

MULTIMORBILITÀ E POLIFARMACOTERAPIA: L'USO DEI FARMACI NEL PAZIENTE ANZIANO IN DIVERSI SETTING ASSISTENZIALI

Luca Pasina, Marina Azab, Chiara Elli, Alessandro Nobili

L'anziano ospedalizzato: il registro REPOSI

Negli ultimi decenni nei reparti di medicina interna degli ospedali italiani c'è stato un cambiamento nella tipologia dei pazienti. Progressivamente si è osservato un passaggio da una popolazione di ricoverati adulti solitamente affetti da un'unica malattia acuta a una popolazione di persone sempre più anziane e con condizioni cliniche sempre più complesse. Questi pazienti sono spesso affetti da una o più malattie croniche e prima del ricovero sono seguiti da molti specialisti diversi, con una scarsa integrazione delle cure e la conseguente prescrizione di molteplici farmaci.

Il Registro Politerapie SIMI (REPOSI) è uno studio collaborativo, non sponsorizzato, tra la Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS e la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. Il progetto REPOSI è stato avviato nel 2008 con lo scopo di creare un ampio registro di informazioni riguardanti pazienti anziani con età maggiore o uguale a 65 anni, coinvolgendo una serie di reparti ospedalieri italiani di medicina interna e geriatria. Si tratta di uno studio osservazionale di coorte prospettico con l'obiettivo di creare un osservatorio epidemiologico "rappresentativo" della popolazione anziana ospedalizzata, spesso affetta da multimorbilità ed esposta alla polifarmacoterapia, che fornisce informazioni utili al clinico per la gestione di queste condizioni poco studiate nei trials clinici. Tra i diversi obiettivi è utile ricordare la valutazione della prevalenza delle polipatologie e delle relative politerapie al momento del ricovero e alla dimissione, la valutazione dei correlati clinico-epidemiologici e degli esiti alla dimissione e a 3-12 mesi nelle diverse classi di pazienti in relazione al tipo e al numero di patologie, e al tipo e al numero di farmaci presenti al momento del ricovero e alla dimissione.

Nei primi 15 anni di raccolta dati, sono stati reclutati oltre 11.000 pazienti con un'età media di 80 anni e sono stati pubblicati più di 80 articoli scientifici su riviste peer-reviewed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=reposi+and+nobili&sort=date&size=100>).

Nel riassumere brevemente i principali risultati è importante evidenziare che l'alto tasso di polifarmacoterapia registrato al momento del ricovero in ospedale (compreso tra il 53 e il 65% dei casi) non diminuisce durante il ricovero; al contrario, presenta un tasso ancora più alto alla dimissione (tra il 67 e il 79%). Tuttavia, il tasso di polifarmacoterapia è diminuito progressivamente nei reparti che hanno partecipato continuativamente al progetto; in questi reparti si è registrato anche un netto miglioramento nelle prescrizioni.

Sì è poi evidenziato che più del 20% dei soggetti al momento del ricovero riceveva una prescrizione non appropriata secondo i criteri di Beers. I farmaci più frequentemente prescritti in modo inappropriato erano gli inibitori della pompa protonica (antiulcera), i FANS (antinfiammatori non steroidei), gli antibiotici, l'allopurinolo, gli antitrombotici (anticoagulanti e antiaggreganti) e, in generale, i farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (antipsicotici, antidepressivi). L'aumento del numero di farmaci è associato a una maggiore probabilità di ri-ospedalizzazione nei primi mesi successivi alla dimissione. Inoltre, si è visto che la presenza di potenziali interazioni farmacologiche aumenta di due volte il rischio di mortalità nei tre mesi post-dimissione.

Un altro risultato che pone l'attenzione sull'eccessiva polifarmacoterapia è l'aumento della percentuale di soggetti trattati con duplicati terapeutici, cioè due farmaci della stessa classe farmacologica, dal 2,5% al momento del ricovero al 3,4% alla dimissione.

In questa popolazione si è inoltre osservato che le donne erano più anziane degli uomini e affette più frequentemente da condizioni croniche che compromettevano le attività della vita quotidiana, mentre gli uomini presentavano un maggior numero di comorbidità croniche e una mortalità più elevata durante il ricovero. L'identificazione di queste differenze rappresenta un potente strumento per promuovere un'assistenza personalizzata di genere nei pazienti anziani ricoverati.

Infine, il deterioramento cognitivo rappresenta il principale fattore di rischio per l'assunzione di psicofarmaci nei pazienti anziani ricoverati. Poiché la maggioranza di questi trattamenti viene continuata cronicamente dopo la dimissione, è necessaria una particolare attenzione nella prescrizione di psicolettici alla dimissione, in quanto il loro uso prolungato può causare un peggioramento cognitivo.

L'anziano in RSA

Gli anziani residenti nelle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) sono comunemente affetti da numerose patologie croniche e di conseguenza sono trattati con un elevato numero di farmaci. I problemi più rilevanti della polifarmacoterapia degli anziani in RSA sono l'inappropriatezza prescrittiva (il 40% circa delle prescrizioni farmacologiche risulta inappropriato), l'elevato consumo di farmaci psicotropi e il rischio di interazioni farmacologiche e di reazioni avverse da farmaci. La prescrizione di antipsicotici interessa circa il 48-66% dei residenti e, nonostante sia raccomandato un impiego limitato e per periodi di breve durata, il loro uso a lungo termine è piuttosto comune. I farmaci

psicotropi sono associati a gravi effetti indesiderati nella popolazione anziana. La sospensione di questi farmaci può portare a miglioramenti cognitivi e funzionali, oltre a ridurre il rischio di cadute. Ad esempio, la sospensione degli antipsicotici nei pazienti con malattia di Alzheimer e sintomi neuropsichiatrici non comporta un aggravamento dei disturbi del comportamento.

Per ridurre la prescrizione di farmaci con un elevato rischio di effetti indesiderati, possono essere utilizzati i criteri di Beers e i criteri START/STOPP. Nonostante le raccomandazioni di limitare l'uso di farmaci psicotropi, nelle RSA circa il 76% dei residenti ne fa uso, suggerendo un probabile uso inappropriato che può essere ridotto attraverso una revisione attenta della terapia.

Un ulteriore problema è rappresentato dal rischio di interazioni tra farmaci e dall'effetto combinato di farmaci con effetti anticolinergici, che possono indurre delirium, disorientamento e peggiorare il deficit cognitivo. La valutazione del carico anticolinergico può essere effettuata con la *Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale*. Alcuni studi hanno evidenziato che l'assunzione di farmaci con elevato carico anticolinergico è associata a peggiori performance cognitive. Un carico anticolinergico elevato (punteggio ACB ≥ 5) è stato correlato a un punteggio inferiore alla scala *Short Blessed Test* di 2,5 punti rispetto a chi non assume tali farmaci. Pertanto, la scala ACB può aiutare a identificare i residenti che potrebbero beneficiare della riduzione del carico anticolinergico.

Studi condotti nel contesto nazionale hanno evidenziato un ampio e spesso inappropriato utilizzo di inibitori della pompa protonica (PPI) e di antiaggreganti piastrinici, che risultano tra le classi di farmaci maggiormente impiegati in RSA, di cui solo metà delle prescrizioni è supportata da evidenze scientifiche. Lo studio ha inoltre osservato differenze importanti nella prevalenza di residenti trattati in modo inappropriato fra le singole RSA, con percentuali che variano dal 22 al 63%, evidenziando comportamenti prescrittivi molto diversi e suggerendo la necessità di avviare interventi mirati a migliorare l'appropriatezza prescrittiva in questo setting di cura. Nella stessa coorte di soggetti l'uso dei PPI è stato inoltre associato ad un aumento delle diagnosi di anemia e della probabilità di ricevere farmaci antianemici (ferro, vitamina B12, acido folico ed eritropoietina) come effetto di una cascata prescrittiva.

La deprescrizione dei PPI nei pazienti che non presentano una chiara indicazione al loro utilizzo viene incoraggiata anche nella "Linea guida intersocietaria per la gestione della multimorbilità e polifarmacoterapia" pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<https://www.iss.it/-/snlg-gestione-multimorbilita-polifarmacoterapia>). Un recente studio finalizzato a migliorare l'uso dei PPI nelle RSA ha riscontrato una riduzione significativa dell'uso dei PPI in seguito a un semplice intervento educativo per il personale sanitario delle RSA. Sebbene sia stata osservata una riduzione della percentuale di residenti che ricevevano PPI anche nel controllo, la riduzione è stata più pronunciata nell'intervento e costantemente maggiore durante il periodo di studio.

Inoltre, è stato osservato un aumento significativo della percentuale di residenti trattati in modo appropriato con PPI nel gruppo di intervento.

Anche i lassativi, comunemente usati tra i pazienti delle case di cura, possono essere prescritti a seguito di una “cascata di prescrizioni” dovuta all’impiego cronico di farmaci che possono causare stipsi, come benzodiazepine, agenti dopaminergici anti-Parkinson e antidepressivi triciclici e quadriciclici. Anche l’uso concomitante di due o più di questi farmaci è risultato associato a un ulteriore incremento nell’uso dei lassativi. L’ottimizzazione della prescrizione di farmaci psicotropi potrebbe aiutare a ridurre la “cascata di prescrizione” con i lassativi. Notevole è inoltre risultata la differenza fra le singole RSA nella prevalenza di residenti trattati in modo inappropriato, suggerendo che esistono comportamenti prescrittivi molto diversi e che vi sia la necessità di avviare interventi mirati a migliorare l’appropriatezza prescrittiva in questo setting di cura.

Prospettive di ricerca

La multimorbilità e la polifarmacoterapia rappresentano una delle principali sfide sanitarie del nostro tempo e richiedono un approccio innovativo per garantire un’assistenza adeguata agli anziani fragili. Con l’invecchiamento progressivo della popolazione, diventa fondamentale superare il tradizionale modello di cura focalizzato sulle singole malattie (disease-oriented), adottando invece un approccio interdisciplinare e multidimensionale (patient-oriented). In questo contesto, è essenziale che i professionisti sanitari acquisiscano competenze avanzate nella valutazione dell’anziano, includendo aspetti funzionali, cognitivi e sociali, così da personalizzare le scelte terapeutiche in base alle reali esigenze e bisogni del paziente. La revisione periodica delle terapie gioca un ruolo cruciale nell’identificare trattamenti inappropriati, evitare interazioni farmacologiche rischiose e semplificare i regimi terapeutici, promuovendo una maggiore aderenza e sicurezza. Inoltre, la continuità assistenziale tra ospedale e territorio deve essere rafforzata attraverso una rete integrata di servizi sanitari e sociali, favorendo la comunicazione tra i diversi operatori e il coinvolgimento attivo dei pazienti, dei caregiver e delle loro famiglie. Parallelamente, l’adozione di nuove tecnologie, come la telemedicina, il telemonitoraggio e la digitalizzazione delle cartelle cliniche, potrebbe migliorare il controllo clinico e l’accessibilità alle cure. Sul fronte della ricerca, è necessario incentivare studi indipendenti che adottino metodologie innovative per valutare il rapporto rischio-beneficio dei farmaci nelle diverse popolazioni di anziani e fragili, superando i limiti delle tradizionali sperimentazioni cliniche, che tendono invece a escludere questi pazienti. Investire nella formazione dei futuri professionisti della salute, sensibilizzandoli sull’importanza della multimorbilità e della gestione e valutazione periodica della polifarmacoterapia, è un ulteriore passo fondamentale per migliorare la qualità dell’assistenza.

Concludendo, il registro REPOSI ha evidenziato che gli anziani ospedalizzati sono spesso affetti da multimorbilità e polifarmacoterapia, con un aumento delle prescrizioni inappropriate e del rischio di ri-ospedalizzazione e mortalità.

Nelle RSA, l'uso eccessivo di farmaci psicotropi e l'inappropriatezza prescrittiva rappresentano problemi rilevanti, con interazioni farmacologiche e effetti anticolinergici che peggiorano la salute cognitiva e funzionale.

Per affrontare queste sfide, è essenziale adottare un approccio interdisciplinare, promuovere il deprescribing, utilizzare strumenti come i criteri di Beers e STOPP/START, e migliorare la formazione degli operatori sanitari.

BIBLIOGRAFIA

- Azab M, Novella A, Ianes A, Pasina L. Potentially Inappropriate Psychotropic Drugs in Nursing Homes: An Italian Observational Study. *Drugs Aging*. 2024;41(2):187-197.
- Elli C, Novella A, Nobili A, Ianes A, Pasina L. Laxative Agents in Nursing Homes: An Example of Prescribing Cascade. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(12):2559-2564.
- Elli C, Novella A, Ottomanelli GL, Pasina L. Improving Proton Pump Inhibitor Deprescribing: Impact of an Educational Intervention in Italian Nursing Homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2024;25(8):105049.
- Mannucci PM, Nobili A, Pasina L et al. Polypharmacy in older people: lessons from 10 years of experience with the REPOSI register. *Intern Emerg Med*. 2018;13:1191–1200.
- Nobili A, Garattini S, Mannucci PM. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *J Comorbid*. 2011;1:28-44.
- Nobili A, Mannucci PM; REPOSI Investigators. Drug prescription appropriateness in hospitalized older patients: 15-year results and lessons from a countrywide register. *Intern Emerg Med*. 2024;19(6):1549-1556.
- Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, et al. Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. *Eur J Intern Med*. 2011;22(6):597-602.
- Novella A, Elli C, Ianes A, Pasina L. Anticholinergic Burden and Cognitive Impairment in Nursing Homes: A Comparison of Four Anticholinergic Scales. *Drugs Aging*. 2023;40(11):1017-1026.
- Pasina L, Marengoni A, Ghibelli S, et al. Multicomponent Intervention to Optimize Psychotropic Drug Prescription in Elderly Nursing Home Residents: An Italian Multicenter, Prospective, Pilot Study. *Drugs Aging*. 2016;33(2):143-9.
- Pasina L, Novella A, Cortesi L, et al. Drug prescriptions in nursing home residents: an Italian multicenter observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(7):1011-1019.