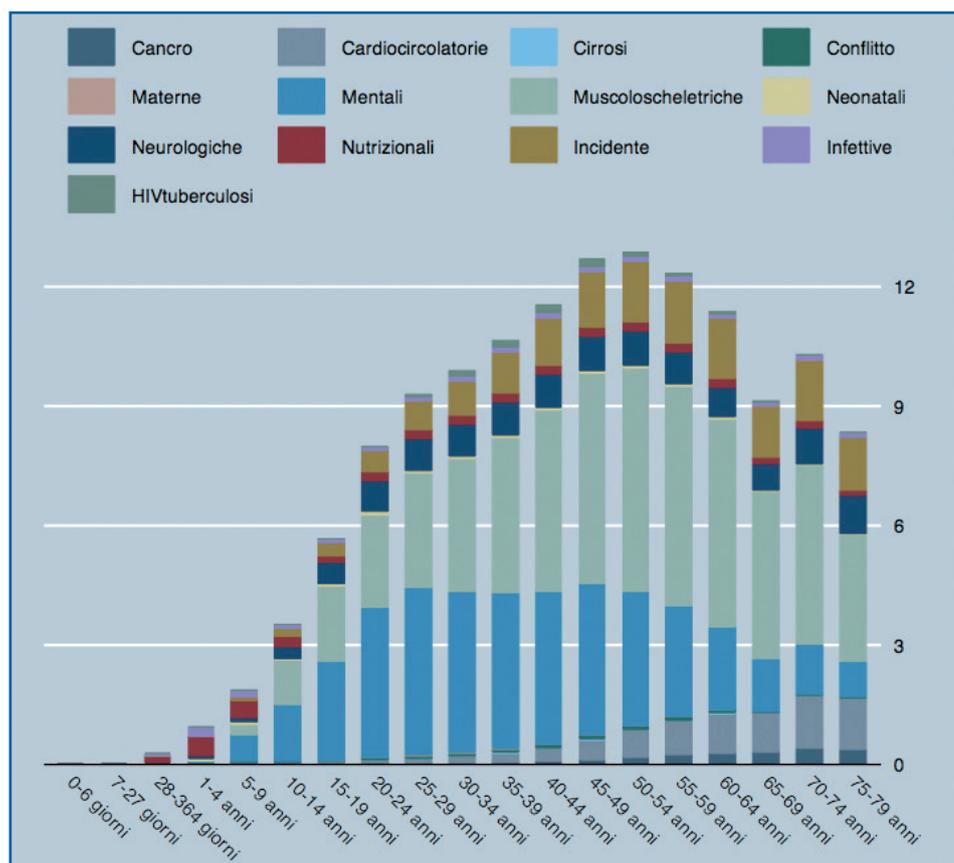
Numero di morti in migliaia per età e causa in Europa, 2010

(Elaborazione propria sui dati *Global Burden of Disease, Institute for Health Metrics and Evaluation*).

**Figura 4**

Anni di vita in milioni con disabilità per età e causa in Europa, 2010

(Elaborazione propria sui dati *Global Burden of Disease, Institute for Health Metrics and Evaluation*).



cancro o diabete di tipo 2) [3]. Secondo l'OMS le patologie croniche, che sono in gran parte prevenibili, sono la principale causa di morbilità e mortalità, nonché la ragione principale di costi per l'economia e un peso per lo stato sociale [3, 4]. Questi problemi sono poi aggravati dalla attuale epidemia di obesità, in cui l'eccessiva adiposità è associata all'aumento del rischio di sviluppare diabete di tipo II, malattie cardiovascolari, tumori e, più in generale, disabilità [3-5].

Inoltre, vi è una significativa correlazione tra la salute mentale e quella fisica, entrambe condizionate da elementi negativi quali l'assenza di un alloggio, l'alimentazione insufficiente e/o non equilibrata, la scarsa istruzione, o la diffusione di fattori di rischio quali l'alcolismo. Per esempio, la depressione è più comune tra le persone affette da patologie fisiche, manifestandosi nel 33% dei malati di tumore, nel 29% degli ipertesi e nel 27% dei diabetici. Nei paesi più avanzati queste patologie sono responsabili di circa il 70-80% della spesa per la salute e i pazienti affetti da tali malattie sono i principali fruitori dei servizi sanitari. I costi sanitari e i rischi di inutili ricoveri aumentano al crescere della comorbidità. Nel Regno Unito è stato stimato che tra le principali 11 cause di ricovero, 8 sono riconducibili a patologie di lungo termine [6]. La morte prematura e la disabilità rappresentano, inoltre, un costo economico per le famiglie e la società. Infatti, i lavoratori e la società devono farsi carico delle assenze, del calo della produttività e del turnover occupazionale. Le famiglie e la società devono sopportare i costi della salute (diretti e indiretti), la riduzione del reddito, l'uscita anticipata dal mercato del lavoro e la crescente dipendenza dal sistema di sicurezza sociale.

L'interagire di questi fenomeni clinico-epidemiologici e socio-economici sta producendo effetti che possono essere molto pericolosi per la salute delle persone. Secondo l'OMS, situazioni di questo genere dovrebbero portare i governi a rafforzare le reti di protezione sociale per mitigare gli effetti negativi sulla salute. Al contrario, in molti paesi sono state attuate politiche di austerità che sono intervenute in modo sostanziale sulla spesa sociale, rendendo più difficile l'accesso ai servizi sociali (e sanitari in particolare) e dilatando le disuguaglianze. Secondo Ortiz e Cummins [7], i settori principalmente colpiti dalle misure restrittive sono l'istruzione, la sanità e la spesa sociale. Nel caso particolare della sanità, sono ben 37 i Paesi che, a seguito della crisi economica, dal 2008 hanno avviato delle riforme sanitarie, e molti di questi sono Paesi "sviluppati" (25 su 37). I principali strumenti utilizzati sono quelli dell'aumento della quota di pagamento diretto (*out-of-pocket*) per i pazienti e misure di contenimento dei costi dei centri che forniscono servizi sanitari. Secondo un recente studio dell'OCSE (Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico) [8], sono diversi i modi attraverso cui questi tagli si stanno realizzando. Si interviene nel limitare l'accesso a specifici gruppi di popolazione (gli immigrati illegali, oppure i soli residenti, oppure, come in Irlanda, anziani over 70 ricchi); molto più spesso sono aumentati i livelli di compartecipazione alla spesa, insieme con la revisione delle condizioni di esenzione. Al contrario, poco o nulla si è fatto nel cambiare il paniere di servizi offerto (la generalità delle coperture).

Le politiche e gli investimenti in prevenzione come soluzione alla sostenibilità del sistema

Tutela della salute e prevenzione delle patologie croniche rappresentano una quota marginale nel budget del sistema sanitario nell'OCSE (in Italia meno dell'1%).

L'OMS stima che circa l'80% delle patologie cardiovascolari e del diabete, e almeno il 40% dei tumori, possono essere prevenuti semplicemente cambiando gli attuali stili di vita [3-5]). Esistono, inoltre, sufficienti evidenze scientifiche che mostrano chiaramente come la quasi totalità delle insorgenze del diabete mellito di tipo 2 e delle patologie cardiovascolari, ed una buona parte dei tumori, possono essere prevenuti con interventi preventivi mirati e personalizzati. Infine, molti studi hanno dimostrato che piccoli cambiamenti dei fattori di rischio metabolici nei pazienti a moderato rischio cardiovascolare e tumorale possono avere enormi e rapidi impatti in termini di riduzione della morbilità, della disabilità e della mortalità, oltre che a contenere significativamente la crescita della spesa sanitaria e aumentare la produttività economica. Tutto ciò potrebbe far risparmiare notevoli somme di denaro pubblico che in parte potrebbero essere reinvestite per lo studio e la cura di patologie rare ancora incurabili e in parte nello sviluppo economico del paese.

Purtroppo, la tutela della salute e la prevenzione delle patologie croniche rappresentano una quota marginale nel budget del sistema sanitario. L'OCSE stima che nei paesi

membri appena il 3% del totale della spesa sanitaria è devoluto alla prevenzione e a programmi di salute pubblica (in Italia meno dell'1%), mentre gran parte dell'esborso è dedicata alla cura della malattia. I servizi sanitari sono spesso orientati a curare piuttosto che a prevenire, con gravi conseguenze anche in termini di diagnostica e di trattamento. Si stima che il 50% dei diabetici non sia a conoscenza della propria condizione. Tra questi, il 50% presenta un metabolismo insufficiente e un controllo non accurato dei lipidi e della pressione arteriosa anche se circa l'80% dei diabetici muore a causa di malattie di natura cardiovascolare. Ancora, 30.000 donne muoiono ogni anno in Europa a causa del tumore alla cervice, con tassi di mortalità da due a quattro volte superiore nei Paesi dell'Europa centrale e orientale rispetto alla regione occidentale: tali decessi potrebbero in larga misura essere limitati grazie ad un'appropriatezza tempistica della diagnostica e un adeguato trattamento medico e farmacologico. Il **Box 1** riassume in breve il peso delle patologie croniche nell'UE.

Nel caso delle malattie cardiovascolari è largamente documentato come la prevenzione sia riuscita a salvare molte più vite di qualsiasi terapia farmacologica o chirurgica, elementi questi che rimangono comunque fondamentali una volta che la malattia si sia manifestata.¹

Più in generale, esiste un ampio consenso nell'imputare l'aumento della longevità all'adozione di stili di vita più sani e maggiormente inclini alla prevenzione delle patologie, piuttosto che al miglioramento dei trattamenti e, quindi, alle nuove tecnologie. Cutler e Sheiner [11] e Cutler e Meara [12] hanno mostrato come, negli USA, tra il 1960 e il 1990 il declino della mortalità dovuta a malattie cardiovascolari fosse da imputare non solo al progresso tecnologico applicato ai servizi medici, ma anche alle forti campagne di prevenzione (primaria e secondaria) attuate spesso anche con diagnosi e trattamenti farmacologici precoci. Ciò testimonierebbe, una volta di più, l'importanza di un approccio globale alla questione sanitaria, maggiormente impegnato, rispetto a quanto sia ora, sul versante della comunicazione e della prevenzione.

Più recentemente, l'OCSE ha lanciato una serie di programmi di ricerca per valutare gli effetti delle politiche in favore della prevenzione. Nel rapporto OCSE "Fit not Fat" [13], il focus è incentrato sui programmi di prevenzione contro l'accumulo dell'eccesso ponderale. Un pacchetto completo e multidimensionale delle campagne di prevenzione, secondo l'OCSE, agirebbe su diversi fronti, utilizzando misure (più o meno "paternalistiche"), ritenute efficaci nella prevenzione dei livelli elevati dell'indice di massa corporea (BMI). Tra queste, ci sarebbero le politiche legate all'educazione alla salute nelle scuole, alla regolamentazione delle pubblicità attraverso i media da parte dello Stato e del settore privato, alle campagne informative nei media, agli interventi informativi sui posti di lavoro, alla consulenza con i medici di medicina generale e i dietologi, alle informazioni nutrizionali sulle etichette alimentari e, infine, a varie misure fiscali.

L'OCSE stima che, introdotti singolarmente, tali programmi porterebbero a ridurre le morti dovute a malattie croniche in Italia fino a 50.000, mentre un mix di tutti i pro-

Box 1 - Il peso delle patologie croniche nell'UE [9,10]

- Le malattie croniche sono correlate tra loro, hanno fattori di rischio comuni e sono in gran parte prevenibili.
- Tuttavia, in Europa, 9 persone su 10 muoiono di una malattia cronica.
- Le malattie croniche portano notevoli costi economici, sociali e umani (la sofferenza umana, riduzione forza lavoro, esclusione sociale, disuguaglianze sanitarie, costi sanitari, ecc.)
- Tra il 70% e l'80% delle risorse finanziarie impiegate nel settore della sanità sono utilizzate per far fronte alle malattie croniche. Ciò corrisponde a circa 700 miliardi di Euro nella sola Unione europea e questo numero è destinato ad aumentare nei prossimi anni.
- Il 97% delle spese sanitarie sono attualmente impiegate per le cure sanitarie e solo il 3% è investito in prevenzione.

¹Come già riportato nell'introduzione, Cutler [12] ha ampiamente documentato l'alta redditività degli investimenti in ricerche che mirano a capire gli effetti degli input comportamentali (ad esempio lo stile di vita) nello spiegare l'insorgere delle malattie: per ogni dollaro investito il ritorno è pari a 100 dollari.

grammi sarebbe in grado di diminuire tale mortalità di ben 75.000 persone. Inoltre, secondo l'OCSE l'introduzione di un programma di consulenze personalizzate offerte dai medici di medicina generale ai pazienti con eccesso ponderale porterebbe un guadagno di 70.000 anni di vita in buona salute. In termini di spesa, l'OCSE mostra, che la maggior parte di queste campagne di prevenzione costerebbe meno di 100 milioni di euro l'anno, mentre le consulenze personalizzate dai medici di base comporterebbero un ulteriore costo di 580 milioni di euro. Tutti i programmi considerati sarebbero costo-efficaci nel lungo periodo, mentre solo alcuni, legati alle misure più intrusive come le tasse, le etichette alimentari, o le consulenze specifiche, porterebbero a un guadagno anche nel breve e medio termine.

Molti altri sono gli esempi che potrebbero essere descritti per far capire come, su un periodo abbastanza lungo, l'adozione di stili di vita adeguati possa prevenire una larga parte della mortalità dovuta a malattie croniche. In particolare, studi condotti negli anni '70 e '80 nella contea di Alameda in California, hanno mostrato che sane abitudini di vita in termini di dieta, attività fisica, fumo, alcool e regolarità nel sonno possono ridurre i tassi di mortalità del 72% negli uomini e 57% nelle donne rispetto a individui che hanno stili di vita meno salutari [14]. Più recentemente, uno studio condotto in Inghilterra ha prodotto risultati molto simili, suggerendo che la corretta combinazione di abitudini più salubri permette di incidere in modo rilevante sulla riduzione della mortalità. Pazienti che conducono una vita fisicamente attiva, non fumano, bevono alcool in quantità moderata, e mangiano in abbondanza frutta e verdura vedono ridurre il tasso di mortalità di oltre il 25% rispetto a chi non si comporta in modo simile [15]. In Irlanda, circa la metà della riduzione delle patologie cardiache tra il 1985 e il 2000 nel gruppo di età 25-84 va attribuito ai trend decrescenti di fumatori ed al livello medio di colesterolo e pressione arteriosa [6]. Una vita poco sedentaria può essere un'altra provata causa di miglioramento degli *outcomes* sanitari, come dimostrato da uno studio di 25 anni condotto tra i maschi adulti della regione della Nord Karelia in Finlandia: in questa popolazione il tasso di mortalità per cause cardiovascolari è diminuito del 68%, quello per problemi alle coronarie del 73%, quello per tumori del 44%, quello per tumori al polmone del 71%, e di ben il 48% il tasso di mortalità generale [16].

Come appare chiaro anche da questi esempi, l'adozione oggi di misure atte a incrementare gli investimenti in prevenzione dovrebbe portare domani a una riduzione del numero di persone da curare. È perciò necessario una decisa inversione di tendenza, in special modo in Italia che, con meno dell'1% della spesa complessiva, si colloca all'ultimo posto nella classifica dei Paesi OCSE per l'investimento in prevenzione, dietro a Turchia, Messico e Corea. Mutuando un termine della politica fiscale, occorrerebbe dunque erodere oggi "la base imponibile" (il numero di persone esposte) al fine di ridurre domani il "gettito" (il numero di persone da trattare). A fronte della crescita delle patologie associate all'età avanzata, un adeguato sviluppo dell'assistenza domiciliare per quelle categorie di pazienti non necessariamente trattabili in ospedale e una più accurata politica di prevenzione potrebbero consentire un significativo risparmio di risorse altrimenti impiegabili.

Adottare un tale approccio significherebbe, quindi, anche guardare alla spesa sanitaria (o a una larga parte di essa) più in termini di spesa per investimenti che di spesa di parte corrente. La razionalizzazione di alcuni servizi di assistenza potrebbe essere operata, infatti, senza particolari costi aggiuntivi, mentre il costo delle nuove campagne di prevenzione e degli incentivi all'adozione di nuove tecnologie (sia in campo farmacologico, che diagnostico) potrebbe essere più che compensato dai minori costi in termini di ospedalizzazione, specialmente degli individui appartenenti alle classi di età intermedie.²

Conclusioni

Investire in prevenzione vorrà quindi dire studiare e implementare strategie che non saranno necessariamente limitate a interventi nel settore sanitario. Al contrario, sarà necessario effettuare interventi che: i) promuovano e consentano ai cittadini italiani

²Atella, Peracchi, Depalo e Rossetti [17] hanno condotto uno studio sulla popolazione della ASL di Treviso, documentando come a fronte di un aumento dell'utilizzo di farmaci anti-ipertensivi si sia registrato un calo nell'ospedalizzazione e nella mortalità per cause cardiovascolari.

Occorre un approccio integrato in cui la salute delle persone e l'investimento nel capitale umano possono essere tutti visti attraverso un approccio sinergico con esternalità positive che rimarrebbero, altrimenti, inesprese se gli interventi sono frammentati e mal coordinati.

di vivere una vita sana, attiva e indipendente sino a tarda età, ii) contribuiscano alla sostenibilità ed efficienza del sistema sanitario, sociale e del welfare, e iii) contribuiscano all'ideazione di prodotti e servizi "made in Italy" connessi al benessere, alla longevità e all'invecchiamento attivo in salute (*active and healthy aging*).

Il nuovo paradigma dovrà quindi ambire a spostare risorse economiche e umane dalla cura delle malattie alla prevenzione. Questo imporrà di dover "re-ingegnerizzare" l'intero SSN, essendo essenziale formare una nuova classe di professionisti della salute preventiva e trasformare, mettendole in rete, le strutture già esistenti sul territorio (es. strutture sanitarie, scuole alberghiere, scuole primarie e secondarie, palestre pubbliche) per educare attivamente i cittadini alla tutela della propria salute. Come a scuola, si dovrebbe insegnare ai cittadini a conoscere gli alimenti, a cucinare e alimentarsi in maniera sana ed equilibrata, a fare attività fisica in maniera corretta e regolare, e a evitare l'esposizione a sostanze nocive per la salute. Inoltre, potrebbe essere auspicabile introdurre sistemi di incentivi (es. annullamento ticket sanitario o una sorta di schema bonus/malus) per i cittadini che mettono in pratica le strategie preventive (riducendo, ad esempio, la circonferenza vita e i fattori di rischio cardiovascolari e tumorali), favorendo in tal modo comportamenti virtuosi. Crediamo che questa strategia sia realizzabile e sia vincente.

Questo vorrà dire che da un punto di vista di benessere collettivo la strategia ottimale dovrà essere quella di disegnare politiche sanitarie che siano "dinamicamente efficienti", il che implica creare oggi le migliori condizioni per operare meglio domani. L'adozione (oggi) di misure atte a incrementare gli investimenti in prevenzione dovrebbe portare (domani) a una riduzione del numero di persone da curare. Adottare un tale approccio significherebbe, quindi, anche guardare alla spesa sanitaria (o a una larga parte di essa) più in termini di spesa per investimenti che di parte corrente.

Sarà, però, necessaria una decisa inversione di tendenza nell'allocazione dei fondi budget per la sanità in Italia, che con una quota inferiore all'1% della spesa complessiva, si colloca tra gli ultimi posti nella classifica dei Paesi OCSE per l'investimento in prevenzione. Aspettare che i cittadini, in seguito a anni di stili di vita poco salutari (es. eccessivo introito calorico e proteico, malnutrizione, vita sedentaria, alcol, fumo), si ammalinino e si rechino in pronto soccorso o in ospedale è una strategia perdente e costosissima. È imperativo invertire la rotta e promuovere politiche incisive di prevenzione e promozione alla salute.

Occorrerà soprattutto pensare a politiche che sappiano superare il problema della "settorialità" dell'intervento. Infatti, se da un lato si suggerisce di investire nella ricerca di nuove fonti d'energia fossile cercando di spingere sempre più in là la barriera della convenienza a estrarre attraverso nuove tecnologie, dall'altro ci si dimentica che quell'extra energia che otteniamo a costi comunque elevati serve per riscaldare/raffreddare case mal coibentate, far muovere autovetture preistoriche pesanti e inquinanti, che in ultima analisi innalzano la temperatura del pianeta; oppure, si suggerisce di investire in ricerca per nuovi farmaci e tecnologie medico-chirurgiche, dimenticandoci d'investire in strutture in cui i cittadini possano imparare a mangiare correttamente e a fare esercizio fisico, riducendo così drasticamente l'insorgenza della maggior parte delle costose e dolorose patologie croniche che affliggono milioni di individui. Esempi simili se ne possono fare tanti e servono a far capire che occorre un approccio integrato in cui la salute delle persone, la salute dell'ambiente, la difesa del patrimonio artistico e culturale e l'investimento nel capitale umano possono essere tutti visti attraverso un approccio sinergico in grado di generare grosse esternalità positive che rimarrebbero, altrimenti, inesprese se gli interventi sono frammentati e mal coordinati.

Con un simile approccio si potrebbe costruire un paese con bassi livelli d'inquinamento, con una popolazione sana e istruita, capace di rispettare e valorizzare il nostro patrimonio artistico e culturale e con un benessere diffuso prodotto mediante un modello di sviluppo che valorizzi (e non distrugga) il patrimonio ambientale, garantendo una felice e pacifica convivenza. Ma questa rappresenta anche una visione strategica del futuro di questo Paese che dovrebbe indicarci su quali settori investire, secondo un modello sostenibile ed eco-compatibile.

Bibliografia

- [1] ISTAT. Il futuro demografico del Paese. Statistiche Report. 28 dicembre 2011.
- [2] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384:766-81.
- [3] Fontana L. Modulating Human Aging and Age-Associated Diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1790: 1133-1138.
- [4] OMS. Preventing chronic diseases: a vital investment - WHO global report. Geneva: World Health Organization. 2005.
- [5] Fontana L, Klein S. Aging, adiposity and calorie restriction. *JAMA*. 2007; 297:986-994.
- [6] OMS Ufficio regionale per l'Europa. Gaining health. The European Strategy for the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. Geneva. World Health Organization. 2006.
- [7] Ortiz I, Cummins M. The Age of Austerity: A Review of Public Expenditures and Adjustment Measures in 181 Countries. Initiative for Policy Dialogue and the South Centre. Working Paper. 2013.
- [8] OCSE. Crisis squeezes income and puts pressure on inequality and poverty. 2013.
- [9] The Economist Intelligence Unit Limited. Never too early: tackling chronic diseases to extend health life years. 2012.
- [10] European Commission. Together for Health: A Strategic Approach for the EU 2008-2013. White paper COM, 2007, 630 final.
- [11] Cutler D, Sheiner L. Demographics and medical care spending: Standard and non-standard effects. In: Auerbach AJ and Lee RD editors. "Demographic change and fiscal policy". Cambridge University Press. 2001. pp. 253-91.
- [12] Cutler D, Meara E. Changes in the Age Distribution of Mortality over the Twentieth Century. In: Wise DA editor. "Perspectives on the economics of aging". The University of Chicago Press. 2004. pp. 333-65.
- [13] Sassi F. Obesity and the Economics of Prevention: Fit not Fat. OECD. 2010.
- [14] Breslow L, Enstrom JE. Persistence of health habits and their relationship to mortality. *Prev Med*. 1980; 9:469-483.
- [15] Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Combined Impact of Health Behaviors and Mortality in Men and Women: The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *PLoS Med*. 2008; 5:e12.
- [16] Puska P, Vartiainen E, Tuomilehto J, et al. Changes in premature deaths in Finland: successful long-term prevention of cardiovascular diseases. *Bull World Health Organ*. 1998; 76:419-425.
- [17] Atella V, Peracchi F, Depalo D, Rossetti C. Drug compliance, co-payment and health outcomes: Evidence from a panel of Italian patients. *Health Economics*. 2006; 15:875-892.

La presa in carico e la gestione dell'anziano complesso: punti di vista

Management of older adults with multiple chronic conditions: points of view

IL PUNTO DI VISTA DEL GERIATRA The geriatrician's point of view

Giuseppe Sergi¹, Marina De Rui¹, Nicola Veronese¹, Enzo Manzato^{1,2}

1 Dipartimento di Medicina - DIMED, Divisione Geriatrica, Università di Padova

2 Consiglio Nazionale delle Ricerche, Sezione Invecchiamento, Istituto di Neuroscienze, Padova

Keywords

Polypharmacy
Elderly
Comprehensive geriatric assessment
Adverse drug reactions

Abstract

Polypharmacy is a problem of growing interest in geriatrics, since drug consumption has risen in recent years, particularly among people aged over 65. The process leading to polypharmacy involves a longer life expectancy, co-morbidity and the implementation of evidence-based clinical practice guidelines (CPG). Polypharmacy carries important negative consequences, however, such as a higher risk of adverse drug reactions and a decline in their efficacy due to reduced compliance.

Comprehensive geriatric assessment (CGA) is a multidimensional process that has long prevailed as the best approach to the management of the clinical complexity characteristic of older patients. Being composed of an interdisciplinary team, it can explore multiple domains and hence provide a global assessment of the elderly patient. CGA has proved effective in reducing the number of prescriptions and daily drug doses for patients as a result of unnecessary or inappropriate medications being discontinued. CGA also demonstrated the ability to optimize the treatment by increasing the number of drugs taken in some cases because it identified under-treated diseases. CGA should help clinicians to identify diseases that take priority for treatment in order to achieve better pharmacological treatments for elderly patients. The patient's prognosis should also be considered in the treatment prioritization process.

The most appropriate medication regimen should combine existing evidence-based CPG with data gathered from CGA, including social and economic considerations. Furthermore, for prescriptions to remain appropriate, the elderly should periodically undergo medication review for as long as they risk developing multiple co-morbidities.

Introduzione

La polifarmacoterapia è un problema di crescente interesse in ambito geriatrico, sia dal punto di vista clinico che di economia sanitaria. Negli ultimi anni, il consumo di farmaci sta progressivamente aumentando in tutto il mondo e sta coinvolgendo soprattutto le persone ultrasessantacinquenni [1]. Ciò è conseguenza dell'allungamento della spettanza di vita e, a cascata, del numero di comorbidità e dei pazienti con

Corrispondenza: Giuseppe Sergi, Clinica Geriatrica - Ospedale Giustiniano, Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova. E-mail: giuseppe.sergi@unipd.it

comorbilità [2]. Inoltre, la necessità di aderire alle sempre più numerose linee guida sia per la loro provata efficacia sia per motivi medico-legali sta contribuendo ad amplificare questo fenomeno. Tuttavia, nonostante la provata efficacia dei trattamenti suggeriti dalle linee guida, nell'anziano i regimi farmacologici complessi possono avere conseguenze negative, quali l'aumento degli eventi avversi e la riduzione della compliance farmacologica [3, 4].

Ottimizzare la terapia farmacologica per il soggetto anziano non significa quindi applicare automaticamente per ogni sua patologia le relative raccomandazioni delle linee guida, ma garantire al paziente il trattamento farmacologico più adatto alla sua complessità sanitaria, sociale ed economica e al punto del percorso involutivo in cui si trova. Ciò richiede un processo continuo e dinamico di valutazione globale del paziente e del contesto in cui vive.

La valutazione geriatrica

La valutazione geriatrica sin dagli anni '80 si è caratterizzata per il suo approccio multidimensionale e multiprofessionale. Tale metodologia di valutazione si è dimostrata superiore rispetto ai metodi tradizionali nella gestione del paziente anziano, soprattutto se fragile, e nell'ottimizzazione dei regimi farmacologici, negli outcome cognitivi e funzionali, sulla riduzione della mortalità e sull'ottimizzazione dell'utilizzo dei servizi [5].

Nel team di valutazione multidisciplinare sono generalmente coinvolti l'Infermiere, il Fisioterapista, l'Assistente Sociale, il Medico di Medicina Generale ed il Geriatra. Il contributo di ciascuna figura professionale, ognuna con le proprie competenze, permette di esplorare gli aspetti clinici, funzionali, cognitivi, nutrizionali e sociali e quindi di ottenere una valutazione globale del paziente anziano.

I primi studi sulla VMG hanno evidenziato come questo tipo di approccio, pur facendo emergere patologie prima misconosciute, era comunque in grado di ridurre il numero di farmaci prescritti e delle somministrazioni giornaliere, eliminando farmaci non necessari o inappropriati, senza conseguenze cliniche negative dovute alla loro sospensione [6].

In anni più recenti, in alcuni centri l'approccio multidimensionale è stato utilizzato anche nel contesto della Medicina d'Urgenza per la stratificazione del rischio di morte del paziente anziano [7]. Lo strumento proposto (*Silver Code*), assegnando un punteggio in base ad età, sesso, stato coniugale, ospedalizzazioni recenti e numero di farmaci assunti, è risultato utile nell'aiutare l'equipe ad indirizzare il paziente anziano al reparto ospedaliero più adeguato alla complessità del momento [7].

Tuttavia, perché sia efficace, l'approccio geriatrico multidimensionale non può essere limitato ad alcuni *setting* ma dovrebbe essere un binario flessibile che si svolge accanto al paziente anziano, segue la sua traiettoria e si adegua alla sua velocità e ai suoi cambiamenti. Tutto ciò, dal punto di vista della farmacoterapia, richiede innanzitutto l'identificazione delle patologie prioritarie da trattare.

Approccio geriatrico nella scelta delle patologie da trattare

Nel paziente adulto il trattamento più efficace di ciascuna patologia è quello suggerito dalle linee guida (*Evidence-Based Medicine*) e la sicurezza dei farmaci è stabilita sulla base della valutazione delle interazioni farmaco-farmaco e farmaco-patologia.

Nel paziente anziano, invece, l'elevato numero di patologie concomitanti e i più elevati rischi derivanti da regimi farmacologici complessi impongono di sostituire il trattamento automatico di tutte le patologie secondo le raccomandazioni delle linee guida con un approccio multidimensionale che valuti la prognosi globale del paziente e la sua aspettanza di vita, in modo da identificare le patologie che hanno più elevata priorità di essere trattate. Ad esempio, pazienti con una aspettanza di vita di pochi mesi, non trarranno alcun beneficio da un trattamento dell'osteoporosi che necessita di un periodo superiore ad un anno per ridurre in modo significativo il rischio di frattura.

La stima della aspettanza di vita è quindi un obiettivo imprescindibile della valutazione geriatrica, tanto importante quanto difficilmente prevedibile dal momento che molte sono le variabili che la influenzano [8]. Poiché la valutazione geriatrica esplora la complessità del paziente da multipli punti di vista, essa possiede la capacità di stimare

la prognosi meglio di qualsiasi altro approccio monodimensionale. Di recente le più comuni scale di uso routinario sono state utilizzate per costruire un indice prognostico, il *Multidimensional Prognostic Index* (MPI). Tale indice si è dimostrato essere un ottimo predittore di mortalità ad un anno in pazienti anziani affetti da differenti patologie [9,10], e il suo potere predittivo è risultato superiore rispetto a quello di ciascuna scala di valutazione considerata singolarmente.

Nel processo di identificazione delle patologie da trattare la VMG, oltre a far emergere l'*over-treatment*, ovvero il trattamento farmacologico eccessivo, dovrebbe anche far emergere eventuali situazioni di *under-treatment*, ovvero patologie che dovrebbero essere trattate ma che invece non lo sono o lo sono in modo insufficiente. Alcuni studi riportano che l'*under-treatment* interessa dal 31 al 64% dei pazienti anziani soprattutto se politrattati [11-13] e si associa ad aumento di morbilità e mortalità e a ridotta qualità di vita [14]. Studi precedenti hanno evidenziato che le condizioni più frequentemente sotto-trattate sono l'osteoporosi, le dislipidemie e la prevenzione di gastrite durante trattamento con farmaci anti-infiammatori non steroidei [11, 13]. Anche l'analgesia con oppioidi risulta somministrata in modo inadeguato rispetto al necessario, soprattutto se il paziente è anziano [15].

Pertanto si può concludere che, con l'avanzare dell'età, l'appropriatezza di un regime farmacologico non può essere valutata solo sulla base del numero di farmaci prescritti, ma richiede l'identificazione delle patologie che hanno la priorità di essere trattate, i farmaci prescritti e le preferenze e le necessità del paziente.

Valutazione geriatrica e appropriatezza prescrittiva

Una volta individuate le patologie che necessitano di un trattamento prioritario, la scelta della terapia più appropriata per quelle patologie deve seguire un approccio integrato tra le raccomandazioni delle linee guida e l'esito della valutazione multidimensionale.

Finora l'appropriatezza di una terapia multifarmacologica è stata definita tenendo conto della probabilità di interazioni farmaco-farmaco e farmaco-patologia (criteri di Beers) [16, 17] oppure attraverso indicatori come il *Medication Appropriateness Index* (MAI) [18].

I criteri di Beers in modo esplicito elencano farmaci o dosaggi da evitare nell'anziano in presenza di alcune patologie o indipendentemente da esse, per il rischio di causare un evento avverso. Tuttavia i criteri di Beers riguardano anche farmaci non più utilizzati e non prendono in considerazione gli effetti dannosi di un uso inappropriato di farmaci validi.

Il MAI esplora l'appropriatezza nel prescrivere attraverso 10 domande riguardanti l'efficacia secondo *evidence-based medicine*, il dosaggio, le interazioni, il costo, ed eventuali duplicazioni di terapia.

Più recentemente sono stati validati altri strumenti di screening come STOPP (*Screening Tool of Older Persons' Prescriptions*) e START (*Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*) [19] che, ampliando l'elenco dei farmaci da evitare nell'anziano e arricchendolo dei possibili errori di omissione di una prescrizione necessaria, hanno dimostrato una maggior sensibilità rispetto ai Criteri di Beers nell'individuare i pazienti anziani a rischio di eventi avversi secondari all'inappropriatezza prescrittiva.

Approccio geriatrico e trattamento personalizzato

Tutti i criteri sopracitati sono orientati a individuare l'appropriatezza prescrittiva considerando l'insieme dei farmaci e delle patologie ma non il paziente nel suo complesso. Tali criteri si sono dimostrati necessari ma non sufficienti a spiegare il rischio di eventi avversi nella popolazione anziana [20, 21]. Inoltre non considerano alcuni importanti fattori che nell'anziano fragile possono condizionare l'efficacia e la sicurezza della politerapia. Per esempio, la condizione economica è uno dei principali fattori che influenza la compliance in termini di aderenza e persistenza. Uno studio condotto su 10416 pazienti anziani americani non istituzionalizzati ha evidenziato che tra i soggetti con minor reddito il 19% abbandona la terapia per motivi di costo e il 21% omette alcune somministrazioni per prolungare la durata del farmaco (rispettivamente OR 3,0 e 2,1; $p < 0,001$) [22].

Anche il supporto sociale, formale ed informale, la presenza di un *caregiver*, l'alloggio in struttura residenziale protetta, il contatto periodico con operatori sanitari come farmacista, nutrizionista o medico di medicina generale sono fattori importanti ai fini della compliance [4, 23-25].

L'appropriatezza prescrittiva richiede anche che vengano considerati eventuale declino cognitivo e deficit visivi per prevenire omissioni o errori nell'assunzione della terapia che potrebbero interferire con l'efficacia dei farmaci o risultare in eventi avversi. I pazienti e i loro *caregiver* dovrebbero anche essere in grado di assumere/amministrare il trattamento prescritto. Il personale sanitario dovrebbe assicurarsi che il modo di somministrazione sia compatibile con le abilità residue del paziente. Per esempio, molte condizioni patologiche come disturbi della deglutizione, possono rendere la somministrazione orale non sicura, mentre la scarsità di accessi venosi e la sarcopenia potrebbero rendere la somministrazione parenterale non fattibile. Infine, anche le preferenze del paziente dovrebbero essere rispettate, nei limiti del possibile, per facilitare un'aderenza persistente a un determinato trattamento.

L'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano è un processo dinamico che richiede una periodica revisione della terapia durante il percorso che porta il paziente dalla comorbidità alla fragilità, alla disabilità e alla morte. Di conseguenza, mentre il trattamento farmacologico in pazienti con bassa comorbidità dovrebbe essere il più aderente possibile alle linee guida, quando le condizioni cliniche e funzionali iniziano a deteriorare, l'aggressività del trattamento dovrebbe ridursi e le patologie prioritarie da trattare dovrebbero essere individuate con maggior selettività [26].

Conclusioni

L'approccio multidimensionale geriatrico rappresenta un utile strumento per ottimizzare la terapia farmacologica e personalizzare il trattamento per i pazienti anziani con multiple comorbidità.

La valutazione geriatrica dovrebbe includere l'*assessment* farmacologico, da considerare come un processo di revisione continua da eseguire in ogni fase del declino organico, cognitivo e funzionale del paziente.

Maggiore attenzione dovrebbe essere riservata nell'evidenziare le condizioni di ridotta compliance farmacologica intervenendo con vie di somministrazione, formulazione di farmaci e frazionamento delle dosi più adeguate alle limitazioni globali del paziente.

Bibliografia

- [1] 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.
- [2] Haider SI, Johnell K, Thorslund M, et al. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992-2002. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007; 45:643-653.
- [3] Marengoni A, Rizzuto D, Wang HX, et al. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57:225-230.
- [4] Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf*. 2008; 31:545-556.
- [5] Barat I, Andreassen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 51:615-622.
- [6] Rubenstein LZ, Abrass IB, Kane RL. Improved care for patients on a new geriatric evaluation unit. *J Am Geriatr Soc*. 1981; 29:531-536.
- [7] Ziere G, Dieleman JP, Hofman A, et al. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61:218-223.
- [8] Di Bari M, Balzi D, Roberts AT, et al. Prognostic stratification of older persons based on simple administrative data: development and validation of the 'Silver Code', to be used in emergency department triage. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010; 65:159-164.
- [9] Rubenstein LZ, Abrass IB, Kane RL. Improved care for patients on a new geriatric evaluation unit. *J Am Geriatr Soc*. 1981; 29:531-536.
- [10] Sergi G, Perissinotto E, Pisent C, et al. ILSA Working Group. An adequate threshold for body mass index to detect underweight condition in elderly persons: the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60:866-871.
- [11] Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD, et al. Effectiveness of a geriatric evaluation unit: a randomized clinical trial. *N Engl J Med*. 1984; 311:1664-1670.
- [12] Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res*. 2008; 11:151-161.
- [13] Pilotto A, Addante F, Ferrucci L, et al. The multidimensional prognostic index predicts short- and long-term mortality in hospitalized geriatric patients with pneumonia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64: 880-887.
- [14] Pilotto A, Addante F, Franceschi M, et al. Multidimensional Prognostic Index based on a comprehensive geriatric assessment predicts short-term mortality in older patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010; 3:14-20.
- [15] Kuijpers MA, van Marum RJ, Egberts AC, et al. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65:130-133.
- [16] Rochon PA, Gurwitz JH. Prescribing for seniors: neither too much nor too little. *JAMA*. 1999; 282:113-115.

- [17] Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1994; 330:592-596.
- [18] Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991; 151:1825-1832.
- [19] Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 2003; 163:2716-2724.
- [20] Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45:1045-1051.
- [21] 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.
- [22] George CJ, Jacobs LG. Geriatrics medication management rounds: a novel approach to teaching rational prescribing with the use of the medication screening questionnaire. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59:138-142.
- [23] Walsh EK, Cussen K. 'Take ten minutes': a dedicated ten minute medication review reduces polypharmacy in the elderly. *Ir Med J.* 2010; 103:236-238.
- [24] Safran DG, Neuman P, Schoen C, et al. Prescription drug coverage and seniors: how well are states closing the gap? *Health Aff. (Millwood)* 2002; W253-68
- [25] Doggrell SA. Adherence to medicines in the older-aged with chronic conditions: does intervention by an allied health professional help? *Drugs Aging.* 2010; 27:239-254.
- [26] Sergi G, De Rui M, Sarti S, Manzato E. Polypharmacy in the elderly: can comprehensive geriatric assessment reduce inappropriate medication use? *Drugs Aging.* 2011; 28:509-518.

IL PUNTO DI VISTA DELL'INTERNISTA

The internist's point of view

Stefano Volpato, Renato Fellin, Giovanni Zuliani

Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Medicina Interna e Cardiorespiratoria, Università di Ferrara

Keywords

Aging
Multimorbidity
Comprehensive geriatric
assessment
Continuity of care

Abstract

Older patients are often complex and characterized by the interplay between biomedical elements with social, economical, and environmental factors. Besides the well known problems of multimorbidity and polytherapy, other, often overlooked, issues including cognitive status, functional capability, and affective status, play a pivotal role, both in term of the clinician's implications and for the negative impact on patient's and relatives quality of life. Regardless the clinical setting considered, the management and long term care of this type of patient requires a new methodological approach that should be based on a comprehensive multidisciplinary assessment and on a individualized care planning. This care planning should be evidence-based and should prioritize the patient's preferences in terms of clinical outcomes and therapeutics options. The main clinical outcomes of the overall care management plan should be the optimization of quality of life, providing an effective continuity of care and an efficient integration and coordination of all the different professionals involved in patient's care.

Introduzione

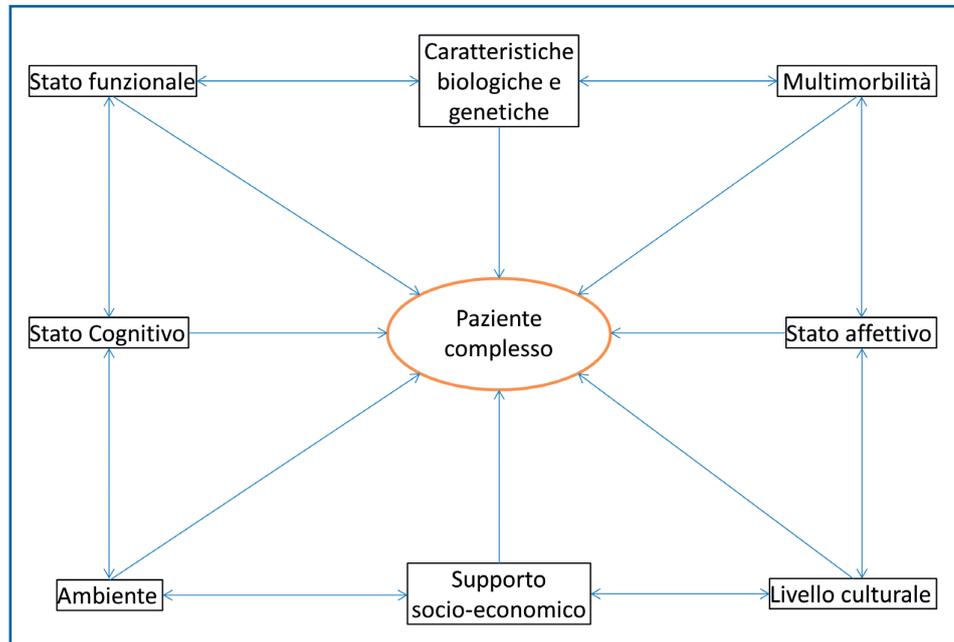
Il miglioramento delle condizioni socio-sanitarie e l'aumento della sopravvivenza, anche nei pazienti anziani con gravi condizioni cliniche, hanno profondamente modificato le caratteristiche cliniche del paziente anziano. Il progressivo e imponente invecchiamento della popolazione, ha determinato un incremento della prevalenza delle malattie croniche, spesso simultaneamente presenti nel medesimo individuo, che interagendo con le modificazioni fisiopatologiche proprie del processo d'invecchiamento, hanno generato un "nuovo modello di malato". Soprattutto dopo i 75 anni, tale paziente non è più un individuo autosufficiente affetto da un'unica e ben definita patologia acuta, ma è sempre più spesso un individuo caratterizzato da frequenti episodi di riacutizzazione delle patologie prevalenti, deficit funzionali multipli e condizioni di insufficiente supporto sociale [1]. Questa nuova tipologia di paziente, che oggi rappresenta la maggioranza degli utenti del servizio sanitario nazionale sia a livello ambulatoriale che a livello ospedaliero, ha necessità cliniche e socio-sanitarie peculiari e completamente diverse rispetto al classico paziente giovane-adulto e per questo rappresenta una nuova sfida per i sistemi sanitari nazionali e tutti i professionisti che vi operano.

Definizione di paziente anziano complesso

Secondo l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), il termine "paziente complesso" si riferisce a una persona affetta da due o più malattie croniche, in cui ciascuna delle condizioni morbose presenti sia in grado d'influenzare l'esito delle cure delle altre coesistenti, attraverso varie modalità tra le quali la limitazione della speranza di vita, l'aumentata morbilità intercorrente, le interazioni tra terapie farmacologiche, l'impossibilità del pieno impiego di cure adeguate per controindicazione [2]. Tuttavia l'esperienza clinica quotidiana suggerisce che nel paziente anziano il concetto di complessità sia molto più ampio e influenzato non solo da elementi appartenenti alla sfera biomedica, ma anche da fattori sociali, economici e ambientali. Inoltre, aspetti

Corrispondenza: Stefano Volpato, Università di Ferrara, Sezione di Medicina Interna e Cardiorespiratoria, U.O. Medicina Interna Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Via Aldo Moro, 8 - 44124 Ferrara. E-mail: stefano.volpato@unife.it

Figura 1
Rappresentazione schematica della complessa interazione tra i diversi determinanti di salute del paziente anziano complesso



biomedici tradizionalmente poco valorizzati, quali lo stato cognitivo, la capacità funzionale e lo stato psicoaffettivo, hanno nel paziente anziano un ruolo di fondamentale importanza, sia per le implicazioni gestionali da parte del clinico che per l'impatto altamente negativo sulla qualità di vita del paziente e dei suoi famigliari (**Figura 1**) [3].

Caratteristiche biologiche

Il processo d'invecchiamento è caratterizzato da un progressivo decremento della riserva funzionale organica che si traduce in prima istanza in una riduzione della capacità di mantenere l'omeostasi, specialmente in condizioni di stress, con conseguente danno anatomico e limitazione funzionale in sistemi fisiologici multipli che, oltre una certa soglia di gravità, determina declino funzionale fisico e cognitivo e accentua ulteriormente una maggior suscettibilità allo sviluppo di malattie e una maggior vulnerabilità alle conseguenze negative di quest'ultime sullo stato generale di salute [4]. Tale processo continuo e inesorabile, si manifesta a livello molecolare, cellulare, organico e di conseguenza a livello di tutti i sistemi funzionali dell'organismo con velocità estremamente disomogenea tra individuo e individuo. La progressiva minore efficienza dei sistemi omeostatici non rappresenta di per sé un processo patologico, ma certamente rappresenta un fattore predisponente allo sviluppo di condizioni patologiche in quanto rende l'organismo maggiormente sensibile all'azione nociva di molteplici *noxae* ambientali, rendendo complessa la distinzione tra normalità e patologia [5]. In altre parole nel soggetto anziano, a causa della frequente interazione tra malattie e modificazioni fisiologiche associate all'età, la distinzione tra patologia e "normalità" è estremamente sfumata e contrariamente a quanto più volte osservato non dovrebbe essere ricercata nella presenza o meno di un declino funzionale che appare ineluttabile, quanto piuttosto nell'entità e nella velocità con la quale tale processo si sviluppa, e nel suo rapporto con le malattie clinicamente evidenti. Molte di queste modificazioni età-correlate, pur essendo difficilmente evidenziabili da un punto di vista clinico e laboratoristico, condizionano in modo importante sia la farmacocinetica che la farmacodinamica, aggiungendo ulteriori elementi di complessità alla gestione terapeutica di questi pazienti [6].

Le basi biologiche che sottendono la riduzione età-associata della riserva funzionale e la riduzione di efficienza dei sistemi omeostatici, non sono del tutto note. Tuttavia, negli ultimi anni sono state proposte diverse ipotesi fisiopatologiche per spiegare questo fenomeno. Dati recenti della letteratura sembrano orientare verso un ruolo chiave delle modificazioni di alcuni sistemi ormonali, dell'attivazione abnorme del sistema

infiammatorio, dello sbilanciamento tra produzione ed eliminazione di radicali liberi e di modificazioni dell'equilibrio funzionale tra sistema nervoso simpatico e parasimpatico [7]. Appare dunque ipotizzabile che i meccanismi che stanno alla base di queste modificazioni siano molteplici, ma strettamente correlati tra loro, soprattutto da un punto di vista funzionale, e in grado di autoinnescarsi e automantenersi, determinando una sorta di circolo vizioso e fenomeno a cascata.

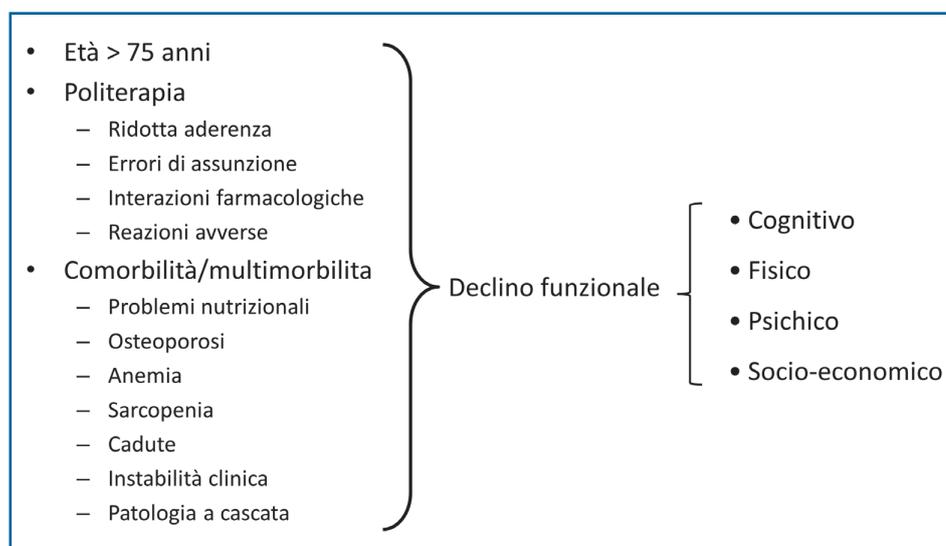
Caratteristiche cliniche

Da un punto di vista fenotipico (**Figura 2**), il paziente anziano complesso è solitamente un soggetto ultrasettantacinquenne, affetto contemporaneamente da più condizioni croniche a carattere progressivo e prone a frequenti riacutizzazioni, in trattamento polifarmacologico, con frequenti deficit cognitivi e funzionali, talvolta inserito in un contesto socio-ambientale difficile e svantaggioso [8]. L'interazione tra le caratteristiche cliniche e le peculiarità biologiche precedentemente descritte condiziona la storia clinica di questi pazienti che risulta tipicamente caratterizzata da continue fluttuazioni del quadro morboso e dello stato di salute, anche in assenza di chiari fattori scatenanti (instabilità clinica), e frequenti episodi di patologia a cascata, situazioni in cui l'insorgenza di una nuova condizione, o la riacutizzazione di una preesistente, favorisce lo sviluppo o l'aggravamento di una ulteriore patologia. Inoltre, rispetto alle patologie acute, le malattie croniche hanno uno spettro più ampio di manifestazioni cliniche, una minore correlazione tra le manifestazioni cliniche e la fisiopatologia sottostante determinando una minore specificità del quadro clinico complessivo e conseguentemente una maggior difficoltà diagnostica.

I risultati dello studio U.L.I.S.S.E. (Link Informatico sui Servizi Sanitari Esistenti per l'anziano) [9], un progetto che ha esaminato le caratteristiche dei pazienti anziani in base alla tipologia del *setting* assistenziale (ospedale, assistenza domiciliare, residenze territoriali) hanno confermato su un campione di oltre 3000 pazienti che i soggetti anziani che necessitano di cure in acuto o in cronico sono caratterizzati da un alto livello di complessità clinica: indipendentemente dal *setting* assistenziale in esame, la loro età media era superiore a 80 anni, avevano un alto livello di disabilità fisica (in media più di 2 ADL perse) e di deterioramento cognitivo (prevalenza >25%), un'alta prevalenza di multimorbilità (media superiore a 3 patologie) e polifarmacoterapia (media di 4 farmaci in ADI e struttura residenziale, 10 farmaci per i pazienti ricoverati in ospedale).

Per quanto riguarda le singole patologie, i dati dello studio REPOSI (Registro dei Pazienti per lo Studio delle Polipatologie e Politerapie in reparti della Rete SIMI) [10] hanno dimostrato che tra i pazienti ricoverati in ospedale le patologie cardiovascolari, il diabete tipo 2, la bronco-pneumopatia cronica ostruttiva, le neoplasie maligne, l'in-

Figura 2
Principali caratteristiche
fenotipiche del paziente
anziano complesso



sufficienza renale cronica e l'anemia, rappresentano le patologie più frequenti con una prevalenza compresa tra il 15 e 80%. Studi condotti in diversi setting assistenziali e specificatamente orientati sulla popolazione anziana, hanno sostanzialmente confermato questi risultati sottolineando però l'elevata prevalenza di malattie neurodegenerative e in particolar modo della demenza, in soggetti con età più avanzata [11]. Questi studi hanno inoltre evidenziato l'elevata prevalenza di multimorbilità, ovvero coesistenza nello stesso paziente di due o più patologie croniche, un'altra caratteristica peculiare della popolazione anziana. Nei soggetti ultrasessantacinquenni oltre il 50% presenta multimorbilità e la prevalenza aumenta in modo proporzionale all'aumentare dell'età [12, 13]. Da un punto di vista clinico, appare di estrema importanza il fatto che le diverse patologie croniche tendono ad associarsi nello stesso paziente in modo non casuale e con frequenza superiore a quella attesa sulla base della prevalenza delle singole patologie, suggerendo l'ipotesi di eziopatogenesi e/o fattori di rischio comuni a patologie considerate entità nosologiche distinte e indipendenti [14, 15].

Limiti dell'approccio clinico tradizionale

Tradizionalmente, le modalità di presa in carico e gestione dei pazienti con malattie croniche è guidata da raccomandazioni e linee guida di società scientifiche rilevanti oltreché sull'esperienza e background culturale personale. Tuttavia, sia le linee-guida che la preparazione medica accademica tradizionale, oltre ad essere fondate sui risultati di studi clinici che per definizione tendono ad escludere i pazienti più anziani e complessi, sono fondamentalmente basate su un paradigma di approccio clinico e cura orientato su una singola patologia o su un singolo problema clinico, indipendentemente dalla coesistenza delle altre condizioni patologiche e soprattutto indipendentemente dalla presenza di problemi funzionali, cognitivi e sociali [16]. Inoltre, in un'era caratterizzata da una sempre maggiore settorializzazione della medicina, il medico di medicina generale che ha in cura questi pazienti tende ad avvalersi della consulenza di numerosi specialisti che affrontano in modo molto spesso unilaterale il singolo problema di loro competenza [17]. Ne consegue che sempre più spesso i pazienti anziani con multiple patologie croniche e bisogni assistenziali complessi ricevono un'assistenza spesso non coordinata, frammentata, incompleta e inefficiente [18]. Per questa "nuova" tipologia di paziente, un approccio clinico rigidamente e specificatamente orientato sulla diagnosi e cura della singola patologia è molto spesso inadeguato e insufficiente in quanto associato a situazioni di sotto trattamento, ipertrattamento o di trattamento inappropriato [19].

Appare dunque chiaro come in questi pazienti il processo decisionale e la gestione clinica a lungo termine siano particolarmente difficili e complicati; in particolare, in situazioni in cui la risoluzione del quadro clinico con guarigione della malattia risulta impossibile o altamente improbabile, la scelta dell'obiettivo clinico da perseguire può essere estremamente difficile e talvolta fuorviante.

La gestione clinica integrata ed individualizzata

Allo scopo di superare i limiti e i problemi connessi all'utilizzo del modello di cura sopradescritto, sono state suggerite diverse strategie finalizzate al miglioramento della qualità di cura prestata ai soggetti anziani complessi con patologie croniche multiple (**Tabella 1**).

È stato da tempo dimostrato che la cura del paziente anziano è più efficace quando si tengono in considerazione e si affrontano appropriatamente gli elementi che contribuiscono allo sviluppo della "fragilità". Questi elementi sono identificabili con la procedura di valutazione multidimensionale geriatrica (VMD), che esamina i diversi determinanti dello stato di salute del soggetto anziano. La VMD è uno strumento di valutazione clinica multidisciplinare nel quale sono identificati, descritti e spiegati i molteplici problemi di un individuo anziano, vengono definite le sue capacità funzionali, viene stabilita la necessità di servizi assistenziali, viene sviluppato un piano di trattamento e di cure, nel quale i differenti interventi devono essere commisurati ai bisogni ed ai problemi [20]. La letteratura internazionale ha dimostrato che la VMD e il piano di intervento che da essa deriva, costituiscono l'elemento specifico, caratterizzante, dell'assistenza continuativa al paziente anziano. Indipendentemente

Tabella 1 Principali elementi necessari per lo sviluppo di un piano assistenziale integrato e personalizzato

• Valutazione dei bisogni espressi e non espressi dal paziente
• Valutazione e quantificazione degli effetti negativi di patologie e sintomi in termini di funzione fisica, cognitiva e sociale
• Valutazione dei determinanti non biologici dello stato di salute del paziente
• Valutazione delle preferenze del paziente in termini di obiettivi clinici da perseguire
• Stima della speranza di vita attesa
• Implementazione e monitoraggio di un piano di cura basato sull'evidenza
• Coinvolgimento attivo del paziente e dei famigliari (caregiver)
• Integrazione dell'attività dei diversi specialisti e professionisti

dal *setting* assistenziale considerato, la VMD aumenta l'accuratezza diagnostica e permette la pianificazione di interventi specifici capaci di rallentare il declino funzionale, ridurre la mortalità e migliorare la qualità della vita di anziani fragili [21, 22]. Elemento fondamentale per la programmazione di un piano assistenziale individualizzato è la definizione di obiettivi clinici prioritari, perseguibili, condivisi con il paziente e/o i suoi famigliari e commisurati alle patologie, alle peculiarità e alle preferenze del paziente stesso. Affinché il piano assistenziale risulti efficace, gli obiettivi clinici devono essere condivisi da tutti i professionisti che assistono il paziente evitando così la frammentazione del processo di cura ed evitando soprattutto i potenziali effetti indesiderati secondari ad una applicazione pedissequa e indiscriminata delle linee-guida di pratica clinica malattia-specifica [23]. In quest'ottica, appare fondamentale il ruolo della medicina narrativa [24], ovvero quella branca della medicina che, basandosi sulle competenze e capacità narrative, migliora l'efficacia di cura attraverso lo sviluppo di un più solido ed empatico rapporto medico-paziente, imperniato sulla valorizzazione e utilizzo anche in fase terapeutica dei racconti dei pazienti, della famiglia e del personale sanitario.

Negli ultimi quindici anni, soprattutto negli Stati Uniti, sono stati sviluppati e sperimentati alcuni modelli di cura innovativi e multi-professionali per la presa in carico e gestione dei pazienti anziani con patologie croniche multiple [25, 26]. Tra i diversi modelli sperimentati, GRACE (*Geriatric Resources for Assessment and Care of Elders*), Guided Care and PACE (*Program of All-inclusive Care for the Elderly*) sembrano poter migliorare la qualità di cura e soprattutto la qualità di vita dei pazienti anziani complessi, senza incrementare in maniera significativa il consumo di risorse economiche [27]. Questi tre modelli, pur avendo caratteristiche distintive tra loro quali per esempio la composizione del gruppo multidisciplinare, alcuni criteri di inclusione dei pazienti e la tipologia di copertura assicurativa, condividono gli elementi teorici e metodologici fondamentali:

- Valutazione multidimensionale geriatrica
- Sviluppo di un piano di cura esaustivo fondato su protocolli basati sull'evidenza
- Implementazione continuativa del piano
- Monitoraggio standardizzato e continuo dello stato clinico del paziente e della sua aderenza al piano di cura
- Integrazione e coordinamento dei diversi operatori sanitari coinvolti (cure primarie, cure specialistiche, ospedali, dipartimenti d'emergenza, strutture territoriali)
- Facilitazione del trasferimento da ospedale a strutture post-acuzie
- Facilitazione dell'utilizzo di servizi territoriali.

I risultati degli studi clinici che hanno confrontato questi modelli assistenziali integrati, rispetto all'assistenza tradizionale, suggeriscono effetti significativamente positivi in termini di soddisfazione da parte dei pazienti e dei *caregiver*, minori accessi in Pronto Soccorso, minore tasso di ospedalizzazione, e in alcuni casi, una maggiore sopravvivenza [18].

Conclusioni

Il paziente anziano complesso rappresenta una nuova sfida per il medico, per i suoi famigliari e per il Sistema Sanitario Nazionale. L'approccio clinico tradizionale, finalizzato al riconoscimento e al trattamento della singola patologia, appare oggi non

ottimale, poco efficiente e soprattutto inefficace per rispondere alle molteplici necessità di questa tipologia di paziente. I Sistemi Sanitari di molti paesi industrializzati, in particolare Stati Uniti, Canada, Gran Bretagna e Olanda, stanno sperimentando nuovi modelli assistenziali integrati che, pur non essendo ancora ottimali, rappresentano una prima risposta concreta a questa nuova sfida. In Italia, le esperienze in tal senso, sebbene positive [28, 29], sono poco numerose e, soprattutto, poco implementate nella pratica clinica quotidiana. In questo scenario appare necessario e urgente sviluppare, testare e implementare nuovi modelli assistenziali integrati. Di uguale importanza appare la necessità di formare in maniera più moderna e professionalizzante i futuri medici modificando e adeguando i programmi didattici alle necessità di questa nuova tipologia di malati.

Bibliografia

- [1] Senin U, Cherubini A, Mecocci P. L'anziano fragile. In: Senin U, Cherubini A, Mecocci P, editori. "Paziente anziano paziente geriatrico medicina della complessità: fondamenti di gerontologia e geriatria". 3a ed. EDISES, Napoli. 2011. pp 291-314.
- [2] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Definition: Complex Patient, Funding Opportunity Announcement (FOA). Technical Assistance Conference Call. 2005.
- [3] Guralnik JM, Ferrucci L. Demography and Epidemiology. In: Hazzard W, Blass JP, Halter J, Ouslander J, Tinetti M, editors. "Principles of Geriatric Medicine and Gerontology". 5th ed. McGraw Hill, New York, NY. 2003. pp. 53-76.
- [4] Knapowski J, Wieczorowska-Tobis K, Witowski P. Pathophysiology of Ageing. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2002; 53:135-146.
- [5] Blumenthal HT. The Aging-Disease Dichotomy: True or False? *J Gerontol Med Sci*. 2003; 58:138-145.
- [6] Nobili A, Garattini S, Mannucci PM. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *Journal of Comorbidity*. 2011; 1:28-44.
- [7] Volpato S, Ferrucci L. Fragilità. In: Società Italiana Di Geriatria e Gerontologia, editore. "Le basi culturali della Geriatria". Roma 2005. pp 47-58.
- [8] Volpato S, Onder G, Cavalieri M, et al. Characteristics of nondisabled older patients developing new disability associated with medical illnesses and hospitalization. *J Gen Intern Med*. 2007; 22:668-674.
- [9] Lattanzio F, Mussi C, Scafato E, et al. L'assistenza sanitaria alla popolazione anziana in Italia: il progetto U.L.I.S.S.E. (Un Link Informatico sui Servizi Sanitari Esistenti per l'anziano). *G Gerontol*. 2011; 59:147-154.
- [10] 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.
- [11] Marengoni A, Winblad B, Karp A, Fratiglioni L. Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden. *Am J Public Health*. 2008; 98:1198-200.
- [12] van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51:367-75.
- [13] 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.
- [14] Marengoni A, Rizzuto D, Wang HX, et al. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57:225-30.
- [15] Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011; 10:430-9.
- [16] Darer JD, Hwang W, Pham HH, et al. More training needed in chronic care: a survey of US physicians. *Acad Med*. 2004; 79:541-548.
- [17] Kuo MC, Jeng C, Chen CM, Jian WS. Profile of elderly with multiple physician visits: advocacy for tailored comprehensive geriatric assessment use in clinics. *Geriatr Gerontol Int*. 2014; 14:372-80.
- [18] Boulton C, Wieland GD. Comprehensive primary care for older patients with multiple chronic conditions: "Nobody rushes you through". *JAMA*. 2010; 304:1936-43.
- [19] Tinetti ME, Fried T. The end of the disease era. *Am J Med*. 2004; 116:179-85.
- [20] Ferrucci L, Marchionni N, Abate G, et al. Linee guida sull'utilizzazione della valutazione multidimensionale per l'anziano fragile nella rete dei servizi. *G Gerontol*. 2001; 49:1-73.
- [21] 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.
- [22] Stuck AE, Egger M, Hammer A, et al. Home visits to prevent nursing home admission and functional decline in elderly people: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2002; 287:1022-8.
- [23] 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.
- [24] Charon R. Narrative Medicine: Form, Function, and Ethics. *Ann Intern Med*. 2001; 134:83-7.
- [25] Beswick AD, Rees K, Dieppe P, et al. Complex interventions to improve physical function and maintain independent living in elderly people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2008; 37:725-35.
- [26] Low LF, Yap M, Brodaty H. A systematic review of different models of home and community care services for older persons. *BMC Health Serv Res*. 2011; 11:93.
- [27] Boulton C, Wieland GD. Comprehensive primary care for older patients with multiple chronic conditions: "Nobody rushes you through". *JAMA*. 2010; 304:1936-43.
- [28] Bernabei R, Landi F, Gambassi G, et al. Randomised trial of impact of model of integrated care and case management for older people living in the community. *BMJ*. 1998; 316:1348-51.
- [29] Landi F, Onder G, Tua E, et al. Impact of a new assessment system, the MDS-HC, on function and hospitalization of homebound older people: a controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49:1288-93.

IL PUNTO DI VISTA DEL CARDIOLOGO

The cardiologist's point of view

Giovanni Pulignano¹, Donatella Del Sindaco², Massimo Uguccioni¹

1 I Unità Operativa di Cardiologia / UTIC, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma

2 II Unità Operativa di Cardiologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma

Keywords

Older
Frailty
Quality of care
Geriatric assessment

Abstract

During recent decades, the aging of population has been a consequence of improved public health, nutrition, and medical care. Because older persons represent an increasing proportion of our population and require a major burden of the acute and chronic medical care delivered in our country, this epidemiological trend will raise implications for the evolution of care in the cardiology clinical practice. Aging is associated to physiopathological changes that increase susceptibility to cardiovascular disease, and cardiovascular disease is endemic in the senior population. The typical cardiology patient is an older adult, and management of cardiac issues is fundamentally linked to the complexity, heterogeneity, frailty, and multimorbidities associated with advanced age. The complexity of older patients mandates a multidimensional and multidisciplinary approach to care and, consequently, most of them should be followed by experienced healthcare professionals with a comprehensive approach targeted at identifying and addressing their multiple needs. The challenge to the physicians and to the health care system generally, in caring for these complex patients, should not be underestimated.

Introduzione

Nelle ultime decadi il progressivo invecchiamento della popolazione ha determinato un parallelo aumento dei tassi di incidenza e prevalenza delle patologie croniche. Queste ultime comportano nella popolazione anziana riduzione della qualità della vita, aumento delle ospedalizzazioni e dei costi per le cure e marcate ripercussioni a livello socio-economico e sanitario.

Con l'avanzare dell'età, le malattie cardiovascolari si fanno più frequenti, così il cardiologo è sempre più spesso chiamato a confrontarsi con pazienti anziani complessi, nei quali multimorbidità, disabilità e fragilità rendono tutto più difficile, accrescendo il rischio di errori diagnostici e terapeutici. Le cardiopatie dell'anziano rappresentano uno dei maggiori problemi di salute pubblica e richiedono nuove soluzioni per migliorare prognosi e qualità di vita dei pazienti e contenere la spesa sanitaria. Tuttavia, nonostante il peso epidemiologico, le conoscenze sulle cardiopatie in età avanzata sono ancora abbastanza limitate, i trial clinici hanno in genere escluso questi soggetti, le linee guida riportano poche raccomandazioni specifiche e non consigliano una valutazione delle più comuni condizioni geriatriche.

A questo problema spesso sono date risposte inappropriate o carenti se si ricorre unicamente al modello convenzionale di cura, ancora troppo incentrato sull'ospedale e sulla prestazione specialistica, per lo più interessato alla risoluzione dell'emergenza-urgenza, ma impreparato a gestire al meglio le problematiche specifiche della cronicità. La cura di questi pazienti richiede quindi nuovi paradigmi, basati su un approccio specifico, più comprensivo, che superi i limiti e l'inadeguatezza di quelli attuali [1].

Eterogeneità e complessità del cardiopatico anziano

In Medicina, la "complessità" considera l'insieme delle diverse condizioni morbose non solo perché compresenti, ma nella loro reciproca interazione, che comprende mul-

Corrispondenza: Giovanni Pulignano, I Unità Operativa di Cardiologia / UTIC, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Via G. Livraghi, 1 - 00152 Roma. E-mail: gipulig@yahoo.it

Tabella 1 Determinanti della complessità del paziente anziano

1. Invecchiamento e progressiva riduzione delle funzioni d'organo e di apparato
2. Conseguenze della malattia sui diversi organi e apparati
3. Coesistenza di più condizioni morbose
4. Caratteristiche peculiari del paziente e sua storia clinica
5. Possibile comparsa di complicanze
6. Trattamenti, loro effetti specifici diretti e indiretti ed effetti collaterali

timorosità, convergenza su elementi clinici comuni e interconnessione con acuzie e cronicità e con l'intensità di cura necessaria [2].

Da un punto di vista concettuale, la persona anziana è di per sé un "sistema complesso". Un sistema complesso è costituito da una rete di componenti eterogenei che interagiscono non linearmente e danno esito a risultati diversi dalla semplice somma degli input. In natura i sistemi complessi sono caratterizzati dal fatto che non è possibile stabilire delle leggi che li governino e sono quindi imprevedibili. Il loro comportamento da un punto di vista matematico non è lineare e possono in certi casi assorbire grandi perturbazioni senza avere effetti importanti mentre al contrario certe piccole perturbazioni possono provocare effetti catastrofici [3]. La caratteristica peculiare del cardiopatico anziano è sintetizzata in due termini: eterogeneità e complessità (**Tabella 1**). In queste due dimensioni convergono gli effetti del processo di invecchiamento cardiovascolare, delle cardiopatie, delle comorbidità, della disabilità e fragilità, dello stile di vita e di fattori socio-ambientali e spiegano le profonde differenze esistenti fra individui anagraficamente coetanei [4]. Da un punto di vista clinico l'eterogeneità fenotipica del cardiopatico anziano quindi dipende da tre differenti entità: la comorbidità, la disabilità e la fragilità.

Comorbidità e multimorbidità

Il "normale" processo di invecchiamento è associato a modificazioni nella struttura e nella funzione cardiovascolare che, pur non rivestendo significato patologico, determinano nel complesso una ridotta riserva cardiovascolare e predispongono allo sviluppo di cardiopatie (**Tabella 2**). Queste si affiancano a modificazioni età-correlate in altri organi e sistemi che possono ulteriormente incrementare il rischio di cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco e, soprattutto, influenzare la risposta alla terapia [5] (**Tabella 3**).

Tabella 2 Principali effetti dell'invecchiamento sulla struttura e funzione cardiovascolare

1. Ridotta <i>compliance</i> vascolare per aumentata rigidità arteriosa
2. Aumentata massa ventricolare sinistra
3. Ridotto rilasciamento e aumentata rigidità miocardica
4. Degenerazione delle cellule pacemaker e alterata funzione del nodo seno-atriale
5. Ridotta capacità dei mitocondri di incrementare la produzione di ATP in risposta ad aumentata domanda
6. Ridotta risposta miocardica e vascolare alla stimolazione beta-adrenergica
7. Effetto complessivo: ridotta riserva cardiovascolare

Tabella 3 Comuni comorbidità e condizioni età-correlate nel cardiopatico anziano e possibili implicazioni

1. Disfunzione renale: peggiora con i diuretici, anti RAS e antialdosteronici
2. Malattia polmonare cronica: complica sintomi e trattamento
3. Anemia: peggiora sintomi e prognosi
4. Disfunzione cognitiva: riduce la <i>compliance</i>
5. Incontinenza urinaria: peggiora con diuretici e tosse da ACE-inibitori
6. Malattia diverticolare: emorragie da antiaggreganti e anticoagulanti
7. Depressione: isolamento sociale, prognosi, aritmie, <i>compliance</i>
8. Osteoartrosi: abuso di FANS, rischio di cadute
9. Ipotensione posturale: rischio di sincope/cadute, peggiora con la terapia
10. Deficit sensoriali: peggiorano la <i>compliance</i>
11. Disordini nutrizionali: rischio di malnutrizione

RAS: sistema renina-angiotensina; ACE: enzima di conversione dell'angiotensina; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei

L'invecchiamento si associa anche a un aumento esponenziale di patologie croniche. Il termine "comorbidità" indica l'esistenza o la comparsa di ogni distinta entità clinica aggiuntiva durante il decorso di una specifica malattia (malattia indice), con cui non ha una relazione eziologica, differenziandosi in questo dalle complicanze [6]. Il termine "multimorbidità", ovvero la concomitanza di più malattie acute e croniche in un soggetto, senza riferimento a una specifica malattia indice [7], sembra tuttavia meglio descrivere la realtà clinica dell'anziano, in cui spesso il clinico non riesce a individuare una patologia dominante e si trova a fronteggiare più forme morbose. La multimorbidità aumenta con l'età, tanto che al di sopra dei 75 anni più della metà delle persone riferiscono almeno tre patologie croniche coesistenti [8], ed è maggiore nelle donne. Sul piano clinico, comorbidità e multimorbidità interferiscono sia con l'approccio diagnostico che con quello terapeutico (**Tabella 3**) e costituiscono i determinanti maggiori dei costi dell'assistenza. Ad esempio, la disfunzione cognitiva, attraverso i deficit di memoria e delle funzioni esecutive, influenza la prognosi dei pazienti andando a interferire con i comportamenti di auto-cura, quali l'aderenza terapeutica, l'adozione di corretti stili di vita, il pronto riconoscimento dei sintomi e la tempestiva richiesta di intervento medico in caso di instabilizzazione.

Fragilità, disabilità e cardiopatie

Negli ultimi anni la fragilità è divenuta un tema emergente in Cardiologia a causa dell'invecchiamento e della complessità dei pazienti. La "fragilità" è un'entità multidimensionale ancora non perfettamente delineata e rappresenta la perdita di riserva funzionale in diversi organi e sistemi. Il soggetto fragile, in sintesi, è vulnerabile, presenta una ridotta risposta agli agenti stressogeni e ha quindi un più alto rischio di prognosi avversa e di sviluppo di disabilità [4, 9]. A differenza del passato, oggi si tende a differenziare la fragilità dalla disabilità e dalla comorbidità, considerandola come uno stato funzionale che precede la disabilità stessa, e che quindi spesso si sovrappone alla disabilità ma non coincide con essa. La disabilità, che rappresenta invece la non autosufficienza nello svolgimento delle attività della vita quotidiana, con conseguente necessità di assistenza, è una entità distinta.

La recente innovazione tecnologica in campo cardiologico ha permesso il trattamento con nuovi farmaci, dispositivi e procedure interventistiche o chirurgiche di pazienti in precedenza considerati incandidabili [10, 11]. L'incertezza del beneficio individuale di tali trattamenti, associata alla riduzione delle risorse sanitarie, enfatizza il problema della selezione appropriata dei pazienti. La valutazione della fragilità è fondamentale quindi per affinare la stima del rischio nel singolo paziente e guidare la scelta di un piano di cura personalizzato efficace. E' necessario evitare ai pazienti procedure costose ma clinicamente "futili", in queste situazioni i cardiopatici fragili sono infatti a rischio di eventi avversi, complicazioni procedurali, recupero prolungato, declino funzionale, disabilità e mortalità [12]. I dati epidemiologici indicano una significativa associazione fra fragilità e malattie cardiovascolari [13].

La fisiopatologia della fragilità è tuttora campo di ricerca e oggetto di discussione [14]. I meccanismi implicati comprendono disregolazione del sistema immunitario ed endocrino [15], citochine infiammatorie [16-18], diminuzione livelli di testosterone [19, 20] e resistenza all'insulina [21]. Nell'insieme si instaura un ambiente catabolico che porta a un progressivo declino di massa e forza muscolare con sarcopenia [22]. Si innesca così un circolo vizioso che porta a inattività fisica e malnutrizione con ulteriore declino funzionale [23, 24].

La fisiopatologia della fragilità e delle malattie cardiovascolari riconosce diverse vie finali comuni, in particolare l'attivazione di biomarcatori infiammatori quali interleuchina-6 e proteina C-reattiva. Le cellule immunitarie e le citochine esercitano effetti negativi sulla parete arteriosa causando aterosclerosi, ma determinano anche senescenza cellulare e alterano la composizione corporea promuovendo la fragilità. Inoltre, provocando danni in diversi sistemi di organi; la malattia cardiovascolare subclinica è uno dei determinanti della fragilità [25].

La difficoltà di definire la fragilità è stata a lungo discussa nella letteratura geriatrica. Attualmente si tende a definire la fragilità in base a diversi criteri: istituzionale, fisiologico o clinico. Una definizione istituzionale, proposta dalla Società Italiana di

Gerontologia Geriatria, definisce come fragile “*un soggetto di età avanzata o molto avanzata, affetto da multiple patologie croniche, clinicamente instabile, frequentemente disabile, nel quale sono spesso coesistenti problematiche di tipo socioeconomico, quali soprattutto solitudine e povertà*” [25]. Da un punto di vista fisiopatologico o clinico sono due le definizioni più seguite: la prima è quella funzionale, proposta dalla Fried, che definisce la fragilità come risultato della “*progressiva inefficienza dei meccanismi di mantenimento dell’omeostasi biologica e si manifesta con la riduzione della performance fisico-funzionale*” [4]. A questa si affianca una definizione più ampia, “clinica”, proposta dal canadese Rockwood, basata oltre che sui criteri funzionali, anche come “*accumulo di deficit*”, in base alla presenza di comorbidità, disabilità, deficit cognitivo e isolamento sociale [26].

Numerosi strumenti sono stati sviluppati per misurare la fragilità [9, 27], ma, in assenza di consenso sulla definizione, non vi è evidenza su quale strumento utilizzare. La maggior parte degli strumenti si basa su uno o più dei cinque principali domini che definiscono il fenotipo della fragilità: lentezza, debolezza, ridotta attività fisica, senso di esaurimento e deficit di forza muscolare. La lentezza è misurata con la velocità del cammino, la debolezza con la forza dell’*handgrip* (usando un dinamometro). Questi domini possono essere considerati singolarmente o combinati in una varietà di scale. Uno *score* [28] comprende ridotta velocità di marcia, debolezza, bassa l’attività fisica, senso di esaurimento, e perdita di peso non intenzionale, con ≥ 3 su 5 criteri richiesti per una diagnosi di fragilità (**Tabella 4**). Questa è la scala più frequentemente impiegata e ha dimostrato di predire la mortalità e la disabilità in ampie coorti di anziani residenti in comunità e di pazienti con malattie cardiovascolari. E’ oggetto di discussione se lo status cognitivo e il tono dell’umore vadano considerati altri domini di fragilità oppure come fattori modulanti che catalizzano la transizione dalla fragilità a disabilità manifesta [29].

Un altro strumento d’identificazione della fragilità, basato su test di performance fisica, è la *Short Physical Performance Battery* (SPPB), una batteria nata per valutare la funzionalità degli arti inferiori, costituita da 3 sezioni [30, 31]: ridotta velocità di marcia, debolezza nell’alzarsi da una sedia e ridotto equilibrio, a ciascuno dei quali si assegna un punteggio da 0 a 4, laddove un punteggio totale >5 su 12 indica la presenza di fragilità. In alternativa a questi punteggi compositi, la velocità di marcia sui 4-5 metri, e in minor misura la forza dell’*handgrip*, è stata proposta come singolo indicatore di fragilità [32-34].

La valutazione clinica della fragilità come accumulo di deficit può arrivare a comprendere fino a 70 sintomi, segni, comorbidità, disabilità e tratti di fragilità e per tale motivo ne è stata sviluppata una versione semplificata [35]. Comunque, la disabilità, generalmente definita come difficoltà o dipendenza nel svolgere attività di base (ADL, *activities of daily living*) o strumentali (IADL, *instrumental activities of daily living*) della vita quotidiana, dovrebbe essere distinta dalla fragilità. La disabilità è più correttamente concettualizzata come un esito negativo associato alla fragilità o come un’entità del tutto separata. L’*International Academy Nutrition and Aging Frailty Task Force* [36] predilige l’approccio funzionale, affermando che comorbidità e disabilità devono essere separate dalla fragilità.

La prevalenza di fragilità in anziani che vivono in comunità è stimata intorno al 10% [37] a seconda della popolazione studiata e dello strumento di valutazione utilizzato, ma aumenta fino al 40-60% negli anziani con malattie cardiovascolari [13]. Nelle malattie cardiovascolari la fragilità conferisce un aumento di 2 volte della mortalità,

Tabella 4 Caratteristiche della fragilità basata su criteri prevalentemente funzionali (*Cardiovascular Health Study*)

Perdita di peso ($>4,5$ Kg)
Affaticamento (fatica in almeno 3 giorni/settimana)
Riduzione della forza muscolare (<i>handgrip</i>) ($<5,85$ e $<3,37$ kg nel maschio e nella femmina, rispettivamente)
Ridotta attività fisica (valutabile con PASE- <i>Physical Activity Scale for the Elderly</i>)
Riduzione della velocità del cammino (>7 sec. a percorrere 4,57 m)

Fragilità: quando sono presenti almeno 3 su 5 item riportati; con meno di 3 item si parla di pre-fragilità

un effetto che persiste anche dopo aggiustamento per età e comorbidità. L'impatto della fragilità sulla prognosi è stata dimostrata in un ampio spettro di condizioni, tra cui malattia cardiovascolare stabile [38] e subclinica [39], scompenso cardiaco [40, 41], cardiopatia ischemica e sindromi coronariche acute [42, 43], cardiocirurgia [44, 45], sostituzione della valvola aortica trans catetere (TAVI, *trans-catheter aortic valve implantation*) [46, 47].

Nel caso delle sindromi coronariche acute, dati recenti relativi ai pazienti ultra75enni del registro AMI-Florence 2 [48] suggeriscono che i benefici clinici di un approccio aggressivo risultano maggiori proprio negli anziani che, per una apparente maggiore complessità e fragilità, vengono trattati invece in modo più conservativo. Infatti, l'approccio invasivo precoce si è ridotto all'aumentare del punteggio di un indicatore di complessità clinica basato su semplici variabili amministrative (il *Silver Code*) [49], ma l'analisi stratificata ha dimostrato che la riduzione della mortalità per tutte le cause con angioplastica coronarica primaria nello STEMI (infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST) o con approccio invasivo precoce nello N-STEMI è, paradossalmente, tanto maggiore quanto più elevato è il punteggio del *Silver Code* [48].

Come valutare la complessità nella pratica clinica

Nei diversi *setting* clinici, la valutazione della complessità (e più in particolare della fragilità) può fornire un prezioso contributo prognostico e assistere i cardiologi nella definizione del percorso di cura ottimale per il singolo paziente. La complessità, o la fragilità, infatti, non sono una ragione sufficiente per rifiutare una determinata cura, ma piuttosto un mezzo per scegliere una cura personalizzata e più incentrata sul paziente. Il principio di base è che fragilità, disabilità e comorbidità sono entità intercorrelate ma distinte [4]. In secondo luogo, a differenza della comorbidità e della disabilità, non esiste un criterio condiviso per definire la fragilità, e la facilità di esecuzione dei test, nella realtà clinica quotidiana, può essere un fattore importante per la scelta. Infine, la fragilità è uno spettro continuo, e valori di cut-off specifici usati per dicotomizzarla in un gruppo di pazienti possono non essere applicabili in un altro. Un minimum data set di valutazione multidimensionale utile e applicabile nella pratica clinica dovrebbe comprendere almeno alcuni degli strumenti validati riportati nella **Tabella 5**.

Implicazioni pratiche per la gestione dell'anziano complesso

L'implementazione efficace di un modello di cura dell'anziano complesso richiede l'adozione di nuovi paradigmi [1] (**Tabella 6**), la definizione di precisi criteri di selezione, di ruoli specifici degli operatori sanitari, di percorsi diagnostico-terapeutici appropriati e condivisi, di modalità di follow-up personalizzato, che tengano conto dello stato funzionale, della severità di malattia, della comorbidità e del contesto socio-ambientale del paziente.

Basandosi su questi presupposti, il sistema di assistenza al cardiopatico anziano complesso dovrebbe possedere i quattro requisiti che riuniscono in sé le caratteristiche

Tabella 5 Valutazione multidimensionale delle sindromi geriatriche

- a. Impiegare strumenti standardizzati (velocità di marcia, test "alzati e cammina", *Mini Mental State Examination* o *MiniCog*)
- b. Valutare la dipendenza nelle attività quotidiane (scala ADL)
- c. Valutare ansia e depressione (*Geriatric Depression Scale* o GDS)
- d. Valutare il supporto domiciliare e lo stress del *caregiver*

Tabella 6 Nuovo paradigma di cura per il cardiopatico anziano (*Modificata da Forman et al. [1]*)

- a. Riconoscere eterogeneità e complessità del paziente anziano
- b. Enfatizzare la centralità del paziente e la valutazione globale
- c. Riconoscere le difficoltà diagnostiche
- d. Identificare le sindromi geriatriche e le comorbidità
- e. Sviluppare strumenti specifici di valutazione della prognosi
- f. Personalizzare e ottimizzare il trattamento farmacologico e non
- g. Enfatizzare l'importanza dei percorsi clinico assistenziali e dell'educazione

Tabella 7 Percorso di cura ed educazione del paziente

a. Migliorare la comunicazione fra <i>caregiver</i> e pazienti ed evitare omissioni e ridondanze
b. Impiegare supporto infermieristico per fornire chiare informazioni per il contatto con i <i>caregiver</i> e potenziare l'impiego di strumenti informatici di archiviazione e comunicazione
c. Educare il paziente a comportamenti di auto-cura e potenziare aderenza ai farmaci, dieta ed esercizio fisico
d. Potenziare l'impiego di riabilitazione e programmi domiciliari, incluso il telemonitoraggio
e. Valutare le scelte di fine vita e discutere un piano di cura palliativa nelle fasi terminali

fondamentali dell'assistenza geriatrica: 1) la continuità assistenziale; 2) la globalità della valutazione; 3) la multidisciplinarietà; 4) l'organizzazione dei servizi in una rete integrata.

Basandosi sulla valutazione globale si possono identificare tre profili principali (e i relativi percorsi diagnostico-terapeutici), che rispecchiano grossolanamente tre diverse modalità d'invecchiamento che riscontriamo nella pratica clinica quotidiana [50]: a) il paziente non fragile, "robusto", espressione dell'invecchiamento di successo, autosufficiente, che conduce una vita pienamente attiva, in cui la cardiopatia rappresenta il problema principale e per cui possono essere adatte le cure convenzionali valide per i pazienti più giovani; b) il paziente anziano pre-fragile, con un quadro di compromissione funzionale intermedia, in cui dovrebbe essere applicato un modello collaborativo in cui siano coinvolte sia competenze specialistiche che cure primarie; c) il paziente severamente fragile o con grave compromissione funzionale e comorbidità, che necessita di un trattamento multidisciplinare, con assistenza continuativa domiciliare e, quando necessario, cure palliative (**Tabella 7**). Nel campo dello scompenso cardiaco, ad esempio, numerosi studi hanno rilevato, attraverso l'applicazione di modelli di *disease management*, una riduzione delle ospedalizzazioni, un miglioramento della qualità della vita e della capacità funzionale e un contenimento della spesa assistenziale [50-52]. Ambulatori specialistici, impostati su una gestione multidisciplinare in cui convergano competenze cardiologiche, internistiche e geriatriche dovrebbero essere deputati alla presa in carico precoce per la gestione della fase post-dimissione dello scompenso cardiaco [52]. Un approccio simile dovrebbe essere riservato anche a pazienti con recente sindrome coronarica acuta, al fine di completare il piano di cura, verificare e potenziare l'aderenza terapeutica, valutare la necessità di ulteriori procedure interventistiche. In campo cardiocirurgico, l'ottimizzazione pre-operatoria mediante un approccio multidisciplinare con un *Heart Team* potrebbe contrastare i molteplici danni (cardiaci, neurologici, muscolari, respiratori, renali) che possono aggravare la ridotta riserva fisiologica caratteristica della fragilità [53].

Conclusioni

I dati disponibili dimostrano l'utilità della valutazione della complessità (come risultato dell'interazione di comorbidità, fragilità e disabilità) nei pazienti anziani con diverse malattie cardiovascolari. Mentre il valore di queste entità come indicatore prognostico è ben dimostrato, il valore nella scelta del percorso ottimale di cura sta cominciando a emergere e dovrebbe essere ulteriormente studiato per migliorare l'outcome dei pazienti e il rapporto costo-efficacia degli interventi terapeutici [54]. L'applicazione nella pratica clinica di strumenti di valutazione multidimensionale e l'adozione di percorsi di cura specifici dovrebbero facilitare questo compito.

Bibliografia

- [1] Forman DE, Rich M, Alexander KP, et al. Cardiac care for older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:18.
- [2] AA VV. Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza del paziente complesso. Quaderni del Ministero della Salute 2013.
- [3] Morin E. Il metodo 3. La conoscenza della conoscenza. Raffaello Cortina Editore. Milano 2007.
- [4] Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004; 59:255-263.
- [5] Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II. The aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*. 2003; 107:346-354.
- [6] Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970; 23:468.

- [7] van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51:367-75.
- [8] Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. *Int J Epidemiol.* 1997; 26: 995-1002.
- [9] Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62:731-7.
- [10] Pagé M, Doucet M, Eisenberg MJ, et al. Temporal trends in revascularization and outcomes after acute myocardial infarction among the very elderly. *CMAJ.* 2010; 182:1415-20.
- [11] Dodson JA, Maurer MS. Changing nature of cardiac interventions in older adults. *Aging Health.* 2011; 7:283-95.
- [12] Shamliyan T, Talley KMC, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev.* 2012; 12:719-36.
- [13] Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, et al. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2009; 103:1616-21.
- [14] Fedarko NS. The biology of aging and frailty. *Clin Geriatr Med.* 2011; 27:27-37.
- [15] Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, et al. Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology.* 2010; 11:547-63.
- [16] Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002; 162:2333-41.
- [17] Cesari M, Penninx BW, Pahor M, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004; 59:242-8.
- [18] Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64:1183-9.
- [19] Travison TG, Nguyen A-H, Naganathan V, et al. Changes in reproductive hormone concentrations predict the prevalence and progression of the frailty syndrome in older men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:2464-74.
- [20] Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, et al. Low testosterone levels and decline in physical performance and muscle strength in older men: findings from two prospective cohort studies. *Clin Endocrinol.* 2008; 68:42-50.
- [21] Barzilay JI, Blaum C, Moore T, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2007; 167:635-41.
- [22] Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2009; 13:717-23.
- [23] Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, et al. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA.* 2007; 297:1772-4.
- [24] Ferrucci L, Maggio M, Ceda GP, et al. Acute postoperative frailty. *J Am Coll Surg.* 2006; 203:134-5.
- [25] Weiss CO, Hoening HH, Varadhan R, et al. Relationships of cardiac, pulmonary, and muscle reserves and frailty to exercise capacity in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65:287-94.
- [26] Società Italiana di Gerontologia e Geriatria. Linee guida sulla valutazione multidimensionale nell'anziano fragile. Disponibile al sito <http://www.sigg.it>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [27] Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med.* 2011; 27:17-26.
- [28] de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, et al. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2011; 10:104-14.
- [29] Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56:M146-56.
- [30] Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the Three-City Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57:453-61.
- [31] Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994; 49:M85-94.
- [32] Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, et al. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995; 332:556-61.
- [33] Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people: an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging.* 2009; 13:881-9.
- [34] Dumurgier J, Elbaz A, Ducimetière P, et al. Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study. *BMJ.* 2009; 339:b4460.
- [35] Ling CHY, Taekema D, de Craen AJM, et al. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-Plus Study. *CMAJ.* 2010; 182:429-35.
- [36] Rockwood K, Song X, Mac Knight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005; 173:489-95.
- [37] Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, et al. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging.* 2008; 12:29-37.
- [38] Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60:1487-92.
- [39] Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA.* 2011; 305:50-8.
- [40] Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56:M158-66.
- [41] Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: The health, aging, and body composition study. *Am Heart J.* 2013; 166:887-94.
- [42] Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, et al. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61:635-42.
- [43] Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, et al. Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing percutaneous revascularization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011; 4:496-502.
- [44] Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2011; 124:2397-404.
- [45] Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin J-F, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56:1668-76.
- [46] Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012; 5:222-8.
- [47] Green P, Woglom AE, Genereux P, et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2012; 5:974-81.

- [48] Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, et al. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2012; 5:489-96.
- [49] Di Bari M, Balzi D, Fracchia S, et al. For the Acute Myocardial Infarction in Florence 2 (AMI Florence-2) Working Group. Decreased usage and increased effectiveness of percutaneous coronary intervention in complex older patients with acute coronary syndromes. *Heart.* 2014; 100:1537-42.
- [50] Di Bari M, Balzi D, Roberts AT, et al. Prognostic Stratification of older persons based on simple administrative data: development and validation of the "Silver Code" to be used in emergency department triage. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65:159-164
- [51] AA Vari. Consensus Conference: Il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco. *Giornale Italiano di Cardiologia.* 2006; 7:383-482.
- [52] Takeda A, Taylor SJ, Taylor RS, et al. Clinical service organisation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9:CD002752.
- [53] Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, et al. Usefulness of frailty profile for targeting older heart failure patients in disease management programs: a cost-effectiveness, pilot study. *J Cardiovasc Med. (Hagerstown)* 2010; 11:739-47.
- [54] Robinson TN, Eiseman B, Wallace JI, et al. Redefining geriatric preoperative assessment using frailty, disability and co-morbidity. *Ann Surg.* 2009; 250:449-55.
- [55] Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, Sinagra G. The evolving care of the elderly with heart failure: from the 'high-tech' to the 'high-touch' approach. *J Cardiovasc Med.* 2006; 7:841-6.

IL PUNTO DI VISTA DEL NEFROLOGO

The nephrologist's point of view

Cristina Sarcina, Francesco Rastelli, Ilaria De Simone, Anna Krefta,
Ivano Baragetti, Claudio Pozzi

Nefrologia e Emodialisi, Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento (ICP),
Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo (MI)

Keywords

Old patients
CKD
Progression to ESRD
Survival
Therapeutic options

Abstract

Patients affected by chronic kidney disease (CKD) increased worldwide during last years due to longer life expectancy, older population, better prognosis of cardiovascular diseases, and increased episodes of acute kidney injury (AKI). This review has the aim to show how to identify old patients at risk of developing end stage renal disease (ESRD) and to analyse therapeutic options in both CKD to avoid progression of the disease in ESRD.

Glomerular Filtration Rate (GFR), calculated with as MDRD formulas and the Cockcroft-Gault one, is the best way to estimate the real GFR considering patient characteristics. Old patients with CKD stage 4 need to be evaluated by nephrologists. The best therapy for every single patient in terms of control of anaemia, calcium-phosphorus metabolism, dyslipidaemia, and hypertension must be offered to reduce risk of renal disease progression.

In older population, drugs side effects can be very dangerous so therapeutic targets must be adapted to each individual patient. Moreover, patient early referral allows the nephrologist to identify the correct therapeutic option for ESRD: haemodialysis is often not well tolerated by older patients and the possibility of a peritoneal dialysis conducted at home with the help of health visitors could be consider. The management of patients who presents a very low performance status could be a conservative treatment with low (0,6 g/Kg/d) or very low (0,3 g/kg/d) protein intake diet.

Introduzione

L'insufficienza renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) terminale è un problema di sanità pubblica di rilevanza sempre maggiore nei Paesi sviluppati: la sua incidenza è di 150 nuovi casi per milione di abitanti in Europa [1]. Negli USA la prevalenza dei dializzati è aumentata, passando da 507.146 pazienti nel 2006 a 553.165 nel 2008. Il 70% dei pazienti che entrano in dialisi sono diabetici e ipertesi. Tale incremento trova spiegazione nei seguenti fenomeni:

1. Il naturale declino del filtrato glomerulare (*Glomerular Filtration Rate*, GFR) con l'aumento dell'età media [2]. Infatti la prevalenza di CKD nella popolazione cinese varia dal 7,4% in soggetti con età compresa tra i 18 e i 39 anni, al 18-24,2% in soggetti tra i 60 e 69 anni [3]. Ogni 3 anni in Cina raddoppia la popolazione in dialisi. Negli USA un paziente su 4 che inizia la terapia sostitutiva ha più di 75 anni e dal 1996 al 2003 si è osservato un incremento di pazienti ultraottantenni incidenti in dialisi del 57% [4]. L'incidenza di insufficienza renale cronica aumenta esponenzialmente con l'età: è di 2500 casi per milione di abitanti per anno tra i 60-69 anni, di 6000 casi tra i 70 e 79 anni, di 11.000 casi in chi ha ≥ 80 anni [5].
2. Il cambiamento dell'eziologia e dell'epidemiologia delle nefropatie: mentre nei primi anni '80 le patologie renali prevalenti erano le glomerulonefriti e le nefropatie eredo-familiari, nell'ultimo decennio si è assistito ad un esponenziale incremento di complicanze renali correlate al diabete, alle patologie vascolari e all'ipertensione arteriosa (nefropatia diabetica, nefropatia ischemica e nefroangiosclerosi). Negli USA il 70% dei pazienti che entrano in dialisi sono diabetici e ipertesi, mentre

Corrispondenza: Ivano Baragetti, Nefrologia e Emodialisi, Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento (ICP), Ospedale Bassini, Via Gorki, 50 - 20092 Cinisello Balsamo (MI).
E-mail: i.baragetti@libero.it

quelli che vi entrano per cause prettamente nefrologiche sono una minoranza: 2% per rene policistico, 6% per glomerulonefriti, 1% per uropatie congenite [6]. A questo riguardo dallo studio di Collins et al [7] si evince che il paziente a rischio di sviluppare una malattia renale è il paziente diabetico e anziano, con o senza ipertensione.

3. Il miglioramento delle cure per le malattie cardiovascolari (es. infarto miocardico) con conseguente miglior prognosi.
4. L'aumentata incidenza di insufficienza renale acuta (AKD) con nessun o parziale recupero della funzione renale.

Considerando la popolazione generale, dagli studi NHANES III [8] e PREVED [9] si evince che in America e in Europa la prevalenza di soggetti con filtrato renale inferiore a 30 mL/min è dello 0,2-0,4 % (CKD grave). Essa rappresenta la punta di un iceberg. Infatti, se valutiamo i soggetti con filtrato renale compreso tra i 60 mL/min e i 30 mL/min, essi rappresentano il 4,3-4,9% della popolazione generale (CKD moderata), mentre quelli con filtrato renale tra 90 mL/min e 60 mL/min sono il 31-44 % della popolazione generale (CKD lieve).

Nello Studio di Go et al. [10], condotto su 1.120.000 persone della baia di San Francisco, si osserva un esponenziale incremento del rischio cardiovascolare con il progredire della disfunzione renale. Posto 1 il rischio relativo di avere un evento cardiovascolare fatale di un paziente con filtrato renale tra 90 e 60 mL/min, tale rischio aumenta del 40% nei pazienti con filtrato renale tra 60 e 45 mL/min, del 200% in quelli con filtrato renale tra 45 e 30 mL/min, del 280% in quelli con filtrato renale tra 30 e 15 mL/min e del 340% nei pazienti con filtrato renale <15 mL/min. Da questi dati si evince che le patologie nefrologiche che conducono alla dialisi non sono solo un problema di ordine renale, bensì cardiovascolare.

Un fattore importantissimo che condiziona l'elevato rischio cardiovascolare di questi pazienti, che va ad aggravare quelli già presenti come la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa, il fumo, l'obesità e il diabete e anche quelli più peculiari dell'insufficienza renale cronica, come l'anemia, l'alterato metabolismo calcio-fosforo, lo stress ossidativo, l'infiammazione e la malnutrizione, è l'età avanzata dei soggetti nefropatici.

Lo scopo di questa revisione è quello di illustrare come:

- 1) Effettuare un'appropriate diagnosi precoce di CKD nei pazienti anziani:
 - a. Stadiare appropriatamente la CKD.
 - b. Dare un significato clinico/prognostico alla diagnosi di CKD nell'anziano.
- 2) Gestire adeguatamente la CKD in tali soggetti, minimizzando gli effetti collaterali dovuti alla somministrazione di farmaci nefroprotettivi/cardioprotettivi.
- 3) Migliorare la prognosi a medio-lungo termine del paziente anziano affetto da disfunzione renale in stadio pre-dialitico, massimizzando contemporaneamente la qualità di vita, soprattutto in soggetti che richiedono un trattamento emodialitico.

Stadiazione della CKD

Oltre a condizionare un elevato rischio cardiovascolare, la CKD si caratterizza generalmente per un declino più o meno veloce della funzione renale, che arriva sino all'intossicazione uremica e alla necessità di emodialisi (HD) o dialisi peritoneale (DP). Il paziente anziano con CKD presenta un rischio di progressione verso la dialisi particolarmente elevato [11]. Data la disponibilità di strategie farmacologiche e dietetiche che riducono la progressione delle malattie renale e cardiovascolare, è particolarmente importante effettuare uno screening di popolazione per la diagnosi precoce di CKD [12]. Se però le strategie di screening sono universalmente accettate nei pazienti giovani o adulti, non così universale è il riconoscimento della loro utilità nei soggetti anziani, soprattutto se si considerano benefici a lungo termine. Questo rende particolarmente difficile giustificare strategie farmacologiche relativamente costose in pazienti anziani con ridotta aspettativa di vita, soprattutto perché le evidenze scientifiche a favore di un beneficio in termini di sopravvivenza e di qualità di vita di tali interventi sono scarse e sparse in questa popolazione.

Tale problema diventa ancor più evidente quando la CKD progredisce ed è necessario iniziare un trattamento dialitico. Le comorbilità del paziente anziano da una parte comportano (per l'aterosclerosi e i ricoveri frequenti con ripetute venipunture) la

compromissione del patrimonio vascolare necessario per l'allestimento di una fistola artero-venosa per emodialisi, e dall'altra rendono difficoltosa (per problemi cardiovascolari e instabilità emodinamica) la gestione delle sedute emodialitiche per frequenti ipotensioni.

Del resto anche l'alternativa della dialisi peritoneale è poco percorribile: capita frequentemente che il paziente anziano non sia autosufficiente, né adeguatamente supportato dalla famiglia, che viva in residenze sanitarie assistenziali o al proprio domicilio in condizioni igieniche non adeguate, che non possa permettersi una badante o che presenti problemi fisici (ad esempio gravi deformazioni artrosiche/artriche alle dita delle mani, deficit visivi, ecc.) che gli impediscano di praticare in modo autonomo la dialisi al domicilio. Solo ultimamente alcune Aziende Ospedaliere propongono, in collaborazione con i familiari, un trattamento di dialisi peritoneale assistita, che prevede la domiciliazione del paziente anziano uremico con il supporto domiciliare di personale sanitario addestrato per la gestione del trattamento dialitico.

In ultima analisi, spesso in questa popolazione di pazienti l'inizio del trattamento emodialitico rappresenta un reale e grave peggioramento della qualità di vita; è per questo che a volte si ritiene la scelta migliore quella di non proporre alcuna alternativa dialitica e di utilizzare un approccio conservativo costituito da una dieta ipo- o aproteica, che pare essere efficace in termini di qualità di vita e di sopravvivenza [13].

La CKD si definisce in linea generale attraverso almeno uno dei seguenti criteri:

1. Danno renale che perdura per più di 3 mesi, definito da alterazioni strutturali del rene con o senza riduzione del filtrato glomerulare, manifestatosi attraverso:
 - a. alterazioni istopatologiche (biopsia renale);
 - b. evidenza di marcatori di danno renale, comprese anomalie di parametri biochimici ematici o delle urine o di *imaging* (ecografia, urografia, TAC, RMN, ecc.).
2. Filtrato glomerulare ≤ 60 mL/min/1,73 m² perdurante per almeno 3 mesi.

Le linee guida Internazionali (KDIGO) [14], le linee guida americane (KDOQI) [15], quelle europee (EBPG) [16] nonché quelle della Società italiana di Nefrologia [17] affermano che il modo più valido per valutare la funzione renale è quello della misurazione del filtrato glomerulare (GFR).

Il GFR può essere misurato in modo diretto con indicatori specifici esogeni (inulina ecc.) che risultano poco adattabili alla pratica clinica, o endogeni (creatinina), suscettibili di errori di misurazione oppure in modo indiretto tramite l'impiego di formule, che ne forniscono una stima attendibile. Per misurare il filtrato glomerulare non è sufficiente il valore della sola concentrazione ematica di creatinina, in quanto essa non dipende esclusivamente dal grado di funzione renale ma anche dalla produzione endogena che, a sua volta, è correlata all'età, al sesso e alla massa muscolare del paziente. Pertanto, per valutare in modo adeguato la funzione renale si deve ricorrere alla stima del filtrato glomerulare con formule che tengano conto non solo della creatinina plasmatica, ma anche delle caratteristiche antropometriche del paziente.

Le formule più usate sono quella di Cockcroft-Gault [18] e quella derivata dal MDRD-study semplificata a 4 variabili [19]:

Cockcroft-Gault formula

$$\text{GFR} = 140 - \text{età (anni)} * \text{peso corporeo (kg)} / 72 * \text{creatinina serica (mg/dL)} * 0,85 \text{ [se F]}$$

MDRD formula

$$\text{GFR} = 186 * (\text{creatinina serica (mg/dL)}^{-1,154}) * (\text{età (anni)}^{0,203}) * 0,742 \text{ [se F]} * 1,21 \text{ [se etnia afro-americana]}$$

L'equazione di Cockcroft-Gault va rapportata ad 1,73 mq di superficie corporea, mentre quella MDRD lo è già. Ambedue le equazioni danno stime clinicamente accettabili in presenza di filtrato glomerulare inferiore a 60 mL/min e in soggetti non gravemente malnutriti o gravemente obesi.

L'equazione derivata dal MDRD-study appare attualmente quella che stima in modo più corretto il GFR rispetto a una misurazione diretta in un range da 10 mL/min fino a 60 mL/min e che richiede il minor numero di informazioni. Essa però sottostima il filtrato reale quando questo supera i 60 mL/min. La formula di Cockcroft-Gault tende invece a sovrastimare il filtrato specie quando questo è molto ridotto.

Tabella 1 Stadi dell'insufficienza renale cronica

Stadio	Descrizione	GFR (mL/min/1,73 m ²)
I	Danno renale (proteinuria e/o ematuria o alterazioni morfologiche) con VFG normale	>90
II	Danno renale (proteinuria e/o ematuria o alterazioni morfologiche) con lieve riduzione del GFR	89-60
IIIa	Moderata riduzione del GFR	59-45
IIIb	Moderata riduzione del GFR	44-30
IV	Severa riduzione del GFR	29-15
V	Insufficienza renale terminale	<15 o dialisi

La malattia renale cronica, in rapporto alla definizione esposta, è classificata in diversi stadi (**Tabella 1**) [20].

È da segnalare che spesso nel paziente anziano il GFR può essere influenzato negativamente dalla presenza di un'uropatia ostruttiva misconosciuta e asintomatica, frequentemente dovuta a ipertrofia prostatica [21] che va sempre indagata in quanto facilmente correggibile da interventi urologici; il ritardo diagnostico e terapeutico può portare a una progressione fino alla malattia terminale (causa di dialisi nel 22% dei pazienti con più di 75 anni) [22].

Ai fini clinici, nel soggetto anziano, conviene dividere la CKD come segue:

- pazienti con stadio 1-2: a basso rischio di progressione verso l'uremia terminale;
- pazienti con stadio 3-4: a rischio significativo di progressione;
- pazienti in stadio 5: ad alto rischio di dialisi o comunque in stadio pre-dialitico.

La presenza di albuminuria nelle urine, in qualunque stadio di CKD, aumenta significativamente il rischio di progressione [23]. Riguardo a quest'ultimo punto, l'albuminuria viene generalmente ritenuta patologica se >30 mg/mmol di creatininuria su tre campioni [20], anche se le linee guida più recenti [14] affermano che anche livelli di albuminuria sopra i 3 mg/mmol di creatininuria potrebbero essere ritenuti un fattore di rischio di progressione renale e/o cardiovascolare.

Come interpretare il GFR stimato nell'anziano

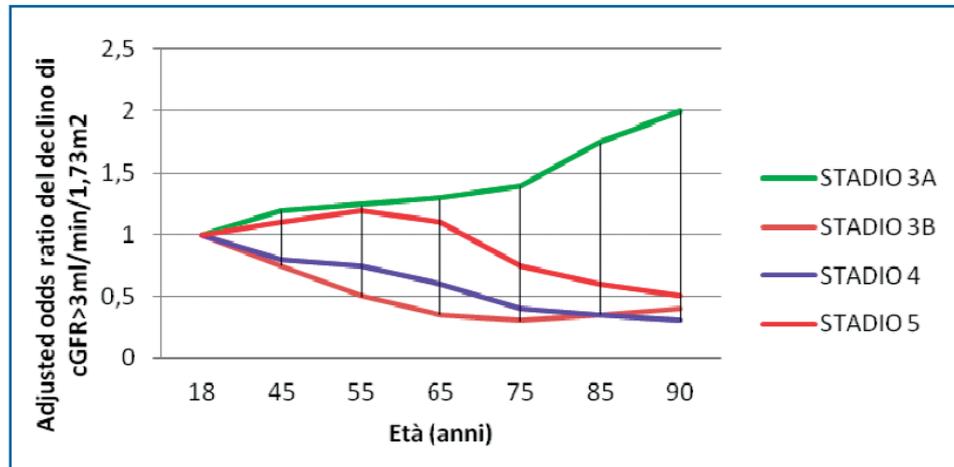
La stima del GFR è senz'altro utile nella pratica clinica, quando si voglia effettuare uno screening della CKD nel paziente ambulatoriale anziano, soprattutto se si considera che ci sono dei software di calcolo che possono essere facilmente scaricati da internet e che per il suo calcolo sono richiesti, nelle formule più semplificate, semplicemente l'età, il sesso, la razza e la creatininemia del paziente. Tuttavia il GFR può essere influenzato da fattori particolarmente importanti nell'anziano, come lo stato nutrizionale o la disidratazione, che frequentemente (soprattutto in pazienti in terapia diuretica o con bloccanti del sistema renina-angiotensina) riducono il GFR. Le linee guida raccomandano quindi che il calcolo venga effettuato almeno tre volte in 3 mesi, in un adeguato stato di idratazione da almeno 24 ore e in astensione dall'assunzione di carne da almeno 12 ore [14, 20].

Una volta che è stato individuato il paziente con CKD si apre un'importante questione: tutti i pazienti sopra i 40 anni di età sperimentano una caduta del GFR annuale di 1 mL/min. Tale riduzione si verifica in un contesto di generale processo di invecchiamento dell'organismo, con calo di funzione di vari organi, tra cui il rene. Sarà quindi altamente probabile individuare soggetti anziani con un GFR stimato <60 mL/min, e quindi etichettabili con CKD. Inoltre le formule di stima del GFR sono state validate in studi condotti su popolazioni di soggetti con CKD ma con età <75 anni: esse perdono significativamente di attendibilità in soggetti >75 anni, in cui possono sottostimare il GFR anche del 20% in soggetti con GFR (calcolato con la clearance dello iotalamato o dell'inulina) ≥60 mL/min, portando quindi ad una falsa diagnosi di CKD. A questo problema ha parzialmente ovviato la formula CKD-EPI, peraltro derivante dall'MDRD e anch'essa tarata su una popolazione di soggetti di età <75 anni. Sono in corso di validazione altre formule, appositamente create per i soggetti con più di 75 anni di età, non ancora raccomandate per la pratica clinica.

Un'erronea diagnosi di CKD è particolarmente pericolosa, in quanto il trattamento

Figura 1

Tasso di cambiamento di cGFR in funzione dell'età e del cGFR basale.
(Modificato da O'Hare et al. [24])



di questa condizione necessita di target pressori più bassi rispetto al soggetto senza CKD, raggiunti con una terapia antiipertensiva spesso complessa, non scevra da effetti collaterali anche pesanti, e costosa per la sanità pubblica. L'optimum sarebbe quello di identificare i veri pazienti anziani ad alto rischio di progressione verso l'uremia terminale [24] e cioè:

- quelli con GFR <45 mL/min
- quelli con albuminuria ≥ 3 mg/mmol di creatininuria
- quelli che annualmente presentano una caduta del GFR ≥ 5 mL/min.

Nei pazienti a rischio di progressione il monitoraggio nefrologico dovrebbe avvenire ogni sei mesi [20].

C'è un consenso diffuso in merito al fatto che gli ultrasettantacinquenni senza albuminuria e con filtrato stabile ≥ 45 mL/min possono essere considerati "non nefropatici", e quindi non necessitano di alcuna strategia preventiva farmacologica (**Figura 1**). Semmai, avendo comunque una ridotta riserva funzionale renale, devono essere praticate strategie volte a prevenire peggioramenti acuti della funzione renale, in quanto sia la severità del singolo episodio di danno renale acuto (AKI), sia il numero degli episodi sono predittivi di progressione della CKD [25]. Tali strategie prevedono: evitare farmaci antinfiammatori non steroidei, eseguire adeguata preparazione in previsione di esami contrastografici (idratazione, acetilcisteina, sodio bicarbonato, sospensione della metformina), evitare antibiotici nefrotossici e prestare attenzione alle possibili cause di disidratazione (febbre alta, calure ambientali, sforzi fisici, assunzione di diuretici). Quest'ultima è ancora più dannosa per il rene se in contemporanea si stanno assumendo diuretici da soli o in associazione a farmaci antipertensivi, ACE inibitori o sartani, e metformina.

Quand'anche si riscontrasse un soggetto a rischio di progressione, la gestione farmacologica dovrebbe tenere conto delle comorbilità e della prognosi a breve termine del paziente: non appare sensato trattare vigorosamente un paziente con demenza senile, scarsa qualità di vita, un tumore avanzato con prognosi severa a breve termine.

Gestione del trattamento dei pazienti con CKD

Iperensione arteriosa

Lo stretto controllo della pressione arteriosa nel paziente affetto da CKD è sicuramente uno dei cardini della nefroprotezione. In caso di CKD o diabete le linee guida raccomandano generalmente un target pressorio <130/80 mmHg [26]. Va però rimarcato che mancano studi di prevenzione renale nel paziente anziano; pertanto in tale categoria di soggetti non ci sono indicazioni definitive. La gestione del paziente anziano con CKD stadio 1-3 dovrebbe avvenire prevalentemente da parte del medico di medicina generale, in quanto è improbabile che il paziente in questo stadio possa progredire. Solo la CKD in stadio 4 dovrebbe essere inviata al nefrologo. In tal senso bisogna:

1. Rassicurare il paziente che il suo grado di CKD non influenzerà la sua sopravvivenza, né probabilmente lo condurrà alla dialisi.

Tabella 2 Target pressori in presenza di Insufficienza Renale Cronica

GFR <60 mL/min e	
NON diabete, NON proteinuria	120-140/90 mmHg
Diabete o Albuminuria/Creatininuria >70	120-130/80 mmHg

2. Controllare la pressione arteriosa, considerando però che:
 - a. I soggetti anziani presentano valori pressori ampiamente variabili e risentono molto della cosiddetta “sindrome da camice bianco”. È quindi importante raccomandare al paziente e ai parenti un monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa con registrazione in diario, o in alternativa un Holter pressorio delle 24 ore. Isolate sfuggite oltre target di valori pressori sistolici o diastolici non devono allarmare.
 - b. L'ipertensione sistolica isolata è particolarmente frequente in questa popolazione. In tali casi l'intensificazione del trattamento antipertensivo mirato ad un ottimale controllo della pressione sistolica potrebbe produrre ipotensioni diastoliche, particolarmente dannose se <50 mmHg.
 - c. L'ipertensione arteriosa nell'anziano è particolarmente difficile da gestire [27]. I soggetti anziani sono particolarmente prone a ipotensioni sintomatiche, sincope o lipotimie, che richiedono frequenti revisioni della terapia antiipertensiva.

I target pressori da considerare nel soggetto anziano con CKD, raccomandati dal *National Institute of Health and Care Excellence* 2008, sono illustrati nella **Tabella 2** [20]. Se si dovessero verificare effetti collaterali, o si ritenesse che il paziente mal tollerebbe i target suggeriti, nell'anziano sono accettabili anche valori pressori di 140-150/80-90 mmHg.

I farmaci di prima linea raccomandati in caso di CKD, soprattutto se in presenza di albuminuria, sono i bloccanti del sistema renina-angiotensina [20, 28], in quanto presentano un effetto nefroprotettivo, praticato sia tramite la riduzione della pressione glomerulare che tramite la correzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione. A dispetto di tale effetto nefroprotettivo, essi devono essere usati con cautela, soprattutto in pazienti anziani con nefropatia ischemica (stenosi dell'arteria renale su base aterosclerotica): possono infatti causare peggioramenti della funzione renale, soprattutto se associati a diuretici e in corso di disidratazione. Di fatto le linee guida raccomandano la loro sospensione in caso di elevazione della creatininemia >25% rispetto ai valori pre-trattamento [20]. L'inizio di una terapia con bloccanti del sistema renina angiotensina richiede quindi il controllo della creatininemia a breve termine.

Dislipidemia

La nefroprotezione si basa anche sullo stile di vita. Da questo punto di vista è cardinale il controllo del peso corporeo, dell'assetto glicometabolico e lipemico. Per quanto riguarda in particolare la dislipidemia, essa non dovrebbe essere trattata diversamente da un soggetto non nefropatico: le linee guida KDIGO raccomandano l'uso di statine in paziente affetti da CKD ≥ 50 anni. Si fa eccezione per i soggetti in dialisi, dove i vari studi non hanno dimostrato un'efficacia clinica degli ipolipemizzanti in termini di prevenzione cardiovascolare [29]. Riguardo all'assetto glicometabolico va sottolineato come, a fronte di raccomandazioni per uno stretto controllo glicemico [30-32] per una efficace nefroprotezione, anche le ipoglicemie possono esporre il paziente ad una più elevata mortalità [31]. Dato che l'ipoglicemia è relativamente frequente in pazienti anziani con CKD (soprattutto se grave), i livelli accettabili raccomandati di emoglobina glicata sono del 7% (KDIGO 2012) [33]. Inoltre per il controllo della glicemia andrebbero evitate la clorpropamide e la gliburide, per il rischio di accumulo e di gravi ipoglicemie, e la metformina se il GFR <40 mL/min, soprattutto in soggetti anziani, per il rischio di acidosi lattiche spesso fatali [34].

Anemia

L'anemia è di frequente riscontro in soggetti anziani con CKD dallo stadio 3. Essa è dovuta a un deficit di produzione di eritropoietina da parte del rene disfunzionante, spesso associato a una carenza marziale. In generale, in base alle evidenze della letteratura, è ritenuto ragionevole che il target dell'emoglobinemia in caso di disfunzione

renale cronica sia di almeno 11 g/dL. In particolare l'ultima edizione delle Linee Guida della SIN differenzia prudenzialmente il target di emoglobina a seconda del rischio cardiovascolare del paziente: livelli di emoglobina sotto i 9 g/dL o sopra i 13 g/dL o dosi eccessive di eritropoietina espongono il paziente a un elevato rischio cardio/cerebrovascolare, soprattutto se anziano [35]. Il target è di 11,0-11,5 g/dL, in assenza di elevato rischio cardiovascolare, mentre in caso contrario è preferibile mantenere livelli di emoglobina di 10-10,5 g/dL. Non dovrebbero mai essere intenzionalmente mantenuti livelli pari o maggiori a 13 g/dL. Per quanto riguarda l'assetto marziale, le linee guida SIN raccomandano il raggiungimento di livelli di ferritina 300 e 400 ng/mL e di saturazione della transferrina tra 30 e 40%, evitando di oltrepassare i 500 ng/mL e il 50%, rispettivamente. Nel caso dell'anziano tuttavia la gestione dell'anemia deve tenere conto della qualità di vita del paziente, oltre che del rischio cardiovascolare. Spesso i soggetti anziani diventano sintomatici con livelli di emoglobina <10 g/dL. Accertata la medesima efficacia dei vari tipi di eritropoietina, non esistono studi su vasta scala di tipo farmaco-economico, con analisi di costo-efficacia, QALY e costo beneficio, soprattutto dopo l'uscita in commercio dei biosimilari. Nel caso del paziente anziano bisogna tuttavia tenere presente che la gestione della terapia è domiciliare tramite iniezioni sottocutanee ed il paziente spesso non è autosufficiente: in quest'ottica risulteranno più comodi agenti eritrostimolanti come la metossipoliethylglicole-epoietina beta (che può essere somministrata 1 volta al mese) oppure la darbepoietina alfa (che può essere somministrata 1 volta ogni 15 giorni). Anche se le linee guida scaturite dall'analisi dei trial suggeriscono target di emoglobina ben definiti, il clinico non dovrebbe dimenticare di avere comunque la diretta responsabilità del paziente: il reale obiettivo della gestione dell'anemia del paziente anziano con disfunzione renale non è tanto quello di rispettare alla lettera le linee guida, quanto quello di garantirgli una adeguata qualità di vita, a discapito di una disfunzione renale severa.

Metabolismo calcio-fosforo

La CKD è caratterizzata da un alterato metabolismo del calcio, che è una delle cause di elevata mortalità cardiovascolare [36]. Le alterazioni del metabolismo del calcio-fosforo in corso di CKD sono caratterizzate da [37]:

1. ridotto assorbimento intestinale di ergosterolo
2. ridotta produzione cutanea di colecalciferolo dal 7 deidrocolesterolo (questo legato anche ad una scarsa esposizione al sole)
3. ridotta produzione renale di 1-25 α dididrossicolecalciferolo per riduzione della massa nefronica funzionante
4. ritenzione di fosforo per ridotta *clearance* renale
5. bilancio renale negativo del calcio, legato ad una ridotta produzione renale di vitamina D. La carenza di vitamina D è associata ad una ridotta espressione renale di Klotho (proteina renale di membrana che interagendo con il recettore dell'FGF-23, prodotto dall'osso, promuove il riassorbimento renale di calcio, secondario alla riduzione della massa nefronica funzionante)
6. ridotto assorbimento intestinale di calcio dovuto a carenza di vitamina D.

Tutte queste alterazioni stanno alla base di quello che si osserva comunemente in un paziente anziano con CKD avanzata non adeguatamente trattato: ipocalcemia, iperfosforemia, elevazione dei livelli di FGF-23 e successivamente del PTH (iperparatiroidismo secondario) per stimolo sulle paratiroidi praticato dall'iperfosforemia e dalla mancata inibizione da parte della vitamina D.

Tutte queste alterazioni sono alla base delle calcificazioni arteriose che assai spesso si riscontrano nel paziente anziano in CKD avanzata o in dialisi. È in particolare l'iperfosforemia ad accelerare la calcificazione delle arterie [38-40], che spesso esclude il paziente anziano dall'iscrizione alla lista di attesa per il trapianto renale, mentre la carenza di vitamina D [41-43] e la riduzione dei livelli circolanti di Klotho esitano in un incrementato rischio cardiovascolare [44-47]. Il ruolo del PTH è ancora in discussione.

A livello osseo l'osteoporosi tipica dell'anziano, associata all'iperparatiroidismo secondario e alla carenza di vitamina D, espongono il soggetto ad un elevato rischio di fratture ossee.

Il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nel paziente anziano con CKD non differisce molto da quello dei soggetti più giovani. Esso si basa sull'inibizione dell'assorbimento intestinale di fosforo tramite l'uso di chelanti, preferibilmente non contenenti calcio, da assumersi ai pasti (calcio acetato, calcio carbonato, idrossido di alluminio, sevelamer, carbonato di lantanio), sull'inibizione della produzione di PTH tramite calcio mimetici (cinacalcet) o calcitriolo e derivati (paracalcitolo) e infine sulla supplementazione di colecalciferolo per la carenza di vitamina D, quest'ultima particolarmente frequente nell'anziano per scarsa esposizione cutanea al sole e per carenze alimentari [48, 49].

CKD stadio 5

È stato stimato che solo l'1% dei soggetti anziani affetti da CKD in stadio 3 raggiunge l'*end stage renal disease* (ERSD) [50]. Questo vuol dire che la maggior parte dei soggetti oltre i 75 anni d'età decede per cause cardiovascolari [24, 51]. Ciò nondimeno qualche paziente giunge all'uremia terminale. In questi casi la decisione di iniziare o meno la dialisi deve basarsi su considerazioni non solo cliniche, ma anche sociali e deve in prima battuta prendere in considerazione la qualità di vita, a differenza di quanto accade per il paziente giovane, ove la decisione di iniziare il trattamento dialitico sostitutivo è mandatoria [52]. Almeno la metà dei pazienti con più di 75 anni d'età che giungono all'ERSD ha qualche comorbilità, soprattutto cardiovascolare, che interferisce notevolmente con la qualità di vita. Dai dati DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) dei pazienti ultra75enni in dialisi il 50% è affetto da coronaropatia, il 50% da scompenso cardiaco, il 25% da malattia cerebrovascolare, il 40% è incapace di camminare senza assistenza [53]. Soprattutto questi pazienti presentano un'elevata mortalità cardiovascolare dopo l'inizio del trattamento sostitutivo: negli USA la sopravvivenza mediana di un dializzato con età di 80-84 anni è di 16 mesi e solo di 12 mesi tra i soggetti dializzati incidenti tra 85-89 anni [4]. Ovviamente si parla di sopravvivenza mediana, con varie deviazioni: ci sono pazienti che muoiono dopo 6 mesi dall'inizio della dialisi ed altri che sopravvivono per anni. Il numero di comorbilità influenza notevolmente la sopravvivenza dell'anziano in dialisi: nel Regno Unito non si è osservata un'aumentata sopravvivenza con la dialisi in pazienti sopra i 75 anni d'età con 2 o più comorbilità [13, 54] (**Figure 2 e 3**). Negli USA si è osservata una maggior mortalità in soggetti ≥ 65 anni d'età rispetto a pazienti più giovani a parità di comorbilità, il cui numero influenzava comunque la sopravvivenza indipendentemente dall'età [4]. Inoltre gli ultra75enni hanno un tasso annuale di ritiro dalla dialisi di 44,9 per 1000 pazienti [55].

Nella decisione di iniziare o meno la dialisi riveste un'importanza cruciale lo stato funzionale del paziente: quando esso è basso dall'inizio è facile prevedere un ulteriore declino dopo l'inizio della dialisi. Kurella et al [56] hanno dimostrato che su 3702 soggetti che hanno iniziato la dialisi con basso stato funzionale, il 58% moriva entro 12 mesi e l'87% mostrava un ulteriore declino dello stato funzionale. La scarsa pro-

Figura 2
Confronto di sopravvivenza di pazienti ≥ 75 anni con IRCV in emodialisi (HD) o in conservativa (C) – popolazione complessiva.
(Modificato da Murtagh et al. [54])

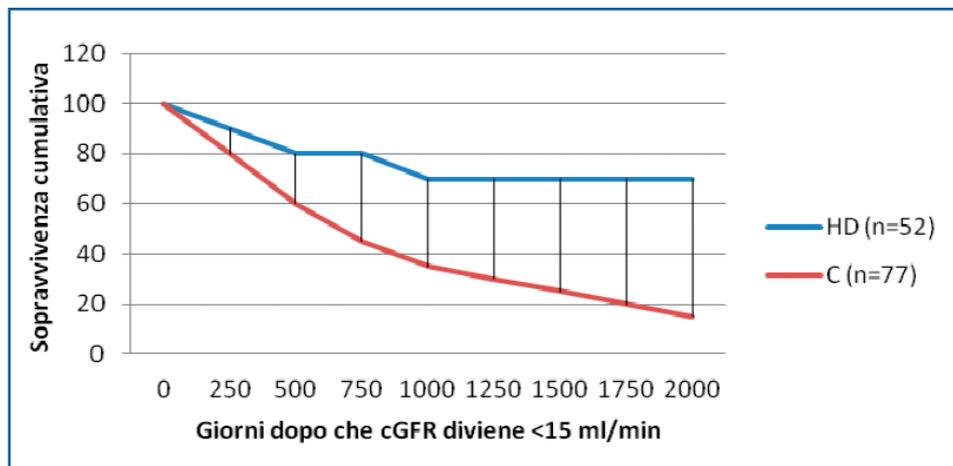
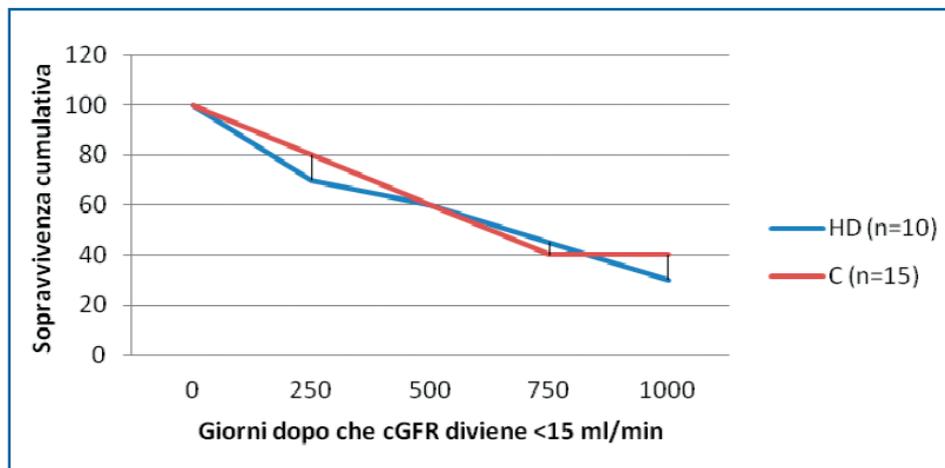


Figura 3

Confronto di sopravvivenza di pazienti ≥ 75 anni con IRCB in emodialisi (HD) o in conservativa (C) – gruppi ad alta comorbidità.
(Modificato da Murtagh et al. [54])



gnosi sperimentata nei pazienti con più comorbidità e scarso stato funzionale basale dimostra chiaramente che la dialisi non necessariamente migliora l'outcome clinico in tutti i pazienti anziani. Occorre un profondo giudizio clinico da parte del nefrologo e una forte condivisione della decisione di iniziare o meno il trattamento dialitico, che cerchi di mediare le aspettative dei parenti e del paziente con il giudizio prognostico dovuto all'esperienza clinica del nefrologo. Da quest'ultimo punto di vista risulta particolarmente importante nella decisione la valutazione del *multidimensional prognostic index* (MPI) [57].

Se l'indicazione all'inizio del trattamento sostitutivo renale è condivisa, vi sono diverse opzioni:

1. Emodialisi

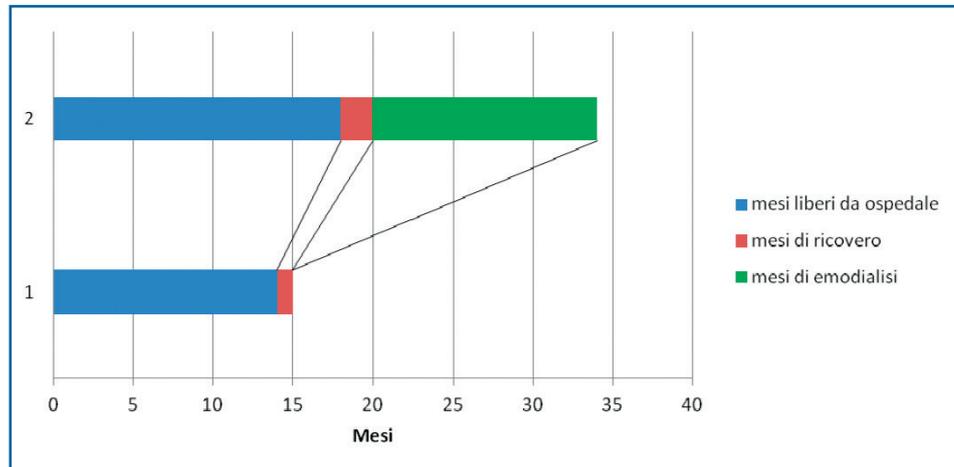
- Generalmente effettuata tre volte alla settimana in ospedale per 3-4 ore a seduta, tramite un circuito extracorporeo. Il paziente è affidato interamente al personale sanitario.
- Richiede un totale sovvertimento delle abitudini di vita del paziente, tra cui quelle dietetiche: è assolutamente necessaria una dieta ipofosforica e ipopotassica con severa restrizione idrica.
- Costa al sistema sanitario nazionale circa 50000 euro a paziente/anno.
- Le sedute possono essere complicate da episodi ipotensivi, soprattutto in soggetti emodinamicamente instabili per problemi cardiaci.

2. Dialisi peritoneale

- Effettuata a domicilio in pazienti che vivono con un familiare o vengono gestiti da una badante.
- Può essere effettuata tutte le notti, mentre il paziente dorme, tramite apparecchi automatizzati, oppure con 3-4 scambi diurni.
- Essendo una metodica più continua rispetto all'emodialisi, essa è anche più dolce dal punto di vista emodinamico e richiede meno sacrifici in termini di restrizioni dietetiche e di qualità di vita.
- Richiede ambienti domiciliari adeguati e puliti.
- Il costo annuo è di circa 30.000 euro a paziente/anno.
- Richiede una sufficiente collaborazione da parte del paziente ed un addestramento alla pratica, a cui può eventualmente sopperire un'altra persona. Questo rappresenta una significativa limitazione alla diffusione della metodica come prima scelta, ancor più della indicazione clinica [58]. In casi particolari in cui il soggetto, poco collaborante, non abbia persone che possano gestire il trattamento, si propone la dialisi peritoneale assistita, dove personale sanitario del centro dialisi provvede alla gestione della metodica alla sera (inizio dialisi) e al mattino (a fine dialisi) [59]. Il servizio è limitato dai costi sanitari.
- Il rischio maggiore è quello di peritonite.

Quando l'opzione più adeguata sembra essere quella del trattamento conservativo, si propone una dieta molto restrittiva, ipoproteica (0,6 gr/kg/die) o apoteica

Figura 4
Distribuzione dei mesi di sopravvivenza tra approccio conservativo (1) ed emodialisi (2).
(Modificato da Carson et al. [60])



(0,3 gr/kg/die) con supplementazione di aminoacidi cheto-analoghi. La restrizione proteica riduce la sintomatologia uremica e rallenta la progressione della disfunzione renale. Inoltre la restrizione è marcata anche per l'assunzione di alimenti contenenti potassio e fosforo, al fine di prevenire aritmie cardiache, prurito e calcificazioni arteriose. Questa possibilità è da considerare in pazienti anziani quando non sono proponibili né la dialisi peritoneale né l'emodialisi, in quanto garantisce una miglior qualità di vita. Peraltro recenti trial clinici hanno dimostrato anche una sopravvivenza nel paziente anziano paragonabile a quella ottenuta con l'emodialisi: nello studio di Carson [60] la terapia dialitica prolunga la sopravvivenza del paziente anziano di circa 2 anni, ma i pazienti che scelgono il trattamento conservativo ottengono uno stesso numero di giorni liberi da ospedalizzazione dei pazienti in HD (**Figura 4**). La condizione necessaria per il buon esito clinico di un trattamento conservativo è che il paziente venga preso in carico precocemente [61].

Affinché si verifichi una corretta scelta condivisa delle opzioni terapeutiche in nostro possesso, è necessario che pazienti con un filtrato stimato <20 mL/min siano presi in carico presso ambulatori di secondo livello all'interno delle divisioni di Nefrologia. Tale decisione richiede ripetute valutazioni ambulatoriali volte sia all'inquadramento clinico e sociale globale del soggetto, che alla pianificazione chirurgica in caso di ingresso in dialisi (fistola artero-venosa piuttosto che catetere peritoneale). Per questi motivi le linee guida del *National Institute of Health and Care Excellence* 2008 [20] suggeriscono l'invio allo specialista nefrologo dei pazienti anziani con CKD in stadio 4.

Bibliografia

- [1] ERA-EDTA Registry. Annual Report 2008. www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2008.pdf
- [2] Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest.* 1950; 29:496-507.
- [3] Zhang L, Wang F, Wang L et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2012; 379:815-22.
- [4] Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ et al. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann Intern Med.* 2007; 146:177-83.
- [5] Drey N, Roderick P, Mullee M et al. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42:677-84.
- [6] Collins AJ, Foley RN, Herzog C et al. US Renal Data System 2011 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59:A7, e1-420.
- [7] Collins AJ, Foley RN, Herzog C et al. Excerpts from US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55:S1-420, A6-7.
- [8] Coresh J, Selvin E, Stevens L et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007; 298:2038-47.
- [9] Diercks GF, Janssen WM, van Boven AJ, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with foscipril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the Prevention of RENal and Vascular ENdstage Disease Intervention Trial [PREVEND IT]). *Am J Cardiol.* 2000; 86:635-8.
- [10] GO AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med.* 2004; 351:1296-05.
- [11] Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:1307-15.
- [12] National Institute for Health and Care Excellence (2013a) About the quality and Outcomes Framework (QOF). Disponibile al sito www.nice.org.uk/aboutnice/qof/qof.jsp. Ultimo accesso luglio 2014.

- [13] Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C et al. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:1608-14.
- [14] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3:1-150
- [15] Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf.
- [16] European Renal Best Practice. Disponibile al sito <http://www.european-renal-best-practice.org/>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [17] Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto. http://www.snlg-iss.it/cms/files/LGrenale_finaleL.pdf. 2012.
- [18] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16:31-41.
- [19] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999; 130:461-70.
- [20] National Institute for Health and Care Excellence. Chronic Kidney Disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Clinical guideline 73, NICE, London. 2008.
- [21] Lewis R. An overview of chronic kidney disease in older people. *Nurs Older People*. 2013; 25:31-8
- [22] Renal Association UK Renal Registry 15th Annual Report 2012. Disponibile al sito www.renalreg.com/Reports/2012.html. Ultimo accesso luglio 2014.
- [23] Hillege HL, Fidler V, Diercks GF et al. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002; 106:1777-82.
- [24] O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18:2758-65.
- [25] Chawla LS, Amdur RL, Shaw AD, et al. Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9:448-56.
- [26] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560-72.
- [27] Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010; 28:1366-72.
- [28] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the management of blood pressure in Chronic Kidney Disease. *Kid Int Suppl*. 2012; 2: 1-85.
- [29] Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377:2181-92.
- [30] Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360:129-39.
- [31] Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J et al. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med*. 2008; 168:1699-704.
- [32] Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 ; 358:2560-72.
- [33] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kid Int Suppl*. 2013; 3:1-163.
- [34] Abbatecola AM, Paolisso G, Corsonello A et al. Antidiabetic oral treatment in older people: does frailty matter? *Drugs Aging*. 2009; 1:53-62.
- [35] Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2009; 361:2019-2032.
- [36] United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division: New York. World Population Prospects: The 2010 Revision, Volume I: Comprehensive Tables. 2011. pp. 1-463.
- [37] Tejwani V, Qian Q. Calcium regulation and bone mineral metabolism in elderly patients with chronic kidney disease. *Nutrients*. 2013; 5:1913-36.
- [38] Ix JH, De Boer IH, Peralta CA et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4:609-15.
- [39] Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:520-8.
- [40] Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*. 2007; 167:879-85.
- [41] Autier P, Gandini S. Vitamin D. Supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167:1730-7.
- [42] de Boer IH, Levin G, Robinson-Cohen C et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and risk for major clinical disease events in a community-based population of older adults: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012; 156:627-342.
- [43] Teng M, Wolf M, Lowrie E et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*. 2003; 349:446-56.
- [44] Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*. 2005; 309:1829-33.
- [45] Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV et al. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho. *J Biol Chem*. 2005; 280:38029-342005.
- [46] Maekawa Y, Ishikawa K, Yasuda O et al. Klotho suppresses TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF-kappaB activation. *Endocrine*. 2009; 35:341-6.
- [47] Sugiura H, Yoshida T, Shiohira S et al. Reduced Klotho expression level in kidney aggravates renal interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012; 302:F1252-64.
- [48] MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985; 76:1536-8.
- [49] Ebeling PR, Sandgren ME, DiMaggio EP et al. Evidence of an age-related decrease in intestinal responsiveness to vitamin D: relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D3 and intestinal vitamin D receptor concentrations in normal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75:176-82.
- [50] Johnson ES, Thorp ML, Platt RW, Smith DH. Predicting the risk of dialysis and transplant among patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52:653-60.

- [51] Keith DS, Nichols GA, Gullion CM et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004; 164:659-63.
- [52] Isles C, Robertson S, Almond A et al. The challenges of renal replacement therapy and renal palliative care in the elderly. *J R Coll Physicians Edinb.* 2011; 41:238-43.
- [53] Canaud B, Tong L, Tentori F, Akiba T, Karaboyas A, Gillespie B, Akizawa T, Pisoni RL, Bommer J, Port FK. Clinical practices and outcomes in elderly hemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6:1651-62.
- [54] Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P et al. Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:1955-62.
- [55] United States Renal Data System. Disponibile al sito <http://www.usrds.org/atlas09.aspx>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [56] Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM et al. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2009; 361:1539-47.
- [57] Pilotto A., Panza F et al. Usefulness of the multidimensional prognostic index (MPI) in the management of older patients with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2012; 25:S79-84.
- [58] Brown EA, Johansson L, Farrington K et al. Broadening Options for Long-term Dialysis in the Elderly (BOLDE): differences in quality of life on peritoneal dialysis compared to haemodialysis for older patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25:3755-63.
- [59] Oliver MJ, Quinn RR, Richardson EP et al. Home care assistance and the utilization of peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2007; 71:673-8.
- [60] Carson RC, Juszczak M, Davenport A et al. Is maximum conservative management an equivalent treatment option to dialysis for elderly patients with significant comorbid disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4:1611-9.
- [61] Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, Lu N, Trivedi H. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007; 120:1063-70.

IL PUNTO DI VISTA DEL DIABETOLOGO

The diabetologist's point of view

Giuseppe Bellastella¹, Elisabetta Della Volpe¹, Maria Ida Maiorino¹,
Katherine Esposito², Dario Giugliano¹

1 Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento,
Seconda Università degli Studi di Napoli

2 Dipartimento Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale "F. Magrassi-A. Lanzara",
Seconda Università degli Studi di Napoli

Keywords

Elderly
Diabetes
Frailty
Hypoglycemia
Comorbidity

Abstract

Up to 1 in 5 older people have diabetes and a similar proportion may have undiagnosed diabetes. The diabetes course is different in healthy and frail elderly subjects. In older people, diabetes induces frailty precipitating concomitant diseases; the association between its complications, other comorbidity, and multiple therapies drastically increases the risk of disability.

Different glucose targets have been suggested for older people; the clinician has to consider the history and the risk of hypoglycemia, life expectancy, microvascular or macrovascular complications, comorbidities, cognitive deficits and capacity to self-manage. In particular, the low blood glucose states should be strictly avoided. The hypoglycaemic events, that in the United States exceed hyperglycemic ones as number of hospitalizations, are considered important cardiovascular risk factor; a history of severe hypoglycaemic episodes has also been associated with a greater risk of cognitive deficits and dementia. The main scientific societies suggest a less stringent glycemic target for the frail elderly subjects (HbA1c <8.0-8.5%; 64-69 mmol/mol). Moreover, no patient should start glucose-lowering therapy with drugs until the fasting glucose level is consistently 7 mmol/L (126 mg/dl) or higher. As regard to blood pressure, an acceptable target may be <140/90 mmHg and <150/90 mmHg in older people and in frail older people, respectively. After a general evaluation including a nutritional screening, therapeutic approach should be individualized for each patient. Metformin represents a valid first line therapy when a strict monitoring of renal function is provided, while long-acting sulphonylurea or an intensive insulin regimen are at high risk of hypoglycemia.

Introduzione

In Italia il numero di soggetti affetti da diabete è cresciuto di 1 milione negli ultimi 10 anni, raggiungendo complessivamente i 3 milioni di persone; a questi si aggiunge una quota di individui, certamente superiore al milione, affetti da malattia senza saperlo. Si stima che, nel caso venisse mantenuto il trend attuale, nel 2020 le persone affette da diabete raggiungeranno i 4 milioni, con ripercussioni economiche ed assistenziali enormi. Inoltre, l'incremento costante del numero di soggetti ultra65enni, passati negli ultimi 8 anni dai 10 ai 12 milioni e destinati ad essere 20 milioni nel 2050, contribuisce a rendere il quadro ancora più complesso. Si stima che una persona su 10 fra i 65 e i 70 anni è affetta da diabete; oltre i 70 una persona su 5 è affetta ed una percentuale sovrapponibile è affetta senza saperlo; pertanto la quota di persone anziane che, oltre al diabete, sarà affetta dalle altre condizioni croniche tipiche della terza età sarà in progressivo aumento.

L'assistenza all'anziano fragile rappresenterà, dunque, un problema sociale di notevoli proporzioni ed una sfida per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Rispetto al soggetto giovane e adulto, l'anziano si caratterizza per una maggiore eterogeneità clinica e funzionale, potendo andare incontro ad un rapido mutamento delle condizioni di salute

Corrispondenza: Giuseppe Bellastella, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento Seconda Università degli Studi di Napoli, Piazza L. Miraglia, 2 - 80138 Napoli. E-mail: giuseppe.bellastella@unina2.it

in risposta a patologie intercorrenti anche di limitata severità, a situazioni ambientali sfavorevoli o ad eventi psicologicamente traumatizzanti. Ci sono anziani in buono stato di salute (*healty aging*) e anziani affetti cronicamente da patologie multiple, con stato di salute instabile e frequentemente disabili. Tale “instabilità clinica” si accentua ancor più nell’anziano diabetico poiché, alle diverse comorbilità, alla politerapia e ad uno stato nutrizionale spesso non favorevole, si aggiunge il rischio di sviluppo delle complicanze proprie del diabete con una facilitata progressione verso il cosiddetto invecchiamento “patologico”. Il diabete mellito in età geriatrica agisce, pertanto, come induttore di “fragilità”, potendo accelerare la progressione di condizioni patologiche concomitanti e contribuendo alla transizione verso la disabilità e l’invecchiamento “patologico”, caratterizzato da polipatologia, comorbilità e perdita dell’autosufficienza. Sono necessari target glicemici meno stringenti, volti soprattutto al raggiungimento/mantenimento di uno stato di benessere, piuttosto che ad un controllo glicemico ottimale. Il diabetico anziano presenta un maggior rischio di andare incontro a declino cognitivo, concausa di scarsa *compliance* alla terapia; è spesso affetto da ipertensione arteriosa e dislipidemia con un incremento ulteriore del rischio cardiovascolare. Tali condizioni, insieme ad un aumentato rischio di eventi avversi connesso alla terapia, comportano un netto peggioramento della qualità di vita.

Diagnosi

La diagnosi di diabete nell’anziano non è sempre agevole, poiché possono esservi delle presentazioni anomale di malattia che conducono a misconoscere il problema, sotto-stimandolo. È possibile, infatti, che nell’anziano, i classici sintomi di presentazione del diabete (poliuria, polidipsia e polifagia) siano del tutto assenti o magari sostituiti da sintomi più aspecifici (come astenia, perdita di peso, e nicturia o pollachiuria, spesso imputata ad ipertrofia prostatica). Una marcata iperglicemia può essere presente solo saltuariamente mentre più frequente è la presenza di infezioni batteriche o micotiche recidivanti, sia a livello cutaneo che del tratto genito-urinario. Nell’anziano, il diabete può esordire direttamente con la presenza di una complicanza di tipo macroangiopatico (in particolar modo l’infarto del miocardio e l’ictus cerebrale) o, meno frequentemente, con una riduzione del visus (per la retinopatia diabetica associata o meno a cataratta) o della funzione renale; può associarsi frequentemente allo sviluppo/ peggioramento di disabilità croniche con conseguente riduzione delle performance psicofisiche [1], costituendo, inoltre, un importante fattore predittivo di mancato recupero da eventuali disabilità motorie [2].

L’ipogonadismo, particolarmente frequente nei maschi diabetici nonché nell’anziano non diabetico, comporta una riduzione della libido e dell’attività sessuale, un’alterazione della composizione corporea con aumento della massa grassa e riduzione della massa magra ed ossea, della forza muscolare, della densità ossea e del senso di benessere che si manifesta con depressione, ansietà, irritabilità ed insonnia. Recenti studi hanno, inoltre, evidenziato un possibile ruolo del testosterone nelle fasi iniziali della malattia di Alzheimer [3]. Alla riduzione della densità ossea contribuisce anche la carenza di vitamina D, apparentemente implicata nella patogenesi dell’insulino-resistenza, che sembrerebbe aumentare il rischio cardiovascolare in soggetti diabetici con insufficienza renale di grado moderato [4, 5].

Un’endocrinopatia che può peggiorare il compenso glicemico è l’ipertiroidismo [6]. Spesso, soggetti anziani con gozzo possono presentare un’improvvisa tireotossicosi, magari in seguito a trattamento con farmaci antiaritmici come l’amiodarone, con un repentino peggioramento dei profili glicemici. Eventi chiave sono l’aumentata produzione epatica di glucosio, l’aumentato assorbimento glucidico intestinale, minore emivita dell’insulina legata a maggiore velocità di degradazione della stessa e immissione in circolo di precursori insulinici biologicamente inattivi come la pro-insulina. Pertanto, si considera opportuna una valutazione della funzione tiroidea in anziani che presentino un improvviso peggioramento dei profili glicemici [6]. Lo scarso controllo glicemico costituisce un fattore predittivo indipendente di morbidità e mortalità nel diabetico anziano. Tuttavia, è noto che un aumento della frequenza degli episodi ipoglicemici correlato ad un approccio terapeutico più intensivo, può determinare un incremento del rischio di eventi cardiovascolari e che il maggior predittore di infarto

o ictus nell'anziano diabetico sia costituito dagli episodi di severa ipoglicemia [7, 8]. Una storia di ipoglicemie ricorrenti sembra associarsi anche ad un maggior rischio di demenza [9]. Il rischio di ipoglicemia nell'anziano è maggiore rispetto all'adulto per l'assenza di sintomi e per alterazioni del sistema autonomo e dei meccanismi di controregolazione. Infatti, l'invecchiamento è sicuramente associato ad un decremento dell'attività dell'ormone della crescita (GH) che normalmente aumenta la produzione epatica di glucosio, contrasta l'azione dell'insulina e mobilizza gli acidi grassi liberi. Molte caratteristiche dell'invecchiamento sono pertanto simili ad aspetti tipici della condizione di deficit di GH.

Attualmente, negli Stati Uniti, il numero di ricoveri in emergenza per eventi ipoglicemici ha francamente superato quelli per iperglicemia [10]. Inoltre, secondo i dati del *National Electronic Injury Surveillance System*, su 97.648 accessi in presidi di primo soccorso per ipoglicemia in corso di terapia insulinica, circa un terzo veniva ospedalizzato e un 60% presentava sequele neurologiche severe [11].

Target metabolici

Alla luce di tali considerazioni, gli obiettivi del controllo glicemico nel diabetico anziano andrebbero sempre individualizzati e perseguiti in sicurezza cercando, in primo luogo, di evitare le ipoglicemie ma tenendo conto anche dell'aspettativa di vita, delle complicanze micro e macrovascolari, delle patologie associate, dei deficit cognitivi e della capacità di autogestirsi. L'importanza di un approccio individualizzato al paziente geriatrico è stata recepita già nel 2004 dall'*American Diabetes Association* e viene ormai riproposta annualmente, fino alle ultime linee guida emanate: in esse si fa riferimento all'utilizzo degli stessi obiettivi terapeutici dell'adulto non anziano (HbA1c <7,5%) per coloro i quali vanno incontro ad un invecchiamento non patologico (*healty aging*) e a target meno stringenti per l'anziano fragile (<8%) [12]. Anche gli ultimi Standard Italiani per la cura del diabete mellito raccomandano di perseguire un obiettivo glicemico meno stringente (HbA1c <8,0-8,5%; 64-69 mmol/mol) nell'anziano fragile (affetto da demenza, pluripatologie, complicanze, con aspettativa di vita breve) nel quale il rischio di ipoglicemie dovuto ad un controllo glicemico intensivo può superare i benefici attesi. Inoltre, non è raccomandato il perseguimento di una glicemia a digiuno <108 mg/dL e si sconsiglia di iniziare un trattamento ipoglicemizante se la glicemia a digiuno non è stabilmente >126 mg/dL (Livello dell'evidenza VI, Forza della raccomandazione B) [13]. Secondo gli algoritmi dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), gli obiettivi terapeutici nell'anziano con diabete mellito devono mirare a: controllare l'iperglicemia per mantenere il paziente asintomatico, garantire la migliore qualità di vita possibile, evitare l'ipoglicemia e prevenire le complicanze acute e croniche. Un'emoglobina glicata compresa fra 7,6% e 8,5% (60-69 mmol/mol) rappresenta un target metabolico sufficiente a garantire questi obiettivi [14].

Anche l'*European Diabetes Working Party for Older People* (EDWPOP) suggerisce un target glicemico meno stringente per l'anziano fragile (HbA1c 7,6-8,5%) [15], mentre per il target pressorio viene indicato, sia dall'EDWPOP che dall'*American Diabetes Association* (ADA), un valore <140/90 e <140/80 mmHg, rispettivamente, per i diabetici anziani, e un valore <150/90 mmHg per i diabetici anziani fragili [15, 16].

Considerando che la cardiopatia ischemica è la principale causa di mortalità nel diabete tipo 2, ancor più nelle fasce di età avanzata, il target lipidico (LDL <100 mg/dL; <70 mg/dL per gli anziani con molteplici fattori di rischio cardiovascolare) non è trascurabile. Inoltre, lo studio PROSPER, condotto in soggetti ultrasettantenni, ha evidenziato che la somministrazione di statina (pravastatina) permette di ridurre del 19% gli eventi coronarici maggiori, del 24% la mortalità cardiovascolare e del 25% gli attacchi ischemici transitori [17].

Certamente il paziente anziano con diabete tipo 2 deve essere oggetto di una valutazione multidimensionale che includa, oltre che una stima globale delle funzioni affettiva, cognitiva e fisica, anche quella dello stato nutrizionale. A tal proposito, occorre ricordare che il BMI (indice di massa corporea) può sovrastimare lo stato nutrizionale del soggetto anziano, la cui statura tende a ridursi. Pertanto la circonferenza addominale, essendo meno condizionata dalla statura e correlando con il rischio cardiometabolico, sembra costituire un miglior parametro per la valutazione dello stato nutrizionale in

questa categoria di pazienti. Gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito raccomandano, inoltre, l'utilizzo del *Mini-Nutritional Assessment* (MNA) al fine di identificare i soggetti a rischio di malnutrizione e quelli malnutriti [13].

Terapia

L'approccio terapeutico così come il target glicemico devono essere individualizzati e devono tener conto delle comorbidità presenti, dello stato funzionale e cognitivo e della necessità di prevenire le ipoglicemie, che costituiscono il principale evento avverso collegato all'utilizzo di alcuni ipoglicemizzanti: anche un episodio di ipoglicemia lieve può, infatti, avere gravi conseguenze in persone anziane e fragili determinando episodi di capogiro o debolezza che possono incrementare il rischio di cadute e fratture. Per questo motivo, l'insulina e i secretagoghi come sulfaniluree e glinidi dovrebbero essere utilizzati con cautela negli anziani. Sicuramente vanno evitate le sulfaniluree ad emivita più lunga come glibenclamide e clorpropamide; il pioglitazone non va somministrato nello scompenso cardiaco. Le complicanze connesse al diabete costituiscono la principale causa di morbilità, disabilità e mortalità in soggetti anziani affetti da diabete tipo 2. La terapia insulinica multiiniettiva trova indicazione in caso di mancata risposta al trattamento orale o di concomitanti controindicazioni allo stesso; la somministrazione di un'insulina basale rappresenta un valido presidio, sicuro in termini di rischio ipoglicemico. Laddove indicato il trattamento orale, la prima linea è costituita senza dubbio dalla metformina in associazione alla dietoterapia. In diabetici anziani la metformina è utilizzabile con cautela fino a una velocità di filtrazione glomerulare (VFG) stimata di 30 mL/min-1/1,73 m², purché siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale; al di sotto di tali valori non è opportuno [13]. Nell'impiego della metformina nell'anziano fragile occorre porre particolare attenzione all'evenienza di acidosi lattica che, seppur rara, può presentarsi con maggiore frequenza nel soggetto anziano con alterazione della funzione renale. In caso di intolleranza o controindicazione alla metformina, gli algoritmi AMD indicano la possibilità di ricorrere agli inibitori della DPP-4, che non danno rischio di ipoglicemie e hanno un effetto neutro sul peso corporeo [14]. Uno studio inglese condotto su 40.000 pazienti ha evidenziato come la somministrazione dei DPP-4 inibitori in aggiunta a metformina si associ ad una riduzione della mortalità e dei MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*), rispetto al trattamento con sulfaniluree. Il rischio di mortalità per tutte le cause è risultato significativamente inferiore nei pazienti trattati con DPP-4 inibitori e un simile trend è stato registrato anche per gli eventi cardiovascolari maggiori [18]. In alternativa, secondo gli algoritmi AMD è possibile ricorrere all'acarbiosio, indicato, da solo o in combinazione con altri ipoglicemizzanti, soprattutto in caso di scompenso lieve-moderato e con prevalente iperglicemia post-prandiale, o alle sulfaniluree a basso rischio di ipoglicemia (in ordine di preferenza: gliclazide, glipizide, gliquidone e glimepiride) [18].

In ogni caso, la terapia medica deve essere iniziata con bassi dosaggi da incrementare gradualmente fino a che non viene raggiunto l'obiettivo terapeutico o si manifestino effetti collaterali del farmaco. Nei pazienti in terapia con metformina il filtrato glomerulare va valutato ogni anno e in caso di aumento del dosaggio.

Conclusioni

L'assistenza all'anziano fragile diabetico rappresenta un problema sociale in espansione per l'allungamento della vita media e per il conseguente aumento del numero di diabetici anziani. Arduo è il compito del diabetologo che deve considerare il paziente complessivamente, valutare tutte le patologie concomitanti, lo stato nutrizionale e cognitivo e pianificare uno schema terapeutico personalizzato. Gli obiettivi terapeutici devono essere meno stringenti al fine di evitare effetti collaterali della terapia e soprattutto per ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia.

Bibliografia

- [1] Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, et al. Diabetes and physical disability among older U.S. adults. *Diabetes Care*. 2000; 23:1272-1277.
- [2] Clark DO, Stump TE, Wolinsky FD. Predictors of onset of and recovery from mobility difficulty among adults aged 51-61 years. *Am J Epidemiol*. 1998; 148:63-71.

- [3] Verdile G, Laws SM, Henley D, et al. AIBL Research Group Associations between gonadotropins, testosterone and amyloid in men at risk of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2014; 19:69-75.
- [4] Bellastella G, Maiorino MI, Olita L, et al. Vitamin D deficiency in type 2 diabetic patients with hypogonadism. *J Sex Med*. 2014; 11:536-542.
- [5] Choncol M, Cigolini M, Targher G. Association between 25-hydroxyvitamin D deficiency and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with mild kidney dysfunction. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:269-274.
- [6] Guastamacchia E, Triggiani V, Aglialoro A, et al; Associazione Medici Endocrinologi & Associazione Medici Diabetologi. Documento di consenso Tireopatie e Diabete. Raccomandazioni per la pratica clinica. 2014.
- [7] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360:129-139.
- [8] van Dieren S, Kengne AP, Chalmers J, et al. Intensification of medication and glycaemic control among patients with type 2 diabetes - the ADVANCE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16:426-432.
- [9] Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009; 301:1565-1572.
- [10] Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, et al. National Trends in US Hospital Admissions for Hyperglycemia and Hypoglycemia Among Medicare Beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med*. 2014; 174:1116-1124.
- [11] Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Intern Med*. 2014; 174:678-686.
- [12] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35:1364-1379.
- [13] Associazione Medici Diabetologi – Società Italiana di Diabetologia -Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2014
- [14] Algoritmi AMD online – La personalizzazione della terapia nel diabete tipo 2. Disponibile sul sito http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2013/. Ultimo accesso luglio 2014.
- [15] Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc*. 2012; 13:497-502.
- [16] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014; 37:S14-80.
- [17] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360:1623-1630.
- [18] Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, et al. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16:977-983.

IL PUNTO DI VISTA DELLO PNEUMOLOGO

The pneumologist's point of view

Raffaele Antonelli Incalzi¹, Gilda Giannunzio¹, Andrea Corsonello²

1 UOC di Geriatria-Servizio di Fisiopatologia Respiratoria, Università Campus Bio Medico, Roma

2 Unità di Farmacoepidemiologia geriatrica, INRCA, Cosenza

Keywords

Frailty
Multimorbidity
Multidimensional
assessment

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) represents one of the most prevalent chronic disease in older age, and its management poses several problems. The treatment should be tailored to specific outcomes, such as physical functioning. Inhaled long acting beta-agonists (LABA) and anticholinergics (LAMA) are the mainstay of therapy in stable COPD, but it should be considered that pharmacological response and safety profile may vary significantly in older patients with multimorbidity. Their association with inhaled corticosteroids is recommended only for patients with severe or very severe airflow limitation or with frequent exacerbations despite bronchodilator treatment. In hypoxemic patients, long-term oxygen therapy (LTOT) may improve not only general comfort and exercise tolerance but also cognitive functions and sleep. Non-pharmacological interventions can importantly contribute to improve outcomes.

Older patients with COPD should be systematically evaluated for the presence of risk factors for non-adherence, and the inhaler device should be chosen very carefully. Comorbidities, such as cardiovascular diseases, chronic kidney disease, osteoporosis, obesity, cognitive, visual and auditory impairment, may significantly affect treatment choices and should be scrutinized. Palliative care is of paramount importance in end-stage COPD. Therapeutic decisions should be founded on a careful assessment of cognitive and functional status, comorbidity, polypharmacy, and age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics, in order to minimize adverse drug events, drug-drug or drug-disease interactions, and non-adherence to treatment.

Introduzione

L'età geriatrica si caratterizza per una elevata prevalenza della patologia bronco-ostruttiva ed in particolare delle forme di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) complicate dall'insufficienza respiratoria, che sono contraddistinte da marcata riduzione dell'autonomia funzionale, compromissione dello stato di salute e da un elevato fabbisogno assistenziale. La comorbilità, la polifarmacoterapia e il correlato rischio di reazioni avverse a farmaci, ma anche problemi sociali e neuropsicologici, rendono spesso difficile l'assistenza. Pertanto solo una valutazione multidimensionale sistematica e un trattamento multidisciplinare possono garantire l'ottimale cura dei pazienti più complessi [1, 2]. Inoltre, la coscienza dei diversi gradi di compromissione funzionale a partire dalla semplice condizione di fragilità [3] consente di identificare i soggetti a maggiore rischio di non autosufficienza (**Tabella 1**), approntando tempestivamente gli interventi non farmacologici. Ciò implica il ricorso a strumenti di valutazione mediamente estranei al bagaglio culturale pneumologico e solo in parte rappresentati dai questionari sullo stato di salute specifici per malattia, nonché la conseguente programmazione di interventi multipli integrati in un piano di assistenza personalizzato (**Tabella 2**).

Impatto della comorbilità su stato di salute e trattamento

Numerose patologie frequentemente coesistono con la BPCO in virtù della condivisione di fattori di rischio o del carattere di complicità rispetto alla stessa BPCO (**Tabella 3**). Alcune restano a volte misconosciute per vari motivi: l'insufficienza renale per il

Corrispondenza: Raffaele Antonelli Incalzi, UOC di Geriatria-Servizio di Fisiopatologia Respiratoria, Università Campus Bio Medico, Via Alvaro del Portillo, 200 - 00128 Roma.
E-mail: r.antonelli@unicampus.it

Tabella 1 Range di compromissione funzionale nel paziente geriatrico

	Fragilità	Dipendenza parziale	Dipendenza totale
Definizione	Un'eccessiva vulnerabilità agli stress, con ridotta capacità di mantenere o recuperare l'omeostasi dopo un evento destabilizzante [3]	Perdita di una o più delle abilità strumentali della vita quotidiana (IADL). **	Perdita di una o più delle abilità di base della vita quotidiana (ADL). **
Significato	Non significa disabilità, ma una condizione di rischio per perdita dell'autonomia o per ulteriore declino dell'autonomia.	Non preclude la vita a casa in presenza di un variabile supporto formale o informale.	Implica assistenza domiciliare continua. La perdita isolata della continenza può precedere la perdita delle IADL e non configura un aumento del fabbisogno assistenziale.
Patogenesi	Non sempre riconducibile a condizioni morbose croniche: fragilità primaria, espressione di invecchiamento patologico	Consegue a patologie varie, ma importante ruolo patogenetico hanno i deficit sensoriali. Nel pneumopatico è soprattutto causata dalla dispnea.	Pneumopatia in fase avanzata, molto comune nei pazienti in Ossigenoterapia cronica.

** Vedi Tabella 2

Tabella 2 Strumenti di valutazione mono e multidimensionale in ambito pneumologico

Tipo	Esempi	Pregi	Limiti
Indici dello stato di salute specifici di malattia respiratoria	<i>Saint George Respiratory Questionnaire, Chronic Respiratory Questionnaire</i>	Molto sensibili a variazioni dello stato di salute indotte dalla malattia respiratoria	Non essendo applicabili a patologie non respiratorie, precludono la comparazione di casistiche respiratorie e non
Indici dello stato di salute generici	<i>Short form 36 (SF-36), Short form 12 (SF-12) (forma breve)</i>	Validati anche nei pneumopatici, permettono studi comparativi e sono sensibili a variazioni indotte da problemi non respiratori	Meno sensibili di quelli specifici agli effetti delle riacutizzazioni di BPCO
Misure di performance	Test del cammino dei 6'	Ottima capacità classificativa e prognostica	Non applicabile ai pazienti più gravi o con coesistenti limitazioni ortopediche o neurologiche
Misure di screening dello stato cognitivo	<i>Mini Mental Status Examination (MMSE)</i> Test dell'orologio	Di rapida esecuzione, hanno buon valore predittivo negativo verso il deficit cognitivo.	Il basso valore predittivo positivo implica una valutazione di secondo livello in caso di punteggio patologico.
Misure avanzate dello stato cognitivo	<i>Mental Deterioration Battery</i>	Ottima capacità diagnostica nel pneumopatico	Richiedono tempo e competenza specifica
Misure dello stato affettivo	Scala di Hamilton per ansia e depressione, <i>Geriatric Depression Scale</i>		
Misure dell'autonomia personale	Attività di base della vita quotidiana (ADL), attività strumentali della vita quotidiana (IADL), indice di Barthel	Definiscono bene il fabbisogno assistenziale e hanno validità universale	Vanno somministrate in condizioni di perfetta stabilità per non sovrastimare le limitazioni funzionali
Surrogati di misura	<i>COPD Assessment Test (CAT)</i> , scale della dispnea (MRC o visuoanaloga)	Di rapidissima applicazione, discretamente sensibili a cambiamenti maggiori dello stato di salute	Inutili nei pazienti agli estremi (effetto pavimento ed effetto soffitto) e in quelli con sintomatologia atipica

Tabella 3 Un tentativo di inquadramento della comorbilità nell'anziano pneumopatico

Con-Causale (condivisione di fattori di rischio con la BPCO)	Complicante la BPCO	Concomitante per motivi epidemiologici
Patologia aterosclerotica: coronarica, cerebrale, periferica	Depressione	Deficit sensoriali
Insufficienza renale *	Deficit cognitivo	Apnea ostruttiva del sonno
Neoplasia polmonare	Osteoporosi	Diabete mellito
Scompenso cardiaco	Sarcopenia	Obesità
Aneurisma aortico	Aritmie	Anemia
	Embolia polmonare	Ipertrofia prostatica benigna

* L'ipossiemia di per sé causa albuminuria, mentre i fattori di rischio comuni (fumo, aterosclerosi) giustificano l'associazione tra BPCO e depressione della filtrazione glomerulare

Tabella 4 Un'ipotesi di screening di alcune comorbidità altamente prevalenti nell'anziano con BPCO

Patologia	Screening
CHF	Rx torace, BNP
Osteoporosi	DEXA, morfometria colonna dorsale
Depressione	<i>Geriatric Depression Scale</i>
Deficit cognitivo	MMSE, <i>Clock Drawing test</i>
Glaucoma	Tonometria oculare

CHF insufficienza cardiaca cronica; BNP Brain Natriuretic Peptide; DEXA densitometria assiale a raggi X; MMSE Mini Mental State Examination

basso valore di creatinina secondario alla sarcopenia, la cardiopatia ischemica perché la dispnea da BPCO previene il conseguimento della soglia di discrepanza per l'esordio dell'angina, la depressione perché la riduzione dei contatti e del range di attività può mascherarla, e così via [1, 2]. Serve quindi notevole attenzione e uno screening sistematico (**Tabella 4**).

Impatto della polifarmacia su stato di salute e trattamento

La polifarmacia è in sé fattore di rischio per reazioni avverse e per ridotta aderenza alla terapia. Nel caso del paziente ostruito, una parte dei farmaci è dispensata tramite inalatori di vario tipo, il cui uso presuppone una capacità di comprensione ed esecuzione delle manovre inalatorie. La varietà dei dispositivi disponibili permette di scegliere il più idoneo alle capacità ed esigenze individuali. È provato che un punteggio patologico al MMSE o semplicemente un difetto nell'esercizio di copia dei due pentagoni intersecantisi per un vertice (test per la valutazione dell'abilità prassico-costruttiva) identifica in modo affidabile pazienti poco capaci di svolgere correttamente le manovre inalatorie [4]. Analogamente un punteggio patologico al test di Rey (per la valutazione della memoria visiva) predice il rischio di bassa aderenza alla terapia [5]. Infine, artrite, debolezza muscolare e scarsa destrezza manuale possono rendere l'inalazione inefficace. L'identificazione delle reazioni avverse è a volte incerta o disagiata. Ad esempio, il rischio di ritenzione urinaria acuta da eccesso di anticolinergico a *clearance* renale sembra attestato da varie segnalazioni [6], ma non ne esiste una dimostrazione sistematica. Infine non è raro omettere il riconoscimento della ADR per ignoranza dell'intera terapia farmacologica in corso, cui spesso concorrono farmaci assunti autonomamente dal paziente. Esempio classico è il ricorso ad ipnotici e ansiolitici, potenzialmente responsabili di depressione respiratoria [7].

Terapia non farmacologica

Apparentemente non ha elementi di specificità età-correlati. In realtà, esiste il rischio di omissione di procedure terapeutiche per l'erroneo convincimento che la loro utilità sia limitata in età avanzata o in malati molto gravi. Al contrario, molteplici evidenze sostengono l'applicazione di tali terapie nell'anziano pneumopatico:

- Educazione: è in grado di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni maggiori, tali cioè da richiedere il ricovero ospedaliero, e di migliorare la qualità di vita, conseguendo altresì un minore dispendio di risorse [8]. Rende il paziente più conscio della malattia, della sua espressione, dei segni e sintomi indicativi di un incipiente peggioramento, consentendo interventi più efficaci e tempestivi. Previene inoltre usi impropri di procedure terapeutiche. Implica però un piano di formazione strutturato.
- Riabilitazione: efficace a qualunque età, quindi anche nel paziente molto anziano, è in grado di ridurre il declino funzionale, preservare l'autonomia e migliorare lo stato di salute [9, 10]. Inoltre, contrariamente a quanto tradizionalmente ritenuto, è efficace anche nel depresso e, anzi, spesso migliora il tono dell'umore, assolvendo un ruolo antidepressivo altrimenti delegato a farmaci rischiosi in presenza di insufficienza respiratoria [11]. Infine, è efficace anche nella BPCO in fase molto avanzata [12, 13]. La mancanza di un servizio di fisiokinesiterapia (FKT) respiratoria non ne preclude l'esecuzione, poiché anche la generica riabilitazione motoria, pure domiciliare, e la terapia occupazionale si sono rivelate efficaci nel malato respiratorio anziano [14, 15]. Va peraltro rilevato che sebbene sia stato dimostrato

che la riabilitazione è in grado di ridurre il rischio di riospedalizzazione per BPCO riacutizzata nella popolazione generale con BPCO [16], tale evidenza non è attualmente disponibile per il paziente anziano.

- Esercizio fisico: di per sé, anche al di fuori di un piano riabilitativo, ha importanti effetti, quali antiinfiammatorio, proangiogenetico, neurostimolante, specie a livello ipocampale, insulinosensibilizzante, stimolante l'appetito [17, 18]. Pertanto, nell'impossibilità di prevedere un programma di riabilitazione formale, la prescrizione dell'esercizio fisico di per sé ha molteplici effetti positivi.
- Dieta: la sarcopenia caratterizza una quota non marginale di anziani pneumopatici e spesso non si associa con un basso BMI per contrazione selettiva della massa magra [19]. Sebbene la correzione implichi sul piano teorico il ricorso a varie misure, a partire dalla rimozione degli stimoli al catabolismo, interventi nutrizionali selettivi possono essere utili. In particolare la supplementazione di un aminoacido ramificato, la leucina, in grado di promuovere la sintesi di troponina, e quella di antiossidanti sembrano meritevoli di considerazione [20, 21]. Al contrario l'eccesso ponderale, fatta eccezione per la grave obesità, non sembra rappresentare un problema maggiore nell'anziano, anzi può assolvere una funzione protettiva sul piano prognostico [22].
- Ventilazione meccanica: impiegata prevalentemente in condizioni di acuzie, e più di rado cronicamente, è efficace a qualunque età. Vi sono chiare evidenze di efficacia anche nel grande vecchio, specie se il modello gestionale dell'unità di ventilazione contempera elementi culturali e procedurali di derivazione sia pneumologica che geriatrica [23, 24].

La gestione domiciliare implica un'adeguata formazione dei *caregiver* e un ben definito piano di supporto. I principali problemi sono: intolleranza, controllo delle secrezioni ed effetti collaterali: decubiti sul volto, claustrofobia, perdite, distensione gastrica, secchezza delle fauci, insonnia per la rumorosità dell'apparecchio.

L'ossigenoterapia

L'Ossigeno è un farmaco e come tale ha indicazioni ($\text{PaO}_2 < 57 \text{ mmHg}$ o $< 65 \text{ mmHg}$ in presenza di cardiopatia ischemica o cuore polmonare), controindicazioni ed effetti collaterali [25]. L'età media dei pazienti in terapia cronica con O_2 è superiore a 70 anni [26-28]. A qualunque età, obiettivi dell'ossigenoterapia sono: prolungare la sopravvivenza, migliorare la qualità della vita, ritardare l'insorgenza dell'ipertensione polmonare, ridurre gli episodi di desaturazione durante il sonno e sotto sforzo, ridurre il numero e i giorni di ospedalizzazione.

Nel paziente anziano particolare attenzione va prestata agli effetti avversi del sovradosaggio: carbonarosi, peggioramento della funzione respiratoria per atelettasie da iperossia, vasocostrizione cerebrale e coronarica. Proprio il frequente coesistere di patologia aterosclerotica con la BPCO rende l'anziano particolarmente esposto a questi effetti avversi. Il paziente va quindi scrupolosamente istruito a non aumentare il flusso di O_2 oltre il livello prescritto. Va inoltre supportato nel caso in cui il rifiuto della dipendenza o la vergogna ad uscire di casa con l'ossigeno spinga il paziente ad assumerlo solo "al bisogno" quando la dispnea è forte, o solo durante il riposo [25].

Terapia farmacologica

I farmaci broncodilatatori, considerati "topici", in realtà sono in parte assorbiti attraverso le mucose e possono determinare effetti collaterali non solo locali, particolarmente rilevanti nell'anziano che ad essi è predisposto dalla comorbidità [29].

Gli anticolinergici possono causare secchezza delle fauci, aumento della pressione oculare con conseguenti crisi glaucomatose in pazienti affetti da glaucoma e, nell'ipertrofia prostatica benigna, ritenzione urinaria acuta.

I β_2 -agonisti nell'anziano possono causare, in maniera generalmente dose-dipendente, tremori muscolari, tachicardia, aritmie cardiache nonché squilibri metabolici ed idroelettrolitici (ipoglicemia ed ipopotassiemia).

I corticosteroidi, anche se assunti per via inalatoria, producono effetti sistemici indesiderati, come quelli sull'apparato osteo-articolare. Si associano pure con aumentato rischio di polmonite e micosi orofaringea.

La teofillina viene ancora usata nel trattamento della BPCO, sia da sola che in associazione con altri farmaci broncodilatatori, pur non avendo efficacia broncodilatatrice comparabile con quella dei farmaci topici. È peraltro accreditata di vari altri effetti farmacologici potenzialmente utili. L'attuale tendenza a mirare a livelli sierici target di 10-20 mcg/mL limita gli effetti avversi, rappresentati in prevalenza da danni epatici e disturbi del ritmo [30].

Prevenzione delle infezioni

Sono raccomandate vaccinazione antiinfluenzale e antipneumococcica, mentre non è validata la pur frequentemente prescritta terapia immunostimolante a cicli di 10 giorni al mese nel periodo autunno-inverno. Tuttavia la prevenzione delle infezioni implica una varietà di misure, eventualmente anche in ambito sociale, la cui definizione e integrazione è l'essenza dell'approccio pneumogeriatrico [29].

La valutazione multidimensionale (VMD)

Rappresenta l'esplorazione sistematica dello stato di salute nei suoi vari aspetti e relativi determinanti mediante strumenti validati. È finalizzata alla comprensione completa e ottimale del fabbisogno assistenziale e al conseguente orientamento degli interventi terapeutici. Largamente applicata al paziente geriatrico in generale, ha minore applicazione a quello respiratorio, ma proprio in pneumologia esiste una tradizione di VMD basata su questionari specifici di malattia come il *Saint George Respiratory Questionnaire* o il *Chronic Respiratory Questionnaire*, il cui limite è rappresentato dalla scarsa sensibilità agli effetti dei determinanti non respiratori sullo stato di salute [31]. Pertanto, tali questionari non sono ottimali per pazienti caratterizzati da importante polipatologia e problemi sociali. D'altra parte, l'esperienza con strumenti di VMD onnicomprensivi in medicina respiratoria è limitata. Pertanto, sulla scorta delle conoscenze disponibili si possono formulare alcune raccomandazioni pratiche alle quali è presupposto la comprensione delle differenze tra strumenti generici e specifici di malattia nell'analisi dello stato di salute (**Tabella 4**). Si può quindi optare per diversi strumenti di VMD in rapporto ad una serie di variabili che vanno dalla disponibilità di tempo per l'applicazione al carattere prevalentemente valutativo o, auspicabilmente, orientato all'intervento della VMD. Inoltre la molteplicità degli strumenti disponibili implica una scelta basata sulla conoscenza delle caratteristiche di gruppi omogenei di strumenti (**Tabella 2**).

In linea generale, il ricorso ad un questionario BPCO-specifico dello stato di salute andrebbe supplementato almeno con un *assessment* sistematico della comorbidità e, in presenza di ipossiemia o comorbidità potenzialmente dementigena (es. diabete, ischemia cerebrale, ipertensione di lunga data, fibrillazione atriale), con uno screening cognitivo [32]. Quest'ultimo appare importante in quanto la stessa affidabilità e completezza dell'informazione raccolta mediante qualunque strumento è subordinata all'integrità dello stato cognitivo dell'intervistato. Inoltre, l'enorme impatto della condizione sociale sul decorso della BPCO nell'anziano [33] rende indispensabile l'esplorazione sistematica di questa dimensione.

Infine, vanno considerati due aspetti della VMD: la possibilità di ricorrere a strumenti più moderni, come il *Resident Assessment Instrument (RAI)*, con la potenzialità di generare il piano di intervento e, all'estremo opposto, il ricorso a strumenti ultrasintetici come il *COPD Assessment Test (CAT)* [34] o a veri e propri surrogati monodimensionali come le scale per la dispnea. La prima possibilità, rivelatasi assai produttiva nell'anziano complesso in vari setting assistenziali [35], non risulta finora sperimentata nell'anziano pneumopatico, mentre la seconda può avere valore solo quale strumento di follow-up rapido in casi selezionati, non garantendo l'inquadramento complessivo dei problemi, da considerare propedeutico ad un più completo intervento.

Strategie di gestione integrata

La VMD fornisce al medico la conoscenza dei problemi e dei loro determinanti e può orientare verso le relative soluzioni. Sta al medico formulare un piano di intervento la cui qualità sarà funzione della completezza e accuratezza della VMD, ma anche della

disponibilità di supporto formale e informale. Non è un caso che piani di assistenza ottimali siano più comunemente realizzati in aree, come il Canada, dove esiste una stretta integrazione tra assistenza sociale e sanitaria e una forte e ben ramificata assistenza domiciliare, oltre ad una rete di supporto non istituzionale (associazioni di pazienti, volontari ecc) perfettamente integrata nel sistema di assistenza. Consci quindi dei limiti intrinseci a qualunque piano di assistenza da applicare in Italia, possiamo però enunciare alcuni principi cardine:

- 1) L'identificazione e il trattamento ottimale della comorbidità non respiratoria ha un ruolo pari a quello della terapia della stessa BPCO [1].
- 2) La promozione e, nei limiti del possibile, l'integrazione delle dimensioni non farmacologiche della terapia è fondamentale per un'assistenza di qualità [29].
- 3) Al contrario, un'assistenza domiciliare *nurse-based*, rivelatasi efficace in varie patologie croniche, non è in grado di ridurre il fabbisogno di cure nei malati con BPCO [36]. Pertanto, la gestione domiciliare deve essere realmente multidimensionale, prevedendo educazione, valutazione dell'aderenza, riabilitazione, ecc.
- 4) Ogni sforzo va fatto per garantire una continuità di cura: pur nel rispetto delle figure professionali preposte alla cura del paziente respiratorio in rapporto al *setting* (ospedale, casa, struttura di riabilitazione ecc.), deve esservi una continuità di cura che, evitando il fenomeno del "*lost in transition*", garantisca il perseguimento e il proseguimento del piano di assistenza definito in base alla VMD.
- 5) Qualunque strategia gestionale deve avere outcome convenienti: nel caso dell'anziano pneumopatico, essendo preminente il peso dell'età nel determinismo della prognosi *quoad vitam*, appare logico mirare ad outcome indicativi dell'autonomia funzionale e dello stato di salute. Ne consegue che strumenti di valutazione di queste dimensioni appaiono raccomandabili per il follow up periodico. Peraltro, la varietà delle condizioni di partenza implica una certa elasticità della scelta. Ad esempio, in pazienti in terapia con ossigeno, già limitati notevolmente negli spostamenti, l'*assessment* dello stato di salute percepito o del range delle autonomie tramite attività basali (ADL) e strumentali (IADL) della vita quotidiana rappresenta un outcome molto ragionevole. In soggetti più giovani e meno compromessi può avere senso la rivalutazione periodica di un indice di performance come il test del cammino dei 6', quale indicatore riassuntivo e indiretto dello stato di autonomia.

Identificazione prevenzione delle riacutizzazioni

Nell'anziano ogni riacutizzazione segna un peggioramento dello stato di salute e, quindi, lascia una traccia negativa nella storia del paziente. Pertanto ogni sforzo va fatto per la prevenzione delle riacutizzazioni. Ciò implica in primis un'ottimale cura e il ricorso alle vaccinazioni raccomandate, ma anche l'educazione del paziente. In realtà, entro certi limiti implica prima l'educazione del medico. Infatti, la tipica presentazione della riacutizzazione codificata da Anthonisen e coll. [37] e basata su dispnea, tosse e catarro caratterizza una percentuale di pazienti che decresce con l'età a favore di presentazioni atipiche e insidiose. Tra queste segnaliamo i dolori toracici da sovraccarico acuto destro o da sforzo nel respirare, gli edemi declivi da ipossiemia e disfunzione renale, il disturbo dell'equilibrio da ipossiemia e/o ipotensione, le alterazioni dello stato cognitivo, l'estrema astenia [38]. Pertanto sta al medico identificare le modalità di presentazione clinica nel singolo paziente e conseguentemente rendere quest'ultimo edotto dei sintomi e segni di allarme.

Le decisioni di fine vita nell'insufficienza respiratoria avanzata

L'attenzione all'argomento viene di solito posta sulle ripercussioni respiratorie delle malattie neuromuscolari, ma i malati con BPCO sono molto più numerosi e anche sul loro percorso incombono scelte drammatiche.

La BPCO complicata da ipossiemia e ipercapnia limita notevolmente la sopravvivenza: la mortalità a 5 anni è del 50% [39] e sale fino al 60% in caso di ricovero in terapia intensiva con ricorso alla ventilazione meccanica [40]. Gli ultimi mesi sono caratterizzati da dispnea invalidante e da vari altri sintomi importanti, ma è soprattutto la dispnea a richiedere interventi anche rischiosi. Ad esempio, il ricorso alla morfina, a volte ine-

vitabile per alleviare il sintomo dispnea o il dolore toracico, può causare depressione respiratoria, accelerando la fase terminale della malattia. Come per qualunque malato terminale, si pongono necessità nutrizionali, di mobilitazione, cura delle eventuali piaghe, controllo delle funzioni vitali ecc. Purtroppo, però, non è diffusa, a differenza di quanto accade per il malato neoplastico, la coscienza di queste problematiche nel malato respiratorio. Inoltre esistono vari problemi procedurali: mancanza di informazione del paziente, decisione spesso assunta dal medico o dai familiari senza conoscere la volontà della persona. L'83% dei pazienti con BPCO grave non ha mai parlato con i medici curanti di scelte di fine vita [41].

In futuro sarebbe auspicabile una maggiore informazione dei pazienti sulla storia naturale della loro malattia e sulle possibili scelte terapeutiche, rendendoli partecipi e anzi decisori.

Infine, meritano menzione esempi di ospedalizzazione domiciliare di malati anziani con BPCO molto grave: efficaci sul piano gestionale, sono però condizionati dai costi e dal fabbisogno umano e strumentale [42, 43].

Conclusioni

Il paziente anziano con patologia respiratoria costituisce un vero e proprio banco di prova della capacità gestionale del Medico di Medicina Generale, implicando una completezza di valutazione e una scelta personalizzata degli interventi, peraltro condizionati dalla disponibilità degli strumenti di cura non farmacologici. Ciò comporta l'acquisizione di una mentalità olistica per cui il problema respiratorio, pur dominante, non scotomizza quelli coesistenti. Implica pure una notevole plasticità del Medico di Medicina Generale poiché in presenza di multimorbilità la malattia principale, intesa come la principale responsabile dello stato di salute, può cambiare molto più facilmente che nell'adulto, sia per eventi acuti sopravvenuti che per variabile progressione delle malattie croniche coesistenti. Pertanto il *reassessment* periodico del paziente anziano è doveroso per rivalutare e aggiornare il piano di assistenza. Tutto ciò implica una mentalità e un approccio gestionale profondamente diversi da quelli centrati sulla malattia e sul farmaco tipici della formazione tradizionale dello specialista. La coscienza delle peculiarità del paziente anziano complesso è presupposto basilare a tale cambiamento.

Bibliografia

- [1] Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, et al. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 17:S21-28.
- [2] Incalzi RA, Scarlata S, Pennazza G, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the elderly. *Eur J Intern Med*. 2014; 25:320-328.
- [3] Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54:991-1001.
- [4] Allen SC, Jain M, Ragab S, Malik N. Acquisition and short-term retention of inhaler techniques require intact executive function in elderly subjects. *Age Ageing*. 2003; 32:299-302.
- [5] Incalzi RA, Gemma A, Marra C, et al. Verbal memory impairment in COPD: its mechanisms and clinical relevance. *Chest*. 1997; 112:1506-1513.
- [6] Stephenson A, Seitz D, Bell CM, et al. Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2011; 171:914-920.
- [7] Vozoris NT, Fischer HD, Wang X, et al. Benzodiazepine use among older adults with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Drugs Aging*. 2013; 30:183-192.
- [8] Thomas LA. Effective dyspnea management strategies identified by elders with end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Appl Nurs Res*. 2009; 22:79-85.
- [9] Katsura H, Kanemaru A, Yamada K, et al. Long-term effectiveness of an inpatient pulmonary rehabilitation program for elderly COPD patients: comparison between young-elderly and old-elderly groups. *Respirology*. 2004; 9:230-236.
- [10] Corhay JL, Nguyen D, Duysinx B, et al. Should we exclude elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease from a long-time ambulatory pulmonary rehabilitation programme? *J Rehabil Med*. 2012; 44:466-472.
- [11] Trappenburg JC, Troosters T, Spruit MA, et al. Psychosocial conditions do not affect short-term outcome of multidisciplinary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005; 86:1788-1792.
- [12] Carone M, Patessio A, Ambrosino N, et al. Efficacy of pulmonary rehabilitation in chronic respiratory failure (CRF) due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The Maugeri Study. *Respir Med*. 2007; 101:2447-2453.
- [13] Di Meo F, Pedone C, Lubich S, et al. Age does not hamper the response to pulmonary rehabilitation of COPD patients. *Age Ageing*. 2008; 37:530-535.
- [14] Costi S, Crisafulli E, Antoni FD, et al. Effects of unsupported upper extremity exercise training in patients with COPD: a randomized clinical trial. *Chest*. 2009; 136:387-395.

- [15] Lorenzi CM, Cilione C, Rizzardi R, et al. Occupational therapy and pulmonary rehabilitation of disabled COPD patients. *Respiration*. 2004; 71:246-251.
- [16] Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. CD005305.
- [17] Gooneratne NS, Patel NP, Corcoran A. Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and management in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58:1153-1162.
- [18] Rowe GC, Safdar A, Arany Z. Running forward: new frontiers in endurance exercise biology. *Circulation*. 2014; 129:798-810.
- [19] Cesari M, Pedone C, Chiurco D, et al. Physical performance, sarcopenia and respiratory function in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing*. 2012; 41:237-241.
- [20] Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest*. 2013; 144:266-273.
- [21] Wandrag L, Brett SJ, Frost G, Hickson M. Impact of supplementation with amino acids or their metabolites on muscle wasting in patients with critical illness or other muscle wasting illness: a systematic review. *J Hum Nutr Diet*. 2014. [Epub ahead of print]
- [22] Zapatero A, Barba R, Ruiz J, et al. Malnutrition and obesity: influence in mortality and readmissions in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Hum Nutr Diet*. 2013; 26:16-22.
- [23] Fox MT, Persaud M, Maimets I, et al. Effectiveness of acute geriatric unit care using acute care for elders components: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60:2237-2245.
- [24] Laudisio A, Scarlata S, Pedone C, et al. Noninvasive ventilation in older adults admitted to a pneumogeriatric unit. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62:1195-1197.
- [25] Corsonello A, Pedone C, Scarlata S, et al. The oxygen therapy. *Curr Med Chem*. 2013; 20:1103-1126.
- [26] Neri M, Melani AS, Miorelli AM, et al. Long-term oxygen therapy in chronic respiratory failure: a Multicenter Italian Study on Oxygen Therapy Adherence (MISOTA). *Respir Med*. 2006; 100:795-806.
- [27] Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005; 128:1201-1208.
- [28] Ekstrom MP, Jogreus C, Strom KE. Comorbidity and sex-related differences in mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012; 7:e35806.
- [29] Pistelli R, Ferrara L, Misuraca C, Bustacchini S. Practical management problems of stable chronic obstructive pulmonary disease in the elderly. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 17:S43-48.
- [30] Diasio RB. Principles of drug therapy. In: Goldman L, Schafer AI, editors. "Goldman's Cecil Medicine. 24th ed." Philadelphia, Saunders Elsevier. 2011. chap 28.
- [31] Incalzi RA, Bellia V, Maggi S, et al. Reversible bronchial obstruction and disease-related health status in COPD. *Qual Life Res*. 2002; 11:517-525.
- [32] Antonelli-Incalzi R, Corsonello A, Trojano L, et al. Screening of cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 23:264-270.
- [33] Liu Y, Croft JB, Anderson LA, et al. The association of chronic obstructive pulmonary disease, disability, engagement in social activities, and mortality among US adults aged 70 years or older, 1994-2006. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9:75-83.
- [34] Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009; 34:648-654.
- [35] Bernabei R, Landi F, Onder G, et al. Second and third generation assessment instruments: the birth of standardization in geriatric care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008; 63:308-313.
- [36] Jurado Gamez B, Feu Collado N, Jurado Garcia JC, et al. Home intervention and predictor variables for rehospitalization in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49:10-14.
- [37] Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987; 106:196-204.
- [38] Incalzi RA, Fuso L, Serra M, et al. Exacerbated chronic obstructive pulmonary disease: a frequently unrecognized condition. *J Intern Med*. 2002; 252:48-55.
- [39] Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995; 107:1193-1198.
- [40] Titlestad IL, Lassen AT, Vestbo J. Long-term survival for COPD patients receiving noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013; 8:215-219.
- [41] Gore JM, Brophy CJ, Greenstone MA. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax*. 2000; 55:1000-1006.
- [42] Utens CM, van Schayck OC, Goossens LM, et al. Informal caregiver strain, preference and satisfaction in hospital-at-home and usual hospital care for COPD exacerbations: Results of a randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2014; 51:1093-1102.
- [43] McCurdy BR. Hospital-at-home programs for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012; 12:1-65.

IL PUNTO DI VISTA DEL GERIATRIA

The geriatric's point of view

Daniela Mari, Maura Marcucci

Geriatria, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano e Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Keywords

Cognitive impairment
Frailty
Multimorbidity
Dementia

Abstract

The inclusion in the clinical reasoning of the cognitive function and of the different determinants of a condition of frailty is what makes the elderly complex patient a geriatric patient. The prevalence of cognitive impairment and dementia increases exponentially with age, but with age and medical complexity also the tendency of the physicians to neglect the cognitive disease increases, especially in inpatient settings. This is despite the evidence that a cognitive impairment has a substantial impact on patient prognosis and public health expenditure. The assessment of the cognitive function is a fundamental part of the Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), defined as a multidisciplinary diagnostic and treatment process that identifies medical, psychosocial, and functional limitations of a frail older person in order to develop a coordinated plan to maximize overall health with aging. Thus, the health care of an older adult extends beyond the traditional medical management of illness, even if the care of chronic comorbidity still has a central role because of the influence of multimorbidity on cognitive decline and functioning. The link between multimorbidity and cognitive impairment is also mediated by the frequently associated polypharmacy, being polypharmacy a risk factor for the use of drugs with secondary anticholinergic effects and a negative impact on cognitive function. On the other end, a cognitive impairment can hinder the adherence to therapeutic schemes and increase the risk of adverse drug reactions. The CGA includes also the comprehensive consideration of multiple strategies to prevent (when applied in an early stage) or slower the decline, or to limit the impact of the cognitive disease on patient and caregiver's quality of life. Starting from the awareness of a limited efficacy of the available anti-dementia drugs especially in the elderly complex patient, these strategies comprise interventions like treating malnutrition, physical exercise, cognitive rehabilitation, and occupational therapy.

Introduzione

Se la Medicina Interna vista nella sua essenza è oggi diventata la branca del paziente complesso (di solito anziano), il paziente anziano complesso diventa automaticamente, da paziente internistico, un paziente geriatrico quando concetti come Declino Cognitivo e Fragilità trovano una loro dignità nel ragionamento clinico.

Il termine comunemente usato di declino ben si sposa con l'idea del deficit cognitivo come qualcosa che si stabilisce progressivamente; tuttavia bisogna guardarsi bene sia dall'adozione del termine esclusivamente in una sua accezione fisiologica (equivalente al fisiologico invecchiamento cerebrale), sia da un suo uso come sinonimo di evento ineluttabile. Infatti, a caratterizzare sempre di più l'approccio geriatrico al declino cognitivo è l'attenzione agli stadi precoci, ai fattori di rischio modificabili e quindi alla prevenzione piuttosto che alla terapia. Anche se questo si scontra con le difficoltà nosografiche di definizione di malattia e delle sue fasi precoci. E anche nel paziente anziano complesso.

Dai dati della letteratura si stima che il 25-50% dei pazienti di 85 anni sia da considerarsi fragile [1]. Il concetto di fragilità dell'anziano è stato definito in vari modi. Da punto di vista fisiopatologico, la fragilità rappresenta uno stato di aumentata vulnerabilità a rispondere a un'alterazione dell'omeostasi dopo uno stress [2]. Dal punto di vista clinico, la fragilità si riconosce in un declino cumulativo dell'attività fisica, della

Corrispondenza: Daniela Mari, Geriatria, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Via Pace, 9 - 20100 Milano. E-mail: daniela.mari@unimi.it

mobilità e dell'equilibrio, della forza muscolare, del sistema cognitivo, della nutrizione e della resistenza, ed è associata all'utilizzo di un alto numero di farmaci. I pazienti fragili sono spesso confinati in casa o istituzionalizzati e la loro prognosi è peggiore rispetto ai pazienti non fragili, con un alto rischio di eventi avversi, come le cadute, il delirium e la disabilità. Recentemente, una *consensus* internazionale ha proposto criteri diagnostici specifici per "fragilità cognitiva" [3]. Declino cognitivo e fragilità condividono vie fisiopatologiche e mostrano una reciproca influenza nel determinare lo stato di salute del paziente anziano.

La demenza e disturbi cognitivi nel paziente anziano complesso: dimensione del problema

In base al *World Alzheimer Report* del 2010, più di 36 milioni di soggetti nel mondo sono affetti da demenza, ed essendo la demenza una tipica patologia età-relata, si stima che, con l'invecchiamento della popolazione, nel 2040 si arriverà a più di 80 milioni di soggetti affetti. Dal punto di vista epidemiologico, fornire una stima di prevalenza della malattia cognitiva incontra diverse difficoltà metodologiche, tra cui l'eterogeneità degli strumenti diagnostici, delle definizioni e dei range di età adottati nei diversi studi. Rivedendo gli studi di popolazione condotti in Paesi dell'Europa occidentale dal 2000 al 2012 (28 in totale, con quasi la metà condotti in Spagna e in Italia), Misiak et al. [4] hanno trovato stime di prevalenza della demenza che vanno dallo 0,3 all'1,6% nei soggetti di 65-69 anni; dall'1,4 al 4,6% tra i 70 e i 74 anni; dal 2,4 all'11,8% tra i 75 e i 79 anni; dal 4,8 al 30,3% tra gli 80 e gli 84 anni; e dal 6,3 al 69,4% negli over84. L'andamento esponenziale con l'età e la maggior prevalenza tra le donne erano comunque confermati nella maggior parte degli studi. La stima di prevalenza della demenza, fornisce però solo "una dimensione" del problema e le difficoltà di carattere strettamente epidemiologico sono solo uno dei problemi. Altra dimensione, verosimilmente quantitativamente maggiore, è rappresentata dalla prevalenza di tutte quelle forme di disturbo cognitivo che non cadono sotto la definizione di demenza conclamata, che rappresenterebbero una condizione meno avanzata e/o prodromica, variamente definita, e che si differenzerebbero dalla demenza per l'assenza di impatto sulle attività quotidiane [5] – criterio, questo, estremamente difficile da valutare nel paziente anziano complesso dove diverse comorbidità non cognitive concorrono a limitare la performance quotidiana. Altro tipo di difficoltà, maggiormente limitante le possibilità di intervento nella pratica clinica, è la scarsa sensibilità nei confronti del problema da parte di chi finisce per avere, nolente o volente, specialmente in Italia, ancora un ruolo fondamentale nella vita di questi soggetti: noi, medici ospedalieri. Certamente il problema della sotto-diagnosi non è solo un problema italiano se, sempre secondo il *World Alzheimer Report* del 2010, si stima che, di quei 36 milioni di pazienti affetti da demenza nel mondo, ben 28 milioni non hanno ricevuto una corretta diagnosi. In un recente studio condotto in Inghilterra, pazienti anziani avviati alla chirurgia vascolare (età media 76,3 anni) erano sottoposti al *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). I risultati hanno dimostrato che il 68% dei pazienti (77 su 114) avevano deficit cognitivo o demenza e l'88,3% (68 su 77) di questi pazienti non aveva mai avuto una diagnosi di decadimento cognitivo. Un punteggio MoCA <24 mostrava una correlazione significativa con una preesistente fragilità valutata con la scala *Edmonton Frail Scale* [EFS] (score $\geq 6,5$) e una più lunga durata della degenza (≥ 12 giorni) [6]. La mancanza di sensibilità del chirurgo rispetto a certe problematiche tipiche del paziente anziano è diventata ormai uno stereotipo. Purtroppo però non sembra sia solo una mancanza del chirurgo. Il registro REPOSI (REGistro POLiterpie Società Italiana di Medicina Interna) [7], dal 2008, ci offre bi-annualmente uno spaccato delle caratteristiche cliniche e sociodemografiche dei pazienti ultrasessantacinquenni ricoverati in reparti italiani di medicina interna (e qualche geriatria), e della loro gestione clinica. Dai dati 2008-2010 emerge che, tra i 2476 pazienti (età media 79 anni) ricoverati e dimessi, nel 7,0% e nell'8,6% era riportata una diagnosi di demenza rispettivamente all'ingresso e alla dimissione. Considerando i soggetti con uno score allo *Short Blessed Test* (SBT) uguale o superiore a 10 (indicativo di un deterioramento cognitivo compatibile con demenza) [8], solo nel 9,5% e nell'11,1%, rispettivamente all'ingresso e alla dimissione, era riportata una diagnosi di demenza; quando i pazienti con un ancor più grave deficit allo SBT (≥ 25) erano analizzati, le percentuali di diagnosi salivano ben poco

(10% e 11,7%) (dati originali, non pubblicati). Anche per alcuni pazienti in terapia con inibitori dell'acetilcolinesterasi la demenza non era riportata tra le diagnosi di malattia. Pur considerando che non sono esclusi dall'analisi i pazienti con un deficit cognitivo transitorio legato alla patologia acuta, questi dati sono piuttosto eloquenti. E lo sono ancor di più se si pensa che dati dello stesso registro hanno chiaramente mostrato come la presenza di un deterioramento cognitivo sia associata ad una peggiore prognosi [9]. Sembra quindi che la complessità clinica del paziente anziano determinata dalla coesistenza di molteplici patologie fisiche rubi l'attenzione ed il tempo del medico ospedaliero ed in qualche modo lo giustifichi nell'ignorare il contributo alla complessità della patologia cognitiva.

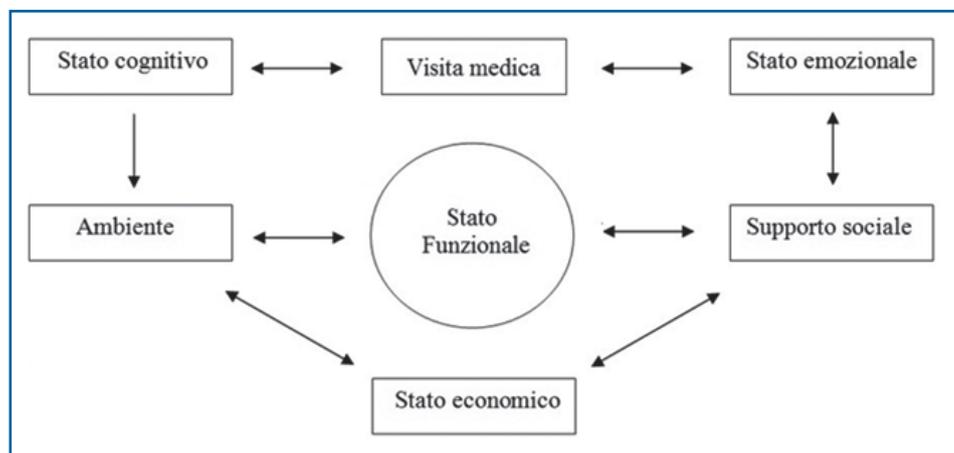
Valutazione Multidimensionale Geriatrica e stato cognitivo

La Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VGM) (**Figura 1**) utilizza strumenti specifici per aiutarci a inquadrare il paziente anziano nella sua globalità, includendo la valutazione dello stato di salute, dell'eventuale deficit degli organi di senso, dello stato cognitivo, affettivo, socio-economico, ambientale e funzionale [10].

In particolare, il riscontro di un iniziale declino cognitivo ci permette di identificare condizioni trattabili quali la malattia cerebrovascolare ischemica, ove i fattori di rischio possono essere ben controllati, così da evitare la progressione di malattia. Il riconoscere il più precocemente possibile una demenza di Alzheimer ci permette di trattare il paziente sia farmacologicamente sia fornendogli appropriate risorse per assisterlo nelle attività di base della vita quotidiana (ADL, *Activity Daily Living*) e in quelle più fini (IADL, *Instrumental Activity of Daily Living*), quali maneggiare il denaro, uscire di casa, guidare, etc., individuando il percorso di cura più adatto e più gradito al paziente e alla sua famiglia, tenendo conto anche delle possibilità socio-economiche. Il *Mini-Mental State Examination* (MMSE) consiste in un'intervista con 30 item ed è validato e usato come test di screening. Il punteggio conseguito (cut-off a 24) viene aggiustato per età e livello di scolarità. Vi sono altri test più brevi per studiare il declino cognitivo [11]. Il *Clock Drawing Test*, test dell'orologio che fa parte del MoCA, aiuta a valutare le funzioni cognitive più fini ed è meno influenzato dalla scolarità e dalla cultura. E' estremamente importante sottolineare che un buon punteggio per esempio al MMSE non preclude la diagnosi di demenza. Soggetti con alta scolarità e cultura possono raggiungere buoni punteggi, ma essere deficitari nella capacità di giudizio o nel comportamento, mentre al contrario pazienti ostacolati dal loro basso grado culturale possono avere poi buone performance quando sottoposti a una valutazione neuropsicologica più approfondita.

Inoltre la valutazione dello stato cognitivo è di grande importanza per l'aderenza dei pazienti alle multiple terapie alle quali sono spesso sottoposti e il momento di decidere se il paziente è in grado di gestire i propri farmaci o meno è di estrema importanza. Una review sull'aderenza alla terapia nei disturbi cognitivi condotta con specifiche parole-chiave su PubMed (1987-2007) ha messo in evidenza che le strategie più

Figura 1
Interazioni tra le componenti
della Valutazione
Multidimensionale Geriatrica



promettenti prevedono una fase di valutazione geriatrica globale del paziente, con particolare attenzione alla memoria e alle funzioni esecutive, una fase educativa e uno sforzo da parte dei medici curanti a prescrivere solo i farmaci necessari, con dosaggi personalizzati e con abbinamenti semplici [12].

Declino cognitivo, comorbidità e politerapia

Molti studi suggeriscono una stretta relazione tra lo stato di salute, la presenza di comorbidità e il declino cognitivo [13-16].

Recentemente Melis et al. in uno studio di popolazione condotto in Svezia (*Kungsholmen Project*) hanno descritto l'effetto della presenza di comorbidità sulla velocità del declino funzionale nelle attività di base della vita quotidiana (ADL) in pazienti con demenza incidente durante un follow up medio di 4,7 anni e in pazienti non dementi [17]. Come atteso, da una parte, lo sviluppo di demenza si associava ad un declino sia cognitivo che funzionale; dall'altra, la presenza di molteplici patologie (le più frequenti: lo scompenso cardiaco, la cardiopatia ischemica, la broncopneumopatia cronica ostruttiva ed il diabete) correlava con un peggior livello funzionale basale. Per un effetto combinato di un più basso livello funzionale di base ed un più veloce declino, durante tutto il tempo di osservazione, i soggetti con demenza e multimorbidità risultavano da uno a due anni avanti nel loro declino funzionale rispetto a soggetti con demenza senza multimorbidità.

La presenza di multimorbidità è difficilmente scindibile da una condizione di politerapia. Oltre al problema dell'aderenza sopra citato, una politerapia aumenta la probabilità che il paziente assuma farmaci dimostratisi capaci di impattare negativamente sullo stato di vigilanza e sulla cognitività. Non si tratta soltanto di farmaci il cui effetto sul sistema nervoso centrale è noto e ne rappresenta il principale meccanismo d'azione, ma anche di farmaci comunemente usati con altre indicazioni (dai diuretici alla digitale) ma che, soprattutto cumulativamente, possono avere effetti anticolinergici clinicamente rilevanti [18] (vedi gli altri articoli di questo numero relativi a diversi aspetti della terapia farmacologica nell'anziano). Inoltre la multimorbidità più spesso si associa ad altri noti fattori di rischio per declino cognitivo e demenza quali una ridotta attività fisica, la presenza di deficit neurosensoriali, una peggiore condizione socio-ambientale e affettiva, e l'ipo- o la malnutrizione. Infine, la presenza di comorbidità può rappresentare un ostacolo all'applicazione di un completo protocollo diagnostico per la valutazione di un declino cognitivo.

I farmaci anti-demenza nel paziente anziano complesso

Il trattamento specifico del disturbo cognitivo include un numero relativamente esiguo di farmaci a diverso meccanismo di azione (**Tabella 1**). Un limite di fondo di queste terapie è che le evidenze ufficiali sulla loro efficacia non sono eclatanti, a fronte di un elevato costo, e l'esperienza nella pratica clinica suggerisce come la risposta sia estremamente variabile di soggetto in soggetto, come se molti fattori, quali lo stadio di malattia, la presenza di altri disturbi neuropsichiatrici non-cognitivi, l'entità della componente patogenetica neurodegenerativa, giochino un ruolo importante. Queste considerazioni sono particolarmente vere nel paziente anziano complesso, in cui altri elementi complicano ulteriormente il quadro. Tra questi, il fatto che, in realtà, come in altri contesti, il paziente anziano complesso, così prevalente nella nostra pratica clinica, è poco rappresentato anche nei trial dei farmaci anti-demenza, finora rivolti quasi unicamente alla malattia di Alzheimer. La stessa prescrivibilità è limitata a questo ambito. La demenza di Alzheimer è sì il tipo di demenza epidemiologicamente più frequente ma nella pratica clinica i pazienti anziani che arrivano ai nostri ambulatori presentano molto spesso un fenotipo cognitivo estremamente complesso, sia dal punto di vista neuropsicologico, che dei possibili fattori patogenetici suggeriti dall'anamnesi del paziente, dal neuroimaging e dall'analisi del liquor. L'eterogeneità del quadro viene poi spesso accentuata da un ritardo nell'invio del paziente all'attenzione dello specialista. Assegnare un nome alla malattia cognitiva incasellandola in rigidi schemi diagnostici risulta spesso infattibile. Infine le variazioni della farmacocinetica e la farmacodinamica legate all'età e alle interazioni farmacologiche, possono impattare sul profilo di efficacia e di sicurezza di questi farmaci.

Tabella 1 Terapia farmacologica della demenza

Farmaci	Meccanismo d'azione
Donepezil, Rivastigmina, Galantamina	Inibitori dell'acetilcolinesterasi → aumento della trasmissione colinergica nel sistema nervoso centrale, ridotta nei pazienti con Alzheimer
Memantina	Antagonista del recettore NMDA del glutammato → interferenza con i meccanismi di danno o morte neuronale coinvolti nel processo degenerativo

Per questi motivi, ci si sta concentrando su altre strategie di trattamento del disturbo cognitivo (più spesso preventive e di controllo dei fattori di rischio), quali il miglioramento dello stato nutrizionale, la riabilitazione (esercizio fisico, riabilitazione cognitiva), la terapia occupazionale e la promozione della socialità, anche attraverso il ricorso all'ICT (*Information and Communication Technology*) [19].

Conclusioni

La presenza di un deterioramento cognitivo di vario grado va a complicare ulteriormente il quadro clinico e sociale di un paziente anziano, con un impatto *quoad vitam et valitudinem*. Proprio per questo il paziente anziano ha diritto alla valutazione della sua funzione cognitiva nell'ambito di un approccio olistico che tenga in ugual considerazione anche aspetti diversi dalla malattia fisica, e che si opponga all'atteggiamento superficiale, fatalista, spesso "ageista", che guarda a certi aspetti come indissolubilmente legati all'età e quindi non meritevoli di attenzione e non passibili di intervento.

Bibliografia

- [1] Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013; 381:752-762.
- [2] Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004; 59:255-263.
- [3] Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, et al. IANA/IAGG. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging*. 2013; 17:726-734.
- [4] Misiak B, Cialkowska-Kuzminska M, Frydecka D, et al. European studies on the prevalence of dementia in the elderly: time for a step towards a methodological consensus. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013; 28:1211-1221.
- [5] Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. *Mild cognitive impairment*. *Lancet*. 2006; 367:1262-1270.
- [6] Partridge JS, Dhese JK, Cross JD, et al. The prevalence and impact of undiagnosed cognitive impairment in older vascular surgical patients. *J Vasc Surg*. 2014; 60:1002-1011.
- [7] Nobili A, Licata G, Salerno F, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67:507-519.
- [8] Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989; 39:1159-1165.
- [9] Marengoni A, Nobili A, Romano V, et al. SIMI Investigators. Adverse clinical events and mortality during hospitalization and 3 months after discharge in cognitively impaired elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68:419-425.
- [10] Reuben DB, Rosen S. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, et al., editors. "Hazzard's Principles of Geriatric Medicine and Gerontology". Principles of geriatric assessment. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill. 2009.
- [11] Holsinger T, Deveau J, Boustani M, et al. Does this patient have dementia? *JAMA*. 2007; 297:2391-2404.
- [12] 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; 25:1033-1047.
- [13] Wang L, Larson EB, Bowen JD, van Belle G. Performance-based physical function and future dementia in older people. *Arch Intern Med*. 2006; 166:1115-1120.
- [14] Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, et al. Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Arch Neurol*. 2009; 66:1339-1344.
- [15] Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2009; 302:627-637.
- [16] Fratiglioni L, Winblad B, von Strauss E. Prevention of Alzheimer's disease and dementia. Major findings from the Kungsholmen Project. *Physiol Behav*. 2007; 92:98-104.
- [17] Melis RJ, Marengoni A, Rizzuto D, et al. The influence of multimorbidity on clinical progression of dementia in a population-based cohort. *PLoS One*. 2013; 8:e84014.
- [18] Boustani MA, Campbell NL, Munger S, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008; 4:311-320.
- [19] Press D, Michael A. Treatment of Dementia. Disponibile al sito www.uptodate.com. Ultimo accesso luglio 2014.

IL PUNTO DI VISTA DELLO PSICHIATRA

The psychiatrist's point of view

Cinzia Bressi, Giulia Alessandra Capra

Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Servizio di Psicologia Clinica e Psicoterapia, Area Omogenea di Salute Mentale, Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale. Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Keywords

Older people
Depression
Comorbidity
Pharmacological treatment
Caregiver

Abstract

Despite the rising number of older people in our society, the elderly patients are underrepresented in psychiatric care. In order to offer an effective treatment to geriatric patients, it is important to know the complexity of the senile condition. Although anxiety and depression are commonly comorbid in older people, only a minority of old patients receives appropriate treatment, also because the existing models of therapies - which are efficacious with adults - may not fit the group of older people. Moreover, psychiatric disease in these patients often is accompanied by physical illness and, in order to efficaciously treat older people, it is important to consider the interaction of multiple variables. Pharmacotherapy is important to reduce psychiatric symptoms but, given the high frequency of medication in elderly people and the possibly reduced response to their action, the potential interactive and/or collateral effects must be taken into consideration. Moreover, while taking care of a geriatric patient, not only the individual, but also his caregivers have to be involved in the therapeutic process.

Introduzione

Il paziente anziano è, per definizione, un paziente complesso, con numerose peculiarità che devono essere tenute in considerazione sia nell'approccio diagnostico che in quello terapeutico. Nel prendersi cura di un paziente in età geriatrica, infatti, è importante avere una visione globale che tenga conto della fragilità insita nella condizione senile (es. ridotta mobilità), della storia clinica del soggetto, della sua storia di vita, dell'invecchiamento biologico più o meno marcato, della sua personalità, del suo stile di vita, ma anche della sua condizione psico-sociale e del tipo e della qualità delle sue relazioni interpersonali [1]. Le componenti personali del paziente in età avanzata difficilmente possono essere scisse dalle componenti ambientali (famiglia, supporto sociale, strutture socio-sanitarie e servizi a disposizione sul territorio). L'aumento dell'aspettativa di vita e il conseguente aumento della popolazione anziana (non solo dei cosiddetti "giovani anziani", di età compresa fra i 60 e i 74 anni, ma anche dei cosiddetti "grandi anziani" di età anche molto superiore ai 75 anni) rendono necessaria una revisione dei modelli di terapia esistenti pensati per gli adulti e la messa a punto di nuove strategie terapeutiche mirate, dal momento che ciò che risulta efficace per un paziente più giovane non necessariamente risulterà tale per un paziente in età senile [2].

Il paziente anziano, inoltre, presenta frequentemente più gruppi sintomatologici (comorbilità psichiatrica e somatica), con una reciproca interazione tra disturbi psichiatrici e fisici e un'influenza negativa di alcune patologie psichiatriche, come la depressione, relativamente sia alla disabilità fisica che ai deficit cognitivi. La presa in carico dal punto di vista terapeutico, intervenendo sulla sintomatologia psichiatrica con un adeguato trattamento farmacologico e non farmacologico, diventa quindi particolarmente importante per ridurre anche l'impatto negativo sulle malattie somatiche e sulle funzioni cognitive, con l'obiettivo di un miglioramento generale dello stato di salute [3].

Corrispondenza: Cinzia Bressi, Servizio di Psicologia Clinica e Psicoterapia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Via Pace, 9 - 20100 Milano. E-mail: cinzia.bressi@unimi.it

Complessità e comorbidità: l'importanza della diagnosi differenziale e dell'intervento precoce nella depressione

Nella popolazione anziana la depressione risulta essere un problema significativo [4] e la prevalenza dei disturbi d'ansia è in aumento [5]. Ansia e depressione sono frequentemente compresenti nel paziente anziano e questa condizione di comorbidità psichiatrica risulta associata non solo ad un peggioramento dello stato di salute fisica e mentale, ma anche ad una più ridotta risposta ai trattamenti psicologici e farmacologici, rispetto alla presenza di una sola delle due condizioni morbose [6]. Tuttavia, differenze metodologiche e diversità negli approcci, oltre alla relativa scarsità di studi sull'ansia e sull'interazione tra i due gruppi sintomatologici -soprattutto nell'anziano- non permettono di avere una precisa stima della diffusione di queste patologie psichiatriche nella popolazione di età più avanzata [7]. Se consideriamo la diagnosi di Depressione Maggiore, ad esempio, diversi studi indicano una prevalenza nell'anziano tra lo 0,8% e il 12,4%, mentre se si fa riferimento più genericamente alla "sintomatologia depressiva", la prevalenza oscilla tra l'8,3% e il 35% [8]. Secondo alcuni studi, la depressione nella popolazione anziana risulta associata a sintomi ansiosi nel 23% dei casi e a fobia semplice o sociale nel 15% [9, 10]. Una ricerca italiana [11] ha osservato, in un campione di soggetti anziani, la presenza di una sintomatologia depressiva clinicamente rilevante associata, nell'80% dei casi, ad una comorbidità somatica (cardiopatía, ipertensione, diabete...). La comorbidità depressiva, in presenza di malattie fisiche, peggiora lo stato di salute rispetto alla condizione di sola depressione, o alla singola malattia somatica cronica, o alla compresenza di due malattie somatiche in assenza di depressione. La presenza di disturbi psichiatrici come ansia e depressione, nei soggetti anziani, è associata ad un aumento della disabilità, ad una peggiore qualità della vita e ad un maggiore utilizzo dei servizi sanitari [12], oltre che ad una maggiore incidenza di deficit cognitivi [13]. La depressione, inoltre, risulta avere un'influenza negativa sul sistema cardiocircolatorio [14], rappresentando un possibile fattore di rischio per lo sviluppo di una demenza di tipo vascolare [15]. Dal momento che sintomi cognitivi (come difficoltà di attenzione e di memoria) sono reperibili anche nel tipico quadro della depressione, è importante che vi sia una corretta diagnosi differenziale tra una condizione di depressione ad esordio tardivo con deficit cognitivi e un principio di demenza, al fine di fornire un trattamento mirato. Inoltre, intervenire precocemente sulla depressione può avere il beneficio secondario di prevenire l'insorgenza di un possibile quadro dementigeno se è vero che, come risulta da alcune ricerche, il livello di depressione in *baseline* predice il tasso di declino cognitivo al follow-up e, in particolare, il declino risulta maggiore nei soggetti con depressione cronica ed è più limitato, invece, nei soggetti che hanno ricevuto cure adeguate per la depressione [16]. L'effetto additivo di depressione ed età sul deterioramento cognitivo, insieme all'impatto negativo sulle patologie somatiche, rende l'intervento sulla depressione nell'anziano particolarmente importante. Il riconoscimento precoce, in particolare, consente una maggiore probabilità di adeguato trattamento farmacologico o non farmacologico [17, 18].

Il trattamento farmacologico del paziente anziano

Nonostante, come già osservato, la depressione e i disturbi d'ansia siano comuni in età geriatrica, sono ancora in minoranza i pazienti anziani che ricevono un trattamento appropriato [19]. Sembra, infatti, che i pazienti più anziani rispondano meno ai trattamenti farmacologici e psicoterapici per i disturbi d'ansia rispetto ai pazienti adulti [20] e che coloro che, in età più avanzata, soffrono di depressione maggiore ricevano minori trattamenti ospedalieri e psicoterapeutici in confronto ai più giovani [21]. Un recente studio inglese ha evidenziato un'alta prevalenza di sintomi depressivi e/o comportamentali in pazienti anziani ospedalizzati, nonostante l'elevato ricorso a farmaci antidepressivi o a farmaci anti-psicotici, suggerendo la significativa presenza di specifiche esigenze terapeutiche non soddisfatte [22]. La scarsità di studi clinici che coinvolgono questo settore di popolazione e la riduzione dell'efficacia dei trattamenti per adulti all'aumentare dell'età del paziente rendono necessario lo sviluppo di strategie terapeutiche, farmacologiche e non, che siano quanto più possibili mirate per un target di utenza che, come abbiamo visto, presenta specifiche esigenze e complessità.

L'approccio terapeutico al paziente anziano deve necessariamente considerare un modello multidimensionale, che vede l'interazione di elementi biologici/organici, elementi psicologici e modificazioni ambientali. Se da un lato appare difficile ipotizzare che un singolo intervento farmacologico possa controllare le risultanze delle molteplici componenti in gioco, dall'altro non si può ignorare che l'intervento biologico ha un profondo significato, soprattutto nella cura della depressione. L'equilibrio delle diverse componenti, mai mutualmente escludentisi, varia da individuo a individuo ed è importante tenerne conto sia nella fase diagnostica, che in quella terapeutica [23].

Nell'anziano, il legame tra componenti somatiche e ambientali risulta essere molto più stretto e reciproco che nell'adulto. Ad esempio, è importante capire se un paziente anziano depresso, ospedalizzato a causa di una malattia somatica, possa trarre beneficio da un trattamento farmacologico notoriamente efficace per la Depressione Maggiore nell'adulto, o se al contrario la sintomatologia depressiva non sia una manifestazione della ridotta capacità del soggetto di far fronte ad un evento stressante, condizione che potrebbe non risentire dell'azione del farmaco [24]. La base biologica, particolarmente significativa nel predire una maggior risposta dell'adulto ai farmaci antidepressivi, nell'anziano con multimorbilità assume minore rilevanza, poiché altre e molteplici sono le variabili da tenere in considerazione. L'intervento farmacologico dovrebbe tenere presente, nell'anziano più che nell'adulto, il rischio di errati dosaggi, di effetti collaterali e di interferenze con i maggiori sistemi omeostatici. Il trattamento farmacologico dei cosiddetti "sintomi non cognitivi" (depressione, ansia, apatia, agitazione, irritabilità...) deve tener conto dell'accresciuta sensibilità degli anziani ai farmaci psicotropi: da un lato, la riduzione della trasmissione colinergica e dopaminergica accresce la probabilità di effetti anticolinergici ed extrapiramidali; dall'altro, la riduzione della funzionalità epatica e renale comporta modificazioni legate al metabolismo dei farmaci stessi [23]. Il paziente anziano, inoltre, presentando problematiche a più livelli, spesso assume numerosi farmaci prescritti da professionisti diversi per differenti patologie organiche: è quindi importante tener presente che la polifarmacoterapia accresce le problematiche di interazione farmacologica e la possibile comparsa di effetti avversi.

L'importanza del supporto sociale e il ruolo del *caregiver*

L'esperienza della solitudine ha un impatto profondo sulla qualità della vita delle persone anziane. Una recente ricerca ha evidenziato una significativa associazione tra depressione, scarsi livelli di soddisfazione nella vita e senso di solitudine negli anziani, in particolare negli uomini. La povertà di rete sociale, e non il fatto di vivere da soli, è risultata associata ad un rischio tre volte maggiore di percezione di solitudine sia negli uomini che nelle donne [25]. Un recente studio ha evidenziato una correlazione esistente tra senso di solitudine, supporto sociale e depressione, osservando come il sostegno sociale possa parzialmente ridurre l'incidenza della depressione tra gli anziani [26].

L'inserimento in un contesto sociale, con possibilità di scambi relazionali e supporto interpersonale, oltre che terapeutico, sembra dunque essere per l'anziano un elemento particolarmente importante, in grado di incidere positivamente sull'evoluzione della patologia depressiva e di cui i professionisti dovrebbero tenere conto nel processo di presa in carico del paziente geriatrico.

Focalizzando la nostra attenzione sul contesto relazionale rappresentato dalle persone più vicine al paziente anziano, non possiamo non considerare la persona che, più di ogni altra, si assume il compito di cura e assistenza di colui che non è più in grado di prendersi cura di se stesso a causa di una malattia cronica disabilitante: il *caregiver*. Nonostante la presenza dei servizi di sostegno formale, infatti, nel caso di pazienti in età avanzata la maggior parte del lavoro di cura, nelle sue diverse forme, ricade sulla famiglia e, più spesso, su una singola persona, individuata come il *caregiver* principale. La figura del *caregiver* è fondamentale innanzitutto come fonte sicura di informazioni sul paziente, poiché il soggetto anziano non sempre è attendibile o in grado di riferire in merito alla complessità della sua condizione morbosa. Al *caregiver* fanno riferimento i medici, gli psichiatri, gli psicologi, gli infermieri e in generale tutti i professionisti che hanno in carico il paziente. Il *caregiver* assume un doppio ruolo: da

un lato, è soggetto attivo di tutela che si prende cura del proprio congiunto, il quale trae grande beneficio dall'essere accudito da una persona a lui nota, preferibilmente in un ambiente a lui familiare. Dall'altro, però, risulta essere a sua volta un soggetto che domanda aiuto, sollievo e tutela esterni mirati alla cura sia del paziente, sia di se stesso, diventando a sua volta oggetto di sostegno [23]. Prendersi cura di un paziente anziano multi-problematico è particolarmente stressante e i risvolti emotivi possono essere complessi, soprattutto se si tratta di una persona particolarmente vicina. Ad esempio, prendersi cura di un partner affetto da demenza può rappresentare una situazione molto gravosa e pone il *caregiver* a rischio per quanto riguarda la propria salute mentale e il proprio benessere psicologico, con un incremento dei sintomi ansiosi e depressivi e una riduzione nei livelli di soddisfazione esperiti [27].

Il trattamento del malato geriatrico, quindi, non può limitarsi alla semplice diade medico-paziente, ma risulta necessario il coinvolgimento di un terzo attore: il *caregiver*. Interventi multidimensionali, mirati anche alla diade paziente-*caregiver*, mirano alla valorizzazione del paziente, all'inclusione sociale e alla continuità assistenziale [23].

Conclusioni

Nel prendersi cura di un paziente anziano con patologia psichiatrica è necessario tenere in considerazione molteplici variabili. Alla complessità della condizione del malato geriatrico deve corrispondere un altrettanto complesso intervento, che tenga conto di più livelli: il singolo soggetto deve essere considerato nei suoi aspetti biologici, psicologici ed esperienziali e si deve essere tenere conto della sua fragilità; la componente individuale non può essere scissa da quella ambientale; l'azione sul singolo non può prescindere dal suo contesto familiare di riferimento; e le azioni dei diversi professionisti della salute, nella consapevolezza di questa molteplicità di elementi, devono essere sinergiche e complementari.

Nella cura del paziente anziano complesso risulta particolarmente importante utilizzare farmaci mirati, al minimo dosaggio possibile e tenendo conto dell'interazione con altri farmaci, al fine di massimizzare i risultati positivi e ridurre gli effetti collaterali. Gli interventi terapeutici e di sostegno dovrebbero essere rivolti non solo al malato, ma anche al suo *caregiver*. L'esito positivo di un intervento efficace è rappresentato sia dal controllo e dalla riduzione della sintomatologia, sia da un miglioramento della qualità della vita del paziente e dei suoi familiari, con benefici per l'intera collettività in termini di riduzione dei costi sociali.

Bibliografia

- [1] Jeste DV, Blazer DG, First M. Aging-related diagnostic variation: need for diagnostic criteria appropriate for elderly psychiatric patients. *Biol Psychiatry*. 2005; 58:265-271.
- [2] Laidlaw K. A deficit in psychotherapeutic care for older people with depression and anxiety. *Gerontology*. 2013; 59:549-56.
- [3] Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al. Depression, chronic diseases and increments in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007; 370: 851-858.
- [4] Evans O, Singleton N, Meltzer H, et al. The mental health of older people. HMSO, London. 2003.
- [5] Mohlman J, Price RB, Vietri J. Attentional bias in older adults: effects of generalized anxiety disorder and cognitive behavior therapy. *J Anxiety Disord*. 2013; 27:585-91.
- [6] Wuthrich VM, Rapee RM. Randomised controlled trial of group cognitive behavioural therapy for comorbid anxiety and depression in older adults. *Behav Res Ther*. 2013; 51:779-86.
- [7] Byrne GJ, Pachana NA. Anxiety and depression in the elderly: do we know any more? *Curr Opin Psychiatry*. 2010; 23:504-509.
- [8] Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005; 365:1961-70.
- [9] Bryant C. Anxiety and depression in old age: challenge in recognition and diagnosis. *Int Psychogeriatr*. 2010; 2:511-513.
- [10] Byrne GJ, Pachana NA. Anxiety and depression in the elderly: do we know any more? *Curr Opin Psychiatry*. 2010; 23: 504-509.
- [11] Berardi D, Menchetti M, De Ronchi D, et al. Late-life depression in primary care: a nationwide Italian epidemiological survey. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50:77-83.
- [12] Porensky E, Dew M, Karp J, et al. The burden of late-life generalized anxiety disorder: effects on disability, health-related quality of life, and healthcare utilization. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009; 17:473-482.
- [13] Rosenberg PB, Mielke MM, Xue QL, et al. Depressive symptoms predict incident cognitive impairment in cognitive healthy older women. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010; 18:204-11.
- [14] Nemeroff CB. The curiously strong relationship between cardiovascular disease and depression in the elderly. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16:857-860.
- [15] Thomas A. Keep calm and carry on: progress in understanding depression, neurocognitive impairments, and dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012; 20:20-24.
- [16] Kohler S, van Boxtel MPJ, van Os J, et al. Depressive symptoms and cognitive decline in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58:873-879.

-
- [17] Alexopoulos GS, Borson S, Cuthbert BN, et al. Assessment of late life depression. *Biol Psychiatry*. 2002; 52:164-174.
- [18] Ayalon L, Fialová D, Arean PA, et al. Challenges associated with recognition and treatment of depression in older recipients of home care services. *Int Psychogeriatr*. 2010; 22:514-522.
- [19] Voshaar RC. Lack of interventions for anxiety in older people. *Br J Psychiatry*. 2013; 203:8-9.
- [20] Wetherell JL, Petkus AJ, Thorp SR, et al. Age differences in treatment response to a collaborative care intervention for anxiety disorders. *Br J Psychiatry*. 2013; 203:65-72.
- [21] Godemann F, Seemüller F, Schneider A, Wolff-Menzler C. The Quality of Inpatient Treatment of Elderly with Major Depression. *Psychiatr Prax*. 2014 May 23. [Epub ahead of print]
- [22] Stewart R, Hotopf M, Dewey M, et al. Current prevalence of dementia, depression and behavioural problems in the older adult care home sector: the South East London Care Home Survey. *Age Ageing*. 2014 May 22. [Epub ahead of print]
- [23] Neviani F, Monzani M, Neri M. La complessità dell'esperienza depressiva nell'anziano: diagnosi e terapia, una chimera? *Psicogeriatría*. 2013; 2:63-76.
- [24] Rozzini R, Sabatini T, Ranhoff AH, et al. Depression in older medical inpatients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62:796-798.
- [25] Zebhauser A, Hofmann-Xu L, Baumert J, et al. How much does it hurt to be lonely? Mental and physical differences between older men and women in the KORA-Age Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014; 29:245-52.
- [26] Liu L, Gou Z, Zuo J. Social support mediates loneliness and depression in elderly people. *J Health Psychol*. 2014 Jun 11. [Epub ahead of print]
- [27] Ask H, Langballe EM, Holmen J, et al. Mental health and wellbeing in spouses of persons with dementia: the Nord-Trøndelag health study. *BMC Public Health*. 2014; 14:413.

Riassunti delle relazioni finali dei progetti di ricerca svolti nell'ambito del tirocinio formativo di tutti gli studenti del master per l'anno accademico 2012-2013

Tools and search methods to conduct and create a safety profile of a licensed medicine: the example of Albumin-bound Paclitaxel

Paolo Baldo¹, Roberto Leone²

1 Department of Pharmacy, CRO Centro di Riferimento Oncologico Aviano, IRCCS, Pharmacovigilance Unit, Aviano (PN)

2 Department of Public Health and Community Medicine, University of Verona

ABSTRACT

Background: In the field of pharmacovigilance and safety of medicines for human use – a very important but particular area of pharmacology and clinical practice – it is essential to acquire expertise in the search methods and techniques useful to identify relevant data in the biomedical-scientific libraries and other electronic resources. In particular, to describe systematically a safety profile of a licensed medicine, we must gain a solid background knowledge of search strategies, syntax, and contents, which often are specific for each database or web resource, together with the capability to build explicit and efficient clinical questions.

Objectives: To purpose a standard model to describe a systematic safety profile of a licensed medicine. We focused our search on a new anticancer drug, Albumin-bound Paclitaxel; our aim was however to approach and describe general strategies to make these methods “replicable” and applicable generically as standard method to other medicines for human use.

Methods: We purpose a project in 2 phases. (1) We first approached large bibliographic, general databases of medical – scientific literature (e.g., Pubmed, Toxnet, Google Scholar, Clinical.Trials.gov). This step brought to the production of a first, completed paper, submitted for publication. (2) In the second step, we approached and searched specific Pharmacovigilance International registries and related Databases, either of public access or with restricted access (restricted to Controlling Authorities, such as Regional Pharmacovigilance Centres, National Entities, or members / participants to special Pharmacovigilance projects or programs).

Results: A comprehensive clinical opinion about the safety of the medicinal product investigated (Albumin-bound Paclitaxel) resulted from the first part of this project; the study showed that searches into “primary” bibliographic resources and generalist databases offer today a comprehensive list of papers and published data to provide the “state of the art” safety profile of a licensed drug. The second part of this study is ongoing, and points to draft and propose standard criteria to design what we call a “systematic safety profile” of a marketed medicinal product.

Conclusions: Generalist safety data about a medicinal product could find its ideal completion approaching and searching individual records, deriving from ICSRs, single case reports of ADRs, and evaluations produced by Controlling Authorities and large international Pharmacovigilance registries. Clinicians and health professionals in general could have great benefits for both clinical practice and personal expertise, if a systematic safety profile of a licensed drug can be presented in a standardized, “at-a-glance” formatted model, with the final aim to improve quality and perform safe cares.

Keywords: Safety, Adverse drug reaction, Albumin-bound Paclitaxel, Cancer, Cytotoxic drugs

Pioglitazone and bladder cancer: analysis of a signal

Serena Borrelli, Alfredo Cocci, Alma Lisa Rivolta

Lombardia Regional Center of Pharmacovigilance, Milano

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus type II is characterized by insulin resistance and by progressive dysfunction of pancreatic β cell. Pioglitazone belongs to a class of hypoglycemic medications influencing insulin sensitivity of peripheral tissues. It was approved in 1999 as an oral antidiabetic agent; on September 2010, the FDA issued an alert about the possible relation between pioglitazone prescription and bladder cancer. On June 2011, France removed pioglitazone from the market, while German regulator body, being afraid of such risk, prohibited its use in new therapies. In July 2011, the EMA recommended new contraindications and warnings for pioglitazone in order to reduce the bladder cancer risk.

Objective: To analyze, focusing on the reports of patients who have developed bladder cancer following pioglitazone assumption, pioglitazone safety profile through the consultation of Italian spontaneous reporting system database.

Methods: Data of spontaneous suspected adverse drug reactions (ADRs) were obtained from Italian Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) reporting system database. Within this system, all reports related to pioglitazone have been consulted in order to analyze disorders profiles distribution according to the System Organ Class (SOC) classification. Subsequently, reports of patients developing bladder cancer upon pioglitazone assumption have been analyzed in detail. To obtain a more comprehensive view of this concern, data from three more databases have been consulted: the Dutch Lareb, the British MHRA and EudraVigilance.

Results: In RNF database, until December 2013, 226 spontaneous reports related to pioglitazone have been found, giving rise to 392 different reactions, 12 of which classified as bladder cancer. A detailed analysis of these cases has been performed. Up to November 2013, 712 spontaneous reports of suspected ADR have been recorded in MHRA database for pioglitazone, out of which 61 are classified as urinary tract neoplasms. In the same period, 127 spontaneous pioglitazone related suspected ADR reports have been reported in LAREB database, out of which 9 belongs to urinary tract neoplasms. Finally, up to December 2013, 12.973 reports involving pioglitazone have been recorded in EudraVigilance database. Surprisingly, most of these reports concern neoplasms, with more than 9000 reports. The great majority of them are classified as bladder cancer.

Conclusions: Data collected from RNF as well as from other local and European databases seem to suggest that the increased risk of bladder cancer associated with pioglitazone is concrete, but the absolute risk is relatively low. The topic is still controversial and further studies are necessary to clarify this issue.

Keywords: Pioglitazone, Bladder cancer, Rete Nazionale di Farmacovigilanza, Adverse drug Reaction

Impact evaluation of the new pharmacovigilance legislation on pharmaceutical companies

Nicolina Bozzuto, Patrizio Sala, Andrea Oliva

GB Pharma srl, Pavia

ABSTRACT

Background: In 2012, the pharmacovigilance legislation was strengthened and rationalized with the aim to protect the public health and to cut the costs due to ADRs. It is estimated that in Europe 5% of all hospitalization are due to ADRs, which are the fifth leading cause of hospital death: approximately 197,000 deaths per year in the EU are caused by ADRs, and the total cost to the society of ADRs in the EU is about € 79 billion.

These changes have had a significant impact on the conduct of Pharmacovigilance activities by the pharmaceutical companies in terms of workload, human and economic resources.

Objectives: The aim of this analysis was the comparison between the previous and the new pharmacovigilance legislation, on the basis of previous and current workload carried out by GB Pharma, and the evaluation of the impact on pharmacovigilance staff and the global management of a pharmaceutical company.

Methods: GB Pharma, a pharmacovigilance consultant company, analysed the workload (in hour) spent to perform pharmacovigilance activities for 13 Marketing Authorization Holders (MAHs) for 2 years, the first one from 01-July-2011 to 01-July-2012 (named PRE) and the second one from 02-July-2012 to 02-July-2013 (named POST). A further analysis has been performed to evaluate the Pharmacovigilance activities carry out by headquarter Italian Companies (Global) and Italian affiliates (local), both PRE and POST.

Results: The analysis performed showed an increase of workload for most of POST pharmacovigilance activities. The total workload POST is doubled due to introduction of new activities as RMP and PSMF and implementation of quality system mainly for Headquarter Italian Companies.

Conclusion: The implementation of pharmacovigilance legislation has clearly led to an increase in workload for pharmaceutical companies with consequent increase of resource to be employed in carrying out pharmacovigilance activities.

Keywords: Pharmacovigilance legislation, Workload, Pharmaceutical Companies, Drug safety, Good Pharmacovigilance Practice

Lack of efficacy: management of the ICSRs

Filomena Carbone, Valeria Pasini

Teva Italia srl, Milano

ABSTRACT

Background: In the last years, several generic drugs have been introduced in Italy and in several other countries in order to reduce the medication prices and the economic burden on national health systems. Generic medicines behave very similarly to their originator counterparts; therefore, theoretically, they may show a similar efficacy. Some patients, though, using the generic drugs or switching from branded to generic drugs have showed decreased clinical efficacy or lack of therapeutic response.

Objective: The study describes in what way the management of the case reports is changed with the new Pharmacovigilance legislation, focusing mainly on case reports of drug lack of efficacy.

Methods: The lack of efficacy reports management involves the collaboration among Pharmacovigilance department, Quality Assurance department and production site, creating an efficient control network. The lack of efficacy reports was collected, processed and forwarded to headquarters and QA too. If initial case reports did not contain the batch numbers, follow ups were done to Local health Officer to request them. The Local Health Officers received answers were forwarded to Quality Assurance. The cases were closed after LHOs negative answers (because the batch numbers were not available), after three follow up attempts without answers or after end of the process with QA mail about batch analysis results.

Results: Over a period of three months, the pharmaceutical company received a total of 54 Individual Case Safety Reports (ICSRs) about olanzapine and a total of 40 Individual Case Safety Reports (ICSRs) about quetiapine. 54.0% of total olanzapine ICSRs and 57.50 % of total quetiapine cases were of lack of efficacy. All these cases were forwarded to QA. 17.0% of total olanzapine lack of efficacy cases and 26.0% of total quetiapine lack of efficacy cases reported in the source document the batch numbers, so there was no need of follow up with the LHO; however 83.0% of total olanzapine lack of efficacy ICSRs and 74.0% of total quetiapine lack of efficacy ICSRs needed follow up to the LHOs to request batch number of the product used by the patient. After follow up four situation occurred: 1) positive answer received from LHO (7.0% for olanzapine ICSRs and 17.0% for quetiapine ICSRs). Batch number was forwarded to QA. 2) LHO answered that batch number is not available (45.0% for olanzapine ICSRs and 35.0% for quetiapine ICSRs). QA was informed by email about it and the case was closed. 3) none answer was received from LHO. Second and third follow up attempts were done, after 1 month each other, (7.0% for olanzapine ICSRs and 17.0% for quetiapine ICSRs). After three unsuccessful follow up attempts, none answer was received from LHOs and the case was closed. 4) for 24.0% for olanzapine ICSRs and 5.00 % for quetiapine follow up attempts are still ongoing (third attempt sent to the LHO. Finally from a total cases of lack of efficacy (29 for olanzapine and 23 for quetiapine), only for the 24.0% for olanzapine and the 43.0% for quetiapine batch number was available and sent to production site for batch analysis. In all cases batch analysis gave negative result.

Conclusion: The results obtained from batch analysis were negative: batch does not have quality problems. In the light of ICSRs great number without batch number and LHOs negative feedback, it is decided that the cases will forward to QA as soon as the batch number will available.

Keywords: Pharmacovigilance, Lack of efficacy, Quality assurance, Local Health Officer

From PSUR to PBRER: Evolution in the Benefit/Risk Evaluation of Medicinal Products

Dora Casalino, Teresa Micheletti

WSRO Safety Evaluation and Reporting, Pfizer Italia SpA, Milano

Abstract

Background: Pharmacovigilance is the process and science of monitoring the safety of medicines and taking action to reduce the risks and increase the benefits of medicines. One of the aspects to pursue this scope is the continuous analysis of relevant safety, efficacy and effectiveness information throughout the lifecycle of a medicinal product promptly, as important findings occur, and periodically, to allow an overall assessment of the accumulating data. As a result, drug manufacturers are required to provide regulatory agencies with periodic updates of safety.

Objective: The aim of this job is to describe the evolution from Periodic Safety Update Report (PSUR) to Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) underlying the differences between the two documents and evaluating the advantages of the PBRER.

Methods and results: Since July 2012, we have officially been operating under EU legislation Directive 2010/84/EU amending directive 2001/83/EC for National and Mutual Recognition processes and Regulation (EU) No 1235/2010 amending regulation (EC) No 726/2004 for Centralized processes. The Volume 9A guidelines have been replaced by 16 Good Pharmacovigilance Practices (GVP) modules enshrined in law and the GVP Module VII covers PSURs. The International Congress on Harmonization (ICH) released a guideline on PBRER, E2C (R2) whereby substantial changes to the PSUR model and scope have been made. The focus of the PSUR was on relevant new safety information in the context of patient exposure, to determine if changes were needed to the product information in order to optimize the use of the product.

Conclusions: The role of the PSUR in the spectrum of safety documents submitted to regulatory authorities has been reassessed to empathize the risk-benefit balance and the risk management planning of the product. The PBRER has a much more integrated view of a drug's usefulness in the patient population. MAH responsibility and engagement with drug safety monitoring will be enhanced for the sake of patient safety.

Keywords: Periodic Safety Update Report, Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, International Conference on Harmonization, European Medicines Agency, Food and Drug Administration

Activities to guarantee the quality of safety data in a pharmacovigilance database and their relevance

Lucia Cutuli, Paola Magnani

Phast Consulting srl, Monza (MB)

ABSTRACT

Objective: To assess the frequency of mistakes during the activity of data entry into a pharmacovigilance database, and to evaluate the importance of a good quality check and the relevance of a medical evaluation performed by a physician.

Methods: We have considered case reports both received through the National Pharmacovigilance network (RNF) and collected from medical and scientific literature associated to medicinal products of a Client of PhAST.

Results: A total number of 44 case reports were collected, 17 cases were received from AIFA through RNF and 27 were retrieved from literature search. During QC activity performed on spontaneous reports collected from RNF in 1 case (6%) there was a mistake regarding the causality between the suspected drug and the event; in 2 cases (12%) there was an error regarding the suspect drug; in 4 cases (23%) there was an error regarding listedness and in other 4 (23%) and error regarding dechallenge/rechallenge; finally, there were 5 cases with minor errors due to carelessness. Regarding cases retrieved from literature search: in 5 cases (18.5%) there was an error regarding the drug, in 4 cases (14.8%) there was an error regarding dechallenge/rechallenge, in 3 cases (11%) there was an error classified as "other errors" (minor errors due to carelessness), in 1 case (4%) a mistake regarding the outcome of the event was observed and in another case a mistake regarding the adverse event was revealed. For literature cases the medical review is more important than in the cases received from RNF. In fact, we should process initially the case only with an abstract and sometimes, it is difficult to find clear information on seriousness of the event, on the outcome of the event and clear information on the suspected drug.

The impact of good and correct data in the safety database is discussed.

Conclusion: A good quality check and most of all the medical evaluation performed by a physician guarantee that the data in the pharmacovigilance database are accurate, compliant to the source documents, and valid for all subsequent reporting to Authority, queries, reviews, aggregate reports and signal detection to allow pharmaceutical companies to maintain a good overview on the risk/benefit evaluation of their medicinal products.

Keywords: Pharmacovigilance database, Data entry, Quality check, Medical evaluation, Adverse drug reactions

Antihypertensive drug use during pregnancy

Carmen D'Amore¹, Roberto Da Cas¹, Francesco Trotta², Angela Giusti¹, Carlo Zocchetti³, Giuseppe Traversa¹

1 Pharmacoepidemiology Unit, National Centre for Epidemiology, National Institute of Health, Roma

2 Pharmacovigilance Unit, Italian Medicines Agency (AIFA), Roma

3 Unit for Local Health Service Governance, General Directorate for Health, The Lombardy Region, Milano

ABSTRACT

Background: Methyldopa, labetalol and nifedipine are considered the drugs of choice for hypertension treatment. The use of ACE inhibitors and ARBs is contraindicated during pregnancy because associated with intrauterine growth retardation, neonatal hypotension, renal failure, oligohydramnios, and patent ductus arteriosus. Only a limited number of studies specifically focused on the use of antihypertensives and none of these studies was aimed to evaluate the adherence to the guidelines in routine clinical practice.

Objective: The study aimed to compare the pattern of antihypertensive drugs (AD) utilization in pregnant women with the recommendations of the main international guidelines. We also assessed the association between the use of non-recommended drugs and health and socio-demographic factors.

Design: Population-based descriptive study.

Setting: Women resident in the Lombardy region, Italy.

Population or sample: The analysis was conducted on a cohort of 86,171 women with singleton deliveries in the period 01/10/2009-30/09/2010. Women with first prescription of AD during pregnancy were considered as incident users.

Methods: The information on deliveries derived from the hospital discharge database and the birth register of the National Health Service. Maternal exposure to antihypertensive medications (during pregnancy and in the six previous months) was retrieved from the regional drug prescription database.

Main outcome measures: The prescription of methyldopa and calcium channel blockers was considered as "recommended"; all other antihypertensives were considered as "non-recommended". Odds Ratio (OR) of receiving "non-recommended" drugs and 95% confidence intervals (CI) were estimated.

Results: Among the 1,009 patients (1.2%) exposed to antihypertensive medications during pregnancy, 675 (66.9%) were incident users. Around 24% of incident users received "non-recommended" drugs; the proportion decreased during pregnancy, and reached 16% among women who started treatment in the third trimester. Women with at least four comorbidities before pregnancy were at increased risk of receiving "non-recommended" drugs (OR 4.46; 95% CI 1.15-18.81).

Conclusions: Our findings suggest that the proportion of patients receiving "recommended" antihypertensive increases during pregnancy. Nevertheless, about one third of all pregnancies received at least one "non-recommended" medication for the treatment of hypertension.

Keyword: Antihypertensive drugs, Pregnancy, International Guidelines

The Importance of the Endpoints as Safety Parameter into Evaluation Risk-Benefit Ratio of New Drugs: An Example of CRO OPIS Management of Endpoints

Andrea De Cupertinis, Irene Tagliabue

OPIS srl, Desio (MB)

ABSTRACT

Background: During the last year, accordingly with GCP guidelines, the utilization of endpoints led to obtain more information about new molecules in study into clinical trials. These, as well as to complete an efficacy profile of the new Investigator Medical Product (IMP), are able to individuate new findings in term of safety, and are collected and utilized to assess more accurate risk-benefit ratio of this IMP. The strategy to utilize more endpoints during the analysis of clinical data has proven successful, in fact in this way the statistic power of the study is improved, and pharmaceutical companies have developed a process to management of the endpoints.

Objectives: This work tries to explain the management process of secondary endpoints that CRO follow, to permit the analysis of the clinical information of new IMP.

Methods: To obtain the gold standard in randomize clinical trial, the pharmaceutical companies follow and apply the GCP guidelines in all part of the clinical study. Furthermore, given the importance of analysis of the endpoints, Sponsors develop a structural process to endpoints management.

Result and conclusions: We try to explain the importance of the management process of the endpoints, and at the same time we try to explain the its critical points.

Keywords: Endpoints, Safety, Risk-benefit ratio

Signal detection: method for a qualitative signal detection

Sara Gasparrini, Paola Magnani

Phast Consulting srl, Monza (MB)

ABSTRACT

Objective: To describe the signal detection process performed to evaluate potential safety signals concerning a medicinal product and arising from the case reports of suspected adverse reaction stored in the pharmacovigilance database.

Methods: The evaluation process has been performed on case reports relating to nimesulide collected in a three years period (2011-2013). Due to the small number of adverse events contained in the database we used a qualitative method.

Results: A total of 286 adverse reactions (ADRs) has been collected in the study period (70 ADRs in 2011, 86 ADRs in 2012 and 130 ADRs in 2013). The most frequent adverse events identified were included in the SOCs "Gastrointestinal disorders", "Skin and subcutaneous disorders" and "Hepatobiliary disorders". Analyses showed an increased occurrence of following expected adverse events: abdominal pain upper, erythema, rash, generalised rash, urticaria, pruritus and generalised pruritus.

Conclusion: During the study period, neither unexpected nor particularly serious adverse reaction has been detected to justify special or restrictive actions. Nevertheless, an increased frequency of the listed events has been perceived and has to be maintained under close monitoring in the next evaluation.

Keywords: Signal detection, Good pharmacovigilance practices, System organ class, Adverse drug reactions

How improving ADR spontaneous reporting system by Pharmacists and citizens

Gabriele Gerbasi*, Lindo Giglio*, Brunella Piro

Pharmacovigilance Unit, ASP Cosenza

*Equally Contributing Authors

ABSTRACT

Background: Spontaneous reporting is the core data-generating system of pharmacovigilance, relying on healthcare professionals and consumers to identify and report any adverse events to their national pharmacovigilance center, health authority. The spontaneous reporting system is still the principal mechanism by which signals of such rare, but serious, adverse events are currently detected. Spontaneous reports are, by definition, submitted voluntarily although under certain circumstances these reports may be encouraged, or “stimulated” by the local health authorities, through information and awareness raising projects. The signaling process involves the whole population, from the prescriber and the dispenser of the drug to the end user. Using his technical expertise and his relational skills, the Pharmacist should make aware the population of the importance of spontaneous reporting.

Aims: To develop a project targeted at increasing spontaneous reporting by the pharmacists and the citizens. Activities included the information and the education of both pharmacists and the citizens about the appropriate use of drugs and the importance of adverse event reporting.

Methods: The project was carried out in the 23 community pharmacies in the in the area pertaining to the city of Cosenza. It included the organization of information meetings on the proper use of medicines, and the distribution of ad hoc informative documents to instruct both health care professionals and citizens in the spontaneous reporting. In order to facilitate the reporting and, therefore, the flow of information to the pharmacovigilance centers, information days were organized in the pharmacies that offered, in addition, direct assistance.

Results: The reporting rate of pharmacists in the first quarter of 2014, in addition to that of 2013, has risen by 4.3 percentage points. The same thing happened to the citizens, whose reporting rate has risen by about one percentage point: that shows that the increase of reporting coming from the citizens is less important than those recorded for pharmacists. Both percentages reached a good level, showing increasing interest and awareness in pharmacovigilance, as result of the project. We could estimate a higher number of reports at the end of the year. Besides, both the targets of the intervention showed a good level of satisfaction.

Conclusions: The project resulted in an increased reporting in the territory of competence and in an improved exchange of information between Pharmacists and citizens on ARDS and Pharmacovigilance. The processing of data obtained will allow providing the basis for the development of a new project focused on the problems emerged in the planning of local pharmacovigilance system.

Keywords: Pharmacovigilance, ASP Cosenza, Pharmacists signalling, Citizens signaling

Quality control of adverse event processing by local affiliates: a case study

Alessio Gizzi, Daniela Bernardini, Sabrina Baldanzi, Matteo De Petris, Marika Ciappa, Graziella Trespi

AstraZeneca Italia SpA, Basiglio (MI)

ABSTRACT

Background: The responsibility of any marketing authorisation holder (MAH) is to ensure the safety, efficacy, and quality of all marketed products. A Pharmacovigilance system should be designed to ensure that the collected reports are authentic, legible, accurate, consistent, verifiable and as complete as possible for their clinical assessment. The whole process from collection to retrieval and analysis must follow rigorous procedures to try to guarantee the highest possible quality of data, and of its management, at every step in the process.

Objective: Define the quality control level in the data entry process of spontaneous adverse event after the introduction of a new global process by 1 July 2013, and aimed at improving the quality of the management and the transmission of spontaneous reports to the central data entry site of AstraZeneca.

Methods: In this study all reports of spontaneous cases received in the months of June, July and August 2013 have been taken into account in order to estimate the error rate, an indicator of the quality process (defined as the ratio of the number of cases with errors to the number of cases quality controlled).

Results: During the three months of study, AstraZeneca Italy collected and managed 898 spontaneous report of adverse reaction (287 in the month of June, 324 in July and 287 in August) after the implementation of a new process. The total cases with error increased from 8 of June to 19 of August, through the value of 10 of July and the error rate therefore has been increased during the period of study (2.8% in the first month, 3.2% and 6.7% in July and August relatively).

Conclusion: Changing in the pharmacovigilance process is a consequence of the need to continuously develop and improve the quality in the managing of individual case safety reports and to adhere to the European legislation and standard required. The results obtained have suggested that new actions should be taken in order to further improve the process and its quality.

Keywords: Quality control, Pharmacovigilance process, Data entry, Spontaneous report

Herbal drugs and natural products: a glance on postmarketing surveillance and adverse reactions identification. Pharmacovigilance or Phytovigilance?

Ilaria Manno, Lucia Guido

Sprim Advanced Life Sciences (GCP) srl, Milano

ABSTRACT

Background: Many people take herbal drugs and natural products in the effort to be well and stay healthy. With so many supplements available and so many claims made about their health benefits, how can a consumer decide what is safe and effective? Indeed, it must be said that federal regulations for herbal supplements are very different from those for prescription and over-the-counter drugs. For example, a dietary supplement manufacturer does not have to prove a product's safety and effectiveness, before being marketed. Contributing to the knowledge of the potential risks associated with the use of "natural" products, may define the real dimensions of the problem and identify possible strategies for prevention and intervention: these are the objectives of the surveillance system put in place, starting from 2002, by the "National Institute of Health (Istituto Superiore di Sanità, ISS)", in collaboration with the Italian Medicines Agency (AIFA) and the Ministry of Health.

Objective: To provide an overview of the current state of pharmacovigilance activities for herbal medicines at the national level and to explore the challenges that pharmacovigilance of herbal medicinal products presents, considering relevant emerging issues and what steps could and should be taken to improve safety monitoring for herbal products in the future.

Methods: The following databases have been searched: Medline, EMBASE, the National Research Register, ClinicalTrials.gov (United States), and bibliographies of retrieved articles. The majority of the results were reported from the data available at ISS, since company policy did not allow to present the data at our disposal.

Results: 819 reports of suspected adverse reactions, relating on natural products have been collected from 2002 to 2013 and analyzed at ISS. Fifty seven percent of the products responsible for the adverse reactions were food supplements, 18% were herbal products, the 11% were homeopathic complexes, 0.85% of the products belonged to the ayurvedical medicine and 0.73% to domestic preparations. An important result comes from the 38% of the reports, in which the adverse reactions were due to the concomitant intake of herbal drugs together with synthetic molecules.

Conclusions: To protect the public healthcare from the risk of adverse reactions to products derived from herbs, a warning should be added on the packaging of these products. Quality assurance and control measures, such as national quality specification and standards for herbal materials, good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines, labelling, and licensing schemes for manufacturing, imports and marketing, should be in place in every country where herbal medicines are regulated. These measures are vital for ensuring the safety and efficacy of herbal medicines.

Keywords: Pharmacovigilance, Phytovigilance, Dietary supplements, Post-marketing surveillance, Adverse reactions identification

The role of the pharmacist in adverse drug reaction reporting on behalf of the citizen: the Italian interregional project

MariaLuisa Pellegrino^{1,2}, Valeria Desiderio¹, Nadia Mores¹, Daniela D'Alessandro¹, Rita Salotti¹, Bruno Caffari¹, Roberto Raschetti¹, Alessandra Mingarelli², Lara Magro³, Anna Coggiola Pittoni³, Riccardo Lora³, Roberto Leone³

1 Lazio Regional Commission of Pharmacovigilance, Department of Health Area of Drug Policy, Roma

2 Department of Pharmaco, Local Health Authority, ASL Latina

3 Veneto Regional Center of Pharmacovigilance, Pharmacology Unit, University of Verona

ABSTRACT

Background: Adverse drug reaction (ADR) reporting by citizens is now a well established practice in many countries around the world. The Directive 2010/84/EU implemented by AIFA (July 2012) and the positive experience of the pilot project in Veneto (2010) prompted the launch of an inter-regional project, promoted by the Veneto Region with the participation of several regions including Lazio Region. This project was approved by AIFA and aimed at community pharmacists to support ADR reporting by citizens.

Methods: The study duration was 3 months (phase interviews with citizens). Each pharmacist, using a special monitoring form, interviewed approximately 20 people per week chosen at random among users aged ≥ 18 years who had taken at least one drug in the last month. Recorded information included: sex, age and whether or not an adverse reaction was observed. If so, official reporting cards for patients who had an ADR were filled. If patients refused to do so, the reasons were recorded. The citizen sent the ADR reporting form in one of several options including postal mail, fax, e-mail or directly returning the form to the pharmacist, preferred choice.

Results: The number of participating pharmacies was 388. Pharmacists who initially participated numbered 831 in total, 615 of which completed the project (74%). Overall 115,055 patients were interviewed, of whom 58% were female and 69.3% were under 65 years old. Out of 115,055 interviewed patients, about 10% reported an ADR (12,185). Of 48,166 men surveyed, 4,369 (about 9%) reported ADRs, while of 66,889 women surveyed, 7,816 (about 11%) reported an ADR. Finally, the completed and returned report forms numbered 3,944. About 60% of the ADR reports were suitable for data input in the national network of pharmacovigilance (RNFV) database. This suggests that the majority of patients would comply with such a pharmacovigilance scheme with pharmacist support.

Conclusions: The large number of ADRs reported in the study indicates that the project has filled a need in monitoring drug safety. The project has helped to promote the role of pharmacists in ADR reporting by citizens and helped to achieve a concrete foundation for a possible future launching of similar pharmacovigilance projects. In fact, the community pharmacist is the first health professional to whom drug safety issues are addressed and their role as promoter of pharmacovigilance activity could be the driving force for ADR reporting.

Keywords: Pharmacovigilance, Adverse Drug Reaction, Citizen reporting, Spontaneous reporting system, Under-reporting

Pharmacovigilance: System Master File. Utility, maintenance and implementation

Raffaella Petraroli, Silvia Caranti

Angelini SpA, Roma

ABSTRACT

Objective: Evaluating the central role of the PSMF in a corporate contest, illustrating its maintenance and implementation. Demonstrating the importance of this document for a safe and effective use of medicinal products.

Methods: To carry on this project, the GVP's Module II was consulted and the following Annexes were updated: Annex B – MAH Organization; Annex G – Quality System; Annex H – Products; Annex E - Pharmacovigilance Process and written procedures. Every revision was recorded in a specific logbook.

Results: This project was more concentrated on changes that came regularly and in an expected way. The most updated Annex was the type H on Products. Furthermore, the maintenance of the PSMF was an articulated activity that involved the collaboration of many company's departments.

Conclusions: The PSMF is an essential document for the pharmacovigilance system. Its maintenance and implementation has become more complex compared with the previous document, called DPPS. It allows to better comprehend the different activities related to the drugs' safety and their connection to reach a common purpose: to create a pharmacovigilance system able to effectively evaluate the risk-benefit profile of medicines.

Keywords: Pharmacovigilance System Master File, Maintenance, Implementation, Departmental interaction

Cosmetovigilance: commitment and compliance in a pharmaceutical company with the entry into force of the regulation (EC). N°1223/2009

Paola Pirrotta, Mauro Lepore

Sanofi-Aventis SpA, Milano

ABSTRACT

Background: On 11th of July 2013 entered into force the Regulation n° 1223/2009 of the European Parliament and the Council of 30 November 2009. This Regulation provides a method for the implementation of a cosmetovigilance system with the aim to harmonize European normative of all Member States about cosmetic products. In order to increase the safety of these products, the regulation is addressed to Health Authorities, industries, health care professionals and for the first time to consumers too.

Objectives: This paper has the aim to describe the steps required and performed by a pharmaceutical company, which also markets cosmetic products, to comply with the new Regulation, for the management of safety issues.

Methods: The process started with the collection of the documents related both to old and new legislation and effective SOPs, proceeded with the analysis of the documents retrieved, going through the sharing of this information with the company functions involved in the management of cosmetic products (Regulatory Affairs, Pharmacovigilance, Quality Assurance Units and Sales Force). Afterwards an official document was created for managing the safety of cosmetic products: an updated Standard Operative Procedure. Before the implementation of Reg. 1223/2009, HA had the central role in the notification of undesirable effects, while the HCP and the consumer have only a marginal role. The regulation introduces the concepts of reporting serious undesirable effects to local Health Authorities. It gives a central role to the consumer who has, for the first time, an easily access to the information regarding undesirable effects, composition, labelling and packaging, and the possibility to report the undesirable effects experienced directly to Health Authorities. This paper describes the advantages obtained by Consumers, Health Care Professionals, Member States and Companies, with the entry into force of this regulation.

Conclusions: The paper shows how a pharmaceutical company becomes compliant with the Regulation n.1223/2009 in the managing of cosmetic products.

Keywords: Cosmetic product, Cosmetovigilance, Serious undesirable effect (SUE), Regulation 1223/2009, Pharmaceutical company

Estimating the impact of switching psychiatric patients to a new therapy: a MCMC (Markov Chain Monte Carlo) based approach

Rita Maria Puglisi, Marco Anelli

Keypharma srl, Milano

ABSTRACT

Background: The low reimbursed price of some typical antipsychotics can lead pharmaceutical industries to withdraw these drugs from the market as a consequence of the difficulty in balancing their production costs with revenues. The aim of this work was to evaluate the clinical implications in terms of efficacy and tolerability for the patients that, in such an occurrence, would have to be switched from first generation to second generation antipsychotics.

Methods: A Markov model was developed to identify all the possible scenarios related to the transition process from Chlorpromazine and Haloperidol (as possible examples) to Quetiapine. To replicate the “prognosis” of a large number of hypothetical individual patients, a Monte Carlo simulation was performed. The outcomes of the switching and their impact were assessed using the mean frequency values of the “lost in follow-up”, “died”, “stable condition” states, plus the overall number of visits and of ADRs.

Results: The “work” simulations were performed with 500 cohorts of 2000 subjects because in the “test run” it was observed that the minimum cohort size to obtain significant outcomes (visit, ADRs, lost in follow-up- stable conditions) was 500 and that the simulations went to convergence at 26 cycles.

Inference analysis allowed us to assess that 91% of the patients in treatment with Chlorpromazine and Haloperidol were in stable conditions after one year from changing to Quetiapine and that the incidence of ADRs” in were 24 for 100 patients. During one year of treatment with Quetiapine each patient returned to the prescribing physician between 2-3 times before finding or not finding a benefit in the new treatment.

Conclusions: The present study confirms that for patients treated with Chlorpromazine and Haloperidol “staying” with their present therapy proves to be a better solution than changing to another one.

Keywords: Schizophrenia, Treatment Outcomes, Switch, Antipsychotics, Monte Carlo, Markov Chains, Simulations

Signal Detection based on the evaluation of adverse drug reactions received by a Marketing Authorisation Holder

Elisa Sardo, Lamberto Dionigi

Dompé SpA, Milano

ABSTRACT

Background: The target of post-marketing pharmacovigilance is to timely detect signals of a change in the safety profile of a medicinal product; pharmacovigilance activities, aimed at highlighting and studying safety signals, are known as Signal Detection and are mandatory according to the European legislation.

Objectives: The aim of this project was to describe the process of the signal detection, performed by a Marketing Authorisation Holder, set according to the law requirement in the European Community.

Methods: The Company performs signal detection on a quarterly basis, according to a process described in the Company's Standard Operating Procedures and in line with the signal management process set forth in the Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX - Signal management.

Results: In my project, I supported the Pharmacovigilance Department of an Italian Marketing Authorisation Holder in the signal detection process. No statistical analysis was carried out by the Company due to a low number of cases received per product. Only a qualitative review of cases (case by case) was performed. The signal detection was made on all Company products with a special focus on two active ingredients: ketoprofen lysine salt and thiocolchicoside.

Conclusions: This process, based on subjective evaluation of each individual case, may appear time consuming and potentially impaired by human errors. Despite this, the qualitative analysis of cases that the Company performs, through an experienced person, and validated by the Safety Review Board, entails a detailed and complete review of each concerned case report, and represents an important and satisfactory tool to detect any possible new safety signal.

Keywords: Signal Detection, Marketing Authorisation Holder, Adverse Drug Reaction

Pharmacovigilance national requirements in Hungary, Germany, Italy and Portugal during the interim period

Roberta Scognavilla, Cristina Del Corno

Contract Organisation Del Corno & Associati sas, Milano

ABSTRACT

Background: New European pharmacovigilance legislation (Regulation EU No 1235/2010 and Directive 2010/84/EU) has the purpose to strengthen the Europe-wide system for monitoring the safety and benefit-risk balance of drugs, creating a supra-national database for collecting ADRs (Eudravigilance), establishing a European Advisory Committee (PRAC), promoting a centralized assessment of Periodic Safety Update Reports (PSURs). Moreover, until the EMA could ensure full functionality of all activities planned in the above mentioned Regulation and Directive (such as the centralised assessment of PSURs and full functionality of the Eudravigilance database), and until Member States have implemented new Directive, pharmacovigilance activities could vary in the different European Member States. The MAHs, which have medicinal products authorized and marketed in different EU countries, have to know national requirements applicable during the interim period.

Objective: To examine the current pharmacovigilance arrangements in Hungary, Germany, Italy and Portugal, in order to allow a Marketing Authorisation Holder, which have medicinal products authorized in these Member States, to fulfill national Pharmacovigilance requirements.

Methods: A complete analyses of National Competent Authorities Official website, decrees implementing at national level Directive 2010/84/EU and European interim period arrangements, has been performed to compare ICSRs and PSURs management, request of a local pharmacovigilance contact, risk minimization tools and direct healthcare professional safety communication, between the above mentioned different Member States.

Results: Hungary, Germany and Portugal have already implemented Directive 2010/84/EU, while in Italy, length of parliamentary procedures did not allow to finalise the decree, even if, adequately measures have been laid down to ensure compliance with the new pharmacovigilance requirements. In all these Member States, now also patients/consumers can report ADRs, even if in different ways; Italy and Portugal have in common a national portal of pharmacovigilance, all NCAs have adopted a policy of transparency publishing DHPCs on their web sites; however, management of serious and non-serious ICSRs is different in the different countries, as detailed described in this article.

Conclusion: This work adequately describes the similarities and differences, in the national pharmacovigilance requirements, between Hungary, Germany, Italy and Portugal. Heterogeneity of national systems has been partially reduced implementing Directive 2010/84/EU, however, NCAs have adopted different solutions to manage Pharmacovigilance activities, almost regarding ICSRs reporting and MAHs responsibilities. The shift from the interim arrangements to the final ones, could present some difficulties.

Keywords: Reporting requirements of ICSRs, EURD List, Decreto-Lei n.º128/2013, Arzneimittelgesetz (AMG), Hungarian Decree of the Ministry of Human Resources on Pharmacovigilance

Drug safety in generic medical products: an original approach aimed to an efficient Pharmacovigilance System

Valeria Vielmini, Enrico Magni

Asgenia srl, Socio Unico, sottoposta a direzione e coordinamento di Assogenerici, Roma

ABSTRACT

Background: Asgenia was the expression of the will of Assogenerici, the Italian Generic & Biosimilar Medicines Industry Association, to provide an efficient support to all the activities related to Pharmacovigilance of the members Companies Marketing Authorization Holders (MAH) of generic medicines. The activity was created with the purpose to provide answers and solutions through a new and innovative approach, offering a technical and valid support for conducting Pharmacovigilance activities.

Objective: To develop a procedure allowing a unique download of each individual case safety report (ICSR) for Active substance (AS) from Italian Pharmacovigilance Network and a unique search of adverse drug reaction (ADRs) in International Medical Literature Researches and their correct management and distribution to MAH.

Methods. To enable procedures which led to unify the reports obtained by the Italian Pharmacovigilance Network in order to work on a single report, then to forward it to the groups of Companies which are MAH of a product, containing the same active substance, thus working only one time for each active substance which is common to more the one MAH.

Results: The result of this work is the production of a CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) and XML (extensible Markup Language) file for MAH. Asgenia provides a centralized service in term of research, download, management and storage of data, as well as some other supplementary services. The Assogenerici member companies which joined this service are fully provided with all the Pharmacovigilance data they might collect, organize in their own database, and manage the information according to EU Legislation.

Conclusions: This new way to manage Pharmacovigilance activities allow to reduce the work load that pharmaceutical companies are dealing with, through the production of the same common standard output for all member companies. This original way to operate permits a significant spare in term of costs, resources and time for member companies.

Keywords: ADR, ICSR, RNF, Safety Drugs Application, XML/CIOMS form



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2012-2013

PIOGLITAZONE E CANCRO ALLA VESCICA: ANALISI DI UN SEGNALE

Pioglitazone and bladder cancer: analysis of a signal

Serena Borrelli, Alfredo Cocci, Alma Lisa Rivolta

Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

Parole chiave

Pioglitazone
Bladder cancer
Rete Nazionale di
Farmacovigilanza (RNF)
Adverse drug reaction

Abstract

Background: Diabetes mellitus type II is characterized by insulin resistance and by progressive dysfunction of pancreatic β cell. Pioglitazone belongs to a class of hypoglycemic medications influencing insulin sensitivity of peripheral tissues. It was approved in 1999 as an oral antidiabetic agent. On September 2010, the FDA issued an alert about the possible relation between pioglitazone exposure and bladder cancer. On June 2011, France removed pioglitazone from the market, while German regulator body prohibited its use in new therapies. In July 2011, the EMA recommended new contraindications and warnings for pioglitazone in order to reduce the bladder cancer risk.

Objective: To analyze pioglitazone safety profile through the consultation of Italian spontaneous reporting system database, focusing on the reports of patients who have developed bladder cancer following pioglitazone assumption.

Methods: Data of spontaneous suspected adverse drug reactions (ADRs) were obtained from Italian Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) reporting system database. Within this system, all reports related to pioglitazone have been consulted in order to analyze disorder profile distribution, according to the System Organ Class (SOC) classification. Subsequently, reports of patients developing bladder cancer upon pioglitazone assumption have been analyzed in detail. To obtain a more comprehensive view of this concern, data from three more databases have been consulted: the Dutch Lareb, the British MHRA and EudraVigilance.

Results: In RNF database, until December 2013, 226 spontaneous reports related to pioglitazone have been found, giving rise to 392 different ADR, 12 of which classified as bladder cancer. Up to November 2013, 712 spontaneous reports of suspected ADR have been recorded in MHRA database for pioglitazone, out of which 61 are classified as urinary tract neoplasms. In the same period, 127 spontaneous pioglitazone related suspected ADR cases have been reported in LAREB database, out of which 9 belongs to urinary tract neoplasms. Finally, up to December 2013, 12.973 reports involving pioglitazone have been recorded in EudraVigilance database. Surprisingly, most of these reports concern neoplasms, with more than 9000 reports. The great majority of them are classified as bladder cancer.

Conclusions: Data collected from RNF as well as from other local and European databases seems to suggest that the increased risk of bladder cancer associated with pioglitazone is concrete, but the absolute risk is relatively low. The topic is still controversial and further studies are necessary to clarify this issue.

Introduzione

Il diabete mellito di tipo II (DM II) è caratterizzato da insulino-resistenza e da una progressiva disfunzione delle cellule β pancreatiche, in contrasto con il diabete mellito di tipo I (DM I), caratterizzato da un deficit assoluto della secrezione di insulina

Corrispondenza: Serena Borrelli. E-mail: serena_borrelli@hotmail.com

causato dalla distruzione selettiva delle cellule β pancreatiche riconducibile, nella grande maggioranza dei casi, a meccanismi autoimmunitari. Il DM II rappresenta circa il 90% dei casi di diabete, mentre il restante 10% è dovuto principalmente al DM I e al diabete gestazionale. L'obesità è considerata la causa primaria nelle persone che sono geneticamente predisposte alla malattia. I casi di DM II sono aumentati notevolmente dal 1960 in parallelo con l'aumento dell'obesità. Nel 2010 sono state stimate circa 285 milioni di persone affette da tale malattia rispetto ai 30 milioni nel 1985 [1]. Studi epidemiologici suggeriscono che le persone affette dal DM II presentano un rischio significativamente maggiore per l'insorgenza di molti tipi di tumori, come il cancro del pancreas, della mammella e dell'endometrio [2, 3].

Il pioglitazone appartiene a una classe di farmaci ipoglicemizzanti, i tiazolidinedioni (TZD), che agiscono legandosi al recettore *Peroxisome proliferator-activated gamma* (PPAR γ) influenzando così la sensibilità all'insulina dei tessuti periferici. Tale farmaco modula la trascrizione dei geni insulino-sensibili coinvolti nel controllo del metabolismo del glucosio e dei lipidi nel muscolo, nel tessuto adiposo e nel fegato, riducendo così la resistenza all'insulina in tali tessuti. Il pioglitazone è stato approvato negli Stati Uniti nel 1999 e in Europa nel 2000 come agente antidiabetico orale, indicato come terapia di seconda o terza linea per il trattamento di pazienti affetti da DM II. In monoterapia è generalmente somministrato in pazienti adulti non adeguatamente controllati con la dieta e l'esercizio fisico, per i quali la metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza. In duplice terapia è solitamente assunto in associazione con metformina, in pazienti adulti con insufficiente controllo glicemico nonostante la massima dose tollerata in monoterapia, o con sulfanilurea solo in pazienti adulti con insufficiente controllo glicemico nonostante la massima dose di sulfanilurea. Infine, il pioglitazone può essere usato come triplice terapia orale in combinazione con metformina e sulfanilurea in pazienti adulti con insufficiente controllo glicemico. È anche indicato in combinazione con insulina negli adulti affetti da DM II che non raggiungono un sufficiente controllo glicemico con la sola insulina. Inoltre, a differenza della metformina, il pioglitazone può essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale (anche se la ritenzione dei liquidi è un potenziale effetto negativo), mentre è controindicato nei pazienti con malattia epatica o con insufficienza cardiaca congestizia non trattata o instabile.

Il cancro della vescica è uno dei più frequenti tumori maligni del tratto urinario; nel mondo rappresenta il sesto e il decimo tumore maligno più comune negli uomini e nelle donne, rispettivamente [4]. I fattori di rischio per questo tipo di tumore sono l'età avanzata, il sesso maschile, il fumo, l'esposizione professionale e ambientale e le malattie del tratto urinario [5]. Fin dalla sua prima approvazione, un potenziale legame tra pioglitazone e cancro della vescica è stato oggetto di dibattito. I tiazolidinedioni, ligandi del PPAR γ , mostrano effetti biologici complessi e non c'è un chiaro meccanismo che colleghi questi agenti al cancro della vescica. Infatti, i ligandi del PPAR γ , in sistemi di colture cellulari in vitro, hanno mostrato un ruolo inibitorio sulla crescita, promuovendone il differenziamento; tali risultati non suggeriscono un aumento del rischio di cancro [6]. Al contrario, esperimenti di laboratorio in vivo, hanno dimostrato che ratti esposti a composti ligandi del recettore del PPAR γ sviluppano tumori della vescica [7]. Tuttavia, solo nel settembre 2010 la FDA ha emesso un'allerta sul potenziale rapporto tra insorgenza del cancro alla vescica e assunzione di pioglitazone a dosi elevate per lunghi periodi [8].

Anche se questo argomento è ancora controverso, oggi ci sono alcune evidenze che supportano tale associazione. Nel mese di aprile 2011, Piccini e colleghi, utilizzando il database di segnalazione di eventi avversi della FDA (FAERS), hanno evidenziato un significativo rischio di cancro alla vescica associato all'assunzione di pioglitazone [9]. Nel luglio 2011, l'EMA ha emanato nuove controindicazioni e avvertenze per il pioglitazone al fine di ridurre tale rischio: infatti anche se il rapporto rischio-beneficio è stato ritenuto favorevole, sono state introdotte alcune restrizioni sulla prescrizione [10]. Nello stesso periodo, anche uno studio di coorte francese ha suggerito un'associazione tra pioglitazone e cancro della vescica [11]; a seguito di questi risultati, nel giugno 2011 la Francia ha deciso di ritirare il farmaco, mentre le Agenzie di Germania e Lussemburgo hanno raccomandato ai medici di non iniziare nuovi trattamenti con il

pioglitazone. Successivamente, FDA e *Health Canada* hanno aggiunto nuove restrizioni sull'assunzione di pioglitazone a causa del possibile incremento del rischio di cancro della vescica [12, 13].

In seguito sono state condotte diverse meta-analisi di studi clinici randomizzati per avere una migliore comprensione di tale rischio, ed anche in questo caso i risultati riportati sono contraddittori [14, 15].

L'obiettivo del presente studio è stato di analizzare il profilo di sicurezza del pioglitazone attraverso la consultazione del database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) con specifico riferimento alle segnalazioni di cancro della vescica.

Metodi

Sono state analizzate le segnalazioni spontanee registrate nel database RNF. Tale database raccoglie i dati provenienti da tutte le regioni italiane. All'interno di questo sistema sono state selezionate tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse relative al pioglitazone, al fine di analizzarne il profilo di distribuzione secondo la classificazione sistemico-organica (SOC). In particolare, sono stati analizzati il pioglitazone e le associazioni pioglitazone/metformina e pioglitazone/glimepiride. Successivamente sono state studiate nel dettaglio le segnalazioni di pazienti che hanno sviluppato il cancro della vescica in seguito all'assunzione del farmaco.

Una sospetta reazione avversa è considerata grave se determina la morte del paziente, ne mette in pericolo la vita, richiede ospedalizzazione (o un prolungamento della medesima), provoca invalidità permanente, una malformazione congenita, ovvero una condizione clinicamente rilevante ed infine se l'evento avverso è compreso in uno specifico elenco definito IME List (*Important Medical Event*) contenente più di 7000 termini aggregati secondo la classificazione SOC. Il Centro regionale di Farmacovigilanza della Regione competente per territorio ha effettuato la valutazione del nesso di causalità mediante l'uso dell'algoritmo di Naranjo per tutte le reazioni gravi.

Inoltre, per una migliore comprensione del problema, sono stati consultati altri due database di ADR: il Lareb (*Netherlands Pharmacovigilance Centre*), e l'inglese MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*). Il primo raccoglie tutte le reazioni avverse relative a farmaci e vaccini nei Paesi Bassi, il secondo tutte le sospette reazioni avverse che sono state segnalate dagli operatori sanitari, dai consumatori e dalle aziende farmaceutiche nel Regno Unito tramite il sistema della Yellow Card. Da entrambi i database, sono state nuovamente analizzate tutte le segnalazioni relative al pioglitazone, secondo la classificazione SOC.

Infine, sono stati analizzati i dati contenuti in EudraVigilance, i cui rapporti on line si riferiscono a tutte le sospette ADR riguardanti prodotti medicinali registrati con procedura centralizzata nell'Area Economica Europea (AEE).

Risultati

Al dicembre 2013, nella RNF sono state registrate 226 segnalazioni spontanee di sospette ADR attribuite al pioglitazone, che hanno dato luogo a 392 diverse reazioni. Di queste, 109 sono state indicate come gravi, 266 come non gravi, 1 ha portato alla morte del paziente e 16 non sono state classificate (**Tabella 1**). Il 53,1% di tutte le sospette ADR si riferisce a soggetti di sesso femminile, mentre il 45,6% dei soggetti presenta un'età compresa tra i 18 e i 64 anni (**Tabella 2**).

La distribuzione delle singole patologie, secondo la classificazione SOC, mostra che le segnalazioni spontanee riguardano prevalentemente il sistema gastrointestinale, il cuore, il metabolismo, il sistema nervoso e i disturbi generali (**Figura 1**).

Sebbene meno comuni rispetto ai precedenti, le neoplasie sono ben rappresentate con 15 eventi così classificati dai segnalatori: 2 casi di adenocarcinoma, 1 caso di lipoma, 1 caso di adenocarcinoma con recidiva, 1 caso di adenocarcinoma della vescica di stadio non specificato, 4 casi di cancro della vescica, 3 casi di carcinoma della vescica a cellule transizionali, 1 caso di carcinoma della vescica a cellule transizionali al terzo stadio e 2 casi di tumore della vescica.

Sono stati analizzati in dettaglio i 12 casi di cancro della vescica. Questi pazienti, 10 maschi e 2 femmine, di età compresa tra 63 e 80 anni, in terapia con pioglitazone a

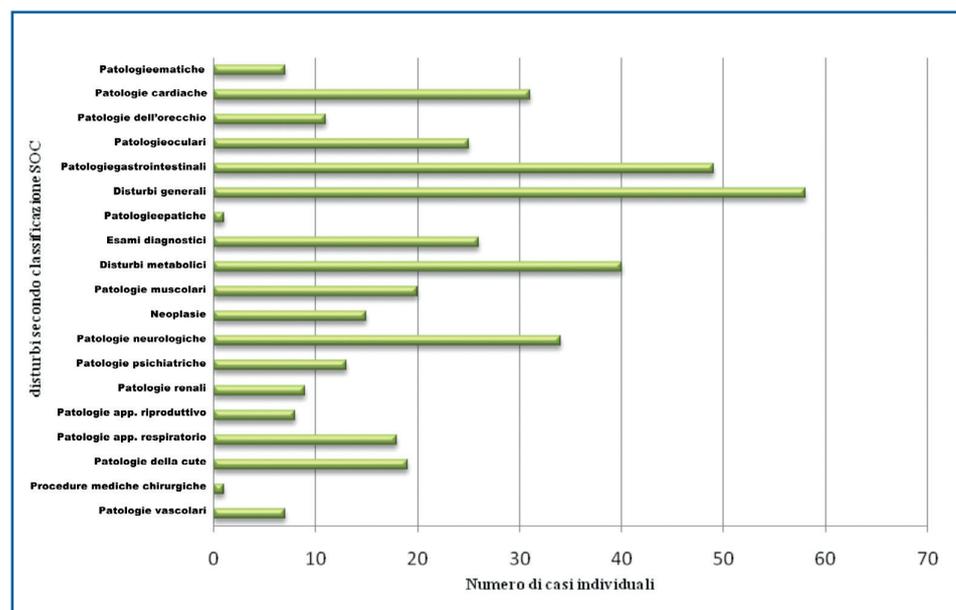
Tabella 1 Classificazione delle ADR attribuite al pioglitazone nella RNF fino a dicembre 2013 (P=pioglitazone, M=metformina, G=glimepiride)

Farmaco	Morte	Grave	Non Grave	Non indicata
P	1	63	170	13
P/M	0	46	95	3
P/G	0	0	1	0
Totale	1	109	266	16

Tabella 2. Segnalazioni di ADR attribuite al pioglitazone nella RNF fino a dicembre 2013 suddivise per sesso ed età.

Età	Femmine	Maschi	Totale	%
18-64 anni	51	52	103	45,6%
≥65 anni	69	54	123	54,4%

Figura 1
ADR attribuite al pioglitazone
nella banca dati RNF
fino a dicembre 2013
secondo la classificazione
SOC

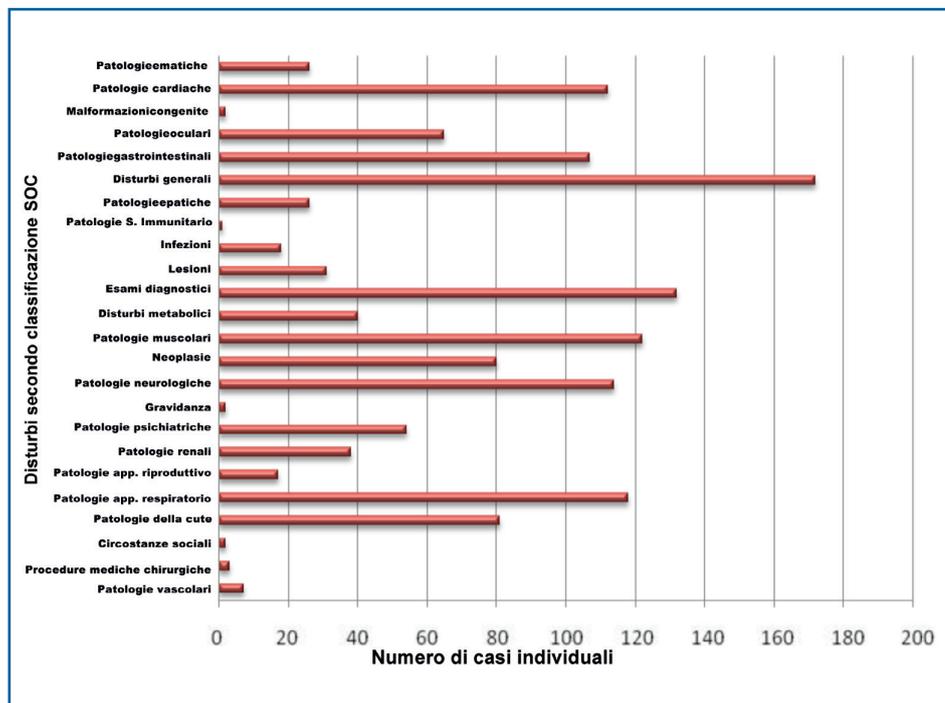


dosi giornaliere tra 15 e 60 mg, erano in monoterapia (4 casi), in trattamento con l'associazione pioglitazone/metformina (6 casi) o con metformina/sulfonamidi (2 casi). I pazienti sono stati trattati per un periodo variabile tra 7 mesi e 10 anni: in particolare, la metà dei pazienti sono stati esposti al farmaco per più di 2 anni. Cinque pazienti sono stati trattati chirurgicamente, 3 sono stati sottoposti a resezione transuretrale della vescica (TURB), 1 a cauterizzazione delle lesioni, 1 a resezione endoscopica seguita da chemioterapia con instillazioni vescicali, un paziente era in attesa di intervento chirurgico, mentre nessuna informazione è disponibile per l'ultimo.

Per tali segnalazioni, è stata effettuata la valutazione del nesso di causalità secondo l'algoritmo di Naranjo: il 50% delle ADR sono state classificate come possibili, e il 50% come probabili.

In 6 segnalazioni sono state riportate ulteriori informazioni circa l'anamnesi dei pazienti: prostatectomia e calcoli renali in un caso; resezione transuretrale della prostata (TURP) per tumore in un secondo soggetto, ipertensione arteriosa, infezioni del tratto urinario e fumo di sigaretta (15/die) nel terzo, iperplasia prostatica benigna, fumo di sigaretta e cancro delle corde vocali nel quarto, precedente abitudine al fumo nel quinto caso e precedente cancro della vescica nell'ultimo. Al novembre 2013, sono state inserite nella banca dati MHRA 712 segnalazioni spontanee di sospette ADR, per un totale di 1.419 reazioni avverse, di cui 11 con esito fatale. Come mostrato in **Figura 2**, la distribuzione delle patologie secondo la classificazione SOC evidenzia come le neoplasie siano collocate nella parte più rappresentativa degli eventi avversi, insieme a disturbi generali, cardiaci, gastrointestinali e neurologici.

Figura 2
ADR attribuite al pioglitazone
nella banca dati MHRA
fino a novembre 2013
e suddivisi per classificazione
SOC



Tra tutte le neoplasie (79 casi), quelle maligne della vescica sono le più segnalate con 53 casi, seguite da 4 casi a carico del tratto urinario e da altrettanti di tumore del tratto urinario con malignità non specificata. Le neoplasie vescicali maligne sono state segnalate come segue: 32 tumori della vescica, 15 carcinomi a cellule transizionali recidivanti, ed uno per ciascuna delle seguenti classi: adenocarcinoma della vescica di stadio non specificato, cancro della vescica ricorrente, cancro della vescica al primo stadio, carcinoma della vescica a cellule transizionali ricorrente, carcinoma della vescica a cellule transizionali al primo stadio e carcinoma della vescica a cellule transizionali al terzo stadio (**Tabella 3**).

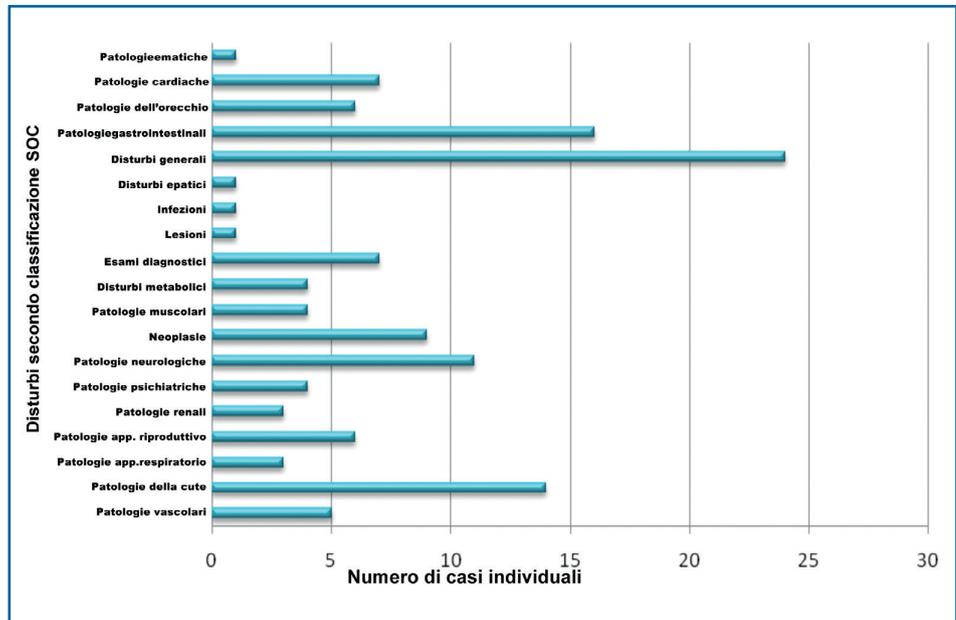
Nello stesso periodo, nella banca dati olandese Lareb sono state segnalate 127 sospette reazioni avverse relative al pioglitazone. Ancora una volta, le segnalazioni di neoplasie sono tra le più rappresentate (**Figura 3**). Di queste, 7 si riferiscono a cancro della vescica: 4 maschi e 3 femmine, di età compresa tra 51 e 60 anni in 2 casi, tra 61 e 70 anni in 4 casi e di età superiore a 80 anni nel rimanente. Due segnalazioni si riferiscono a cancro dell'uretere: entrambe riguardano pazienti di sesso femminile e di età compresa tra 61 e 70 anni.

Tutte le reazioni sono state considerate gravi, mentre, per quanto riguarda l'esito della

Tabella 3 Neoplasie correlate al pioglitazone nella banca dati MHRA

Neoplasie	Numero di ADR
<i>Neoplasie maligne della vescica</i>	
Adenocarcinoma alla vescica con stadio non specificato	32
Cancro della vescica	1
Recidiva di cancro della vescica	1
Cancro della vescica stadio I, con tumore in situ	15
Carcinoma della vescica a cellule transizionali	1
Recidiva di carcinoma della vescica a cellule transizionali	1
Carcinoma della vescica a cellule transizionali Stadio I	1
Carcinoma della vescica a cellule transizionali Stadio III	1
<i>Neoplasie maligne del tratto urinario</i>	
Carcinoma a cellule transizionali	4
<i>Neoplasie del tratto urinario a malignità non specificata</i>	
Neoplasie della vescica	4

Figura 3
ADR attribuite al pioglitazone
nella banca dati Lareb



reazione, in 2 casi l'esito non è disponibile, 2 pazienti non si erano ancora ristabiliti e i restanti 3 si erano ristabiliti ma con postumi. Per quanto riguarda i 2 casi di cancro dell'uretere, l'esito non è conosciuto.

Al dicembre 2013, nel database di EudraVigilance sono state registrate 12.973 segnalazioni relative al pioglitazone. Di queste, 5.641 (43,5%) si riferiscono alla fascia di età 65-85 anni, 2.666 (20,6%) a quella 18-65 anni, 508 (3,9%) a soggetti con più di 85 anni e 4.137 (31,9%) a pazienti di età non specificata. Inoltre, 7.646 (58,9%) casi si riferiscono a soggetti di sesso maschile, 3.077 (23,7%) di sesso femminile e per 2.250 casi (17,3%) il genere non è riportato. Infine, per quanto riguarda i singoli casi distinti per origine geografica, 951 (7,3%) provengono da Paesi dell'AEE, 12.013 (92,6%) da Paesi all'esterno dell'AEE e 9 (0,1%) hanno una provenienza non specificata. La **Figura 4** mostra la distribuzione delle diverse patologie secondo la classificazione SOC.

Figura 4
ADR attribuite al pioglitazone
in EudraVigilance

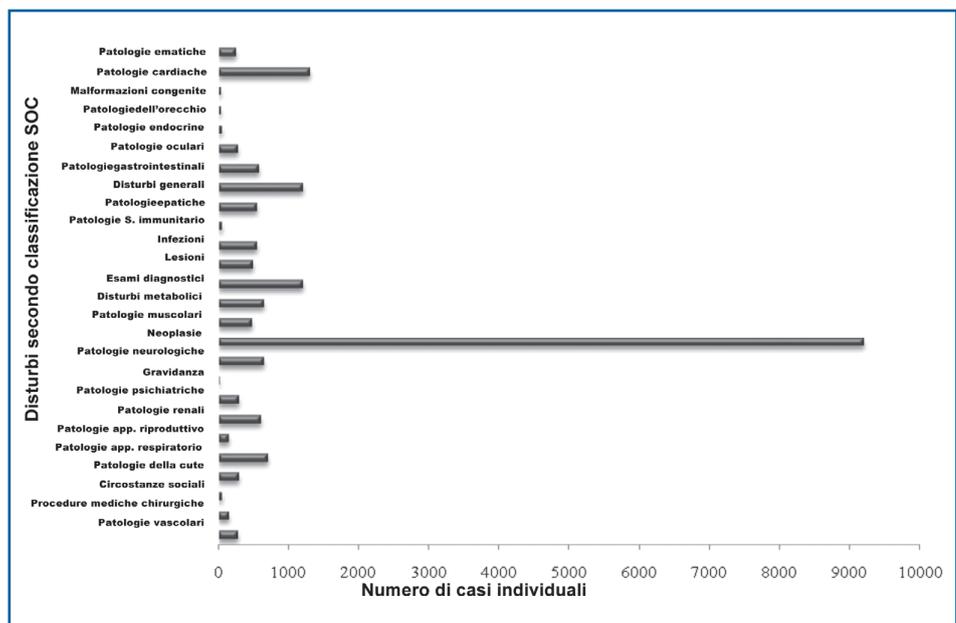


Figura 5
Carcinomi della vescica attribuiti al pioglitazone in EudraVigilance, suddivisi per genere ed età (NS=non specificato)

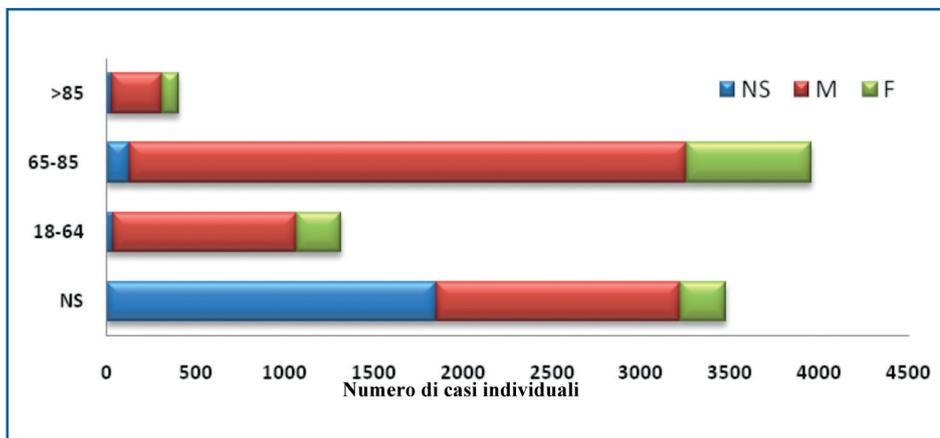


Tabella 4 Spesa sanitaria nazionale nel 2012 per farmaci antidiabetici in Italia

Farmaco antidiabetico	Spesa totale (in milioni di euro)
Insuline e analoghi	307,1
Metformina	76,6
Altri ipoglicemizzanti orali	71,7
Farmaci incretino-mimetici da soli o in combinazione	48,8
Repaglinide	31,6
Pioglitazone solo o in combinazione	26,5

Tabella 5 Consumo di farmaci antidiabetici espressi in DDD/1000 ab die: confronto 2004-2012

Farmaco antidiabetico	Consumo (in DDD/1000 ab die)								
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Insuline e analoghi	9,4	9,7	10,3	10,2	10,4	10,5	10,4	10,1	10,1
Metformina	6,8	8,3	10,1	11,5	13,2	14,8	16,5	18,0	18,7
Altri ipoglicemizzanti orali	29,2	28,6	28,3	26,8	25,4	23,8	22,4	20,9	19,0
Farmaci incretino-mimetici da soli o in combinazione	-	-	-	-	0,1	0,3	0,4	0,7	0,9
Repaglinide	1,3	1,6	2,0	2,5	2,9	3,3	3,5	3,8	3,9
Pioglitazone solo o in combinazione	<0,05	0,1	0,4	0,6	1,1	1,3	1,3	0,8	0,6

Le neoplasie, benigne o maligne, sono la classe notevolmente più rappresentata con più di 9.000 casi. Sorprendentemente, la maggior parte di esse riguarda il cancro della vescica, con 3.949 casi tra i soggetti nella fascia di età 65-84 anni, 1.314 in quella 18-64 anni, 400 tra i soggetti con più di 85 anni e 3.471 casi di età non specificata. Inoltre, come mostrato in **Figura 5**, i soggetti sono prevalentemente di sesso maschile. È interessante notare che la maggior parte delle segnalazioni non provengono da operatori sanitari.

Infine, come illustrato nelle **Tabelle 4 e 5**, è stato consultato il rapporto dell'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (OSMED) del 2012 per valutare la spesa sanitaria totale per questi farmaci in Italia nel 2012 ed effettuare il confronto dei consumi registrati negli anni 2004-2012.

Discussione

Nella RNF la distribuzione dei casi delle singole patologie riguarda soprattutto i disturbi generali, le malattie gastrointestinali, del metabolismo, del sistema nervoso e quelle cardiache. Sebbene non tra le principali reazioni avverse riportate, le neoplasie riguardano il 3,8% di tutti gli eventi avversi registrati, e in particolare, il 3,1% di tutte le sospette ADR sono rappresentate da neoplasie del tratto urinario. Inoltre il 53,1% si riferisce a soggetti di sesso femminile e il 54,4% si riferisce a soggetti con più di

65 anni. Queste proporzioni differiscono per i 12 casi segnalati di tumori del tratto urinario in quanto 10 sono maschi e 2 femmine e l'età è compresa tra 63 e 80 anni. Del resto, è noto che l'incidenza del cancro della vescica è circa 4 volte superiore negli uomini rispetto alle donne negli Stati Uniti ed una analoga disparità esiste anche in altri Paesi [16]. La causa è probabilmente da attribuire alla diversa influenza degli androgeni e degli estrogeni sul metabolismo epatico e quindi sulla diversa produzione di metaboliti dannosi per la vescica. Per quanto riguarda l'età, è parimenti noto che l'insorgenza del cancro della vescica è maggiore in età avanzata.

La cosa più interessante di questi dati è che la grande maggioranza delle neoplasie riportate riguarda il cancro della vescica (12 su 15). Questi pazienti sono stati trattati con pioglitazone in monoterapia o in associazione con altri farmaci ipoglicemizzanti per un periodo di tempo compreso tra 7 mesi e 10 anni. In particolare, la metà di loro hanno assunto pioglitazone per più di due anni, confermando ciò che è noto in letteratura ovvero che la lunga esposizione al farmaco aumenta il rischio di cancro della vescica [17]. Chiaramente, la prima azione intrapresa ha comportato la sospensione del trattamento, seguita dal trattamento chirurgico. Infatti, tutti i pazienti erano stati sottoposti ad intervento o erano in attesa di effettuarlo.

Anche nei database britannico e olandese è stata registrata una notevole percentuale di neoplasie del tratto urinario. Nella banca dati MHRA il 5,6% di tutte le ADR associate al pioglitazone consiste in neoplasie e il 4,3% sono classificate come cancro della vescica e del tratto urinario. Le neoplasie sono collocate, secondo la classificazione SOC, nella metà più rappresentativa degli eventi avversi e di queste, la maggior parte sono rappresentate da cancro del tratto urinario. Nella banca dati Lareb l'8,7% di tutte le sospette ADR è rappresentato da tumore e il 7,1% da cancro della vescica e dell'uretere. Anche in questo caso, secondo la classificazione SOC, le neoplasie sono tra le ADR più rappresentate.

Pertanto, i dati presenti nel database della RNF e negli altri due database considerati, sembrano supportare l'ipotesi, pure controversa, di una possibile associazione tra l'assunzione di pioglitazone e l'aumento del rischio di cancro della vescica.

Infine, per avere una visione più ampia, è stato consultato il database EudraVigilance. Inaspettatamente, le neoplasie sono di gran lunga la classe più rappresentata tra le reazioni avverse correlate a pioglitazone, con più di 9.000 casi su 12.973 totali. Inoltre, la maggior parte di esse si riferisce al cancro della vescica. L'alta percentuale dei casi di cancro del tratto urinario, nonché la sovrarappresentazione dei maschi rispetto alle femmine, non ci sorprende, dal momento che lo stesso dato è riscontrabile nelle medesime proporzioni negli altri database. Ciò che sorprende invece è il numero particolarmente elevato di tumori segnalati come sospetta reazione avversa. La spiegazione è da ricercarsi nelle fonti dei rapporti di EudraVigilance: questo database raccoglie tutte le sospette ADR riguardanti medicinali registrati con procedura centralizzata nell'AEE. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tali farmaci sono tenuti a trasmettere a EudraVigilance tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse inattese che si sono verificate, anche in Paesi non appartenenti all'AEE. Infatti, la maggior parte di queste segnalazioni proviene da Paesi al di fuori dell'AEE, probabilmente dagli Stati Uniti, e la maggior parte di essi non è stata effettuata dagli operatori sanitari. Questa circostanza spiega la discrepanza tra i dati ottenuti dalle banche dati europee rispetto ad EudraVigilance.

Il pioglitazone è uno dei farmaci utilizzati per il trattamento del DM II, ma come dimostrano i dati OsMED, è il farmaco anti-diabetico che attualmente pesa meno sui costi sanitari in quanto tra i meno utilizzati. È stato analizzato l'andamento dei consumi di pioglitazone negli anni 2004-2012, riscontrando un forte calo dei consumi dopo il 2010, a confronto con gli altri farmaci antidiabetici. Questo calo era prevedibile a seguito degli avvertimenti emessi da FDA nel 2010 e da EMA nel 2011 ed alle azioni intraprese successivamente da alcuni Paesi come la Francia e la Germania, che hanno deciso di ritirare il farmaco o di sospendere l'avvio di nuove terapie.

Come sopra esposto, negli ultimi anni, numerosi studi sono stati eseguiti per analizzare l'associazione tra pioglitazone e cancro alla vescica. Nello studio clinico PROactive, che indagava il ruolo di tale farmaco nella prevenzione secondaria degli eventi macrovascolari nei pazienti con DM II, l'incidenza di cancro alla vescica era risultata più alta

tra i pazienti trattati con pioglitazone rispetto a placebo (14 vs 6), ma questi dati non raggiungevano la significatività statistica [18]. In seguito, si evidenziò che un caso tra quelli trattati con placebo era affetto da neoplasia benigna: l'esclusione di tale caso consentì pertanto il raggiungimento della significatività statistica [19].

Successivamente, sono stati disegnati alcuni studi osservazionali per approfondire questa associazione. L'analisi intermedia, a 5 anni dall'inizio, di uno studio di coorte longitudinale della durata di 10 anni, non ha riscontrato un aumento globale del rischio, con un *hazard ratio* (HR) di 1,2 (IC 95% 0,9-1,5), ma ha evidenziato un modesto aumento del rischio dopo due anni di esposizione [17].

Il secondo, uno studio di coorte, ha invece confermato la presenza dell'associazione farmaco-evento, ma con dati che raggiungono a malapena il livello di significatività (HR 1,22; IC 95% 1,05-1,43), anche se rafforzato dai risultati ottenuti dopo due anni di utilizzo (HR 1,34; IC 95% 1,04-1,79) [11].

Il terzo, uno studio caso controllo, non ha associato l'esposizione al pioglitazone a un aumento del rischio di cancro della vescica, con un odds ratio (OR) di 0,95 (IC 95% 0,7-1,29), anche se gli autori hanno concluso che il rischio non può essere completamente escluso dopo il terzo anno di utilizzo (OR 1,56, IC 95% 0,51-4,47) [20].

Il quarto, uno studio caso controllo, ha evidenziato un aumento del 30% dell'incidenza di cancro della vescica nei pazienti trattati con pioglitazone, dati risultati non statisticamente significativi. In realtà, questi risultati non sono affidabili a causa del limitato numero di pazienti affetti da cancro della vescica arruolati; infatti, per raggiungere una significatività statistica, il numero di pazienti sarebbe dovuto essere più che doppio [21].

Successivamente, sono stati condotti due studi utilizzando quasi la stessa popolazione, ovvero il database di ricerca dei medici di medicina generale inglese (*UK General Practice Research Database*), ma con due disegni differenti. Sorprendentemente, questi due studi hanno portato a conclusioni opposte: lo studio retrospettivo di coorte effettuato da Azoulay e colleghi tra il 1988 e il 2009 ha dimostrato che il pioglitazone è associato a un aumentato rischio di cancro della vescica dopo un'esposizione di 24 mesi, con *rate ratio* (RR) di 1,99 (IC 95% 1,14-3,45) [22]. Per contro, lo studio di coorte condotto da Wei e collaboratori sulla medesima popolazione, tra il 2001 e il 2010, ha evidenziato un lieve aumento del rischio, ma non significativo (HR 1,16; IC 95% 0,83-1,62) [23].

Negli ultimi anni, sono state effettuate alcune meta-analisi per cercare di far luce su questa situazione. Colmers e collaboratori hanno analizzato 4 studi randomizzati, 5 studi di coorte e 1 studio caso-controllo, e hanno evidenziato una associazione significativa tra pioglitazone e cancro della vescica con un RR di 1,22 (IC 95% 1,07-1,39) [14]. Un'altra meta-analisi di 22 trial clinici randomizzati è stata effettuata da Monami e collaboratori; essa ha dimostrato che i TZD non sono associati a un incremento del rischio di neoplasie, considerate globalmente, anche se un'ulteriore analisi del sottogruppo specifico del cancro della vescica, basata su dati provenienti da quattro studi clinici, ha mostrato un aumento del rischio di 2,05 volte, dato tuttavia non statisticamente significativo (IC 95% 0,84-5,02) [15].

Infine, lo studio di coorte condotto da Bazelier sui registri sanitari nazionali danesi suggerisce che l'associazione di cui sopra è stata probabilmente inquinata dall'aumento intrinseco del rischio di neoplasia correlato al diabete mellito stesso [24]. Come accennato nell'introduzione, i soggetti con DM sono significativamente più a rischio per molti tipi di tumori rispetto alla popolazione non affetta da tale patologia, ma la valutazione dell'associazione tra DM e un incremento del rischio di cancro alla vescica ha mostrato risultati conflittuali negli anni 2000 e una serie di studi riguardanti tale associazione ha fornito dati inconsistenti [25-27]. Recentemente, due diverse meta-analisi di studi di coorte suggeriscono che rispetto ai soggetti non diabetici, i diabetici presentano un rischio aumentato di cancro della vescica [28, 29]. L'ipotesi più concreta suggerisce che tale associazione sia il risultato dell'iperinsulinemia riscontrabile nel DM II che stimola i recettori dell'insulina sulle cellule neoplastiche, promuovendo la crescita del cancro [1].

Recentemente, è stata effettuata un'analisi ad interim di 5 anni, di un studio osservazionale di follow-up di 10 anni, al quale studio erano ammessi tutti i pazienti che ave-

vano completato lo studio PROactive. Durante il follow-up dello studio i pazienti hanno ricevuto normale assistenza dai loro medici curanti, senza alcun trattamento specifico [30]. Tale analisi ha dimostrato che il miglioramento degli esiti macrovascolari ottenuto con pioglitazone era vanificato in assenza del farmaco e che lo sbilanciamento dello sviluppo di cancro della vescica rilevato durante il periodo di studio in doppio cieco non persisteva durante lo studio di follow-up.

Come si evince dalla discussione, l'argomento è tutt'oggi controverso ed ulteriori studi sono necessari per chiarire questo punto. Due meccanismi di azione sono stati ipotizzati per l'induzione di tumori della vescica nel ratto da parte di agonisti del recettore del PPAR γ . Il primo contempla l'ipotesi di un'interazione diretta tra agonisti e recettore, con conseguente induzione del cancro. Anche se questa ipotesi non è stata completamente esclusa, ci sono alcuni argomenti contro di essa, prima tra tutte l'osservazione che il recettore del PPAR γ è espresso allo stesso modo sia nell'urotelio del ratto che del topo, ma i suoi agonisti inducono cancro alla vescica solo nel ratto [31]. Il secondo suggerisce che gli agonisti del PPAR γ modifichino la composizione delle urine, producendo solidi urinari citotossici per l'urotelio, portando alla proliferazione cellulare e al tumore [32].

In conclusione, i dati raccolti dalla letteratura, dalla RNF e dalle altre banche dati consultate sembrano suggerire che l'aumento del rischio di cancro alla vescica associato a pioglitazone sia concreto, ma l'entità di questo rischio assoluto sia relativamente bassa. Tuttavia, il rapporto rischio-beneficio è ancora difficile da valutare e sono necessari ulteriori studi con follow-up più lunghi per poter giungere a conclusioni definitive. Inoltre dovrebbero essere considerati alcuni fattori di confondimento come l'intrinseco aumento del rischio di cancro alla vescica nei pazienti diabetici.

È quindi importante sottolineare la necessità di ulteriori ricerche epidemiologiche e sperimentali al fine di approfondire ulteriormente l'associazione tra pioglitazone e rischio di cancro alla vescica e la necessità di un ruolo crescente delle Autorità sanitarie e delle organizzazioni accademiche per la futura gestione di tale rischio.

Bibliografia

- [1] Smyth S, Heron A. Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nature Medicine*. 2006; 12:75–80.
- [2] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010; 33:1674-85.
- [3] Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol*. 2010; 47:87-95.
- [4] Parkin MD, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55:74-108.
- [5] Kakehi Y, Horao Y, Kim W-J, et al. Bladder cancer working group report. *Jpn J clinoncol*. 2010; 40:i57-64.
- [6] Vareley CL, Stahlschmidt J. Effects of PPAR agonists on proliferation and differentiation in human urothelium. *Exp Toxicol Pathol*. 2008; 60:435-441.
- [7] El-Hage J. international Atherosclerosis Society Symposium on PPAR. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists: Carcinogenicity Findings and Regulatory Recommendations. Monte Carlo 2005.
- [8] Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and potential increased risk of bladder cancer after two years exposure. Disponibile al sito <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [9] Piccinni C, Motola D, Marchesini G, et al. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care*. 2011; 34:1369-71.
- [10] Questions and answers on the review of pioglitazone-containing medicines (Actos, Glustin, Competact, Glubrava and Tandemact). European Medicines Agency. 2011. Disponibile al sito www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/07/WC500109179.pdf
- [11] Caisse nationale de l'assurance maladie. Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France: une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. 2011. Disponibile al sito www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf
- [12] Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: update to ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and increased risk of bladder cancer. FDA Drug Safety Communication. 2011. Disponibile al sito www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259150.htm. Ultimo accesso luglio 2014.
- [13] Health Canada. Health Canada reviewing diabetes drug pioglitazone (Actos) and potential risk of bladder cancer. Health Canada. 2011. Disponibile al sito <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2011/13617a-eng.php>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [14] Colmers IN, Bowker SL, Johnson JA. Thiazolidinedione use and cancer incidence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2012; 38:475-84.
- [15] Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Thiazolidinediones and cancer: results of a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol*. 2014; 51:91-101.
- [16] Understanding the gender disparity in bladder cancer risk: the impact of sex hormones and liver on bladder susceptibility to carcinogens. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2013; 31:287-304.
- [17] Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Quesenberry CP Jr, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011; 34:916-22.
- [18] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspectivepioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1279-89.

- [19] Dormandy J, Bhattacharya M, VanTroostenburg de Bruyn AR. Safety and tollerability of pioglitazone in high risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf.* 2009; 32:187-202.
- [20] Chang CH, Lin JW, Wu LC et al. Association of thiazolidinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus. *Hepatology.* 2011; 55:1462-72.
- [21] Tseng CH. Pioglitazone and bladder cancer: a population-based study of Taiwanese. *Diabetes Care.* 2012; 35:278-80.
- [22] Azoulay L, Yin H, Fillion KB et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ.* 2012; 344:e3645.
- [23] Wei L, MacDonald TM, Mackenzie IS. Pioglitazone and bladder cancer: a propensity score matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 75:254-9.
- [24] Bazelier MT, de Vries F, Vestergaard P, Leufkens HG, De Bruin ML. Use of thiazolidinediones and risk of bladder cancer: disease or drugs? *Curr Drug Saf.* 2013; 8:364-70.
- [25] Larsson SC, Orsini N, Brismar K, et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2006; 49:2819-2823.
- [26] Chung H. Diabetes and risk of death from cancer of the prostate, kidney, and urinary bladder. *Urology.* 2009; 74: S36-S37.
- [27] Tseng CH. Diabetes and risk of bladder cancer: a study using the National Health Insurance database in Taiwan. *Diabetologia.* 2011; 54:2009-2015.
- [28] Zhu Z, Zhang X, Shen Z, et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies. *PLoS One.* 2013; 8:e56662.
- [29] Yang XQ, Xu C, Sun Y et al. Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: an updated meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14:2583-9.
- [30] Erdmann E, Song E, Spanheimer R, et al. Observational follow-up of the PROactive study: a 6-year update. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16:63-74.
- [31] Cohen SM. Effects of PPARgamma and combined agonists on the urinary tract of rats and other species. *Toxicol Sci.* 2005; 87:322-327.
- [32] Suzuki S, Arnold LL, Pennington KL, et al. Effects of pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, on the urine and urothelium of the rat. *Toxicol Sci.* 2010; 113:349-357.



VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DEGLI INDIVIDUAL CASE SAFETY REPORT NELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Evaluation of the ICSR quality in the Italian Pharmacovigilance Network

Nicoletta Cagnato¹, Patrizio Sala², Annalisa Tartaglia¹, Andrea Oliva¹

1 Farmacovigilanza – GB Pharma srl

2 Data Management - GB Pharma Services & Consulting srl, Italia

Parole chiave

Pharmacovigilance
ICSR
Drug safety
AIFA
ADR
RNF
Follow up

Abstract

Background: The Italian Medicines Agency (AIFA) in 2001 established a network to collect all spontaneous reports of suspected ADR by healthcare professionals and consumers with the aim of monitoring the safety profile of the drug marketed in the Country. It has been estimated that approximately 2.9–5.6% of all hospital admissions are caused by Adverse Drug Reactions (ADRs), representing a potential risk for the population and a cost for the Italian Health Service (SSN).

Objective: Aim of this analysis was to examine the quality of information contained in spontaneous individual case safety reports (ICSRs) provided by Italian Pharmacovigilance Network (RNF) through the evaluation of their completeness to allow the pharmacovigilance unit to perform a complete case assessment.

Methods: GB Pharma, an Italian Clinical Research Organization, received on behalf of their clients 206 initial and 53 follow-up case reports through the RNF from August 2011 to August 2012. The analysis considered all information filled in each ICSR and compared all ICSRs received by GB Pharma. Furthermore, this work evaluated the efficacy of follow-up requests through the evaluation of updated information provided by the reporters.

Results: It was demonstrated that the company is not always able to make a case assessment due to missing or discordant information; also the follow-up reports do not lead to a better case assessment because in 65% of cases do not provide additional information for the case evaluation.

Conclusion: The quality of the ICSRs provided into RNF highlights low-quality level with lack of important information for a deep and complete case assessment in order to properly evaluate the risk/benefit ratio.

Introduzione

La farmacovigilanza è la scienza che si occupa di valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e di assicurare, per tutti i medicinali, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

La farmacovigilanza, quindi, si occupa della raccolta, valutazione, comprensione e

Corrispondenza: Nicoletta Cagnato. E-mail: nicolettacagnato@gmail.com

prevenzione di effetti avversi o altri problemi correlati all'utilizzo dei farmaci. Il termine "*farmacovigilanza*" è stato proposto nella metà degli anni '70 da un gruppo di farmacologi e tossicologici francesi per definire le attività che promuovevano "la valutazione del rischio degli eventi avversi potenzialmente associabili ad un trattamento farmacologico" [1].

Nel 1700 William Withering descrisse l'efficacia e la tollerabilità della digitale, gettando le basi per lo sviluppo della Farmacovigilanza come disciplina scientifica. Nel 1848 una giovane donna morì durante un intervento chirurgico eseguito in anestesia generale con cloroformio. Nel 1961 la rivista britannica "The Lancet" pubblicò la lettera di un medico australiano che denunciava la nascita di bambini focomelici da madri che avevano assunto la talidomide come farmaco antiemetico durante la gravidanza [2]; il disastro della talidomide fece sorgere la necessità di monitorare sistematicamente i farmaci prima e dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, al fine di rilevare nuove reazioni avverse ai farmaci (*adverse drug reactions*, ADR). Nel 1968 è stato istituito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) un programma di monitoraggio internazionale dei farmaci con lo scopo di centralizzare i dati relativi alle reazioni avverse [3]. Ad oggi il programma di monitoraggio dei farmaci istituito dall'OMS raggruppa 104 nazioni come membri ufficiali e 29 nazioni come membri associati. Le reazioni avverse provenienti dai diversi Stati Membri vengono inoltrate al Centro di Monitoraggio di Uppsala (UMC) dove vengono processate, valutate ed inserite all'interno del database globale dell'OMS [4].

Con la nuova Legislazione Europea [5, 6], entrata in vigore a livello comunitario nel luglio 2012, il sistema di farmacovigilanza è stato rafforzato con sostanziali cambiamenti: è stata proposta una nuova definizione di reazione avversa al farmaco, intesa come una risposta nociva e non intenzionale ad un prodotto medicinale; essa include le reazioni avverse insorte in seguito all'utilizzo del farmaco sia secondo le indicazioni terapeutiche sia fuori dalle indicazioni registrate (inclusi sovradosaggio, uso non autorizzato, misuse, abuso, errore terapeutico ed esposizione professionale) [7]. Le reazioni avverse ai farmaci sono una delle cause principali di morbilità e mortalità, con un costo aggiuntivo per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN); è stato stimato che approssimativamente il 2,9%-5,6% delle ammissioni in ospedale sono causate da reazioni avverse a farmaci ed il 35% dei pazienti ospedalizzati sviluppa una ADR che induce un prolungamento dell'ospedalizzazione. Da dati ottenuti da ricercatori americani l'incidenza totale di reazioni avverse serie nei pazienti ospedalizzati è del 6,7%, di cui lo 0,32% fatali, tali da rappresentare la quarta-sesta causa di morte [4].

Negli Stati Uniti la farmacovigilanza è normata e gestita dalla *Food and Drug Administration* (FDA). L'FDA è responsabile di proteggere la salute pubblica assicurando che i cibi siano sicuri, salutari, igienici e propriamente registrati; per quanto riguarda i farmaci ad uso umano e veterinario, i vaccini, i prodotti biologici ed i dispositivi medici, l'FDA garantisce l'efficacia e la sicurezza [8]. In Australia è presente la *Therapeutic Goods Administration* (TGA) come sezione del Dipartimento Governativo australiano della Salute e dell'Invecchiamento ed è responsabile della gestione dei beni terapeutici inclusi farmaci, dispositivi medici ed emoderivati. La TGA valuta i prodotti prima della loro commercializzazione e li controlla una volta che vengono immessi in commercio e valuta la possibilità di esportare al di fuori dell'Australia farmaci e dispositivi medici [9]. L'Agenzia Regolatoria giapponese è la *Pharmaceutical and Medical Devices Agency* (PMDA); essa è stata istituita nell'Aprile 2004 e collabora con il Ministero della Salute, Lavoro e Politiche Sociali. L'obiettivo è di proteggere la salute pubblica assicurando la sicurezza, efficacia e la qualità dei prodotti medicinali e dei dispositivi medici [10]. In Europa, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha il ruolo di monitoraggio dei prodotti medicinali. Nel dicembre 2001 l'EMA ha istituito EudraVigilance (EV), una rete internazionale istituita per contenere tutte le segnalazioni di reazioni avverse a prodotti medicinali autorizzati nell'intera Unione Europea (EU). Lo scopo di EudraVigilance è di vigilare sulla salute dei cittadini attraverso la raccolta di informazioni di sicurezza per effettuare delle valutazioni scientifiche. Questa valutazione è effettuata dalle Autorità Regolatorie europee che controllano l'uso corretto dei farmaci in tutti i Paesi EU [11].

L'attuale sistema di farmacovigilanza italiano è basato sulla Rete Nazionale di Farma-

covigilanza (RNF), attiva dal Novembre 2001, che garantisce da un lato la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da farmaci, e d'altra parte una diffusione rapida e capillare delle informazioni di sicurezza, attraverso una rete che coinvolge l'Autorità Italiana competente (Agenzia italiana del Farmaco, AIFA), le 20 Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano, 204 Unità Sanitarie Locali, 112 ospedali, 38 IRCCS e 561 aziende farmaceutiche. Dal 2006, le attività di farmacovigilanza sono state rafforzate attraverso il consolidamento della Rete Nazionale (con il coinvolgimento dei Centri Regionali di Farmacovigilanza) e la sua connessione ad Eudravigilance (EV) e all'UMC dell'OMS [12].

Durante il 2010-2011, complessivamente sono state inserite nella RNF 41.651 segnalazioni di sospette ADR, 20.187 nel 2010 e 21.464 nel 2011, con un incremento del 6% nel 2011 rispetto al 2010. Il tasso di segnalazione (356 segnalazioni per milione di abitanti per anno) ha raggiunto il *Gold Standard* (300 segnalazioni per milione di abitanti per anno) definito dall'OMS per un efficiente sistema di farmacovigilanza [13].

In Italia gli operatori sanitari hanno l'obbligo di segnalare eventuali sospette reazioni avverse di cui vengono a conoscenza; una segnalazione per essere valida deve contenere almeno un reporter ed un paziente identificabili, almeno una reazione avversa sospetta e almeno un prodotto medicinale sospetto [7]. L'Unità Sanitaria Locale competente inserisce le segnalazioni nella RNF e ciascuna Azienda Farmaceutica deve monitorare la RNF al fine di controllare se sono state inserite nuove segnalazioni relativamente ai propri prodotti; ogni giorno AIFA invia tutte le segnalazioni ad EV, la quale settimanalmente invia tutte le ADR pervenute all'OMS. Il servizio di posta elettronica collegata all'RNF, creato per lo scambio di informazioni tra gli utenti registrati sulla rete, permette all'Azienda di contattare la struttura sanitaria che ha inserito in RNF l'ADR al fine di ottenere ulteriori informazioni per una migliore valutazione del caso.

L'obiettivo di AIFA, al momento, è quello di migliorare la qualità delle segnalazioni; attraverso vari modi: i Centri Regionali di Farmacovigilanza, in alcune regioni d'Italia garantiscono il controllo e la correzione delle schede di segnalazione (*Individual Case Safety Reports*, ICSR) inserite nella RNF e attribuiscono il nesso di causalità, nonché individuano potenziali nuovi segnali; grazie ai fondi pubblici, 138 progetti regionali ed 8 multiregionali sono stati valutati e approvati dall'AIFA [13], al fine di sensibilizzare gli operatori sanitari a segnalare maggiormente le reazioni avverse. In seguito all'implementazione della normativa europea anche il paziente potrà segnalare direttamente alle Autorità Competenti qualsiasi reazione avversa verificatasi in seguito all'utilizzo di un prodotto medicinale.

Per una corretta valutazione ed elaborazione delle segnalazioni di ADR nonché per la valutazione del relativo nesso di causalità tra il farmaco sospetto e la reazione avversa, il contenuto della segnalazione di sospetta reazione avversa deve essere coerente, completo ed esaustivo.

Questo studio ha come obiettivo la valutazione della qualità delle informazioni contenute nelle segnalazioni spontanee di reazioni avverse e dell'efficacia delle richieste di follow-up al fine di eseguire la valutazione di farmacovigilanza ogni ICSR.

Metodi

GB Pharma, Azienda italiana di consulenza farmaceutica, a seconda dei diversi contratti commerciali con i propri clienti, controlla quotidianamente l'RNF, scarica tutti gli ICSR inseriti in rete e li processa.

Per eseguire l'analisi sulla completezza delle schede di segnalazione, sono state raccolte tutte le segnalazioni spontanee inserite in RNF e gestite da GB Pharma tra agosto 2011 ed agosto 2012.

Sono state analizzate 206 segnalazioni di *initial*; al fine di eseguire una valutazione razionale, ad ogni campo della segnalazione è stato assegnato un punteggio diverso (1, 3, 7, 10) sulla base dell'importanza dell'informazione che esso fornisce per la valutazione del caso (1 corrisponde ad informazioni poco rilevanti mentre il punteggio 10 corrisponde ad un'informazione molto importante e/o essenziale) (**Tabella 1**). La presente tabella è stata creata internamente dal personale di GB Pharma, al fine di classificare con una scala (da 1 a 10) tutti i campi disponibili nella scheda di rete

della RNF. Tale metodo, non validato, si è reso indispensabile per poter quantificare la qualità di una segnalazioni.

Quando un addetto del dipartimento di Farmacovigilanza riceve un ICSR, valuta il caso prima di generare il CIOMS I (*Council for International Organizations of Medical Sciences*), documento riconosciuto a livello globale per lo scambio delle informazioni

Tabella 1 Punteggio assegnato ad ogni campo della scheda di segnalazione

Campo	Punteggio
Descrizione della reazione	10
Età	10
Data di nascita	10
Condizioni predisponenti e/o concomitanti	10
Dosaggio farmaco sospetto	10
Farmaco sospetto/Farmaco concomitante identificabile	10
Data di insorgenza reazione	7
Azioni intraprese	7
Malattia ed interventi subiti	7
Documenti follow-up	7
Durata del trattamento farmaco concomitante	7
Durata dell'uso farmaco sospetto	7
Origine etnica	7
Storia di reazioni avverse passate	7
Storia dei farmaci assunti	7
Esami di laboratorio	7
Esito	7
Risultati esami di laboratorio	7
Gravità della reazione	7
Sesso	7
Fonte Qualifica del segnalatore	7
Farmaco sospetto/concomitante non identificabile	7
Miglioramento della reazione dopo sospensione del farmaco	3
Dosaggio farmaco concomitante	3
Forma farmaceutica farmaco sospetto/concomitante	3
Frequenza farmaco sospetto/concomitante	3
Altezza	3
Indicazione d'uso farmaco sospetto/Farmaco concomitante	3
Data esame esami di laboratorio	3
Le reazioni avverse sono il risultato di	3
Altre sostanze utilizzate	3
Gravidanza	3
Rechallenge	3
Relazione tra farmaco e reazione	3
Commento del segnalatore su interventi precedentemente subiti	3
Via di somministrazione farmaco sospetto/Farmaco concomitante	3
Terapia inizio/fine	3
Peso	3
Errore di amministrazione	1
Lotto farmaco sospetto	1
Data di compilazione/data di ricezione	1
Reazione prevista da foglietto illustrativo	1
Data di scadenza farmaco sospetto	1
Iniziali paziente	1
Età gestazionale (trimestre di gravidanza)	1
Struttura sanitaria AO/ASL di appartenenza	1
Valori nella norma	1
Altre informazioni sugli esami di laboratorio	1
Regione	1
Responsabile	1
Uso concomitante di prodotti a base di piante officinali, integratori	1

sulle reazioni avverse insorte in seguito all'assunzione di un farmaco. L'analisi viene effettuata controllando i dati presenti nella scheda di segnalazione considerando che alcuni campi (ad esempio, condizioni concomitanti e predisponenti, dosaggio di farmaci sospetti e concomitanti) sono più importanti di altri (ad esempio peso o data di scadenza), per effettuare la valutazione caso.

Al fine di garantire la riservatezza dei dati, il numero AIFA di ogni segnalazione è stato sostituito con il codice interno aziendale di GB Pharma.

Dopo un'attenta analisi, per ciascuna scheda di segnalazione sono stati assegnati i punteggi, definiti in **Tabella 1**, sulla base della presenza o meno dei campi compilati ed è stato calcolato il punteggio totale.

Poiché non tutte le segnalazioni contengono gli stessi campi compilati, per poter valutare diverse segnalazioni, è stato calcolato il punteggio totale ed il punteggio totale ottenibile se tutti i campi della segnalazione fossero debitamente completati (punteggio massimo). Il rapporto punteggio/punteggio massimo ha permesso il confronto delle diverse segnalazioni raccolte.

Una volta resi confrontabili i punteggi delle diverse schede di segnalazione, è stata effettuata una prima macro-valutazione con il calcolo della media, moda, mediana, deviazione standard e dei diversi percentili.

La prima analisi statistica effettuata ha rivelato la presenza di due valori estremi, dal momento che essi rappresentano due casi su 206, non sono stati considerati statisticamente significativi decidendo così di escluderli per avere un risultato più preciso ed accurato. È stata, quindi, effettuata una seconda analisi statistica considerando 204 segnalazioni escludendo i due casi precedentemente commentati.

Dopo aver analizzato le segnalazioni gestite da GB Pharma, sono state raccolte tutte le schede di aggiornamento escludendo quelle ricevute prima di agosto 2011 e dopo agosto 2012.

Complessivamente sono state raccolte 53 segnalazioni di aggiornamento; la prima analisi è stata di tipo qualitativo con l'obiettivo di identificare i cambiamenti effettuati dopo l'aggiornamento; successivamente, per valutare l'efficacia dell'aggiornamento, sono state valutate tutte le informazioni inserite nella scheda aggiornata stabilendo se tali informazioni aggiuntive dessero ulteriori informazioni per una miglior valutazione del caso; l'analisi è di tipo dicotomico (si/no).

Risultati

Per conto dei propri clienti, GB Pharma ha gestito in totale 206 segnalazioni di sospetta reazione avversa e 53 segnalazioni di aggiornamento nel periodo compreso tra agosto 2011 ed agosto 2012. Nella **Tabella 2** e in **Figura 1** sono riportati i risultati ottenuti nella prima analisi statistica.

Dai risultati ottenuti si evince una distribuzione casuale dei dati, a significare che le schede di segnalazione analizzate sono state compilate in modo molto diverso l'una dall'altra, senza un'omogeneità nell'inserimento delle informazioni da parte degli operatori sanitari.

Come si può vedere in **Figura 1** ci sono due valori estremi e non statisticamente significativi; perciò la seconda analisi statistica è stata eseguita senza considerare questi due valori.

Tabella 2 Risultati della prima analisi statistica

Parametri	Risultati
Media	0,89
Moda	0,83
Mediana	0,89
Deviazione standard	0,07
Minimo	0,68
Massimo	0,99
10° percentile	0,79
25° percentile	0,83
75° percentile	0,95
90° percentile	0,96

I risultati aggiornati sono riportati nella **Tabella 3** e nella **Figura 2**.

Come mostrato in **Figura 2**, i valori estremi non compaiono più e l'analisi risulta più precisa, la deviazione standard ha subito una leggera flessione, pari allo 0,15%; la piccola variazione è dovuta alla presenza di soli due valori estremi su un totale di 206 valori totali.

Come si può vedere nella **Tabella 3** non vi è una distribuzione simmetrica dei punteggi delle varie segnalazioni, ma più del 50% dei valori ha come rapporto punteggio/punteggio massimo superiore a 0,89 mentre 0,71 è il punteggio minimo ottenuto.

Dopo aver analizzato le segnalazioni di primo inserimento, 53 segnalazioni di follow-up

Figura 1
Distribuzione del punteggio/
punteggio massimo

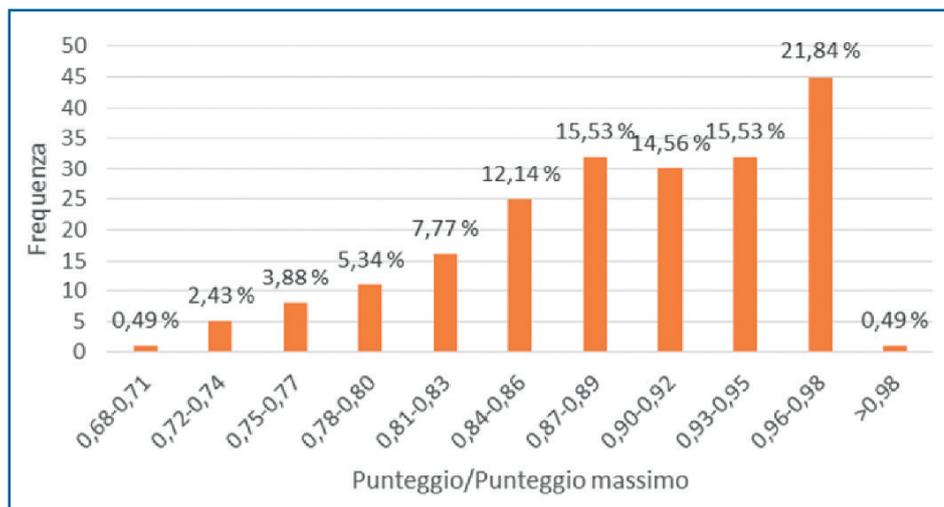


Tabella 3 Risultati della seconda analisi statistica

Parametri	Risultati
Media	0,89
Moda	0,83
Mediana	0,89
Deviazione standard	0,07
Minimo	0,72
Massimo	0,98
10° percentile	0,79
25° percentile	0,83
75° percentile	0,95
90° percentile	0,96

Figura 2
Distribuzione del punteggio/
punteggio massimo

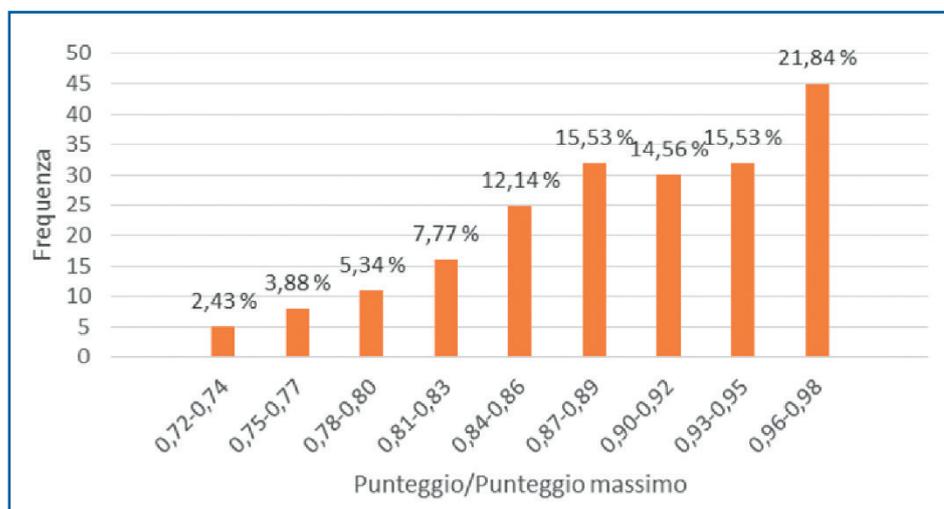
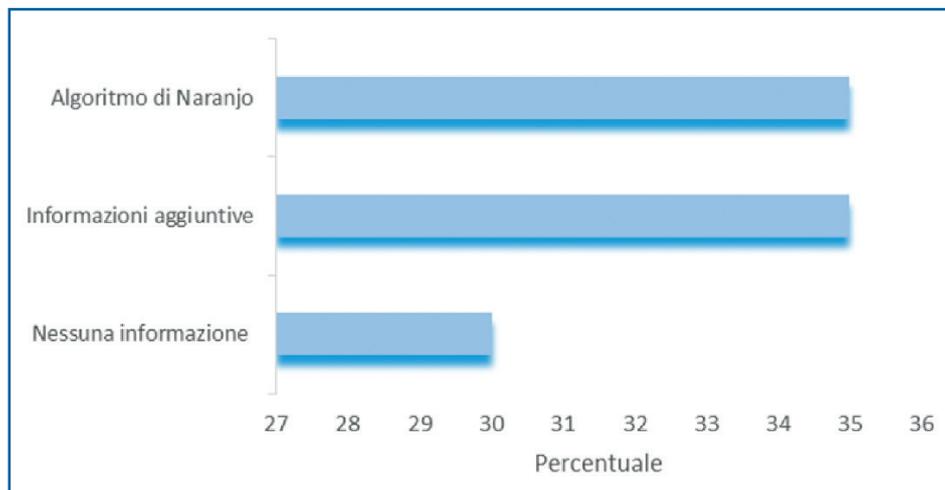


Figura 3
Distribuzione delle
informazioni di follow-up



sono state valutate; come si evince dal grafico si presentano tre classi mutualmente esclusive: in 19 casi, infatti, il follow-up risultava essere un aggiornamento spontaneo dei Centri Regionali di Farmacovigilanza con l'inserimento del nesso di causalità (l'algoritmo di Naranjo è stato il metodo utilizzato in tutti i casi), in 15 di essi il segnalatore ha affermato che non ci sono ulteriori informazioni disponibili, solo in 19 casi nel follow-up sono state inserite informazioni utili per effettuare una migliore valutazione caso (**Figura 3**).

Discussione

Nella RNF tra il 1° gennaio 2001 e il 31 dicembre 2011 sono state segnalate un totale di 119,330 sospette reazioni avverse correlate a farmaci e vaccini. Secondo i dati pubblicati da AIFA nel 2001 il numero di segnalazioni è stato di 7480 (138 segnalazioni per milione di abitanti per anno), nel corso del 2010 è stato raggiunto e superato il *Gold Standard* con 335 segnalazioni per milione di abitanti per anno [15]. Nel 2011 il numero di segnalazioni inserite nella RNF è stato 21.473, pari a un tasso di segnalazione di 356 segnalazioni per milione di abitanti per anno [13]. Perciò, il Sistema di Farmacovigilanza italiano ha raggiunto e superato il valore di 300 segnalazioni per milione di abitanti per anno, definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come *Gold Standard* per un efficiente Sistema di Farmacovigilanza in grado di generare segnali di preallarme.

Il sistema di segnalazione spontanea ha l'obiettivo di identificare i segnali, concentrandosi su ADR gravi e o inattese. WHO considera come indice di qualità per avere un efficace Sistema di Farmacovigilanza la presenza di almeno il 30% di ADR serie tra tutte quelle inserite in RNF. Il 30% delle segnalazioni inserite nel 2011 sono state considerate gravi, il 69% erano invece ADR non gravi. Solo l'1% delle segnalazioni non includevano il criterio di serietà.

Dopo aver fatto un grande sforzo per incoraggiare gli operatori sanitari a segnalare le reazioni avverse, l'attuale interesse è focalizzato sulla qualità dei dati inseriti al fine di valutare ogni singolo caso sia dal punto di vista medico che di farmacovigilanza.

Spesso le segnalazioni non contengono informazioni sufficienti per effettuare una valutazione del caso; per tale motivo, l'addetto del dipartimento di Farmacovigilanza dell'Azienda richiede al Responsabile dell'Unità Sanitaria che ha inserito la segnalazione le informazioni mancanti o contraddittorie.

Da qui il nostro interesse per una valutazione interna delle segnalazioni ricevute da GB Pharma per valutare la nostra realtà, l'efficacia delle richieste di aggiornamento e la valutazione di follow-up dopo aver ricevuto le risposte di follow-up.

Poiché GB Pharma è responsabile di Farmacovigilanza di aziende che commercializzano diverse tipologie di prodotti (farmaci ospedalieri, farmaci generici e specialità medicinali), i risultati sono applicabili anche ad altre Società.

Dai dati in possesso di GB Pharma non è sempre possibile effettuare una valutazione

completa del caso: il segnalatore ha un ruolo essenziale nella compilazione della scheda di segnalazione (ad esempio, un medico/farmacista ospedaliero hanno l'accesso alla cartella clinica del paziente con i dati clinici, diversamente da un farmacista territoriale), la mancanza della diagnosi della reazione avversa e la sola codifica dei sintomi portano a difficoltà di valutazione del caso; in aggiunta la mancanza di informazioni su eventuali malattie e farmaci concomitanti (soprattutto nella popolazione anziana in politerapia dove il problema di interazione tra farmaci è molto frequente) rappresentano un problema nella valutazione del caso.

I risultati ottenuti dalla seconda analisi statistica hanno mostrato un intervallo di variazione (0,72-0,98) delle diverse segnalazioni piuttosto ampio con una distribuzione non simmetrica delle frequenze; più del 50% dei valori sono distribuiti tra 0,86 e 0,92 mostrando la variabilità delle schede di segnalazione raccolte ed analizzate.

Dai dati in possesso di GB Pharma, le richieste di follow-up non sono risultate molto utili per una migliore valutazione caso, nel 35% dei casi, i Centri Regionali di Farmacovigilanza, responsabili del controllo delle schede di segnalazione compilate nella RNF rispetto alla copia cartacea, hanno inserito il nesso di causalità utilizzando l'algoritmo di Naranjo, senza fornire ulteriori informazioni importanti per la valutazione caso. Nel 30% dei casi, il segnalatore specifica che non è in grado di fornire informazioni aggiuntive, questo è anche dovuto al fatto che in Italia ci sono molti Progetti Attivi di Farmacovigilanza in pronto soccorso ed in tali circostanze, quindi, il segnalatore non è in grado di monitorare il paziente dopo la dimissione dall'ospedale. Solo nel 35% dei casi, le segnalazioni aggiornate contengono modifiche e/o ulteriori informazioni utili per la valutazione del caso.

La possibilità di contattare il segnalatore attraverso la RNF sarebbe uno strumento utile se le informazioni richieste dalle aziende farmaceutiche fossero disponibili e condivise dal segnalatore, altrimenti la valutazione del caso risulta incompleta.

Conclusioni

Negli ultimi anni, la qualità delle segnalazioni è stata al centro dell'attenzione perché, se da un lato l'Italia ha raggiunto il *Gold Standard* stabilito dal WHO, dall'altro le segnalazioni non sono migliorate dal punto di vista qualitativo, perciò l'obiettivo futuro sarà quello di avere un numero crescente di segnalazioni che siano, però, adeguatamente compilate per la valutazione del caso. Le segnalazioni inserite in RNF hanno evidenziato un basso livello di qualità con l'assenza di informazioni importanti per una valutazione accurata e completa del caso al fine di valutare correttamente il rapporto rischio/beneficio.

Allo stesso modo le interazioni tra Aziende farmaceutiche, strutture sanitarie e Centri Regionali di Farmacovigilanza dovrebbero essere rafforzati con l'obiettivo di ricevere più velocemente dal segnalatore le informazioni discrepanti e/o mancanti.

Bibliografia

- [1] Bégaud B, Chaslerie A, Haramburu F, Organization résultat et de la France en pharmacovigilance. Rev Epidemiol Sante Publique. 1994; 42:416-423.
- [2] McBride WG. Thalidomide and Congenital Abnormalities. Letter to the Editor. The Lancet. 1961;278:1358.
- [3] ASL di Rieti. Disponibile al sito <http://www.asl.ri.it/cittadino/farmacovigilanza/files/storia-della-farmacovigilanza.pdf>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [4] Anshi S, Parloop B. Comparative evaluation of adverse drug reaction reporting forms for introduction of a spontaneous generic ADR form. J Pharmacol Pharmacother. 2012; 3:228-232.
- [5] European Medicines Agency. Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the council of 15 December 2010.
- [6] European Medicines Agency. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the council of 15 December 2010.
- [7] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI.
- [8] Food and Drug Administration. Disponibile al sito <http://www.fda.gov/ForIndustry/FDABasicsforIndustry/ucm234629.htm>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [9] Therapeutic God Administration. Disponibile al sito <http://www.tga.gov.au/index.htm>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [10] Pharmaceuticals and Medical Device Agency. Disponibile al sito <http://www.pmda.go.jp/english/index.html>. Ultimo accesso 2014.
- [11] AIFA. Disponibile al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/eudravigilance>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [12] AIFA. Disponibile al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rete-nazionale-di-farmacovigilanza>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [13] AIFA. Disponibile al sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/rapporto_sulle_attivita_aifa_21.12.2012_0.pdf.
- [14] Ferrazzin F. La politica di AIFA per i fondi della farmacovigilanza. In "Convegno: La patologia iatrogena da farmaci". 2012.