Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2018 Contributo percepito € 137.679,91 In data 23/07/2020

Ente della RicercaSanitaria Denominazione Ente: ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI
Codice fiscale: 03254210150
Sede legale: MILANO – VIA MARIO NEGRI, 2
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@marionegri.it
Dati del rappresentante legale: Prof. Silvio Angelo Garattini

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data di inizio progetto	Durata prevista
1	Epifarm: progetto 1:valutazione dell'utilizzo dei farmaci e dei percorsi di assistenza e cura in pediatria. Referenti: Antonio Clavenna, Gianvincenzo Zuccotti Progetto 2: valutazione dei percorsi terapeutici assistenziali dei soggetti a rischio cardiovascolare con particolare attenzione ai pazienti in terapia con anticoagulanti orali. Referenti: Carla Roncaglioni, Enrica Morra, Anna Falanga, Luca Barcella Progetto 3: implementazione di strategie integrate e condivise per promuovere la gestione dell'appropriatezza prescrittiva e della continuita' di cura del paziente anziano con multimorbilita' e politerapia. Referenti: Alessandro Nobili, Luca Maria Bassoli	€125.000	€625.000	01/10/2020	12 mesi
2	Immuno Viral Test: Test combinato per la valutazione della risposta anticorpale a SARS-CoV-2 e della carica virale nella popolazione generale	€ 12.679,91	€835.645	04/05/2020	6 mesi

Data

Il Legale Rappresentante
Prof. Silvio Angelo Garattini
Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante
Prof. Silvio Angelo Garattini

*Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2018
Contributo percepito € € 137.679,91 In data 23/07/2020

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI
Codice fiscale: 03254210150
Sede legale: MILANO – VIA MARIO NEGRI, 2
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@marionegri.it
Dati del rappresentante legale: Prof. Silvio Angelo Garattini

Titolo del progetto: Epifarm:
Progetto 1:valutazione dell'utilizzo dei farmaci e dei percorsi di assistenza e cura in pediatria - Referenti: Antonio Clavenna, Gianvincenzo Zuccotti
Progetto 2: valutazione dei percorsi terapeutici assistenziali dei soggetti a rischio cardiovascolare con particolare attenzione ai pazienti in terapia con anticoagulanti orali - Referenti: Carla Roncaglioni, Enrica Morra, Anna Falanga, Luca Barcella
Progetto 3: implementazione di strategie integrate e condivise per promuovere la gestione dell'appropriatezza prescrittiva e della continuità di cura del paziente anziano con multimorbilita' e politerapia - Referenti: Alessandro Nobili, Luca Maria Bassoli

Data di inizio progetto: 01/10/2020	Data di fine progetto: 30/09/2022
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 125.000	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 125.453,63 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 499.546,37

VOCI DI SPESA	**Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione**	**Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)**
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	107.484,08	432.515,92
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	10.748,41	43.251,59
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	7.221,14	12.778,86
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	0,00	5.000,00
Elaborazione dati	0,00	4.100,00
Spese amministrative	0,00	1.900,00
Altro (indicare quali)	0,00	0,00
	125.453,63	499.546,37

Data

Il Responsabile del Progetto
Drr. Antonio Clavenna, Carla Roncaglioni, Alessandro Nobili

Il Legale Rappresentante
Prof. Silvio Angelo Garattini

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante
Prof. Silvio Angelo Garattini

ISTITUTO RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI

Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2018 Contributo percepito € € 137.679,91 In data 23/07/2020

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI Codice fiscale: 03254210150 Sede legale: MILANO – VIA MARIO NEGRI, 2 Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@marionegri.it Dati del rappresentante legale: Prof. Silvio Angelo Garattini

Titolo del progetto: Immuno Viral Test, Test combinato per la valutazione della risposta anticorpale a SARS-CoV-2 e della carica virale nella popolazione generale – referente Dr. Ariela Benigni	
Data di inizio progetto: 04/05/2020	Data di fine progetto: 04/11/2020
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 12.679,91	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 12.679,91 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0,00

VOCI DI SPESA	**Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione**	**Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)**
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	12.679,91	0,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0,00	0,00
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	0,00	0,00
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	0,00	0,00
Elaborazione dati	0,00	0,00
Spese amministrative	0,00	0,00
Altro (indicare quali)	0,00	0,00
	12.679,91	0,00

Data

Il Responsabile del Progetto
Dr. Ariela Benigni

Il Legale Rappresentante
Prof. Silvio Angelo Garattini

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante
Prof. Silvio Angelo Garattini

ISTITUTO RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI

Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2019 Contributo percepito € 148.309,87 In data 23/07/2020

Ente della RicercaSanitaria Denominazione Ente: ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI
Codice fiscale: 03254210150
Sede legale: MILANO – VIA MARIO NEGRI, 2
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@marionegri.it
Dati del rappresentante legale: Prof. Silvio Angelo Garattini

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data di inizio progetto	Durata prevista
1	Immuno Viral Test: Test combinato per la valutazione della risposta anticorpale a SARS-CoV-2 e della carica virale nella popolazione generale	€ 148.309,87	€ 835.645,00	04/05/2020	6 mesi

Data

Il Legale Rappresentante
Prof. Silvio Angelo Garattini

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante
Prof. Silvio Angelo Garattini

*Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019
Contributo percepito € € 148.309,87 In data 23/07/2020

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI
Codice fiscale: 03254210150
Sede legale: MILANO – VIA MARIO NEGRI, 2
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: amministrazione@marionegri.it
Dati del rappresentante legale: Prof. Silvio Angelo Garattini

Titolo del progetto: Immuno Viral Test, Test combinato per la valutazione della risposta anticorpale a SARS-CoV-2 e della carica virale nella popolazione generale – referente Dr. Ariela Benigni

Data di inizio progetto: 04/05/2020	Data di fine progetto: 04/11/2020
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 148.309,87	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 148.309,87 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0,00

VOCI DI SPESA	**Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione**	**Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)**
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	148.309,87	0,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0,00	0,00
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	0,00	0,00
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	0,00	0,00
Elaborazione dati	0,00	0,00
Spese amministrative	0,00	0,00
Altro (indicare quali)	0,00	0,00
	148.309,87	0,00

Data

Il Responsabile del Progetto
Dr. Ariela Benigni

Il Legale Rappresentante
Prof. Silvio Angelo Garattini

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante
Prof. Silvio Angelo Garattini

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI · IRCCS

Test combinato per la valutazione della risposta anticorpale a SARS-CoV-2 e della carica virale nella popolazione generale

RELAZIONE FINALE

Preparata da: Luca Perico, Ariela Benigni

Attraverso l'attuazione di questo progetto è stato possibile sviluppare tre diversi sistemi diagnostici per identificare in modo rapido e sensibile i soggetti entrati in contatto con il nuovo coronavirus. In particolare, la combinazione di due test sierologici rapidi per la valutazione di IgG contro due diverse proteine di SARS-CoV-2, spike protein e nucleocapside, permette di identificare in modo molto rapido (10 minuti) e con elevata sensibilità e specificità tutti i soggetti, anche quelli asintomatici o paucisintomatici, che hanno contratto l'infezione virale. Questi dispositivi rappresentano quindi uno strumento essenziale e molto valido per lo screening di popolazione ampie che includano soggetti sintomatici ed asintomatici.In aggiunta lo sviluppo di un test combinato che mediante analisi molecolare in tamponi nasofaringei, analisi di infettività su cellule in coltura *in vitro* e test antigenico salivare (test rapido e test ELISA), consente di valutare il potenziale infettivo di un soggetto risultato positivo ad infezione da SARS-CoV-2. Questo test combinato permette di identificare un valore soglia di positività alla rRT-PCR entro il quale un soggetto con tampone nasofaringeo positivo non è infettivo. Proseguendo questo progetto nei prossimi mesi, sarà possibile identificare entro quali valori di positività al tampone nasofaringeo un soggetto, anche asintomatico, risulta invece potenzialmente infettivo. Questi strumenti hanno importanti ripercussioni sulle politiche di isolamento di soggetti risultati positivi ad analisi molecolare tramite tampone nasale e per ottimizzare i programmi di contact tracing in eventuali future ondate di nuove infezioni da SARS-CoV-2.

Oltre allo **Sviluppo della diagnostica** appena descritto, gli impatti del presente progetto sono molteplici e trasversali ad eventuali ulteriori ambiti:

Studi di popolazione: Attraverso l'utilizzo di questi dispositivi diagnostici è stato possibile identificare che il 38,5% dei soggetti studiati nell'area di Bergamo, uno dei territori più colpiti durante la prima ondata di infezione, è entrato in contatto con il virus nel periodo tra febbraio e marzo 2020. Questi dispositivi rappresentano uno strumento essenziale e valido per lo screening di popolazione in modo rapido e poco invasivo, prestandosi alla valutazione di un numero molto ampio di soggetti per il controllo della diffusione del virus su ampi territori e per l'identificazione di soggetti sintomatici ed asintomatici utile alle politiche di contenimento di future ondate di infezione.

Studi di virologia: Raccolta di campioni di DNA e cellule del sistema immunitario ottenute da prelievo di sangue periferico attualmente conservate presso le biobanche certificate dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS. Questi campioni saranno fondamentali per studi futuri atti a capire i meccanismi molecolari di malattia nel COVID-19 e per identificare i fattori di rischio nei diversi individui che possano spiegare la ragione per cui l'infezione da SARS-CoV-2 possa manifestarsi con forme cliniche altamente eterogenee che vanno da una malattia asintomatica a forme con disfunzione multi-organo altamente letali. Oltre ai campioni raccolti durante l'esecuzione di questo studio, l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS ha iniziato un progetto, denominato ORIGIN, che studierà se la suscettibilità e la severità della malattia COVID-19 siano ascrivibili a cause genetiche. A tale scopo, verranno selezionati 400 individui che hanno avuto una forma grave di COVID-19, 400 che hanno contratto il virus ma non si sono ammalati o hanno avuto sintomi lievi e 400 che non hanno contratto il virus. Mediante l'analisi genetica di questi individui sarà possibile identificare variazioni dell'assetto genetico di un individuo che possono avere un'influenza sulla gravità della malattia COVID-19 e possano spiegare le diverse risposte all'infezione.

Questo studio ha permesso di acquisire le seguenti conoscenze:

1) Il test rapido su sangue capillare messo a punto da PRIMA Lab è sostanzialmente sovrapponibile al test ELISA su prelievo venoso per quanto riguarda sensibilità e specificità. Le IgG dirette contro SARS-CoV-2 sono l'indicatore sierologico più affidabile per l'individuazione di soggetti entrati in contatto con il nuovo coronavirus. Le IgM non indicano infezioni recenti da SARS-CoV-2, al contrario, sono poco rappresentate nei soggetti con infezione da SARS-CoV-2.

2) Il 38,5% del campione è risultato positivo al test sierologico ed ha sviluppato gli anticorpi IgG contro SARS-CoV-2.

3) Bergamo, quindi, si profila come una delle aree più colpite al mondo con una sieroprevalenza (38,5%) che supera di gran lunga le stime di grandi metropoli duramente colpite da COVID-19, quali New York (19,9%), Londra (17,5%) e Madrid (11,3%). Nonostante il campione incluso nel nostro studio non fosse rappresentativo della popolazione generale, se si estendesse il dato del campione a tutta la popolazione della provincia di Bergamo, si potrebbe ipotizzare una circolazione del virus che arriva a toccare le 420 mila unità, contro le quasi 16.000 segnalate al 25 settembre 2020. Ciò indicherebbe che il 96% delle infezioni da COVID-19 non è stato rilevato dal sistema sanitario.

4) Per quanto riguarda la risposta umorale a SARS-CoV-2, abbiamo scoperto che i valori di sieropositività più elevati sono stati osservati per IgG mentre solo 2 individui sono risultati positivi per IgM all'ELISA. Ciò è in linea con risultati precedenti, che hanno dimostrato che la sieroconversione delle IgG può verificarsi in concomitanza con IgM o anche prima, anche in assenza di una risposta IgM. Dei due soggetti risultati positivi solo alle IgM nel nostro studio, nessuno dei due soggetti aveva il tampone positivo.

5) Mediante l'analisi dei questionari compilati dai volontari è stato possibile analizzare che l'età media dei soggetti negativi (43,26 ± 9,94 anni) era significativamente inferiore rispetto a quella dei volontari positivi (46,72 ± 9,92). Non sono state riscontrate differenze nel tasso di positività tra i sessi, anche quando la positività IgG e IgM era considerata una variabile continua (titolo IgG: 5,475 ± 3,053 UA nei maschi [IC 95%: 4,884-6,066] vs 5,545 ± 3,372 UA nelle femmine [95% CI: 4,606-6,484]; titolo IgM: 1,573 ± 1,878 UA nei maschi [95% CI: 1,209-1,936] vs 1,584 ± 1,291 UA nelle femmine [95% CI: 1,155-2,013]).

6) Rispetto ai volontari negativi, i fumatori erano significativamente meno rappresentati nei soggetti risultati positivi agli anticorpi contro SARS-CoV-2 (14,1%), mentre gli ex fumatori erano significativamente più rappresentati (25,1%). Studi futuri dovranno confermare questi dati e chiarire i potenziali meccanismi molecolari con cui il fumo di sigaretta, e probabilmente la nicotina, possa in qualche modo influenzare l'infezione di SARS-CoV-2.

7) In questa coorte, non abbiamo trovato alcuna comorbidità rilevante associata alla sieropositività per anticorpi contro SARS-CoV-2.

8) Mediante l'analisi dei sintomi riportati dai soggetti partecipanti allo studio, abbiamo dimostrato che COVID-19 nella nostra coorte si è presentato principalmente come una malattia lieve in tutti i soggetti risultati positivi ad anticorpi contro SARS-CoV-2. Tra i principali sintomi riportati, febbre, anosmia, ageusia, dolore muscolare e affaticamento muscolare sono i sintomi più comunemente riscontrati nei pazienti positivi. Di questi sintomi, l'anosmia e l'ageusia erano i segni patognomonici più indicativi dell'infezione da SARS-CoV-2.

9) La maggior parte dei soggetti positivi agli anticorpi contro il coronavirus ha manifestato sintomi nelle prime due settimane di marzo, ma un sottogruppo ha riportato sintomi riconducibili al virus già a inizio febbraio 2020. Se si considera che il primo caso ufficiale di COVID-19 con trasmissione comunitaria è stato identificato il 21 febbraio a Codogno, circa 100 km da Bergamo, questo significa che nei primi giorni di febbraio il virus circolava sotto traccia nel territorio Lombardo. La possibile esistenza di diversi focolai attivi in un ampio territorio della Regione quando ancora il virus non era stato identificato al di fuori della Cina, spiegherebbe l'enorme impatto della prima ondata di COVID-19 sulla Regione Lombardia rispetto ad altre regioni.

10) Del 38,5% di soggetti positivi al test sierologico, solo 23 volontari sono risultati positivi anche al tampone nasofaringeo, che misura la presenza di materiale genetico di SARS-CoV-2 nel naso e nella gola. L'analisi evidenzia che si tratta di casi con una bassissima carica virale che fa pensare a una capacità infettiva probabilmente nulla. Infatti i campioni con tamponi positivi con bassa carica virale (Ct tra 34 e 49) non erano in grado di infettare *in vitro* cellule epiteliali in coltura. In aggiunta, nessuno dei soggetti risultati positivi al test molecolare presentava livelli misurabili di antigeni virali nella saliva. Questi dati, da rapportare alla situazione di maggio, suggeriscono che qualificare l'entità della carica virale nel tampone molecolare, piuttosto che riportare solo una positività di per sé, è importante per ottimizzare i criteri di dimissione dei soggetti infetti e sono molto preziosi per liberare dalla quarantena soggetti con carica virale bassa non infettivi e per ottimizzare i programmi di contact tracing in eventuali future ondate di nuove infezioni da SARS-CoV-2.

PROGETTO EPIFARM

Progetto 1: VALUTAZIONE DELL'UTILIZZO DEI FARMACI E DEI PERCORSI DI ASSISTENZA E CURA IN PEDIATRIA.

Referenti: Antonio Clavenna

Progetto 2: VALUTAZIONE DEI PERCORSI TERAPEUTICI ASSISTENZIALI DEI SOGGETTI A RISCHIO CARDIOVASCOLARE CON PARTICOLARE ATTENZIONE AI PAZIENTI IN TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI.

Referenti: Carla Roncaglioni

Progetto 3: IMPLEMENTAZIONE DI STRATEGIE INTEGRATE E CONDIVISE PER PROMUOVERE LA GESTIONE DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E DELLA CONTINUITA' DI CURA DEL PAZIENTE ANZIANO CON MULTIMORBILITA' E POLITERAPIA.

Referenti: Alessandro Nobili

Milano, 16 Giugno 2021

Progetto 1

VALUTAZIONE DELL'UTILIZZO DEI FARMACI E DEI PERCORSI DI ASSISTENZA E CURA IN PEDIATRIA

Referenti: Antonio Clavenna

OBIETTIVI

- Valutare il profilo prescrittivo dei farmaci in età pediatrica, in particolare per quanto riguarda gli psicofarmaci.
- Valutare la prescrizione dei farmaci in adolescenti con ADHD nel corso della transizione all'età adulta.

RIASSUNTO DEI PRINCIPALI RISULTATI

Analisi del profilo prescrittivo degli psicofarmaci

Allo scopo di valutare il profilo prescrittivo degli psicofarmaci in età pediatrica, è stata effettuata un'analisi delle prescrizioni erogate ai residenti in regione Lombardia con età inferiore a 18 anni al 31/12/2017.
Sono stati considerati come psicofarmaci i farmaci appartenenti ai seguenti sottogruppi della classificazione internazionale ATC: N05A (antipsicotici), N06A (antidepressivi) e N06BA (farmaci per il trattamento dell'ADHD).
I casi con almeno una prescrizione di psicofarmaci nel corso del 2017 sono stati identificati come casi prevalenti.
I soggetti con almeno una prescrizione nel 2017 e nessuna nel corso dell'anno precedente (2016) sono stati classificati come casi incidenti. Per questi ultimi, la data della prima prescrizione ricevuta nel corso del 2017 è stata considerata come data della prescrizione indice (PI) e sono state monitorate le prescrizioni ricevute nei 12 mesi successivi alla PI.
I bambini e gli adolescenti con almeno una prescrizione di psicofarmaci in ciascuno dei 4 trimestri successivi alla prescrizione indice sono stati classificati come casi persistenti.
Nel corso del 2017, 4.212 bambini e adolescenti hanno ricevuto almeno una prescrizione di psicofarmaci (2,94‰, IC95% 2,85-3,03‰). I casi incidenti erano 2.043 (1,43‰, IC95% 1,36-1,49‰). La prevalenza è risultata maggiore nei maschi che nelle femmine (3,39 versus 2,46‰; p<0,001), mentre non sono state osservate differenze tra i generi per quanto riguarda l'incidenza (1,40 versus 1,45‰).
Sia la prevalenza che l'incidenza della prescrizione aumentano con l'età, raggiungendo i valori più elevati nella fascia 15-17 anni (rispettivamente 8,8 e 4,6‰; p<0,001). In questa fascia di età si osserva una maggiore prevalenza e incidenza tra le ragazze (tabella 1).
Il 30% dei casi incidenti sono utilizzatori persistenti di psicofarmaci, con una percentuale leggermente superiore nei maschi (32,1 versus 29,3%).

Tabella 1 - Prevalenza, incidenza e persistenza per sesso e classe di età

Sesso	Età	Residenti	Prevalenti	Prevalenza (IC95%)	Incidenti	Incidenza (IC95%)	Persistenti	Persistenza (IC95%)
Femmine	0-6	227.219	14	0,06 (0,03 — 0,09)	12	0,05 (0,02 — 0,08)	0	0,00 (0,00 — 0,00)
	7-11	223.157	141	0,63 (0,53 — 0,74)	78	0,35 (0,27 — 0,43)	21	26,92 (17,08 — 36,77)
	12-14	111.035	300	2,70 (2,40 — 3,01)	168	1,51 (1,28 — 1,74)	61	36,31 (29,04 — 43,58)
	15-17	133.941	1.257	9,38 (8,87 — 9,90)	751	5,61 (5,21 — 6,01)	214	28,50 (25,27 — 31,72)
	Totale	**695.352**	**1.712**	**2,46 (2,35 — 2,58)**	**1.009**	**1,45 (1,36 — 1,54)**	**296**	**29,34 (26,53 — 32,15)**
Maschi	0-6	239.912	56	0,23 (0,17 — 0,29)	43	0,18 (0,13 — 0,23)	7	16,28 (5,24 — 27,31)
	7-11	237.503	681	2,87 (2,65 — 3,08)	286	1,20 (1,06 — 1,34)	94	32,87 (27,42 — 38,31)
	12-14	117.924	583	4,94 (4,54 — 5,34)	196	1,66 (1,43 — 1,89)	72	36,73 (29,99 — 43,48)
	15-17	142.929	1.180	8,26 (7,79 — 8,72)	509	3,56 (3,25 — 3,87)	159	31,24 (27,21 — 35,26)
	Totale	**738.268**	**2.500**	**3,39 (3,25 — 3,52)**	**1.034**	**1,40 (1,32 — 1,49)**	**332**	**32,11 (29,26 — 34,95)**
Totale	0-6	467.131	70	0,15 (0,11 — 0,18)	55	0,12 (0,09 — 0,15)	7	12,73 (3,92 — 21,54)
	7-11	460.660	822	1,78 (1,66 — 1,91)	364	0,79 (0,71 — 0,87)	115	31,59 (26,82 — 36,37)
	12-14	228.959	883	3,86 (3,60 — 4,11)	364	1,59 (1,43 — 1,75)	133	36,54 (31,59 — 41,49)
	15-17	276.870	2.437	8,80 (8,45 — 9,15)	1.260	4,55 (4,30 — 4,80)	373	29,60 (27,08 — 32,12)
	Totale	**1.433.620**	**4.212**	**2,94 (2,85 — 3,03)**	**2.043**	**1,43 (1,36 — 1,49)**	**628**	**30,74 (28,74 — 32,74)**

La classe di farmaci maggiormente prescritta è quella degli antipsicotici (2.368 utilizzatori, prevalenza 1,65‰), seguita dagli antidepressivi (1.772 utilizzatori, 1,23‰). I bambini trattati con farmaci per l'ADHD erano 677 (0,47‰).

592 soggetti hanno ricevuto prescrizioni di più classi differenti, in particolare 488 di antidepressivi e antipsicotici.

Il risperidone è risultato il principio attivo maggiormente prescritto, seguito dalla sertralina e dall'aripiprazolo (tabella 2).

Tra i casi incidenti, la classe più prescritta è quella degli antidepressivi (1.123) seguita dagli antipsicotici (1.056) e farmaci per l'ADHD (209). 342 hanno ricevuto prescrizioni di due o più classi differenti. La mediana del numero di prescrizioni ricevute dai casi indice nei 12 mesi successivi alla PI è di 4 (range interquartile 1-8, massimo 36). Il 26% ha ricevuto una sola prescrizione nell'arco di un anno.

Tra i 628 bambini e adolescenti in terapia con psicofarmaci per almeno 12 mesi, 359 avevano ricevuto prescrizioni di antipsicotici (34% degli utilizzatori incidenti), 350 di antidepressivi (31%) e 115 di farmaci per l'ADHD (55%).

La sertralina è il principio attivo maggiormente prescritto tra i casi persistenti. Da sottolineare come l'amitriptilina sia prevalentemente prescritta per terapie di breve durata, mentre più della metà dei bambini che hanno iniziato una terapia con metilfenidato nel corso del 2017 erano ancora in trattamento dopo 12 mesi.

La prevalenza di prescrizione di psicofarmaci nel periodo 2011-2017 è quasi raddoppiata (da 1,56 a 2,94‰). L'incremento è particolarmente evidente nel caso degli antipsicotici, la cui prevalenza è aumentata da 0,61 a 1,65‰, mentre la prevalenza degli antidepressivi è rimasta pressoché invariata (0,96 a 1,23‰).

Nella metà dei casi, i pazienti non erano trattati in precedenza con psicofarmaci e solo in 3 adolescenti su 10 la terapia prosegue per almeno un anno. Un quarto dei nuovi casi hanno ricevuto una sola prescrizione, verosimilmente per un episodio acuto

L'aumento della prescrizione di psicofarmaci e il profilo prescrittivo osservato sottolineano come sia essenziale un monitoraggio dei percorsi terapeutici e assistenziali, non solo per quanto riguarda la terapia farmacologica.

Analisi della persistenza del trattamento farmacologico in adolescenti con ADHD nel corso della transizione all'età adulta.

Per valutare quale fosse il tasso di abbandono della terapia farmacologica negli adolescenti con sindrome da iperattività e deficit di attenzione (ADHD) è stata effettuata un'analisi esplorativa delle prescrizioni di

farmaci e degli accessi per visite specialistiche durante il passaggio all'età adulta. L'ADHD è stata scelta come disturbo indice particolarmente orfano di conoscenze e competenze riguardanti la gestione del paziente adulto.

Sono stati identificati come casi gli adolescenti con età uguale a 16 anni (al 31 dicembre di ciascun anno di osservazione) e residenti in Regione Lombardia per i 5 anni successivi (fino ai 21 anni inclusi) che nel corso dell'anno avevano ricevuto almeno una prescrizione di metilfenidato (ATC: N06BA04).

Il periodo di osservazione per l'identificazione dei casi era il periodo dal 1 gennaio 2007 al 31 dicembre 2013. Sono state analizzate le prescrizioni erogate a ciascun caso nel corso dei 5 anni successivi, fino al compimento dei 21 anni di età.

In particolare, sono state considerate le prescrizioni di:

- Metilfenidato (N06BA04)
- Atomoxetina (N06BA09)
- Altro psicofarmaco (antipsicotici: N05A; antidepressivi: N06AA, N06AB)

Sono stati, inoltre, analizzati gli accessi effettuati per visite specialistiche in un'Unità di Neuropsichiatria dell'Infanzia e Adolescenza (UONPIA) e/o in un'Unità Operativa di Psichiatria nel corso dei 5 anni di osservazione.

Sono stati identificati 54 adolescenti in trattamento farmacologico: 46 maschi e 8 femmine. In totale, 41 dei 54 casi avevano ricevuto la prescrizione nel corso del periodo 2011-2013.

42 soggetti hanno ricevuto solo trattamento farmacologico per l'ADHD (metilfenidato), in 2 casi in associazione con atomoxetina. Di questi, solo in 8 casi la terapia è proseguita anche dopo il raggiungimento della maggiore età, mentre in un terzo dei casi il farmaco è stato abbandonato già dopo i 16 anni.

Un soggetto ha ricevuto la terapia con metilfenidato fino a 18 anni, proseguendo successivamente con atomoxetina, verosimilmente perché quest'ultima è autorizzata per l'uso in età adulta.

Tra i 12 soggetti che hanno ricevuto anche altri psicofarmaci (in particolare aripiprazolo, sertralina, risperidone), 7 hanno interrotto il farmaco dell'ADHD prima o in occasione del compimento della maggiore età proseguendo con l'antipsicotico e/o l'antidepressivo, 2 hanno proseguito la politerapia fino a 21 anni, uno ha interrotto ogni terapia psicofarmacologica a 16 anni, mentre in due casi la terapia con metilfenidato è stata interrotta a 16 anni e quattro anni dopo è stata iniziata una terapia con antipsicotico.

19 soggetti non hanno effettuato accessi né in UONPIA né in U.O. di Psichiatria tra i 16 e i 21 anni di età, 23 hanno effettuato visite presso un'unità operativa di neuropsichiatria fino ai 18 anni e 4 sono stati seguiti da una UONPIA anche dopo il compimento dei 18 anni (in 3 casi fino ai 21). 10 hanno effettuato visite presso un'unità operativa di psichiatria, ma solo in due casi emerge una continuità assistenziale tra i due tipi di servizi.

I risultati preliminari di questa analisi esplorativa indicano come solo 10 adolescenti su 54 hanno continuato la terapia farmacologica dell'ADHD dopo il compimento dei 18 anni, mentre in un terzo dei casi la terapia è stata abbandonata dopo i 16 anni. Inoltre, la maggioranza dei casi non erano presi in carico da un servizio di psichiatria dell'adulto dopo la maggiore età oppure non risultavano seguiti dalla neuropsichiatria già a partire dai 16 anni. Solo in due casi l'analisi dei dati amministrativi evidenziava una continuità assistenziale tra i servizi dell'età evolutiva e dell'adulto.

L'analisi effettuata dovrà essere integrata con l'impiego di altri dati (per esempio, ricoveri ospedalieri, accessi in Pronto Soccorso) che possono essere indicatori di una gestione non appropriata del disturbo. Inoltre, un confronto con i percorsi di altre patologie indice, in ambito neuropsichiatrico e medico, potrà valutare se l'abbandono della terapia e la mancanza di una continuità tra servizi osservati nel caso dell'ADHD siano comuni anche ad altri disturbi neuropsichiatrici o a patologie mediche.

Progetto 2

VALUTAZIONE DEI PERCORSI TERAPEUTICI ASSISTENZIALI DEI SOGGETTI A RISCHIO CARDIOVASCOLARE CON PARTICOLARE ATTENZIONE AI PAZIENTI IN TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI

Referenti: Carla Roncaglioni

OBIETTIVI

Lo scopo, a partire dall'integrazione dei dati disponibili nei diversi database messi a disposizione da Regione Lombardia (prescrizioni farmacologiche, ricoveri e prestazioni della specialistica ambulatoriale), è quello di sviluppare e implementare indicatori e modelli di analisi per lo studio dell'appropriatezza prescrittiva, dei determinanti epidemiologici e clinici, dei percorsi di cura-assistenza dei soggetti a rischio cardiovascolare con particolare attenzione ai pazienti in TAO.

RIASSUNTO DEI PRINCIPALI RISULTATI

Efficacia e sicurezza dei NOAC ad alte e basse dosi in pazienti con fibrillazione atriale

Razionale

I nuovi anticoagulanti orali (NOAC) rappresentano delle valide alternative agli antagonisti della vitamina K (VKA) per il trattamento del rischio tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale (FA).
Lo scopo dello studio era descrivere il profilo di efficacia di sicurezza dei NOAC, ad alte e basse dosi, rispetto ai VKA, in pazienti con FA che iniziano la terapia con anticoagulanti orali (OAC).

Materiali e metodi

Abbiamo identificato pazienti di età ≥ 40 anni che venivano dimessi dall'ospedale con una diagnosi di FA e che avevano ricevuto almeno una prescrizione di OAC nei sei mesi successivi alla dimissione, nel periodo compreso tra il 2013 e il 2018, utilizzando i database sanitari amministrativi della regione Lombardia.
In questa popolazione, è stata valutata l'incidenza di morte per tutte le cause, ictus ischemico, sanguinamenti intracranici e sanguinamenti maggiori, nel gruppo di pazienti trattati con NOAC ad alte dosi, di quelli trattati con NOAC a basse dosi e di quelli trattati con VKA.
I risultati sono espressi in Hazard ratio (HR) con rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC). Le due popolazioni, precedentemente appaiate mediante propensity score matching (Figura 1), sono state confrontate attraverso un modello di regressione dei rischi proporzionali di Cox univariato. È stata condotta anche un'analisi della sensibilità mediante un modello di regressione di Cox multivariato, aggiustato per le caratteristiche basali dei soggetti.

Risultati

L'analisi ha incluso un totale di 122.816 pazienti con FA che avevano ricevuto una nuova prescrizione di OAC. Tra questi il 57.1% erano trattati con VKA e il 42.2 % con NOAC e il 40.0% dei pazienti trattati con NOAC ricevevano una dose bassa. Il modello di Cox univariato ha mostrato che i pazienti trattati con alte dosi di NOAC avevano un rischio più basso di insorgenza di ciascuno degli eventi considerati. Nella coorte di pazienti trattati con basse dosi di NOAC si è evidenziato un effetto moderato in termini di riduzione del

rischio di ictus e un effetto significativo in termini di riduzione del rischio di sanguinamento intracranico (Figura 2). La sensitivity analysis ha confermato il risultato dell'analisi principale, ad eccezione del rischio di insorgenza di stroke nella popolazione trattata con basse dosi di NOAC, per cui non è stata evidenziata alcuna differenza.

Conclusioni

Il presente studio ha dimostrato un profilo di rischio/beneficio dei NOAC a basse dosi comparabile a quello dei VKA, e un profilo di efficacia e sicurezza dei NOAC ad alte dosi migliore rispetto a quello dei VKA. Questi dati confermano l'importanza di una corretta valutazione clinica delle caratteristiche dei pazienti, prima di decidere il regime di dosaggio dei NOAC.

Figura 1. Caratteristiche basali dei pazienti, dopo il propensity score matching

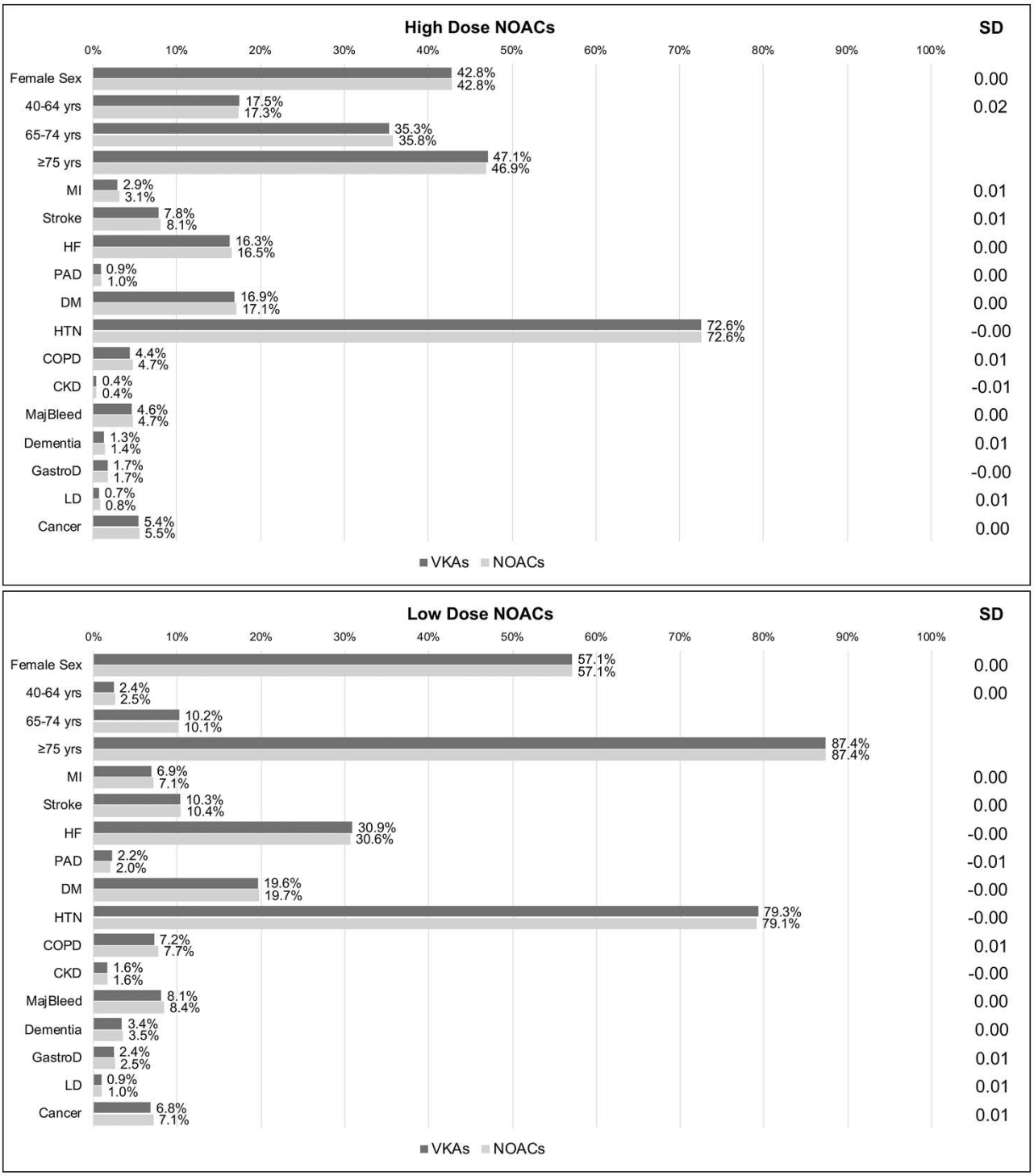
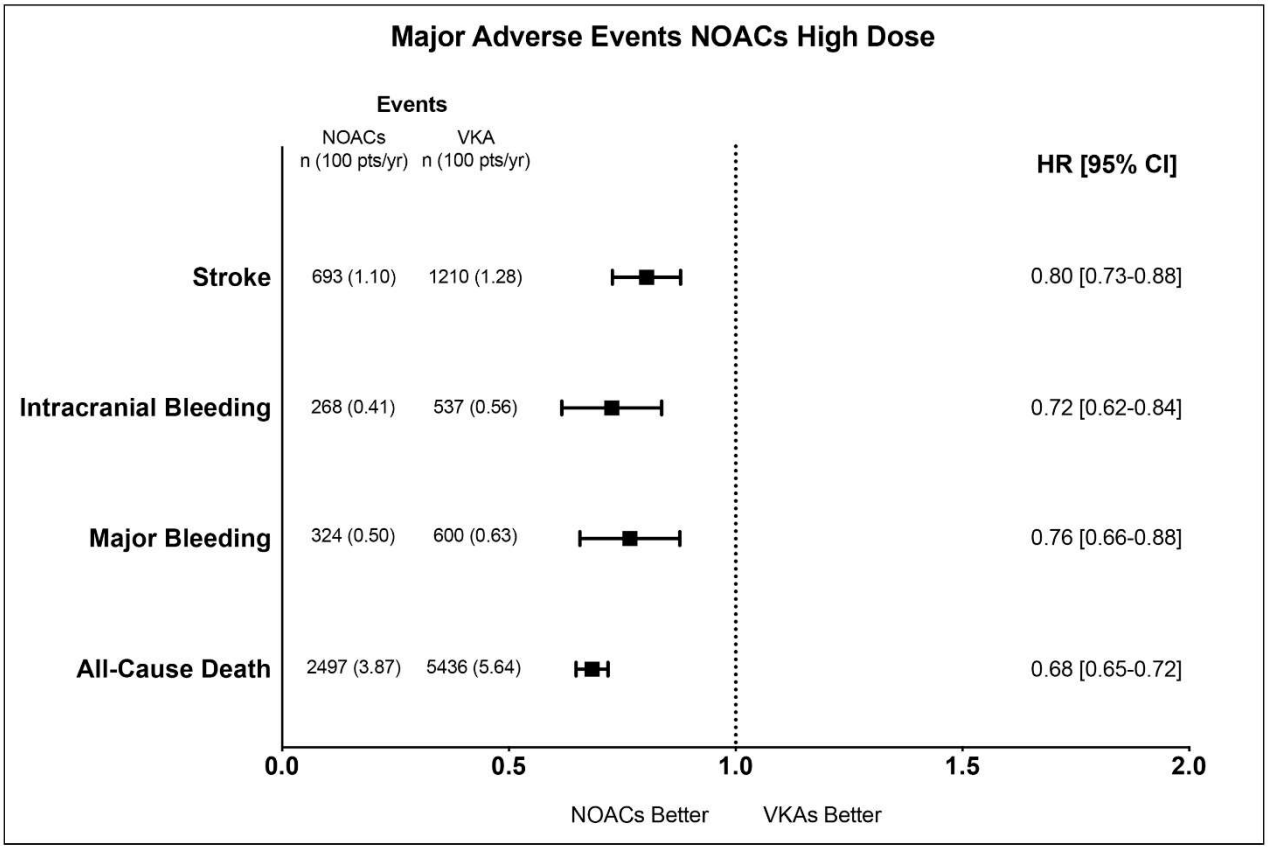
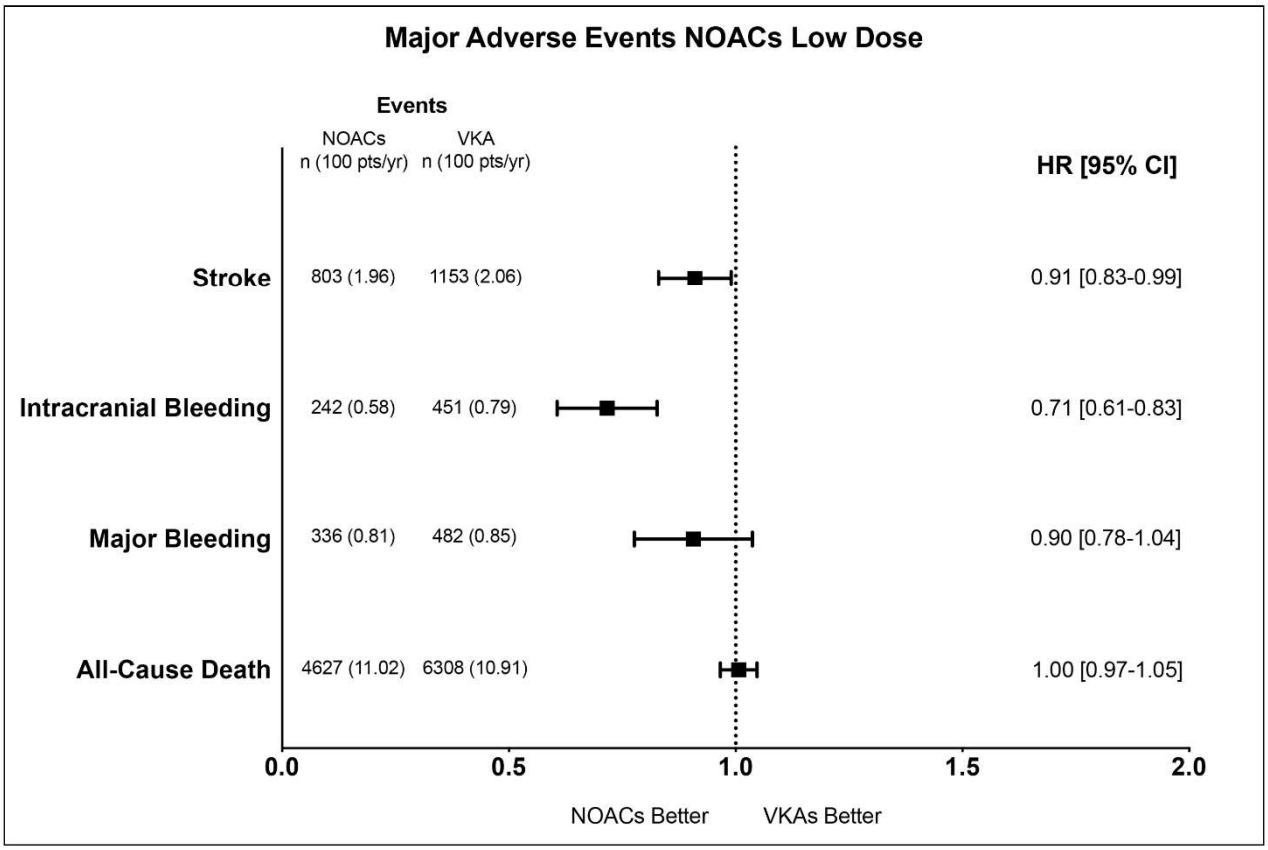


Figura 2. Analisi mediante modello di regressione di Cox univariato nei pazienti trattati con alte dosi di NOAC e nei pazienti trattati con basse dosi di NOAC, rispetto a quelli trattati con VKA





L'effetto cardiovascolare dei nuovi antidiabetici nei pazienti con scompenso cardiaco

Si riportano i <u>dati preliminari</u> di un'analisi sull'efficacia e sulla sicurezza dei nuovi antidiabetici nei pazienti diabetici affetti da scompenso cardiaco

Razionale

Negli ultimi anni sono stati sviluppati nuovi farmaci antidiabetici per il trattamento del diabete di tipo 2: gli agonisti del recettore del peptide-1glucagone simile (GLP-1 RA) e gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio tipo 2 (SGLT-2i). Questi nuovi farmaci hanno dimostrato di ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori (morte per causa cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus) rispetto alle altre classi di antidiabetici (che comprende sulfaniluree, metformina, acarbose, glinidi, glitazoni e inibitori dei DDP-4. Other_AHAs) nei pazienti con diabete di tipo 2. In particolare, l'uso degli SGLT-2i riduce il rischio di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca rispetto agli AHAs. Il diabete rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo dell'insufficienza cardiaca ed è presente in circa il 30% di soggetti con diagnosi di scompenso cardiaco (SC) e fin ora la terapia antidiabetica più frequentemente utilizzata in questi pazienti è stata l'insulina. Negli ultimi anni dati analizzati in due meta-analisi hanno dimostrato che questo farmaco aumenta il rischio di ospedalizzazione per SC e di morte. Risulta pertanto particolarmente importante conoscere il profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci antidiabetici nella scelta della terapia farmacologica per i pazienti diabetici che presentano una diagnosi di SC. L'obiettivo di queste analisi è quello è quello di confrontare l'effetto dei GLP-1RA, degli SGLT-2i e degli AHAs rispetto all'insulina in questa popolazione sul rischio di morte, e di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca, infarto del miocardio.

Metodi

Utilizzando i database sanitari amministrativi della regione Lombardia sono stati inclusi i pazienti, età ≥ 50 anni, diabetici "incidenti per trattamento" ("new users per trattamento") nel periodo compreso dal 2010 al 2018. I "new users" sono stati identificati come coloro che hanno avuto una prima esposizione (una prescrizione di almeno due scatole del farmaco in questione nell'anno di ingresso nella coorte) a una delle classi di farmaci antidiabetici sopra menzionate e nessuna esposizione alla stessa classe nei cinque anni precedenti. Tra i soggetti diabetici identificati sono stati selezionati i soggetti con ricovero per scompenso cardiaco avvenuto nei cinque anni precedenti l'ingresso nella coorte. Gli outcome considerati sono: morte, insufficienza cardiaca ed infarto del miocardio. I modelli statistici utilizzati sono: Modello di Cox a rischi proporzionali, modello di rischio competitivo per morte ed insufficienza cardiaca e un modello per eventi ricorrenti (riospedalizzazione per insufficienza cardiaca). Un'altra metodologia statistica applicata è il *propensity score matching* per identificare popolazioni con caratteristiche simili tra loro. Infine, per verificare la consistenza statistica e la coerenza delle metodologie applicate, sono stati confrontati i risultati e sono stati discussi sia i punti in comune che le discordanze.

Risultati

Da queste prime analisi è emerso che l'uso dei GLP-1RA se confrontato all'insulina è associato ad un rischio più basso di morte 50% (HR 0.50, CI 0.41-0.61) e di SC 31% (HR 0.69, CI 0.57-0.85) mentre, l'uso degli SGLT-2i riduce il rischio di morte di un 70% (HR 0.30, CI 0.22-0.42) e dello SC di un 53% (HR 0.47, CI 0.35-0.64). L'uso degli Other_AHAs porta ad una minore riduzione del rischio di questi ultimi eventi se si considerano i risultati ottenuti con i nuovi antidiabetici, del 22% (HR 0.88, CI 0.84-0.92) per la mortalità, e del 10% per lo SC (HR 0.90, CI 0.85-0.96). Infine, l'uso di GLP-1RA riduce il rischio di ri-ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 32% (HR 0.68, CI 0.52-0.88) mentre l'utilizzo di Other_AHAs porta ad una riduzione del 16% (HR

0.84, CI 0.78-0.91). Si osserva, quindi, un impatto di notevole significativa efficacia dei nuovi farmaci antidiabetici rispetto all'insulina. Analisi più approfondite per la conferma di questi risultati preliminari. sono in corso

Caratteristiche di base della popolazione

	Subjects with diabetes and heart failure			
Variables	**GLP-1RA** (N=765)	**SGLT-2i** (N=808)	**Insulin** (N=11,370)	**Other AHAs** (N=8359)
Mean age (± SD)	69.5 ± 8.4	70.5 ± 8.1	79.1 ± 8.5	78.6 ± 8.6
50-64	227 (29.7)	179 (22.1)	709 (6.2)	596 (7.2)
65-80	459 (60.0)	547 (67.7)	5211 (45.8)	3915 (46.8)
>80	79 (10.3)	82 (10.2)	5450 (47.9)	3848 (46.0)
Gender (female)	292 (38.2)	263 (32.5)	5100 (44.8)	3886 (46.5)
Comorbidities of interest (in the previous 5 years)				
Cerebrovascular disease	81 (10.6)	94 (11.6)	2030 (17.8)	1455 (17.4)
Cardiovascular disease				
Myocardial infarction	155 (20.2)	213 (26.3)	2774 (24.4)	1943 (23.2)
Other coronary disease	341 (44.6)	394 (48.7)	4381 (38.5)	3268 (39.1)
Atrial fibrillation	235 (30.7)	222 (27.5)	4386 (38.6)	3289 (39.3)
Cardiovascular interventions Percutaneuos coronary intervention or Coronary artery by-pass or Other revascularizations	122 (16.0)	100 (12.4)	1444 (12.7)	1151 (13.7)
Endovascular valve replacement or Heart valve replacement or Annuloplasty or Valvuloplasty	42 (5.6)	58 (7.2)	553 (4.8)	472 (5.6)
Device therapy Ventricular assist device	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)	2 (0.0)
Implantable cardioverter defibrillator	74 (9.7)	62 (7.7)	652 (5.7)	480 (5.7)
Cardiac resynchronization therapy	34 (4.4)	69 (8.5)	459 (4.0)	276 (3.3)
Pacemaker implantation	47 (6.1)	43 (5.2)	1027 (9.0)	857 (10.2)
Peripheral vascular disease	95 (12.4)	109 (13.5)	1589 (14.0)	992 (11.9)
Lower limb complication	27 (3.5)	29 (3.6)	445 (3.9)	276 (3.3)
Pulmonary embolism	7 (0.9)	4 (0.5)	199 (1.7)	140 (1.7)
Renal disease	118 (15.4)	67 (8.3)	3068 (27.0)	1776 (21.2)
Neuropathy	34 (4.4)	40 (4.9)	336 (3.0)	321 (3.8)
Diabetic retinopathy	1 (0.1)	5 (0.6)	31 (0.3)	25 (0.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	186 (24.3)	147 (18.2)	2384 (21.0)	1791 (21.4)
Cancer (5 year before)	83 (10.8)	74 (9.2)	1889 (16.6)	1340 (16.0)
Antihyperglicemic drugs (in the previous 5 years)				
GLP-1RA	0 (0.0)	11 (1.3)	35 (0.3)	17 (0.2)
SGLT-2i	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other AHAs	763 (99.7)	801 (99.1)	11,060 (97.3)	6552 (78.4)
Insulin	399 (52.1)	561 (69.4)	0 (0.0)	1799 (21.5)
Metformin	698 (91.2)	707 (87.5)	9371 (82.4)	4825 (57.7)
Sulfonylureas	489 (63.9)	435 (53.8)	8552 (75.2)	4179 (50.0)
Glinides	179 (23.4)	129 (16.0)	4185 (36.8)	629 (7.5)
Glitazones	198 (25.8)	126 (15.6)	1292 (11.3)	280 (3.3)
Acarbose	85 (11.1)	73 (9.0)	965 (8.5)	5 (0.1)

DDP4-inhibitor	236 (30.8)	219 (26,9)	1862 (16.4)	22 (0.3)
No Antihyperglicemic drugs (in the previous 5 years)	2 (0.2)	7 (0.9)	310 (2.7)	1327 (16.0)
Other medications of interest (in the previous 12 months)				
ACE-I/ARBS	605 (85.0)	683 (84.5)	9038 (79.5)	6622 (79.2)
Sucubitril-valsartan	5 (0.6)	13 (1.6)	17 (0.1)	8 (0.1)
Beta blockers	586 (76.6)	657 (81.3)	7565 (66.5)	5255 (62.8)
Diuretics	660 (86.3)	660 (81.7)	9297 (81.7)	6881 (82.3)
Mineralocortoid receptor antagonist	288 (37.6)	306 (37.9)	3756 (33.0)	2730 (32.6)
Antiarrhythmics	121 (15.8)	110 (13.6)	1964 (17.3)	1491 (17.8)
Digital drugs	75 (7.4)	63 (7.8)	1497 (13.2)	1337 (16.0)
Ca-antagonists	283 (37.0)	275 (34.0)	4460 (39.2)	3111 (37.2)
Nitrates	180 (23.5)	154 (19.1)	3672 (32.3)	2907 (34.8)
Ivrabadine	55 (7.2)	82 (10.1)	485 (4.3)	265 (3.2)
Lipid lowering drugs	592 (77.4)	649 (80.3)	6606 (58.1)	4566 (54.6)
Antiplatelet drugs	499 (65.2)	531 (65.7)	6930 (60.9)	5094 (60.9)
Anticoagulant drugs	253 (33.1)	241 (29.8)	3728 (32.8)	2873 (34.3)
DDCI Index (in the previous 5 years) Median + IQR	8 [7,10]	8 [7,10]	8 [7,10]	8 [6,10]
Number of hospital admission (in the previous 5 years) Median + IQR	4 [2,6]	3 [2,5]	4 [2,6]	4 [2,6]
History of Diabetes (from 2000 to 2018)				
0-4	63 (8.2)	2 (0.2)	1085 (9.5)	2007 (24.0)
5-9	189 (24.7)	134 (16.2)	2693 (23.7)	2032 (24.4)
10+	513 (67.1)	672 (83.2)	7592 (66.7)	4320 (51.6)
Median	10	10	10	10
q1-q3	8-10	10-10	8-10	5-10
Follow-up (mean ± SD)	3.2 ± 2.6	1.3 ± 0.9	2.4 ± 2.2	3.1 ± 2.6

Progetto 3

VALUTAZIONE DEI PERCORSI DI CURA E DEI COSTI DELLA GESTIONE DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NELL'ANZIANO FRAGILE CON MULTIMORBILITA' E POLITERAPIA

Referenti: Alessandro Nobili

OBIETTIVI

Il progetto si propone di avviare un percorso condiviso con gli operatori del Pio Albergo Trivulzio e dell'ASP Golgi-Redaelli al fine di:

1. analizzare le classi di farmaci di maggior consumo e identificare aree di iper-prescrizione;
2. analizzare la prevalenza dei soggetti esposti ad interazioni tra farmaci potenzialmente gravi e duplicati terapeutici, evidenziando situazioni di rischio iatrogeno o scarsa appropriatezza prescrittiva su cui promuovere specifici interventi formativi.

RIASSUNTO DEI PRINCIPALI RISULTATI

VALUTAZIONE DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NEL PAZIENTE ANZIANO ISTITUZIONALIZZATO

Gli anziani residenti nelle Residenze Sanitarie Assistite (RSA) sono comunemente affetti da numerose patologie croniche e di conseguenza sono trattati con un elevato numero di farmaci. I problemi più rilevanti della politerapia degli anziani in RSA sono l'inappropriatezza prescrittiva (il 40% circa delle prescrizioni farmacologiche risulta inappropriato), il rischio di interazioni farmacologiche e reazioni avverse da farmaci e l'elevato consumo di farmaci psicotropi. La prescrizione di antipsicotici interessa circa il 48-66% dei residenti e nonostante sia raccomandato un impiego 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 e la loro sospensione può portare a miglioramenti della funzioni cognitive e funzionali, nonchè una riduzione del rischio di cadute in particolare nei grandi anziani.

Al fine di ridurre la prescrizione di farmaci con un elevato rischio di effetti indesiderati nei pazienti anziani sono stati sviluppati diversi set di indicatori relativi ai farmaci potenzialmente inappropriati negli anziani; i più utilizzati sono i criteri di Beers. Per quanto riguarda i farmaci psicotropi i criteri di Beers raccomandano:

(i) di evitare l'uso di benzodiazepine e l'uso cronico (> 90 giorni) di ipnotici non benzodiazepinici (z-drugs) per il trattamento di insonnia, agitazione, o delirium, per l'aumentato rischio di cadute, deterioramento cognitivo e delirium;

(ii) cautela nell'uso di antidepressivi (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina-norepinefrina - SNRI, o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina - SSRI, o antidepressivi triciclici - TCA) e antipsicotici (tipici e atipici) per il rischio di sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico o iponatremia;

(iii) di evitare gli antipsicotici per i problemi comportamentali dei pazienti affetti da demenza per l'aumentato rischio di eventi cerebrovascolari e mortalità.

Nonostante queste raccomandazioni, tuttavia, l'uso di psicofarmaci nelle RSA è comune: il 63% dei residenti viene trattato con farmaci psicotropi e al 74% dei soggetti con demenza vengono prescritti cronicamente antipsicotici, oltre che ipnotici, ansiolitici e/o sedativi[6]. Questo largo consumo di psicofarmaci nelle RSA suggerisce che la prescrizione è con buona probabilità spesso inappropriata.

2. Obiettivi

A partire da queste premesse si vuole costruire un percorso collaborativo sul tema della promozione dell'appropriatezza prescrittiva e sul rischio iatrogeno dei residenti nei residenti presso le RSA Lombarde. A tale scopo sono state identificate due strutture pubbliche, il Pio Albergo Trivulzio (PAT) e l'ASP Golgi-Redaelli, con le quali è stato avviato progetto mirato ad identificare potenziali aree di interesse per migliorare l'appropriatezza delle prescrizioni.

3. Metodi

I dati delle prescrizioni farmacologiche di tutti residenti nelle RSA del PAT e del Golgi-Redaelli a fine maggio 2018 (T_1) sono stati inseriti in INTERCheck - un sistema di supporto per prescrizione computerizzato sviluppato dall' Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS con l'obiettivo di ottimizzare la terapia farmacologica nei pazienti anziani con complessa comorbidità/multi morbilità - al fine di essere successivamente analizzati. Le analisi sono state condotte in considerazione della residenza in RSA o nei Nuclei Protetti (NP).

Il risultati delle analisi sono stati discussi con i medici del PAT e del Golgi-Redaelli nel corso di due eventi formativi programmati presso ciascuna delle strutture. Nel PAT si è inoltre deciso di effettuare ulteriori due valutazioni delle terapie e dei problemi farmaco-correlati, riferite al mese di maggio (T_2) e dicembre 2019 (T_3) (rispettivamente a 12 e 19 mesi di distanza dalla prima) al fine di valutare cambiamenti a lungo termine nelle prescrizioni farmacologiche. Si è inoltre stabilito di valutare con maggior attenzione la variabilità fra le singole RSA e NP in relazione a prestabiliti indicatori di scarsa appropriatezza della prescrizione farmacologica (numero medio di farmaci, soggetti in trattamento con più di 3 farmaci psicotropi e inibitori della pompa protonica).

4. Risultati

Le principali caratteristiche dei soggetti inclusi nelle rilevazioni ai tempi T_1, T_2 e T_3 in tutte le RSA e NP del PAT sono riportate nelle Tabelle 1A e 1B. A distanza di 19 mesi dalla prima valutazione si è osservata nelle RSA una riduzione nel numero medio di farmaci, nella percentuale di soggetti esposti a interazioni potenzialmente gravi e di soggetti che ricevono almeno 3 farmaci attivi sul SNC. Analogamente è stata osservata una diminuzione nella percentuale di soggetti in trattamento con duplicati terapeutici (ovvero almeno due farmaci della stessa classe terapeutica). I duplicati terapeutici più frequenti sono risultati essere quelli di benzodiazepine e antipsicotici seguiti da quelli di antidepressivi. Questi risultati non sono stati invece confermati nei NP.

Le classi di farmaci più frequentemente prescritti sono riportati nelle Tabelle 2A e 2B. Farmaci antiulcera (inibitori della pompa protonica) e lassativi sono risultati essere i farmaci più prescritti, seguiti dagli psicofarmaci (antipsicotici e benzodiazepine) e dai farmaci per la prevenzione degli eventi cardiovascolari, in particolare antiaggreganti piastrinici e antipertensivi. Nella rilevazione dopo 19 mesi si è osservata una riduzione media del 7% nella percentuale di soggetti trattati con PPI. La riduzione è risulta essere superiore nei NP (circa il 14%) rispetto alle RSA (circa il 5%).

Le Tabelle 3A e 3B riportano le interazioni tra farmaci potenzialmente gravi più frequenti. Dall'analisi si evidenzia che il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc è l'evento avverso associato al maggior numero di interazioni riscontrate, dovuto all'eterogeneità dei farmaci coinvolti e all'elevato tasso di prescrizione di psicofarmaci. Rilevante è risultato anche il numero di interazioni associate a iperpotassiemia e dovute all'uso concomitante di farmaci in grado di aumentare i livelli plasmatici di potassio (ACEi, sartani e diuretici risparmiatori di potassio) e integratori di potassio. Nel corso del progetto si è osservata una riduzione di ciascun tipo di interazione potenzialmente gravi.

Dall'analisi dei dati è emersa una notevole e variabilità nei comportamenti prescrittivi delle RSA e dei NP in relazione al numero di farmaci prescritti, all'uso combinato di almeno 3 farmaci psicotropi e nella prescrizione di PPI. La stima del numero medio di farmaci prescritti da ciascuna unità (RSA o NP) corretto per età, sesso e indice di comorbidità dei residenti (valutata attraverso l'uso di due diversi indicatori di comorbidità basati sull'uso dei farmaci) conferma la grande variabilità fra le strutture, evidenziando atteggiamenti prescrittivi molto diversi in entrambi i momenti di osservazione. E' importante osservare che in relazione alla prescrizione di 3 o più psicofarmaci si osserva tra il 2018 e il 2019 una generale diminuzione sia nella percentuale di soggetti trattati sia nella variabilità fra le strutture.

Le principali caratteristiche dei soggetti inclusi nelle rilevazioni del 2018 presso le RSA e i NP del Golgi-Redaelli sono riportate in Tabella 4 e i farmaci maggiormente prescritti nella Tabella 5. I risultati sono molto simili a quelli del PAT ed anche in questa struttura gli antiulcera risultano i farmaci maggiormente prescritti. Analogamente le interazioni associate a prolungamento dell'intervallo QTc sono quelle prevalenti sia in RSA che nei NP. In maniera del tutto simile a quanto osservato per il PAT è stata osservata una grande variabilità fra le RSA in relazione ai diversi indicatori di prescrizione farmacologica.

5. Conclusioni

Quest'analisi ha consentito di avere una panoramica dettagliata delle principali prescrizioni farmacologiche effettuate nelle due principali strutture residenziali sanitarie pubbliche lombarde, consentendo di identificare possibili aree di intervento per migliorare la qualità delle prescrizioni.

Le analisi condotte sui dati di prescrizione evidenziano un elevato tasso di PPI, lassativi e di farmaci psicotropi. Questi risultati sono stati presentati ai referenti delle strutture coinvolte e saranno impiegati per la preparazione di interventi formativi/informativi indirizzati al personale medico-sanitario delle RSA mirati a sensibilizzare i medici sui benefici e sui rischi legati alla politerapia nei pazienti anziani.

Tabella 1 A. Caratteristiche dei soggetti inclusi nell'analisi presso le RSA del PAT			
	Periodo di osservazione (19 mesi)		
	T_0 (31 Marzo 2018)	**T_1 (31 Marzo 2019)**	**T_2 (20 Dicembre 2019)**
Numero soggetti	594	637	676
Età, anni (media ± SD)	87.2 ± 8.9	86.5 ± 8.7	85.9 ± 8.8
Donne, n. (%)	443 (74.5)	494 (77.5)	501 (74.3%)
Farmaci, n. (media ± SD)	7.5 (3.3)	7.2 (3.1)	7.3 (3.1)
Pazienti con almeno una DDI, n. (%)	529 (89.0)	559 (87.7)	587 (86.8)
Pazienti con almeno una DDI grave, n. (%)	423 (71.1)	431 (67.6)	466 (68.9)
Carico anticolinergico (ACB score) (media ± SD)	2.3 (2.0)	2.1 (1.9)	2.1 (1.9)
Almeno 3 farmaci psicotropi, n. (%)	84 (14.1)	61 (9.6)	58 (8.6)
Indici di comorbidità (media ± SD)			
DDCI	5.6 (3.4)	5.3 (3.6)	5.6 (3.7)
MCI	3.2 (1.9)	3.2 (1.9)	3.3 (1.9)
Duplicati			
Antipsicotici, n. (%)	64 (10.8)	39 (6.1)	36 (5.3)
Benzodiazepine, n. (%)	49 (8.3)	26 (4.1)	12 (1.8)
Antidepressivi, n. (%)	49 (8.3)	34 (5.3)	(26 (3.9)

Tabella 2 A. Farmaci più frequentemente prescritti (RSA)			
	Pazienti, n. (%)		
	T_0	T_1	T_2
Classi terapeutiche			
PPI , n. (%)	324 (54.6)	284 (44.6)	336 (49.7)
Lassativi, n. (%)	348 (58.6)	347 (54.5)	397 (58.7)
Antiaggreganti, n. (%)	246 (41.4)	247 (38.8)	250 (37.0)
Benzodiazepine, n. (%)	196 (33.0)	200 (31.4)	205 (30.3)
Antipsicotici, n. (%)	213 (35.8)	200 (31.4)	228 (33.7)
Diuretici maggiori, n. (%)	284 (47.8)	282 (44.3)	302 (44.7)
Antidepressivi, n. (%)	224 (37.7)	245 (38.5)	258 (38.2)
Beta-bloccanti, n. (%)	199 (33.5)	220 (34.5)	231 (34.2)
ACEi [b] o ARB [c], n. (%)	183 (30.8)	175 (27.5)	197 (29.1)
Antiepilettici, n. (%)	106 (17.8)	106 (16.6)	123 (18.2)
Vitamina D, n. (%)	90 (15.2)	223 (35.0)	247 (36.5)
Calcio antagonisti, n. (%)	111 (18.7)	115 (18.1)	132 (19.5)
Nitrati, n. (%)	72 (12.1)	67 (10.5)	57 (8.4)
Oppioidi , n (%)	49 (8.3)	67 (10.5)	88 (13.0)
Paracetamolo, n. (%)	69 (11.6)	62 (9.7)	72 (10.7)
Levotiroxina, n (%)	79 (13.3)	86 (13.5)	97 (14.4)
Statine, n. (%)	54 (9.1)	57 (9.0)	49 (7.3)
Vitamine, n. (%)	134 (22.6)	248 (38.9)	268 (39.6)
Ferro, n. (%)	80 (13.5)	77 (12.1)	85 (12.6)
Acido folico, n. (%)	62 (10.4)	91 (14.3)	88 (13.0)
Insulina, n (%)	61 (10.3)	55 (8.6)	52 (7.7)
Antiparkinson, n (%)	27 (4.6)	43 (6.8)	49 (7.3)
Eparine, n (%)	87(14.7)	87 (13.7)	89 (13.2)
Inibitori xantino ossidasi, n (%)	35 (5.9)	22 (3.5)	29 (4.3)
Potassio, n (%)	113 (19.0)	120 (18.8)	123 (18.2)

Tabella 3 A. Distribuzione delle più frequenti e potenzialmente gravi interazioni tra farmaci (RSA)				
		Pazienti, n. (%)		
Combinazione	**Evento avverso**	**T_0**	**T_1**	**T_2**
Antidepressivi, antipsicotici antiaritmici e/o diuretici maggiori	Prolungamento del QTc	250 (42.1)	250 (39.3)	253 (37.4)
Potassio - ACEi /ARBs	Iperpotassiemia	128 (21.2)	117 (18.4)	142 (21.0)
ASA - SSRI o SNRI	Emorragie	31 (5.2)	27 (4.2)	33 (4.9)
SSRI - diuretici maggiori	Iponatriemia	61 (10.3)	44 (6.9)	53 (7.8)
Potassio - Diuretici risparmiatori di potassio	Iperpotassiemia	10 (1.7)	20 (3.1)	19 (2.8)
Clopidogrel + PPI	Riduzione efficacia PPI	17 (2.9)	16 (2.5)	21 (3.1)
ASA - Eparine	Emorragie	13 (2.2)	15 (2.4)	11 (1.6)
SSRI - Eparine	Emorragie	15 (2.5)	15 (2.4)	15 (2.2)

Tabella 1 B. Caratteristiche dei soggetti inclusi nell'analisi presso i NP del PAT			
	Periodo di osservazione (19 mesi)		
	T_0 (31 Marzo 2018)	**T_1 (31 Marzo 2019)**	**T_2 (20 Dicembre 2019)**
	175	195	210
Età, anni (media ± SD)	86.8 ± 7.1	86.0 ± 6.9	85.3 ± 7.1
Donne, n. (%)	143 (81.7)	149 (76.4)	163 (77.6)
Farmaci, n. (media ± SD)	6.1 (2.6)	6.5 (3.0)	6.9 (3.0)
Pazienti con almeno una DDI, n. (%)	147 (84.0)	164 (84.1)	179 (85.2)
Pazienti con almeno una DDI grave, n. (%)	117 (66.9)	142 (72.8)	162 (77.1)
Carico anticolinergico (ACB score) (media ± SD)	2.2 (2.0)	2.5 (1.9)	2.6 (1.9)
Almeno 3 farmaci psicotropi, n. (%)	20 (11.4)	22 (11.3)	26 (12.4)
Indici di comorbidità (media ± SD)			
DDCI	5.1 (2.8)	5.5 (3.1)	5.8 (3.1)
MCI	2.9 (1.5)	3.0 (1.8)	3.1 (1.9)
Duplicati			
Antipsicotici, n. (%)	13 (7.4)	17 (8.7)	18 (8.6)
Benzodiazepine, n. (%)	3 (1.7)	3 (1.5)	1 (0.5)
Antidepressivi, n. (%)	10 (5.7)	13 (6.7)	14 (6.7)

Tabella 2 B. Farmaci più frequentemente prescritti (NP)			
	Pazienti, n. (%)		
	T_0	T_1	T_2
Classi terapeutiche			
PPI , n. (%)	107 (61.1)	99 (50.8)	100 (47.6)
Lassativi, n. (%)	97 (55.4)	116 (59.5)	136 (64.8)
Antiaggreganti, n. (%)	73 (41.7)	77 (39.5)	79 (37.6)
Benzodiazepine, n. (%)	42 (24.0)	45 (23.1)	53 (25.2)
Antipsicotici, n. (%)	80 (45.7)	101 (51.8)	116 (55.2)
Diuretici maggiori, n. (%)	64 (36.6)	74 (38.0)	79 (37.6)
Antidepressivi, n. (%)	61 (34.9)	70 (35.9)	89 (42.4)
Beta-bloccanti, n. (%)	43 (24.6)	41 (21.0)	50 (23.8)
ACEi [b] o ARB [c], n. (%)	36 (20.6)	40 (20.5)	55 (26.2)
Antiepilettici, n. (%)	31 (17.7)	33 (16.9)	41 (19.5)
Vitamina D, n. (%)	22 (12.6)	39 (20.0)	56 (26.7)
Calcio antagonisti, n. (%)	24 (13.7)	31 (15.9)	33 (15.7)
Nitrati, n. (%)	28 (16.0)	22 (11.3)	18 (8.6)
Oppioidi , n (%)	3 (1.7)	12 (6.2)	14 (6.7)
Paracetamolo, n. (%)	10 (5.7)	29 (14.9)	44 (21.0)
Levotiroxina, n (%)	26 (14.9)	25 (12.8)	25 (11.9)
Statine, n. (%)	11 (6.3)	14 (7.2)	12 (5.7)
Vitamine, n. (%)	23 (13.1)	41 (21.0)	58 (27.6)
Ferro, n. (%)	7 (4.0)	12 (6.1)	12 (5.7)
Acido folico, n. (%)	2 (1.1)	7 (3.6)	12 (5.7)
Insulina, n (%)	17 (9.7)	18 (9.2)	13 (6.2)
Antiparkinson, n (%)	6 (3.4)	11 (5.6)	10 (4.8)
Eparine, n (%)	49 (28.0)	38 (19.5)	44 (21.0)
Inibitori xantino ossidasi, n (%)	8 (4.6)	8 (4.1)	8 (3.8)
Potassio, n (%)	31 (17.7)	33 (16.9)	17 (8.1)

Tabella 3 B. Distribuzione delle più frequenti e potenzialmente gravi interazioni tra farmaci (NP)				
		Pazienti, n. (%)		
Combinazione	**Evento avverso**	**T_0**	**T_1**	**T_2**
Antidepressivi, antipsicotici antiaritmici e/o diuretici maggiori	Prolungamento del QTc	66 (37.7)	87 (44.6)	103 (49.1)
Potassio - ACEi /ARBs	Iperpotassiemia	23 (13.1)	28 (14.4)	39 (18.6)
ASA - SSRI o SNRI	Emorragie	10 (5.7)	8 (4.1)	14 (6.7)
SSRI - diuretici maggiori	Iponatriemia	13 (7.4)	17 (8.7)	20 (9.5)
Potassio - Diuretici risparmiatori di potassio	Iperpotassiemia	6 (3.4)	10 (5.1)	10 (4.8)
Clopidogrel + PPI	Riduzione efficacia PPI	6 (3.4)	6 (3.1)	6 (2.9)
ASA - Eparine	Emorragie	12 (6.9)	3 (1.5)	5 (2.4)
SSRI - Eparine	Emorragie	6 (3.4)	5 (2.4)	7 (3.3)

Tabella 4. Caratteristiche dei soggetti inclusi presso il Golgi-Redaelli		
	Periodo di osservazione (2018)	
	RSA (n=489)	_NP (n=72)
Età, anni (media ± SD)	86.1 ± 8.0	83.8± 7.7
Donne, n. (%)	388 (75.1)	54 (74.0)
Farmaci, n. (media ± SD)	6.4 ± 3.0	5.8 ± 2.9
Pazienti con almeno una DDI, n. (%)	357 (69.1)	56 (76.7)
Pazienti con almeno una DDI grave, n. (%)	245 (47.4)	43 (58.9)
Carico anticolinergico (ACB score) (media ± SD)	1.8 (1.9)	3.0(2.2)
Almeno 3 farmaci psicotropi, n. (%)	61 (11.8)	13 (17.8)
Duplicati		
Antipsicotici, n. (%)	23 (4.5)	9 (12.3)
Benzodiazepine, n. (%)	26 (5.0)	4 (5.5)
Antidepressivi, n. (%)	8 (1.6)	3 (4.1)

Tabella 5. Farmaci più frequentemente prescritti		
	Pazienti, n. (%)	
Classi terapeutiche	Golgi	Golgi_NP
PPI , n. (%)	254 (51.9)	40 (55.6)
Lassativi, n. (%)	249 (50.9)	40 (55.6)
Antiaggreganti, n. (%)	201 (41.1)	25 (34.8)
Benzodiazepine, n. (%)	196 (40.1)	26 (36.1)
Antipsicotici, n. (%)	191 (39.1)	48 (66.7)
Diuretici maggiori, n. (%)	180 (36.8)	16 (22.2)
Antidepressivi, n. (%)	151 (30.9)	30 (41.7)
Beta-bloccanti, n. (%)	144 (29.4)	13 (18.1)
ACEi [b] o ARB [c], n. (%)	125 (25.6)	13 (18.1)
Antiepilettici, n. (%)	115 (23.5)	15 (20.8)
Vitamina D, n. (%)	100 (20.4)	23 (31.9)
Calcio antagonisti, n. (%)	76 (15.6)	6 (8.3)
Nitrati, n. (%)	64 (13.1)	5 (6.9)
Oppioidi , n (%)	57 (11.7)	3 (4.2)
Levotiroxina, n (%)	50 (10.2)	7 (9.7)
Statine, n. (%)	48 (9.8)	6 (8.3)
Paracetamolo, n. (%)	46 (9.4)	10 (13.9)
Ferro, n. (%)	45 (9.2)	3 (4.1)
Acido folico, n. (%)	41 (8.4)	1 (1.4)
Insulina, n (%)	39 (8.0)	4 (5.6)
Antiparkinson, n (%)	38 (7.8)	3 (4.2)
Eparine, n (%)	37 (7.6)	1 (1.4)
Inibitori xantino ossidasi, n (%)	36 (7.4)	2 (2.8)
Potassio, n (%)	34 (7.0)	2 (2.8)