
10. RISCHIO NEGLI ANZIANI

*Ersilia Lucenteforte, Alessandra Bettiol, Niccolò Lombardi, Alfredo Vannacci, Alessandro Mugelli - Università di Firenze a nome del gruppo I-GrADE**

**I-GrADE (Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly)*

Alessandro Mugelli, Alessandra Bettiol, Niccolò Lombardi, Ersilia Lucenteforte, Alfredo Vannacci (Università di Firenze), Alessandro Chinellato (ULSS 9 Treviso), Cristiana Vitale, Stefano Bonassi, Massimo Fini (Istituto San Raffaele), Roberto Bernabei, Graziano Onder, Davide Liborio Vetrano (Università Cattolica), Claudia Bartolini, Rosa Gini, Francesco Lapi, Giuseppe Roberto (ARS Toscana), Marina Davoli, Nera Agabiti, Silvia Cascini, Ursula Kirchmayer, Chiara Sorge (ASL Roma 1), Giovanni Corrao, Federico Rea (Università Milano-Bicocca), Achille Patrizio Caputi, Francesco Giorgianni, Michele Tari, Gianluca Trifirò (Università Messina)

DOMANDA

Che rischi corrono gli anziani con patologie cerebro-cardiovascolari quando assumono farmaci?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il rapido invecchiamento della popolazione in tutto il mondo rappresenta un'importante sfida per i sistemi sanitari, sia da un punto di vista clinico che economico. Nel mondo il numero di soggetti anziani (età ≥ 65 anni) è raddoppiato nel secolo scorso e si stima che in Europa la percentuale di questi soggetti raggiungerà il 30% nel 2050 (C.E., 2012). Tale fenomeno è inevitabilmente associato ad un progressivo aumento della prevalenza delle patologie croniche e del peso socio-sanitario ad esse associato (Calderon-Larranaga *et al.*, 2017). Accanto alla complessità del management clinico dei pazienti anziani affetti contemporaneamente da più patologie, un'importante sfida per il personale sanitario è rappresentata dalla conseguente difficoltà nella gestione del trattamento farmacologico. Infatti, sebbene i potenziali benefici del trattamento farmacologico siano ampiamente dimostrati, i rischi di eventi avversi farmaco correlati e di interazioni farmaco-farmaco e/o farmaco-patologia rappresentano una criticità rilevante nei soggetti anziani, specialmente se in politerapia.

In questo contesto risulta di primaria importanza l'individuazione di indicatori di inappropriatezza prescrittiva nella popolazione anziana. Ad oggi diversi criteri sono disponibili per l'identificazione delle prescrizioni farmacologiche potenzialmente inappropriate, quali i criteri di Beers (*By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert*, 2015), i criteri di *Screening Tool of Older People's Prescriptions* (STOPP) e *Screening Tool to Alert to Right Treatment* (START) (O'Mahony *et al.*, 2015), il *Medication Appropriateness Index* (MAI) (Hanlon *et al.*, 1992), e i criteri *Assessing Care of Vulnerable Elderly* (ACOVE) (Wenger *et al.*, 2007). Questi criteri sono basati sul consenso di esperti e non sono patologia-specifici, nonostante le malattie

cardiovascolari rappresentino le patologie più frequenti nei Paesi occidentali. Inoltre, l'impatto di prescrizioni potenzialmente inappropriate in termini di “*hard end point*”, quali ospedalizzazioni e mortalità, risulta ad oggi scarsamente studiato.

Pertanto, l'identificazione e la validazione di specifici indicatori di inappropriatezza prescrittiva per la popolazione anziana affetta contemporaneamente da patologie cardiovascolari e da altre malattie croniche potrebbe rappresentare un utile strumento per migliorare la qualità prescrittiva.

Lo scopo del progetto I-GrADE (progetto finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, all'interno del Bando 2009 per la Ricerca Indipendente) è stato quello di identificare mediante una revisione sistematica della letteratura una lista di potenziali indicatori di inappropriatezza prescrittiva per gli anziani affetti da patologie cardiovascolari e altre malattie croniche, e di validare tali indicatori mediante studi *ad hoc*.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per individuare i potenziali indicatori di inappropriatezza prescrittiva negli anziani affetti da patologie cardiovascolari ed altre malattie croniche, abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura interrogando la banche dati PubMed, EMBASE e CENTRAL, attraverso una stringa di ricerca che combinava i seguenti termini: “prescrizione”, “evento avverso”, “malattia cardiovascolare” e “anziano”. La ricerca ha identificato 5742 articoli. Dopo l'eliminazione dei duplicati (n=3880), degli articoli non pertinenti (n=3506) o che non rispondevano ai criteri di inclusione (n=325), sono stati inclusi nella sintesi qualitativa 49 studi (Lucenteforte *et al.*, 2017).

Dei 32 potenziali indicatori di inappropriatezza prescrittiva identificati mediante la revisione sistematica della letteratura, 19 erano riconducibili a studi che riportavano un significativo aumento del rischio di eventi avversi (Lucenteforte *et al.*, 2017) .

Ad oggi, il gruppo I-GrADE ha validato 4 di questi indicatori mediante studi *ad hoc* ([Appendice 1](#)).

Per un indicatore (no 1), è stato effettuato uno studio sui pazienti assistiti nelle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) della regione Umbria.

Per altri 3 indicatori (no 3, 4, 10), sono stati analizzati i dati registrati tra il 2008 e il 2012 presenti nelle banche dati amministrative di tre regioni e due Aziende Sanitarie Locali (ASL), ovvero: ASL Caserta (Sud), Lazio e Toscana (Centro), Lombardia e ASL Treviso (Nord). Tali banche dati contengono le informazioni riguardanti le prestazioni sanitarie dispensate a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) a tutti i soggetti registrati presso il proprio medico di Medicina generale all'interno della regione o ASL di appartenenza.

Per tutti gli studi condotti all'interno del progetto I-GrADE a partire da queste banche dati, sono stati selezionati tutti i soggetti con almeno 65 anni di età e con una diagnosi ospedaliera di evento cerebro-cardiovascolare. I pazienti sono stati seguiti

dalla data di dimissione dal ricovero ospedaliero per evento cerebro-cardiovascolare fino all'occorrenza di uno qualsiasi dei seguenti eventi: morte, uscita dalla banca dati, ricovero per cause cerebro-cardiovascolare o tumore.

Tali studi hanno confermato che (Tabella 1):

- per gli anziani assistiti in RSA il rischio di **mortalità o ospedalizzazione** aumenta con l'aumentare del carico anticolinergico (calcolato mediante la *Anticholinergic Cognitive Burden Scale*). Inoltre, il rischio è maggiore per i soggetti affetti da coronaropatia e per coloro che presentano il più alto carico anticolinergico (Figura 1-a);
- gli anziani ospedalizzati per patologie cardiovascolari, senza storia nota di aritmia in anamnesi e nuovi utilizzatori correnti di antidepressivi hanno un rischio aumentato di **ospedalizzazione per aritmia** rispetto ai non utilizzatori di antidepressivi (Figura 1-b);
- gli anziani ipertesi con patologia cerebro-cardiovascolare utilizzatori correnti di calcioantagonisti diidropiridinici (DHP) a breve durata d'azione hanno un aumentato rischio di **ospedalizzazione per evento cardiovascolare**, gli utilizzatori correnti di calcioantagonisti non-DHP a breve durata d'azione hanno un aumentato rischio di **ospedalizzazione per eventi cardiovascolari e per qualsiasi causa** e gli utilizzatori di calcioantagonisti non-DHP a lunga durata d'azione hanno un aumentato rischio di **ospedalizzazione per qualsiasi causa**, tutti e tre i gruppi rispetto agli utilizzatori passati (Figura 1-c).

Inoltre abbiamo studiato l'aderenza alle statine e abbiamo osservato un ridotto rischio di fratture (in generale e dell'anca) per i soggetti maggiormente aderenti alla terapia con questa classe di farmaci (Appendice 1, Figura 1-d).

RISPOSTA

I risultati del presente progetto evidenziano come, nei soggetti anziani, l'uso di più farmaci con effetto anticolinergico aumenti il rischio di mortalità e ospedalizzazione. Inoltre, nei soggetti anziani con patologie cardiovascolari, l'uso di antidepressivi è associato ad un aumento del rischio di ospedalizzazioni per aritmia, mentre l'uso di calcioantagonisti a breve durata d'azione aumenta il rischio di ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari e per qualsiasi causa. Al contrario, l'aderenza alla terapia con statine diminuisce il rischio di fratture nei soggetti anziani.

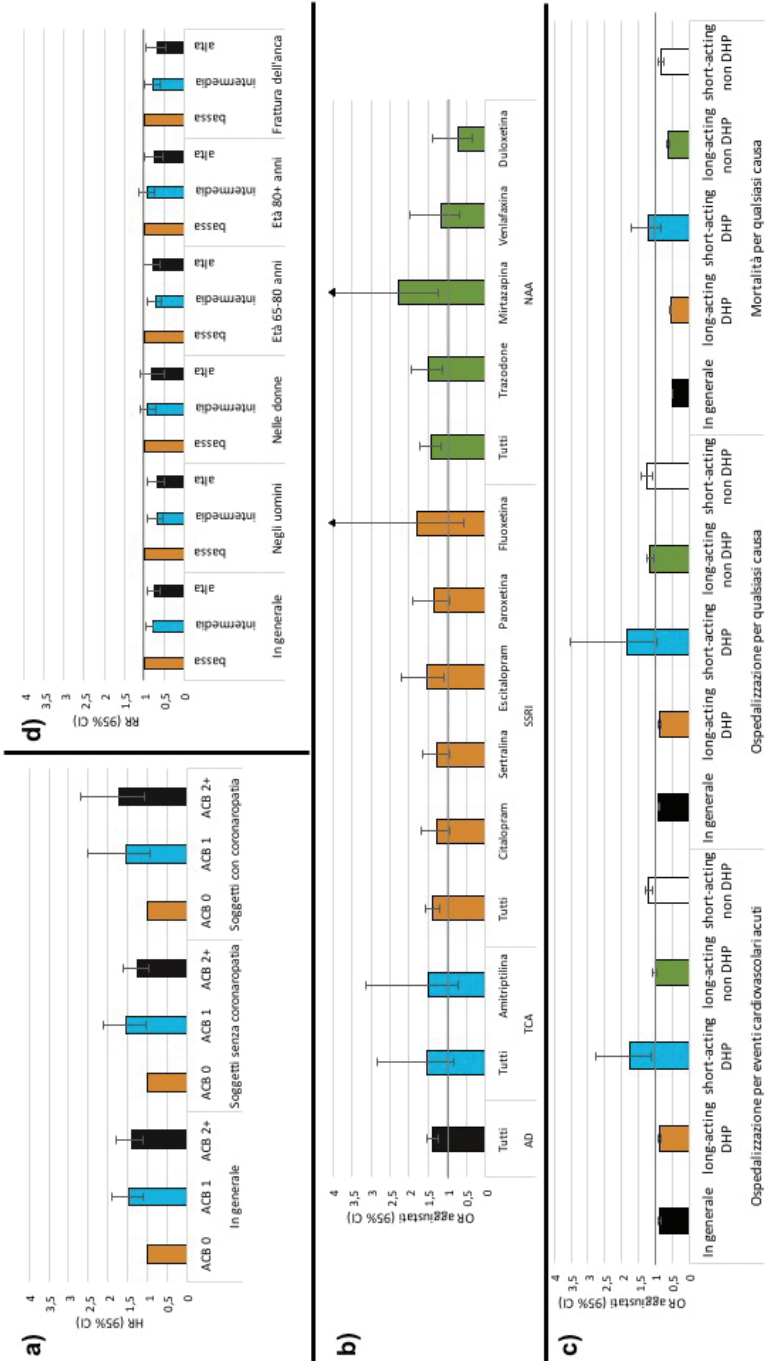
Obiettivo prossimo del gruppo I-GrADE sarà quello di condurre altri studi *ad hoc* sugli indicatori non ancora validati, allo scopo di redigere un elenco completo ed affidabile di potenziali indicatori di inappropriatezza prescrittiva specifico per la popolazione in oggetto, nel tentativo di assicurare un miglioramento e una maggior sostenibilità delle cure dirette ai soggetti ultrasessantacinquenni.

Tabella 1 - Gli indicatori di inappropriatezza prescrittiva prima e dopo il progetto I-GrADE

Cosa dice la letteratura scientifica prima dello studio I-GrADE	Cosa dice lo studio I-GrADE
Anticolinergici (no 1)	
In Huang et al (Huang et al., 2012), gli anziani esposti a prescrizioni potenzialmente inappropriate di anticolinergici hanno un rischio maggiore di accesso al pronto soccorso, ospedalizzazione, stipsi, delirio, e aritmia cardiaca, rispetto ai non esposti.	In Vetrano et al (Vetrano et al., 2016), per gli anziani assistiti in RSA il rischio di mortalità o ospedalizzazione aumenta con l'aumentare del carico anticolinergico. Inoltre, il rischio è maggiore per i soggetti affetti da coronaropatia e per coloro che presentato il più alto carico anticolinergico.
Antidepressivi (no 3)	
In Blanchette et al (Blanchette et al., 2008), gli anziani utilizzatori di SSRI hanno un maggior rischio di mortalità rispetto ai non utilizzatori di antidepressivi. In Coupland et al (Coupland et al., 2011), gli anziani che utilizzano TCA, SSRI e altri antidepressivi hanno un aumentato rischio di mortalità, intenzione suicida o autolesionismo, infarto del miocardio, ictus/attacco ischemico transitorio, cadute, fratture, sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore, epilessia o crisi epilettiche e iponatremia, rispetto ai non utilizzatori di antidepressivi. In Zivin et al (Zivin et al., 2013), gli anziani che utilizzano citalopram o sertralina hanno un aumentato rischio di aritmia ventricolare e mortalità (per qualsiasi causa, cardiaca e non) rispetto ai giovani utilizzatori degli stessi farmaci.	In Biffi et al (Biffi et al., 2017), gli anziani ospedalizzati per patologie cardiovascolari, senza storia nota di aritmia e nuovi utilizzatori correnti di antidepressivi hanno un rischio aumentato di ospedalizzazione per aritmia rispetto ai non utilizzatori di antidepressivi.
Antidepressivi nei pazienti con coronaropatia (no 4)	
In Wu et al (Wu et al., 2011), gli anziani con coronaropatia e utilizzatori di antidepressivi hanno un aumentato rischio di eventi cerebrovascolari rispetto ai non utilizzatori.	
Calcioantagonisti nei pazienti ipertesi (no 10)	
In Jung et al (Jung et al., 2011), gli anziani ipertesi che utilizzano nifedipina hanno un aumentato rischio di ictus (totale, ischemico ed emorragico) e di emorragia (intracranica e subaracnoidea) rispetto agli utilizzatori di altri calcioantagonisti.	In Bettiol et al (Bettiol et al., 2017), gli anziani ipertesi con patologia cerebro-cardiovascolare e utilizzatori correnti dei calcioantagonisti DHP a breve durata d'azione hanno un aumentato rischio di ospedalizzazione per evento cardiovascolare, gli utilizzatori correnti di calcioantagonisti non-DHP a breve durata d'azione hanno un aumentato rischio di ospedalizzazione per eventi cardiovascolari e per qualsiasi causa e gli utilizzatori di calcioantagonisti non-DHP a lunga durata d'azione hanno un aumentato rischio di ospedalizzazione per qualsiasi causa, tutti e tre i gruppi rispetto agli utilizzatori passati.

DHP = diidropiridinici; RSA = Residenza Sanitaria Assistenziale; SSRI = inibitori selettivi del re-uptake della serotonina; TCA = antidepressivi triciclici.

Figura 1 - a) Carico anticolinergico e rischio di ospedalizzazioni o morte; b) Utilizzo di antidepressivi e rischio di ospedalizzazioni per aritmia; c) Utilizzo di calcioantagonisti e rischio di ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari acuti, di ospedalizzazioni per qualsiasi causa e di mortalità d) Aderenza alle statine e rate ratio (RR) di ospedalizzazioni per fratture



ACB=anticholinergic cognitive burden scale; AD=antidepressivi; DHP=diidropiridini; NAA=nuovi antidepressivi atipici; SSRI=inibitori selettivi del re-uptake della serotonina; TCA=antidepressivi triciclici.

Referenze

- Bettiol A, Lucenteforte E, Vannacci A, Lombardi N, Onder G, Agabiti N, *et al.* (2017). Calcium Channel Blockers in Secondary Cardiovascular Prevention and Risk of Acute Events: Real-World Evidence from Nested Case-Control Studies on Italian Hypertensive Elderly. *Clinical drug investigation*.
- Biffi A, Rea F, Scotti L, Mugelli A, Lucenteforte E, Bettiol A, *et al.* (2017). Antidepressants and the risk of arrhythmia in elderly affected by a previous cardiovascular disease: a real-life investigation from Italy. *European journal of clinical pharmacology*.
- Blanchette CM, Simoni-Wastila L, Zuckerman IH, Stuart B (2008). A secondary analysis of a duration response association between selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of acute myocardial infarction in the aging population. *Annals of epidemiology* 18(4): 316-321.
- By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P (2015). American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 63(11): 2227-2246.
- C.E. (2012). Global Europe 2050.
- Calderon-Larranaga A, Vetrano DL, Onder G, Gimeno-Feliu LA, Coscollar-Santaliestra C, Carfi A, *et al.* (2017). Assessing and Measuring Chronic Multimorbidity in the Older Population: A Proposal for Its Operationalization. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 72(10): 1417-1423.
- Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J (2011). Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *Bmj* 343: d4551.
- Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, *et al.* (1992). A method for assessing drug therapy appropriateness. *Journal of clinical epidemiology* 45(10): 1045-1051.
- Huang KH, Chan YF, Shih HC, Lee CY (2012). Relationship between potentially inappropriate anticholinergic drugs (PIADs) and adverse outcomes among elderly patients in Taiwan. *Journal of Food and Drug Analysis* 20(4): 930-937+985.
- Jung SY, Choi NK, Kim JY, Chang Y, Song HJ, Lee J, *et al.* (2011). Short-acting nifedipine and risk of stroke in elderly hypertensive patients. *Neurology* 77(13): 1229-1234.
- Lucenteforte E, Lombardi N, Vetrano DL, La Carpia D, Mitrova Z, Kirchmayer U, *et al.* (2017). Inappropriate pharmacological treatment in older adults affected by cardiovascular disease and other chronic comorbidities: a systematic literature review to identify potentially inappropriate prescription indicators. *Clinical interventions in aging* 12: 1761-1778.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P (2015). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and ageing* 44(2): 213-218.
- Vetrano DL, La Carpia D, Grande G, Casucci P, Bacelli T, Bernabei R, *et al.* (2016). Anticholinergic Medication Burden and 5-Year Risk of Hospitalization and Death in Nursing Home Elderly Residents With Coronary Artery Disease. *Journal of the American Medical Directors Association* 17(11): 1056-1059.
- Wenger NS, Roth CP, Shekelle P, Investigators A (2007). Introduction to the assessing care of vulnerable elders-3 quality indicator measurement set. *Journal of the American Geriatrics Society* 55 Suppl 2: S247-252.

Wu CS, Wang SC, Cheng YC, Gau SS (2011). Association of cerebrovascular events with antidepressant use: a case-crossover study. *The American journal of psychiatry* 168(5): 511-521.

Zivin K, Pfeiffer PN, Bohnert AS, Ganoczy D, Blow FC, Nallamothu BK, *et al.* (2013). Evaluation of the FDA warning against prescribing citalopram at doses exceeding 40 mg. *The American journal of psychiatry* 170(6): 642-650.