

MULTIMORBILITÀ E POLIFARMACOTERAPIA: STRUMENTI E PROSPETTIVE PER MIGLIORARE L'USO DEI FARMACI NEL PAZIENTE ANZIANO

Luca Pasina, Marina Azab, Chiara Elli, Alessandro Nobili

Una popolazione sempre più anziana

L'invecchiamento della popolazione è diventato un fenomeno globale. In Italia i soggetti con età >65 anni rappresentano oggi il 23,5% del totale e si stima che potrebbero raggiungere entro il 2050 il 34,9% del totale (Istat, <https://www.istat.it/it/files/2022/09/REPORT-PREVISIONI-DEMOGRAFICHE-2021.pdf>). Il cambiamento demografico sarà ancora maggiore per i soggetti >80 che diventeranno nel 2050 il 20-25% di tutta la popolazione.

L'invecchiamento raramente si manifesta da solo; spesso si accompagna alla presenza di malattie croniche, a un deterioramento cognitivo e funzionale, al rischio di isolamento sociale e di fragilità. Quando si parla di pazienti con patologie croniche multiple, bisogna fare attenzione e distinguere tra ciò che viene indicato con il nome di comorbidità e quello di multimorbilità. Infatti, il termine comorbidità si riferisce alla presenza simultanea di due o più patologie, in cui una è la malattia indice (per esempio il diabete) mentre le altre sono strettamente correlate a questa (per esempio la retinopatia o la nefropatia diabetica). Con il termine multimorbilità, invece, ci si riferisce alla coesistenza di almeno due patologie nello stesso individuo che non sono necessariamente correlate tra loro. La prevalenza di multimorbilità nei soggetti anziani è stata stimata intorno al 60%, ma è certamente maggiore negli individui di età superiore a 80 anni, dove sembra aggirarsi intorno all'80% ed è molto variabile in funzione dei contesti di cura che vengono considerati: soggetti ambulatoriali, pazienti ospedalizzati o istituzionalizzati. Negli anziani con multimorbilità, il risultato della frammentazione delle cure e di un approccio ancora eccessivamente orientato alle singole malattie (*disease-oriented*) e non al paziente (*patient-oriented*) porta alla polifarmacoterapia, che può costituire di per sé un indicatore di fragilità e di rischio per la salute.

La polifarmacoterapia: predittori e rischi

La definizione più utilizzata in letteratura di polifarmacoterapia è quella che definisce la polifarmacoterapia come l'uso contemporaneo di cinque o più farmaci ed è quella più utile dal punto di vista clinico perché è stata correlata a un aumento del rischio di reazioni avverse da farmaco (*adverse drug reaction*, ADR) e di interazioni farmacologiche.

Dal rapporto Osmed 2023, nel 2022 il numero medio di farmaci per anziano è di 7,6, con il valore più basso registrato per la classe d'età 65-74 e quello più alto nella classe >85 anni (Rapporto OsMed, <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2022>). Inoltre, il 68,1% dei consumatori >65 anni ha ricevuto una prescrizione di almeno 5 principi attivi diversi nel corso dell'anno preso in considerazione, con circa 28,6% che consuma 10 principi attivi diversi.

Predittori

La polifarmacoterapia è spesso predetta dalla multimorbilità, con condizioni come ipertensione, diabete e malattie cardiache che richiedono l'uso di più farmaci. La frammentazione delle cure e la mancanza di coordinamento tra medici di base e specialisti aumentano il rischio di prescrizioni multiple, duplicazioni terapeutiche e interazioni farmacologiche. Le linee guida focalizzate su singole patologie, senza considerare la multimorbilità, possono portare a un carico farmacologico eccessivo e a eventi avversi. Per pazienti complessi con multimorbilità e fragilità, o soggetti con demenza, l'applicazione oggettiva della somma delle singole raccomandazioni può non essere razionale, aumentando così il rischio di eventi avversi.

Rischi

Alcuni autori ritengono che la polifarmacoterapia negli anziani potrebbe essere percepita come una vera e propria malattia, con conseguenze e complicanze spesso più gravi delle stesse patologie per cui i diversi farmaci sono stati prescritti. Oltre ai problemi farmaco-correlati, la polifarmacoterapia nel paziente anziano è stata associata a un aumentato rischio di perdita dell'autonomia funzionale, deficit cognitivo, fragilità, ospedalizzazione e mortalità.

La polifarmacoterapia rappresenta uno dei principali fattori di rischio per l'insorgenza di interazioni tra farmaci (*drug-drug interactions*, DDI). Digossina, ipoglicemizzanti orali, diuretici, calcioantagonisti, antipsicotici, antidepressivi, antiaritmici, FANS, fenitoina, warfarin e teofillina sono la causa più comune di interazioni anche gravi negli anziani. Un tipico esempio è la contemporanea assunzione di più farmaci con effetti anticolinergici che, a causa di un aumento fisiologico della permeabilità della barriera

emato-encefalica dovuto all'età, può dare provocare un eccessivo carico anticolinergico, che si manifesta con un aumento del rischio di cadute e conseguenti fratture, agitazione, stato confusionale acuto e alterazioni cognitive generali e funzionali. I pazienti più vulnerabili sono in questo caso i grandi anziani e soprattutto gli anziani affetti da demenza.

Uno dei rischi più significativi associati alla polifarmacoterapia è l'aumento delle ADR. Le ADR possono essere classificate in reazioni dovute a interazioni farmacologiche nei pazienti con consumo elevato di farmaci o multimorbilità, e in quelle conseguenti alla "prescrizione a cascata" di farmaci, dove un farmaco causa effetti avversi e, invece di sospenderlo, vengono prescritti altri farmaci per controllare i sintomi dell'evento avverso.

Come valutare l'appropriatezza prescrittiva

Per migliorare la prescrizione dei farmaci negli anziani e ottimizzare la polifarmacoterapia, sono stati sviluppati e validati diversi strumenti volti a valutare la presenza di farmaci inappropriati, controindicati o con un rapporto beneficio-rischio sfavorevole. L'inappropriatezza prescrittiva può essere valutata attraverso misure esplicite (basate su criteri predefiniti) o implicite (basate sulla valutazione clinica del caso e dei singoli farmaci che sta assumendo).

- I criteri espliciti sono orientati al farmaco o alla malattia e possono essere applicati su grandi banche dati anche in assenza di un giudizio clinico e/o della conoscenza delle caratteristiche cliniche del paziente.
- I criteri impliciti, invece, si concentrano sulla valutazione clinico-funzionale del paziente e su ciascuno dei farmaci che sta assumendo e risultano meno facilmente standardizzabili.

Di seguito viene fornita una breve descrizione dei principali metodi impliciti ed espliciti utilizzati a livello internazionale per ottimizzare l'uso dei farmaci nei pazienti anziani.

Criteri impliciti

Il **Medication Appropriateness Index (MAI)**, sviluppato negli Stati Uniti nel 1991, si basa sulla valutazione di 10 criteri per assistere i clinici nella valutazione della qualità delle prescrizioni farmacologiche. Questo strumento misura l'appropriatezza di ciascun farmaco tramite uno *score* ottenuto sommando le valutazioni di diversi aspetti della terapia farmacologica, come la via di somministrazione, il dosaggio, la presenza di interazioni o di duplicati. I farmaci vengono classificati come appropriati (*score 1*), parzialmente appropriati (*score 2*) o inappropriati (*score 3*).

Uno dei maggiori limiti del MAI è il tempo richiesto per la valutazione: circa 10 minuti per ogni singolo farmaco. Questo lo rende praticabile principalmente in contesti di ricerca, dato l'elevato numero di farmaci che i pazienti anziani spesso assumono.

Il **Prescribing Optimization Method (POM)** è stato proposto come supporto nella pratica clinica per aiutare i medici a porre domande specifiche al fine di ottimizzare la polifarmacoterapia nei pazienti anziani.

Si basa su sei domande guida che facilitano la revisione terapeutica, valutando l'adeguatezza del trattamento, l'aderenza del paziente, la necessità di sospendere farmaci inappropriati, la presenza di effetti indesiderati, le interazioni farmacologiche e l'opportunità di modificare dosaggi o frequenza di somministrazione.

L'applicazione di questo metodo risulta più rapida rispetto al MAI, richiedendo circa 20 minuti per paziente e ha dimostrato di favorire una semplificazione della terapia, riducendo il numero di farmaci prescritti; tuttavia, anche per il POM esistono pochi studi sugli esiti clinici.

Criteri espliciti

I criteri espliciti consistono in elenchi di principi attivi da evitare o utilizzare con cautela negli anziani, sia in generale sia in presenza di specifiche patologie. Attualmente sono disponibili circa 36 liste di farmaci, ma i più utilizzati in letteratura sono i criteri di Beers e i criteri STOPP/START.

I criteri di Beers sono stati il primo set di indicatori espliciti proposti per la popolazione geriatrica. Inizialmente elaborati negli Stati Uniti nel 1991, vengono periodicamente aggiornati (l'ultimo aggiornamento risale a maggio 2023) e sono applicabili in qualsiasi contesto assistenziale. Questi criteri hanno lo scopo di informare e educare i medici, più che limitarne la libertà prescrittiva. Per ciascun criterio vengono riportati: la motivazione per cui il farmaco è potenzialmente inappropriato; la raccomandazione (evitare in tutti i soggetti o in determinate circostanze); la qualità dell'evidenza (bassa, moderata o alta); e la forza della raccomandazione (forte o debole).

Nonostante i costanti aggiornamenti, i criteri di Beers presentano alcuni limiti: non fanno riferimento all'inappropriato sottoutilizzo di farmaci; non contemplano l'uso di duplicati terapeutici; si riferiscono principalmente alla disponibilità dei farmaci nella realtà americana; e non propongono alternative terapeutiche.

I Criteri STOPP/START sono stati proposti da un gruppo di esperti in Irlanda nel 2008 per la popolazione di età > 65 anni.

I criteri STOPP (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) consistono in elenchi di farmaci da evitare o usare con cautela e sono applicabili a diversi contesti di cura. Sono suddivisi in differenti aree clinico-terapeutiche: nove aree relative ai vari sistemi anatomici; tre aree destinate a specifiche situazioni ad alto rischio di reazioni avverse

(farmaci che possono causare cadute, farmaci analgesici e farmaci con effetti anticolinergici).

Contestualmente, gli stessi autori hanno proposto i criteri START (*Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*) che identificano le prescrizioni che potrebbero essere utili in determinate condizioni cliniche, ma che sono spesso omesse. Questi criteri aiutano i medici a considerare terapie necessarie che potrebbero non essere state prescritte.

Gli autori hanno successivamente sviluppato anche i criteri *STOPP Frail* per i pazienti anziani con limitata aspettativa di vita, adattando ulteriormente le linee guida alle esigenze specifiche di questa popolazione.

Criteri AIFA

AIFA ha proposto nel 2021 alcuni indicatori di appropriatezza e qualità che possono essere impiegati nell'analisi dei dati di prescrizione a livello territoriale, ospedaliero e della RSA. Fra gli indicatori troviamo:

- *polifarmacoterapia*;
- *interazioni farmacologiche*, per le quali vengono considerate tre interazioni rilevanti dal punto di vista clinico, legate all'utilizzo contemporaneo di più farmaci che possano portare a un aumentato rischio di sanguinamento, allungamento dell'intervallo QT cardiaco o a un aumentato rischio di insufficienza renale;
- *farmaci potenzialmente inappropriati*, identificati fra le molecole il cui uso negli anziani porta più rischi che potenziali benefici e per i quali vengono inclusi: antidepressivi triciclici, antipertensivi inappropriati (alfa bloccanti o reserpina o nifedipina a rilascio immediato), alfa antagonisti centrali, digossina a determinati dosaggi, ketorolac, dronedarone, sulfaniluree a lunga durata di azione, ticlopidina e dipiridamolo;
- *uso concomitante di almeno 3 psicofarmaci* fra benzodiazepine, antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, oppioidi;
- *carico anticolinergico farmaco indotto*, poiché negli anziani esposti a un elevato carico anticolinergico, gli effetti negativi sul versante cognitivo si possono tradurre anche in una peggiore performance fisica.

Nonostante i loro limiti, i criteri espliciti rappresentano uno strumento fondamentale per migliorare la sicurezza e l'efficacia della terapia farmacologica negli anziani, contribuendo a ridurre i rischi associati alla polifarmacoterapia.

Software per la revisione della terapia e il *deprescribing*

Gli strumenti informatizzati che considerano vari aspetti della farmacoterapia possono essere utili nella riduzione del carico farmacologico. Esistono diversi tipi di questi strumenti, che si differenziano per il tipo di informazioni fornite (interazioni, farmaci potenzialmente inappropriati, duplicati terapeutici), per le modalità di accesso (gratuito

o con accesso riservato), per la possibilità di essere integrati nelle cartelle cliniche di prescrizione e per la valutazione dell'appropriatezza in specifiche categorie di pazienti. **INTERCheck** (accessibile al sito www.intercheckweb.it e disponibile anche come app) è uno strumento di valutazione dell'appropriatezza prescrittiva sviluppato dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS. Questo strumento è disponibile gratuitamente per tutti gli operatori sanitari coinvolti nella gestione del farmaco, come medici, farmacisti e infermieri. Oltre a includere l'elenco delle domande dei criteri impliciti POM, consente di registrare le terapie di un soggetto e ricevere informazioni su:

- a. *interazioni tra farmaci*: il database interazioni è realizzato ed aggiornato dall'Istituto Mario Negri e consente di valutare potenziali interazioni tra più farmaci prescritti contemporaneamente, fornisce un giudizio sulla gravità dell'interazione, sui possibili effetti indesiderati, sui parametri da monitorare per ridurre il rischio di eventi avversi e su come comportarsi (sospensione o sostituzione di uno dei due farmaci, modifica della dose);
- b. *farmaci potenzialmente inappropriati* nell'anziano secondo i criteri Beers, START/STOPP e STOPP Frail;
- c. *valutazione del carico anticolinergico (Anticholinergic Cognitive Burden scale)*;
- d. *modalità di sospensione dei farmaci* che necessitano di riduzione graduale delle dosi;
- e. altri aspetti rilevanti per la sicurezza e l'appropriatezza della terapia, come il dosaggio dei farmaci in soggetti con alterata funzionalità renale o la valutazione dei benefici e dei rischi attesi dalla terapia farmacologica in relazione a *Number Needed to Treat* e *Number Needed to Harm* (NNT&NNH), e indicatori utili a quantificare benefici attesi e rischi di una determinata terapia.

Studi condotti su INTERCheck hanno dimostrato la sua efficacia nel ridurre i rischi associati alla terapia farmacologica. In due studi prospettici, si è osservata una significativa diminuzione di farmaci inappropriati, duplicati terapeutici e interazioni gravi. Un terzo studio ha evidenziato un'elevata concordanza tra le valutazioni di INTERCheck e quelle degli specialisti, suggerendo che il suo utilizzo può portare a una gestione più sicura delle prescrizioni, come la sospensione di farmaci, l'aggiustamento dei dosaggi o un monitoraggio più attento. INTERCheck si conferma quindi uno strumento utile per ottimizzare le terapie farmacologiche.

Gli studi condotti suggeriscono che INTERCheck si dimostra uno strumento efficace per migliorare la sicurezza e l'efficacia delle prescrizioni farmacologiche, contribuendo a ridurre i rischi associati alla polifarmacoterapia.

Concludendo, l'invecchiamento della popolazione rappresenta una sfida che richiede la gestione della multimorbilità e della polifarmacoterapia. L'aumento dell'aspettativa di vita si accompagna a un crescente carico di malattie croniche e all'uso di farmaci multipli, con rischi significativi legati a interazioni, reazioni avverse e inappropriata prescrizione. Per affrontare queste problematiche, è essenziale adottare strumenti di valutazione come i criteri di Beers e STOPP/START, promuovere il deprescribing e migliorare la comunicazione tra medici e specialisti. Con un approccio integrato e personalizzato sarà possibile garantire una gestione sicura ed efficace delle terapie farmacologiche negli anziani, migliorandone la qualità della vita.

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.
- Ghibelli S, Marengoni A, Djade CD, et al. Prevention of inappropriate prescribing in hospitalized older patients using a computerized prescription support system (INTERcheck®). *Drugs Aging*. 2013;30(10):821-8.
- 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.
- Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10:430-9.
- Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):430-9.
- Nicholson K, Makovski TT, Griffith LE, et al. Multimorbidity and comorbidity revisited: refining the concepts for international health research. *J Clin Epidemiol*. 2019;105:142-6.
- 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.
- 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, Brucato AL, Falcone C, et al. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging*. 2014;31(4):283-9.
- Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):187-95.
- WHO. Global strategy and action plan on ageing and health. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513500>. Ultimo accesso 25 maggio 2025.



"Per approfondire o commentare questo articolo scrivete a cs@marionegri.it invieremo le vostre considerazioni agli autori per una eventuale risposta e pubblicheremo sul sito gli interventi più interessanti".