

Polifarmacoterapia nell'anziano

Polypharmacotherapy in the elderly

Saul Fina¹, Simonetta Miozzo^{1,2}

¹SIMG Torino, ²Segretario SIMG Piemonte



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Polifarmacoterapia nell'anziano
Rivista SIMG 2024;31 (02):20-23.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

La polifarmacoterapia, soprattutto nell'anziano, costituisce un importante problema di salute pubblica *worldwide*, tanto che l'OMS ha posto come uno dei propri obiettivi il limitare il danno da assunzione eccessiva di farmaci. Secondo i criteri del KING'S FUND i pazienti in polifarmacoterapia sono coloro che assumono regolarmente dieci o più farmaci o assumono tra i quattro ed i nove farmaci ma presentano potenziali aspetti di problematicità (rischio di interazioni farmacologiche; storia di difficoltà nella assunzione; diagnosi non corrispondenti alla effettiva entità dei farmaci assunti; pazienti in cure palliative o con limitata speranza di vita)¹. A risultare problematica non è la farmacoterapia appropriata (terapia composta in paziente con condizioni complesse ove l'utilizzo di farmaci è stato rivisitato in base ad evidenze aggiornate) bensì quella inappropriata in cui i trattamenti potrebbero essere non *evidence-based*, quelli in cui i rischi superano i benefici o le cui interazioni non siano state prese in sufficiente considerazione. Appartiene inoltre a questa malpractice la prescrizione di farmaci per contrastare effetti collaterali da farmaci (cascata prescrittiva). Naturalmente i pazienti a maggior rischio di ricevere polifarmacoterapie inappropriate sono gli anziani comorbidi e tutti i pazienti che potrebbero risentire maggiormente degli effetti collaterali da farmaco per riduzione del filtrato renale o per diminuzione di isoenzimi dei vari citocromi o per modifiche della composizione corporea.

Abbiamo analizzato la recente letteratura che si è occupata della polifarmacoterapia in medicina generale: in particolare riteniamo utile, per la pratica clinica del medico di medicina generale (MMG) riassumere e commentare il documento *Polypharmacy in older people. A guide for healthcare professionals*,¹ e l'articolo STOP-PFrail (*Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy*): *consensus vali-*

dation.² Segnaliamo inoltre un altro recente documento di consenso sulla gestione della polifarmacoterapia nei diversi setting di cura a cui ha partecipato anche SIMG.³

Aderenza

Una delle principali motivazioni per promuovere la semplificazione terapeutica è la difficoltà del paziente nell'aderire a regimi complessi (sino al 50% dei farmaci prescritti non viene assunto correttamente ponendo ovvie problematiche di efficacia e spreco di risorse).⁴ Esistono diverse strategie per facilitare l'assunzione corretta dei farmaci, la più importante delle quali è semplificare il più possibile il regime terapeutico. Importante anche fornire chiare istruzioni scritte che riportino non solo la posologia, ma anche gli orari di assunzione e la motivazione per cui il farmaco è stato prescritto. Talora i pazienti anziani hanno maggiore difficoltà nel mantenere l'ordine domestico e possono conservare grandi scorte di farmaci anche scaduti; importante quindi che il caregiver sia addestrato nella gestione delle terapie e nel mantenimento di scorte sobrie di farmaci.

Va inoltre considerato che la complessità della assunzione di un farmaco (es. la necessità di assumerlo unicamente dopo il pasto o a digiuno, o l'utilizzo di un determinato device) può costituire uno svantaggio poiché rende la fruizione più complicata. In generale, quindi, non bisogna mai dare per scontato che il paziente stia assumendo i farmaci prescritti nei modi e nei tempi corretti, eventualità da considerare soprattutto quando una terapia non dia i risultati attesi. Altra problematica importante per i pazienti è la non corretta trascrizione della terapia (discrepanze non intenzionali) quando il paziente viene trasferito da un setting ad un altro (es. post ricovero acuzie, trasferimento). Diventa quindi necessario considerare anche questi aspetti durante la visita medica. Tra le strategie possibili per migliorare la valutazione e l'aderenza vi è anche la collaborazione con

l'infermiere di studio che può monitorare eventuali difficoltà all'assunzione insieme al paziente o al caregiver e somministrare periodicamente test di valutazione della aderenza e persistenza.

Fragilità

Sindrome complessa determinata dalla riduzione della fisiologica riserva funzionale e della capacità di resistere a eventi stressanti ambientali quali ad esempio infezioni ma anche reazioni farmacologiche avverse.⁵ Sono considerati fragili il 10% degli *over65* ed oltre il 50%

degli *over85*.¹ Si tratta di una condizione associata con esiti infausti quali ripetuti ricoveri ospedalieri, istituzionalizzazione e aumento di mortalità; tuttavia, deve essere considerata una situazione dinamica nella quale con gli accorgimenti corretti è possibile contrastarla e osservare dei miglioramenti. La polifarmacoterapia è assai comune nei pazienti fragili poiché essi presentano frequentemente un quadro di comorbilità ma è interessante notare come gli studi evidenzino che proprio questi pazienti sono più soggetti alla assunzione di farmaci per cui non è - o non è più - possibile rintracciare una indicazione

Tabella 1 - Farmaci a cui porre attenzione ed eventualmente sospendere in pazienti con limitata aspettativa di vita. Modificata da²

Ipolipemizzanti	Per dare beneficio devono essere assunti per periodi lunghi
Antiaggreganti	Sospendere se in prevenzione primaria, non evidenze di beneficio
Antipsicotici	Ridurre la dose e interrompere gradualmente nei pazienti che li assumono da >12 settimane in assenza di sintomi comportamentali e psichiatrici di demenza in corso
Memantina	Interrompere e monitorare nei pazienti con demenza da moderata a grave, a meno che la memantina non abbia chiaramente migliorato la BPSD (in particolare nei pazienti fragili che soddisfano i criteri di cui sopra)
Inibitori di Pompa Protonica Anti H2	Ridurre la dose e interrompere gradualmente a meno che non si manifestino sintomi dispeptici persistenti. In questo caso somministrare a una dose di mantenimento minima
Antispastici intestinali	L'assunzione continua espone il paziente ad alto rischio di effetti collaterali anticolinergici. Considerare la terapia continuativa solo quando vi siano frequenti coliche
Teofillina	Basso indice terapeutico, richiede monitoraggio e ha interazione con molti farmaci
Antileucotrienici in BPCO	Non hanno evidenze in BPCO, solo in asma
Supplementazione di Calcio	Nessun beneficio nel breve termine
Farmaci antiassorbitivi (bifosfonati, teriparatide, denosumab)	Nessun beneficio nel breve termine
SORMs	Benefici improbabili da raggiungere entro 1 anno, aumento del rischio a breve-medio termine di ADE associate, in particolare tromboembolia venosa e ictus
FANS	Aumento di rischio di sanguinamento gastrointestinale, danno renale e scompenso cardiaco ed epatico
Corticosteroidi a lungo termine	Aumento di rischio di sanguinamento gastrointestinale se presi >2 mesi Considerarne la graduale sospensione
Inibitori 5-alfa reduttasi	Non utilizzare nei pazienti con catetere vescicale a permanenza
Alfa-litici	Non utilizzare nei pazienti con catetere vescicale a permanenza
Antimuscarinici	Non utilizzare nei pazienti con catetere vescicale a permanenza, tranne che, se dolore da iperreattività detrusoriale
Antidiabetici orali	Scegliere la monoterapia, in questi pazienti accontentarsi di HbA1c < 64 mmol/mol
Ace inibitori, ARB nei diabetici	Sospendere se prescritti in prevenzione nefropatia diabetica.
Estrogeni in menopausa	Aumento del rischio di <i>stroke</i> e TVP
Multivitaminici, supplementi nutrizionali	Sospendere se prescritti a scopo profilattico
Antibiotici in profilassi	Non evidenze

chiara.¹ Opportuno è inoltre ricordare che molto spesso le persone anziane o con pluripatologie presentano ridotta funzione d'organo (epatica e/o renale) e di conseguenza la loro capacità di metabolizzare ed eliminare i farmaci è alterata. Tale aspetto deve essere preso in considerazione quando si programma la revisione terapeutica che deve mirare al trattamento della condizione di malattia ed a mantenere la qualità di vita della persona accettabile.

Inappropriatezza

Diversi farmaci che compongono le politerapie non sono prescritti secondo criteri di appropriatezza. Ciò significa che tali molecole non sono state indicate a fronte di una diagnosi precisa, che il rapporto rischio-beneficio non risulta più favorevole o che possono presentare interazioni con altri farmaci assunti.

Anche i farmaci prescritti in prevenzione primaria potrebbero ad un certo punto della vita del paziente diventare inappropriati. Esistono diversi strumenti utili alla conciliazione terapeutica o alla interruzione di taluni trattamenti: un esempio sono i criteri START&STOPP o gli STOPPfrail, questi ultimi impiegati per la revisione dei farmaci in pazienti *over65* che presentano i seguenti criteri: patologia terminale, speranza di vita inferiore all'anno, severa compromissione cognitiva e/o del funzionamento, il controllo dei sintomi come priorità piuttosto

che il controllo della malattia (**Tabella 1**). I seguenti farmaci sono considerati a maggiore rischio di reazioni avverse anche fatali: si utilizza l'acronimo **APINCH** (antimicrobici, potassio ed altri elettroliti, insulina, narcotici ed altri sedativi, chemioterapici, eparina ed altri anticoagulanti). Non va dimenticato che i pazienti fragili sono di per sé a rischio di disidratazione.

Per cui in caso di disidratazione continuare ad assumere determinati farmaci può portare a rischi anche gravi. È quindi consigliabile interromperli temporaneamente quando si verifichi uno stato di malessere transiente. Questi farmaci sono memorizzabili mediante l'acronimo **SADMANS** (sulfaniluree, ACE-inibitori, diuretici, metformina, sartani, FANS, glifozine). Tali accorgimenti possono ridurre in modo significativo la morbidità e la mortalità legata alla prescrizione inappropriata di farmaci.

Tapering

Si definisce *tapering* ("scalaggio") la riduzione graduale della posologia di un farmaco a preludio della sua sospensione ed è necessaria nel caso di alcune molecole che, se interrotte bruscamente, possono provocare fenomeni astinenziali. Qualora si decida di revisionare la terapia di un paziente anziano bisogna considerare la reale necessità di sospensione, se la molecola possa essere interrotta bruscamente

Tabella 2 - Punteggio ACB di alcune molecole di uso comune in medicina generale

ACB SCORE1	ACB SCORE2	ACB SCORE3
Aloperidolo		
Alprazolam/ Diazepam		
Atenololo/ Metoprololo/ Timololo		
Beclometasone dipropionate		
Bupropione		
Captopril		
Colchicina		
Desloratadina/levocetirizina/loratadina		
Digossina		
Dipiridamolo		
Fluvoxamina		
Furosemide		
Isosorbide		
Nifedipina		
Oppiacei		
Prednisone/Prednisolone/drocortisone		
Ranitidina		
Risperidone		
Teofillina		
Trazodone		
Triamterene		
Venlafaxina		
Warfarin		
	Amantadina	
	Carbamazepina	
	Oxcarbazepina	
		Amitriptilina
		Clorpromazina
		Clozapina
		Nortriptilina
		Ossibutina
		Olanzapina
		Paroxetina
		Promazina
		Quetiapina
		Solifenacina
		Scopolamina
		Tolterodina
		Trospium

Uno score >3 è associato ad aumento di deficit cognitivo e di mortalità. Per ogni punto di incremento dello score è stato correlato un declino MMSE di 0,33 punti ogni 2 anni. Ogni punto di incremento dello score è stato correlato con aumento del 26% del rischio morte Modificato da^{10,11}

o necessari di essere sospesa gradualmente. Infine, occorre valutare i benefici attesi quando il farmaco viene interrotto. La procedura corretta è di interrompere un farmaco alla volta così da valutare i singoli *outcome* e lo stato di salute del paziente.

In particolare, alcuni farmaci necessitano di un *tapering* volto a ridurre i sintomi astinenziali che sono di grado variabile, ma potenzialmente intensi e debilitanti; per alcune di queste molecole si rende necessario monitoraggio clinico in ambito specialistico.

È bene prestare particolare attenzione ad antidepressivi, antipsicotici, anticonvulsivanti, antiipertensivi ad azione centrale, corticosteroidi, ipnotici ed ansiolitici, analgesici oppioidi, gabapentinoidi ed anti-parkinsoniani. Anche per il processo di discontinuazione della terapia esistono schemi validati utilizzabili (es. *tapering* per oppioidi, PPI, BDZ e altro).^{6,7}

Rivalutazione dell'appropriatezza

Quando si decide di avviare l'ottimizzazione terapeutica è necessario riconsiderare l'appropriatezza di ogni singolo farmaco alla luce delle nuove condizioni nelle quali si trova il paziente: se presente una patologia progressiva ed incurabile, ad esempio, può risultare necessario sospendere alcune molecole che con l'evoluzione della patologia di base assumono un profilo rischio-beneficio svantaggioso. Altra situazione in cui può essere utile rivalutare la terapia è quando si utilizzino farmaci con azione anticolinergica, che negli anziani sono associati a declino cognitivo, demenza, e mortalità per tutte le cause, oltre ad effetti collaterali come stipsi, cadute e ritenzione urinaria. A questo scopo può essere utilizzato lo score **AEC** (*Anticholinergic effect on cognition*) che assegna ad ogni farmaco un punteggio da zero a tre nel quale i numeri più alti evidenziano una forte proprietà anticolinergica.¹ Le raccomandazioni indicano che l'utilizzo di molecole con punteggio due o tre nei pazienti anziani con disturbi cognitivi o delirium dovrebbe essere evitato. Se necessario prescrivere agenti anticolinergici occorre monitorare effetti collaterali ed efficacia.

Scopo analogo può avere lo score **ACB** (*Anticognitive Burden*) inserito in alcuni gestionali in uso nella medicina generale e di rapida consultazione. I farmaci hanno un punteggio in base al carico anticolinergico da 1 a 3, la somma del punteggio di ogni farmaco dà lo score ACB. (Tabella 2) Ricordiamo inoltre che secondo le linee guida NICE⁸ gli individui che sono a rischio caduta, o che cadono in maniera ricorrente dovrebbero ricevere una valutazione globale che comprenda, fra l'altro, una revisione terapeutica. Infatti, diversi farmaci possono causare cadute, inducendo sedazione, ipoglicemia, confusione, ipotensione ortostatica, instabilità posturale o parkinsonismo jatrogeno.⁹

Fine vita

Si definisce morte imminente il periodo compreso fra i quindici e i tre giorni prima dell'*exitus*. Quando ciò si verifica occorre concordare la sospensione o il non inizio di determinati trattamenti attivi, per poter garantire la miglior qualità possibile dell'ultimo periodo della vita. Gli studi identificano come segni di morte imminente il rapido declino delle condizioni generali del paziente, la flebilità del polso radiale, la contrazione della diuresi, la comparsa od il peggioramento di secrezioni respiratorie rumorose e l'alterazione del respiro fino alla periodicità ed alla comparsa di apnee.

In tali condizioni è particolarmente importante considerare la deprecrizione anche se non è stata avviata nelle precedenti fasi della malattia o della vita del paziente: nonostante la povertà della prognosi non è infatti inutile intervenire sospendendo molecole ora non più appropriate o dannose, poiché potrebbero interferire con la terapia palliativa oppure potrebbe rendersi utile altra terapia per contrastare gli effetti collaterali di alcuni farmaci o semplicemente peggiorare la qualità di vita residua.

Conclusioni

In conclusione, emerge chiaramente che l'inappropriatezza prescrittiva, la polifarmacoterapia non ottimizzata e la non aderenza/persistenza terapeutica sono problemi diffusi e seri, che comportano una percentuale di morbilità e mortalità evitabile ancora troppo elevata. Risulta dunque assai importante tenere a mente la necessità di una ottimizzazione della terapia concepita come processo in continua evoluzione a seconda della fase della vita in cui si trova il paziente e della variazione delle sue necessità. Un farmaco che è necessario per un paziente di 70 anni potrebbe essere superfluo se non dannoso quando il paziente ha 85 anni; anche terapie che sono fisse da molto tempo possono e dovrebbero essere suscettibili di revisione periodica.

Infine, nel momento in cui il paziente si avvicina alla morte, la terapia prescritta può fare la differenza in termini di qualità di vita, non soltanto per quanto riguarda le molecole che vengono inserite ma anche e forse soprattutto per quelle che vengono sospese. Gli *score* presentati in precedenza sono supportati da evidenze di qualità forte e costituiscono una importante guida per la deprecrizione per il MMG. È appunto il medico di famiglia che può operare al meglio il processo di continua armonizzazione in ogni fase dell'età dell'assistito, conoscendo bene la storia clinica ed acquisendo la volontà del paziente.

Bibliografia

1. All Wales Medicines Strategy Group. Polypharmacy: Guidance for prescribing. 2023. Available at: <https://awttc.nhs.wales/files/guidelines-and-pils/polypharmacy-guidance-for-prescribing-pdf/>.
2. Lavan AH, et al. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing* 2017;46:600-07
3. Carollo M, et al. Medication review and deprescribing in different healthcare settings: a position statement from an Italian scientific consortium. *Aging Clin Exp Res* 2024;36:63. <https://doi.org/10.1007/s40520-023-02679-2>
4. Onder G, et al. Italian guidelines on management of persons with multimorbidity and polypharmacy. *Aging Clin Exp Res* 2022;34:989-96.
5. Proietti M, et al. Frailty: What Is It? *Adv Exp Med Biol.* 2020;1216:1-7.
6. CDC's Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain <https://www.cdc.gov/opioids/healthcare-professionals/prescribing/guideline/index.html>
7. Canadian Medication Appropriateness and Deprescribing Network www.deprescribingnetwork.com
8. 2019 surveillance of falls in older people: assessing risk and prevention (NICE guideline CG161) <https://www.nice.org.uk/guidance/cg161/resources/2019-surveillance-of-falls-in-older-people-assessing-risk-and-prevention-nice-guideline-cg161-6784064895/chapter/Surveillance-decision?tab=evidence>
9. Pasina L, et al. Anticholinergic load and delirium in end-of-life patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77:1419-24
10. Aging Brain Care. Anticholinergic Cognitive Burden Scale. 2012 update. <https://corumpharmacy.com/wp-content/uploads/2020/08/Anticholinergic-cognitive-burden-scale>
11. Diagnosi e trattamento di demenza e Mild Cognitive Impairment allegato 3° SNLG ISS https://www.iss.it/documents/20126/9140509/LG+Demenza+e+MCI_v2.0.pdf/8e5e9841-0d63-ddac-3d2d-52354514a49b?t=1704819973253