

TROPPE MEDICINE? COME MINIMIZZARE I DANNI

Chiara Pavan, Matteo Grezzana

La prevalenza della polifarmacoterapia (generalmente definita come l'utilizzo di 5 o più principi attivi) è in continuo aumento nei paesi industrializzati. In Italia la percentuale di ultra 65enni in polifarmacoterapia è aumentata dal 43% nel 2000 al 53% nel 2010. Sebbene sia innegabile come nel secolo scorso la terapia farmacologica abbia modificato significativamente l'aspettativa di vita, oggi nella popolazione anziana vi è un reale rischio di utilizzo inappropriato dei farmaci. E' noto come il rischio di interazioni tra farmaci aumenti esponenzialmente con il numero di principi attivi in uso e come le reazioni avverse ai farmaci siano responsabili di una elevata percentuale di ospedalizzazioni nei pazienti anziani (fino al 10% dei ricoveri). La polifarmacoterapia può portare inoltre a diminuita aderenza terapeutica, aumentato rischio di declino cognitivo e funzionale, incremento delle cadute. Un utilizzo inappropriato della polifarmacoterapia porta ad un aumento dei rischi e dei costi sia a livello individuale che a carico della collettività. La polifarmacoterapia e l'invecchiamento sono inoltre fatto di rischio indipendenti per potenziali interazioni avverse tra farmaci; le modificazioni delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di molti principi attivi sono correlabili ad alterazioni parafisiologiche nell'invecchiamento quale ad esempio il declino della funzionalità renale.

Già da alcuni anni la Società Americana di Geriatria ha formulato una lista di farmaci potenzialmente inappropriati per l'utilizzo dei pazienti anziani. Tale strumento è noto come "Beers Criteria" ed è stato aggiornato nel 2015. Questi criteri sono volti al miglioramento della qualità delle cure in diversi setting geriatrici (pazienti ambulatoriali, pazienti ricoverati in reparti per acuti, pazienti istituzionalizzati); ne sono esclusi i pazienti degenti in hospice o seguiti da nuclei di cure palliative. Gli obiettivi dei Beers Criteria sono migliorare le scelte terapeutiche educando clinici e pazienti, ridurre le reazioni avverse ai farmaci e permettere una valutazione degli standard di cura e dei costi ad essi correlati. In pratica vengono presi in considerazione molteplici farmaci appartenenti a diverse classi terapeutiche (ad esempio anticolinergici, antiparkinsoniani, antipertensivi, antiaritmici, antidepressivi, benzodiazepine, antipsicotici, antiinfiammatori non steroidei) per cui vengono fornite raccomandazioni di utilizzo nelle diverse situazioni cliniche ed in relazioni alle possibili interazioni farmacologiche (ad esempio gli anticolinergici sono frequentemente associati a delirium, cadute e deterioramento cognitivo nel paziente di età superiore a 65 anni). La letteratura scientifica propone anche numerosi altri strumenti volti a prevenire la prescrizione di farmaci potenzialmente inappropriati nei pazienti anziani (criteri STOPP/START, scala per la valutazione del carico anticolinergico, Drug Burden Index, etc). Recentemente un gruppo italiano ha costruito un algoritmo computerizzato di supporto prescrittivo (INTERcheck[®]) utile nel miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e nella riduzione delle reazioni avverse da farmaci in pazienti ricoverati in reparti di geriatria.

Anche a livello internazionale vi sono iniziative di rilievo in tale ambito. La gestione appropriata della polifarmacoterapia nell'anziano è oggetto infatti di un progetto finanziato dall'Unione Europea (SIMPATY- Stimulating Innovation Management of Polypharmacy and Adherence in the Elderly) iniziato nel 2014. L'attività del consorzio SIMPATY è focalizzata sulla polifarmacoterapia inappropriata in un contesto di implementazione di qualità delle cure (elemento essenziale per la sicurezza ed il benessere dei pazienti), di migliore allocazione delle risorse economiche (la prevenzione dei danni da farmaci migliora la sostenibilità dei sistemi sanitari) e di consapevolezza della classe politica in merito alla tematica della polifarmacoterapia strettamente interconnessa con la situazione demografica attuale. Alcuni paesi (ad esempio la Scozia) hanno introdotto programmi nazionali di revisione della polifarmacoterapia. Inoltre l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha promosso nel 2017 la campagna "Medication Without

Harm” (farmaci senza danno) con l’obiettivo di ridurre i danni prevenibili causati dai farmaci del 50% in 5 anni. L’intento dell’ OMS è quello di intervenire su ogni fase del processo di cura farmacologica: prescrizione, dispensazione, somministrazione, monitoraggio ed utilizzo.

Il processo che porta a ridurre la polifarmacoterapia inappropriata è stato definito dal 2003 in letteratura come “deprescribing”: consiste nel sospendere una terapia farmacologica inappropriata sotto la supervisione di un operatore sanitario con l’obiettivo di ottimizzare la polifarmacoterapia e migliorare i risultati clinici. I principi dell’attività di “deprescribing” sono rappresentati da;

- revisione di tutta la terapia farmacologica assunta dal paziente
- identificazione dei principi attivi da sospendere, sostituire o ridurre
- pianificazione delle scelte terapeutiche in condivisione con il paziente
- frequente rivalutazione e supporto del paziente in questo processo

IL “deprescribing” non consiste nel negare una terapia efficace ad un paziente eleggibile; è invece un approccio propositivo, centrato sul paziente, che richiede la condivisione ed il consenso del malato per prevenire il danno iatrogeno causato dai farmaci. Si stima che nella terapia degli anziani un farmaco su cinque sia inappropriato, arrivando fino ad uno su tre nei pazienti ospiti nelle strutture protette. Studi randomizzati ed osservazionali hanno dimostrato ad esempio come la sospensione di antipsicotici e benzodiazepine sia associata ad una riduzione delle cadute ed al miglioramento dello stato cognitivo e psicomotorio. In pazienti con aspettativa di vita inferiore ad un anno il “deprescribing” diventa un utile strumento per focalizzarsi sull’obiettivo primario del controllo dei sintomi invece di perseguire la ricerca della prevenzione di possibili eventi futuri: un esempio di tale scenario è la sospensione delle statine nei pazienti con cancro durante l’ultimo anno di vita.

Ciò che appare evidente fin dalla definizione stessa di questo processo è la sua complessità e la necessità di dedicare un significativo quantitativo di tempo a questa attività. Un recente editoriale apparso nel febbraio 2019 sul British Medical Journal sottolinea proprio questo aspetto, ricordando come la presa in carico da questo punto di vista comporti la revisione critica di ogni singolo principio attivo assunto dal paziente in polifarmacoterapia per valutare il rapporto rischi/benefici, le corrette indicazioni terapeutiche, le interazioni farmacologiche, le preferenze del paziente e del caregiver, l’aderenza terapeutica. Si stima che tale attività richieda al medico almeno 30 minuti per singolo paziente, spesso non disponibili nella programmazione dell’attività prevista dalle aziende sanitarie. Altre barriere all’effettivo utilizzo di una strategia di “deprescribing” sono gli alti livelli di complessità clinica, la frammentazione della cura tra molteplici specialisti, la mancanza di informazioni complete sul rationale della scelta farmacologica e sulla sua tollerabilità, l’attitudine stessa di molti medici ad aggiungere nuove terapie piuttosto che sospenderle.

Nel 2018 il Governo Scozzese ha redatto un documento ufficiale per la gestione della polifarmacoterapia in cui si descrivono 7 livelli di intervento da parte degli operatori sanitari per la valutazione della appropriatezza prescrittiva nei pazienti in polifarmacoterapia (Tabella 1). Tale approccio si propone come olistico, incentrato sul paziente e da applicarsi in ogni fase dell’utilizzo del farmaco (prescrizione, revisione terapeutica, dispensazione, comunicazione e riconciliazione terapeutica)

Tabella 1. The 7-steps medication review

<i>OBIETTIVO</i>	<i>PROCESSO</i>
1. <i>Che cosa interessa al paziente?</i>	Riconsiderare le diagnosi ed individuare gli obiettivi terapeutici riguardo a: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aspettative del paziente ✓ Comprensione degli obiettivi della terapia ✓ Gestione delle comorbidità

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prevenzione di possibili patologie future
2. <i>Identificazione dei farmaci essenziali</i>	<p>Farmaci da sospendere solo previo consulto specialistico</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Terapie sostitutive (ad esempio L-tiroxina) ✓ Farmaci indispensabili per controllo di sintomi invalidanti (ad esempio antiparkinsoniani)
3. <i>Identificazione dei farmaci non essenziali</i>	<p>Rivalutazione della necessità di mantenere in terapia farmaci</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Con indicazione limitata nel tempo ✓ A dosaggio maggiore rispetto a quello di mantenimento ✓ Con beneficio clinico limitato
4. <i>Raggiungimento degli obiettivi terapeutici</i>	<p>Inserimento in terapia di nuovi farmaci o modifica del dosaggio di quelli in uso al fine di ottenere</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Il controllo dei sintomi ✓ Il raggiungimento degli obiettivi biochimici/clinici ✓ La prevenzione della progressione/esacerbazione della malattia
5. <i>Il paziente è a rischio di reazioni avverse da farmaci/effetti collaterali?</i>	<p>Valutazione di</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Interazioni tra farmaci ✓ Farmaci ad elevato rischio di effetti avversi ✓ Rischio di assunzione accidentale di dosaggi non appropriati ✓ Controllo di parametri laboratoristici indicativi di effetti avversi
6. <i>Valutazione del rapporto costo/efficacia</i>	<p>Stabilire se il costo della terapia farmacologica è giustificato in termini di efficacia, sicurezza ed appropriatezza</p>
7. <i>Il paziente è in grado di assumere la terapia come prescritta?</i>	<p>Valutare se</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Il paziente od il caregiver comprendono il motivo per cui vengono assunti i farmaci ✓ Il paziente è in grado di assumere correttamente la formulazione farmaceutica prescritta (capsule, inalatori...) ✓ Gli orari di somministrazione vengono rispettati ✓ Tutti gli operatori sanitari e sociali che hanno in carico il paziente sono a conoscenza della terapia in essere

Il “deprescribing” non è un evento lineare con una fine prestabilita, ma rappresenta piuttosto un processo circolare di revisione continua della polifarmacoterapia incentrato sul paziente con il coinvolgimento di diverse figure professionali (medici, farmacisti, infermieri). Ogni occasione di contatto con il paziente può essere utile per effettuare una rivalutazione della terapia farmacologica (ricovero in un reparto per acuti, visita specialistica ambulatoriale, ingresso in casa di riposo); invece di scaricare la responsabilità di questo

processo su qualcun altro, ogni operatore sanitario dovrebbe essere coinvolto in un approccio collaborativo senza frammentazione. Il Paziente è chiamato a svolgere un ruolo attivo nel processo di “deprescribing” ponendo agli operatori sanitari domande su quali siano le possibili opzioni terapeutiche per la sua condizione, quali siano i possibili rischi/benefici di ogni farmaco e se vi siano i presupposti per sospendere una terapia. D’altro canto l’operatore sanitario ha compito di chiedere ad ogni incontro se il paziente stia sperimentando un effetto avverso o non desiderato, se vi siano problemi con l’assunzione corretta della terapia.

Restano ancora molti aspetti da approfondire in merito alla riduzione della polifarmacoterapia inappropriata. In primo luogo la molteplicità degli strumenti di valutazione dell’appropriatezza terapeutica (una revisione della letteratura ad opera di Kaufmann et pubblicata nel 2014 ha evidenziato la presenza di ben 46 diversi metodi di valutazione) pone delle difficoltà nell’applicabilità a livello della pratica clinica quotidiana, essendo peraltro molti di questi non sottoposti a validazione in settings clinici. In secondo luogo le meta-analisi degli studi d’intervento dimostrano come sia possibile ridurre la prevalenza di prescrizioni inappropriate senza però tuttavia impattare significativamente sulla mortalità; in tale contesto sono da considerare fattori confondenti quale l’eterogeneità degli studi, la scarsa numerosità dei campioni in esame, il follow-up di breve durata, la correlazione tra polifarmacoterapia e gravità delle comorbidità. In terzo luogo l’implementazione a livello locale o nazionale di un programma strutturato di “deprescribing” comporta essa stessa dei costi che andranno valutati in un’ottica globale di allocazione delle risorse. Resta ovviamente innegabile la valenza etica del “deprescribing” come rispetto dell’autonomia decisionale del paziente nell’ambito di una condivisione approfondita delle scelte terapeutiche con il curante.

In conclusione la gestione della polifarmacoterapia deve includere interventi attivi di revisione e di sospensione dei principi attivi potenzialmente inappropriati o dannosi. Tale approccio, per sua natura squisitamente “geriatrico”, dovrebbe coinvolgere di fatto tutti gli operatori sanitari (medici di medicina generale, medici specialisti, farmacisti, infermieri) ponendo al centro dell’azione il paziente e la sua famiglia, al fine di condividere gli obiettivi di cura, migliorare la qualità della vita, ottimizzare la gestione delle risorse.

Riferimenti bibliografici

- American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2227–2246.
- O’Mahony D, O’Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213–218.
- Jonas W. Wastesson, Lucas Morin, Edwin C.K. Tan & Kristina Johnell (2018): An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review, *Expert Opinion on Drug Safety*, DOI: 10.1080/14740338.2018.1546841
- Ghibelli S, Marengoni A, Djade CD, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, Caccia S, Giovarruscio F, Remuzzi A, Pasina L. Prevention of inappropriate prescribing in hospitalized older patients using a computerized prescription support system (INTERcheck®). *Drugs Aging.* 2013 Oct;30(10):821-8.
- Avery AJ, Bell BG. Rationalising medications through deprescribing. *BMJ.* 2019 Feb 7;364:l570.
- Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. *Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing 3rd Edition*, 2018. Scottish Government

- Mair A, Fernandez-Llimos F, Alonso A, Harrison C, Hurding S, Kempen T, Kinnear M, Michael N, McIntosh J, Wilson M, The Simpathy consortium. Polypharmacy Management by 2030: a patient safety challenge. Coimbra: SIMPATHY Consortium; 2017.
- Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, Gnjjidic D, Del Mar CB, Roughead EE, Page A, Jansen J, Martin JH. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015 May;175(5):827-34.
- Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: World Health Organization, 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.