

# APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E PAZIENTI ANZIANI: È NECESSARIO UN CAMBIO DI ROTTA?

L'esigenza emerge da uno studio realizzato dal gruppo di ricerca dell'Istituto di Farmacologia Traslazionale (If) del Cnr di Roma in collaborazione con Aifa: sotto la lente l'analisi e il confronto tra le sospette reazioni avverse negli over 65 anni e la popolazione generale

► **Pasquale Pierimarchi M.D.**

Esperto in Scienza Regolatoria del Farmaco  
Ricercatore dell'Istituto Farmacologia Traslazionale – Cnr

L'aumento dell'aspettativa di vita è uno dei successi della ricerca scientifica in campo biomedico e la popolazione europea è al primo posto nel mondo per l'età media più alta. I dati demografici confermano il trend a livello globale: secondo il rapporto del Census Bureau statunitense "Aging World 2015", nel 2050 la popolazione ultrasessantenne raggiungerà il 17% degli abitanti mondiali (1,6 miliardi), l'aspettativa di vita media alla nascita a livello globale aumenterà di quasi otto anni, passando dai 68,6 anni nel 2015 ai 76,2 anni e la popolazione mondiale degli ultra-ottantenni sarà più che triplicata dal 2015 al 2050 (da 126,5 milioni ai 446,6 milioni), secondo l'International population report; An Aging World: 2015. L'incremento dell'età media ha indotto le autorità sanitarie ad applicare un monitoraggio sempre più attento sullo stato di salute della popolazione e in particolare sugli anziani. È noto che l'appropriatezza prescrittiva, soprattutto negli anziani, rappresenta uno

degli elementi chiave strettamente correlato a fattori quali reazioni avverse, ospedalizzazioni e mortalità. La prescrizione di una terapia farmacologica nel paziente anziano è un percorso complesso che richiede una conoscenza approfondita delle condizioni di salute tipiche di questa fascia di popolazione. La complessità del quadro clinico del paziente anziano è indotta sia dalla presenza di alterazioni fisiologiche legate all'invecchiamento, sia dalla compresenza di più patologie croniche. Questi aspetti limitano l'impiego di approcci clinici sistematici finalizzati a una gestione clinico-terapeutica ottimale e incrementano il fenomeno della polifarmacoterapia. La categoria di pazienti anziani principalmente coinvolta in questo fenomeno è quella di età compresa tra 65 e 85 anni. È quanto riportato da un autorevole studio effettuato dal Geriatric Working Group dell'Aifa che ha messo alla luce aspetti critici correlati alla farmacoutilizzazione da parte del paziente anziano. La ricerca è stata effettuata valutando le pre-

scrizioni effettuate nella popolazione italiana con età superiore a 65 anni. (Onder G. et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014). È emerso che la politerapia è un fenomeno molto comune: nella fascia tra i 75 e gli 84 anni il 55% dei soggetti viene trattato con 5-9 farmaci concomitanti e il 14% con 10 o più farmaci, con conseguenze rilevanti su aderenza e rischi di eventi avversi causati da inappropriata prescrizione e interazioni tra farmaci. Ad esempio circa 100 mila pazienti anziani hanno ricevuto associazioni di farmaci che possono aumentare il rischio di sanguinamento (ad esempio warfarin + Fans/Cox-2), 85 mila hanno fatto uso di associazioni di tre farmaci che aumentano il rischio di insufficienza renale e/o iperkaliemia (Ace inibitori/Antagonisti recettori angiotensina + antagonisti dell'aldosterone + Fans/ inibitori Cox-2); altri 36 mila sono stati esposti all'uso contemporaneo di due o più farmaci che aumentano l'intervallo QT. La politerapia inoltre ha determinato una scarsa aderenza alle terapie contro de-



pressione, ipertensione, diabete e osteoporosi in quasi il 60% dei casi.

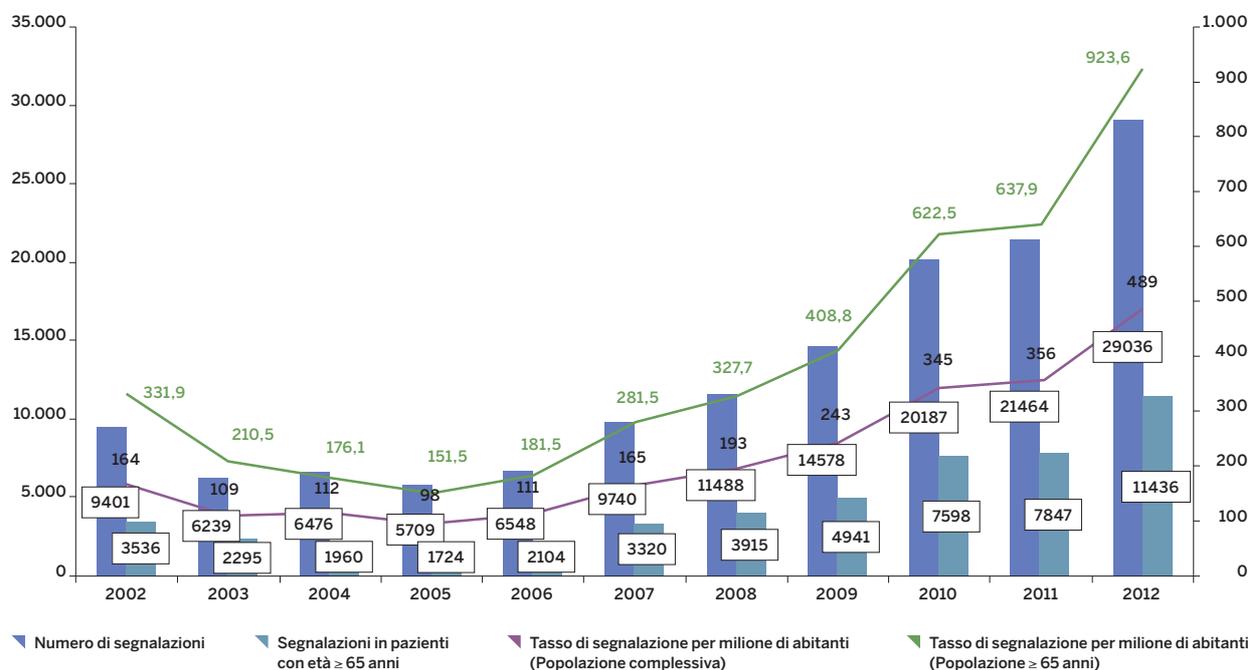
Dati analoghi sono emersi da un recentissimo studio effettuato dalla University of Illinois di Chicago (Qato DM et al. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. JAMA Intern Med. 2016), che ha confrontato la variazione tra la tipologia di medicinali assunti ed il rischio di interazione farmacologica tra due coorti di pazienti di età compresa tra 62 e 85 anni valutati nel 2005 e 2011. I risultati hanno confermato il trend sull'uso improprio dei farmaci nella popolazione anziana; i ricercatori hanno evidenziato un incremento del rischio d'interazione farmacologica e di insorgenza di reazioni avverse gravi: dall'8,4% nei pazienti valutati nel 2005-2006 al 15,1% nei pazienti del 2010-2011. Le principali associazioni farmacologiche a rischio che hanno fatto registrare un incremento statisticamente significativo sono

state le prescrizioni di amlodipina e simvastatina (aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi e danno renale); warfarin e simvastatina (aumento del rischio di sanguinamento, rabdomiolisi e danno renale); aspirina e naprossene (aumento del rischio di sanguinamento ed ulcere).

I dati estrapolati da questi studi suggeriscono l'esigenza di una revisione attenta dei paradigmi terapeutici in questa popolazione di pazienti e l'osservazione dei dati di farmacovigilanza svolge sicuramente un ruolo cruciale, consentendo di identificare e quantificare il problema. Un esempio di analisi dei dati post-marketing di impiego dei medicinali nella popolazione italiana è offerto dallo studio realizzato dal gruppo di ricerca dell'Istituto di Farmacologia Tradizionale (If) del Cnr di Roma in collaborazione con l'Agenzia italiana del farmaco, sugli aspetti regolatori dell'uso dei farmaci negli anziani nell'ambito del Progetto di Interesse Strategico Invecchiamento, finanziato dal Miur e coordinato dal Cnr.

L'obiettivo del progetto ha previsto l'analisi e il confronto delle segnalazioni di sospette reazioni avverse tra la popolazione anziana con età  $\geq$  a 65 anni e la popolazione generale. I dati ottenuti, di cui si riporta una breve sintesi, hanno evidenziato numerose criticità e aspetti che richiedono interventi correttivi. Nello specifico l'analisi dei trend ha fatto registrare un incremento progressivo e costante del numero di segnalazioni/anno ed una stratificazione per sottogruppi di età ha evidenziato nella popolazione anziana un tasso di segnalazione pari al doppio di quello della popolazione generale (Figura nella pagina successiva). L'analisi del grado di severità ha fatto emergere che i pazienti anziani sono maggiormente esposti al rischio di sviluppare reazioni avverse gravi in confronto alla popolazione generale (37% vs. 30% rispettivamente) e tale aspetto ha come diretta conseguenza un incremento delle ospedalizzazioni e delle lungodegenze ospedaliere, che impattano fortemente sulle performance e sulla spesa del Ssn. La distribuzione delle segnalazioni avverse nei pazienti con età superiore a 65 anni disaggregata secondo la Classificazione Atc, evidenzia che il maggior numero di segnalazioni è attribuito ai medicinali antitumorali che complessivamente corrispondono al 17% delle segnalazioni totali per questa fascia di età, con un aumento del 53% rispetto al 2011. Il dato è comprensibile considerando che circa 2/3 dei pazienti oncologici hanno un'età superiore a 65 anni. Per la medesima ragione i farmaci ematologici si posizionano al secondo posto per numero di segnalazioni. Inoltre, le schede di segnalazioni delle reazioni avverse relative ai pazienti anziani, rispetto alla popolazione generale, evidenziavano sempre l'impiego concomitante di 3 o più medicinali. L'implementazione di sistemi di farmacovigilanza sempre più stringenti e la valutazione dell'andamento del profilo delle reazioni avverse si è rivelato un approccio vincente per identificare i pazienti più a rischio e le classi farmacologiche che necessitano di particolari accorgimenti. Tuttavia, i soli dati post-marketing non sono sufficienti: è necessario un approccio multidisciplinare che coinvolga agenzie regolatorie, operatori sanitari, pazienti e la comunità scientifica in generale al fine di sviluppare e validare nuovi approcci e metodologie dove i dati

Numero di segnalazioni totali comprensive di quelle relative ai pazienti con età  $\geq$  a 65 anni di sospette reazioni avverse dal 2002 al 2012



Fonte: Aifa-Cnr

di farmacovigilanza post-marketing siano integrati con un solido background scientifico derivante dalla fase pre-marketing. In questo contesto, il medico prescrittore può rappresentare la figura professionale cardine per implementare nuovi paradigmi terapeutici specificamente dedicati alla popolazione anziana e disegnati sulla base di dati più consistenti ottenuti dai trials clinici. Tuttavia, ad oggi, le evidenze scientifiche a disposizione dei medici non sono sufficienti per ottimizzare il management clinico di questi pazienti a causa della bassa rappresentatività della popolazione anziana nelle sperimentazioni cliniche. Pertanto è opportuno rivedere il percorso di valutazione dei medicinali mediante la conduzione di trial in contesti clinici sempre più simili alla real life. Il coinvolgimento dei medici di medicina generale anche nella fase di valutazione dei farmaci pre-marketing potrà rivelarsi di vitale importanza per l'introduzione di nuovi indici che possano fornire dati di impiego in contesti patologici complessi prima che il medicinale venga immesso in commercio. Parallelamente emerge la necessità di adot-

tare nuovi percorsi diagnostici-terapeutici da implementare nella pratica clinica che integrino strumenti di raccolta dati specifici per il paziente anziano a strumenti di appropriatezza prescrittiva ed algoritmi di predizione del rischio di insorgenza di reazioni avverse. Il management clinico del paziente anziano deve prevedere l'introduzione del rischio di reazioni avverse come elemento integrante della diagnosi; il profilo beneficio rischio dovrà essere valutato ogni qualvolta si prescrive un nuovo farmaco in associazione ad un attento monitoraggio della risposta del paziente nell'ottica di una revisione attenta dei trattamenti farmacologici in corso e della semplificazione terapeutica. La buona pratica clinica ed il processo di ricognizione e riconciliazione farmacologica andrebbero potenziati con strumenti come ad esempio i questionari da impiegare al momento della diagnosi volti a identificare eventuali discrepanze su tipologia di medicinali assunti e modalità di impiego (ad es. il "Structured History taking of Medication use (SHiM)"), oltre che con le già note metodologie disponibili come le politiche di riduzione delle prescrizioni

(deprescribing) e i criteri di appropriatezza prescrittiva ad esempio: i Criteri di Beers, metodo "Stgart and Stopp", etc. (A. Hanora Lavan and P. Gallagher. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. Therapeutic advances in drug safety 2016). Un approccio sistematico dovrà necessariamente comprendere l'impiego di strumenti informatici ed algoritmi di predizione del rischio di insorgenza delle reazioni avverse. Ad esempio, sistemi come il GerontoNet, sviluppato nel 2010 (Onder, G. et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. Arch Intern Med 2010), andrebbero ulteriormente sviluppati e validati affinché possano entrare a far parte di un approccio clinico innovativo e standardizzato per il raggiungimento di un obiettivo comune: migliorare la salute dei pazienti anziani. ▼

**Parole chiave**

Appropriatezza prescrittiva, anziani, politerapia, reazioni avverse  
**Aziende/Istituzioni**  
 Aifa, Cnr