



Uno studio nazionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco sulla qualità della prescrizione farmacologica nella popolazione geriatrica

Uno dei principali compiti dell'AIFA è quello di promuovere e garantire un uso sicuro e appropriato dei farmaci, contribuendo così a migliorare gli standard dell'assistenza pubblica sanitaria. In questa prospettiva, l'Agenzia ha istituito un Gruppo di Lavoro Geriatrico (GWG) che comprende geriatri, farmacologi ed epidemiologi di comprovata esperienza e fama internazionale, con il mandato di sviluppare una serie di indicatori di qualità della prescrizione farmacologica negli anziani. Tali indicatori sono destinati ad essere utilizzati come base per i programmi di monitoraggio sull'impiego dei farmaci e per progettare interventi educativi che migliorino la prescrizione farmacologica a livello nazionale.

E' descritto in letteratura che la scarsa qualità della prescrizione farmacologica negli anziani è spesso associata ad un aumento delle reazioni avverse, di ospedalizzazioni e mortalità. L'AIFA ha pertanto inteso dedicare uno studio ad hoc, condotto dal Gruppo di lavoro Geriatrico (GWG), per sviluppare indicatori dedicati a misurare la qualità delle prescrizioni nella popolazione anziana e misurare la prevalenza degli indicatori nel totale della popolazione anziana italiana (12.301.537 soggetti secondo le stime Istat). L'analisi ha utilizzato i dati del 2011 estratti dall'Osservatorio sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) dell'AIFA, che comprende tutti i farmaci soggetti a prescrizione e rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale.

E' la prima volta che viene condotto un simile studio sugli anziani italiani e questo studio è anche il primo che valuta la qualità della prescrizione nei soggetti anziani su un'intera popolazione. Negli ultimi decenni, infatti, sono stati sviluppati diversi set di indicatori per fornire una stima della qualità dell'assistenza nella popolazione geriatrica ed è stato ampiamente dimostrato che la prescrizione non ottimale è molto comune, con una prevalenza che varia dal 12% al 40%, a seconda delle diverse condizioni e set di indicatori utilizzati. Tuttavia, tali indicatori non sono mai stati applicati su scala nazionale e la maggior parte di essi sono stati sviluppati per identificare i farmaci da evitare, senza indagare altri importanti parametri quali l'aderenza al trattamento, l'interazione farmacologica e la cascata prescrittiva. Essi non sostituiscono di certo il giudizio clinico, tuttavia rappresentano un valido strumento per valutare e confrontare in modo immediato la qualità delle prescrizioni in diverse popolazioni e i loro cambiamenti nel tempo.

Gli indicatori di qualità sono stati sviluppati in tre diverse fasi. Prima di tutto, si è proceduto ad una capillare revisione bibliografica di tutta la letteratura scientifica disponibile su PubMed, utilizzando le parole chiave *farmaci*, *anziani*, *indicatori di qualità* nel database MeSH (Medical Subject Headings). La ricerca è stata estesa fino al settembre 2011 ed ha portato alla selezione di 275 articoli in cui sono stati inclusi anche paper non in lingua inglese e lettere all'editore, commenti, articoli di revisione, editoriali e studi osservazionali.

Successivamente, i componenti del Gruppo di Lavoro Geriatrico dell'AIFA hanno valutato e selezionato gli indicatori applicando un metodo Delphi modificato per la loro revisione sistematica. Gli articoli selezionati dalla ricerca bibliografica sono stati discussi nelle sessioni plenarie del gruppo, ed è stato identificato un primo elenco di 74 indicatori di qualità. E' stata poi valutata la possibilità tecnica di misurare ciascuno di essi nella banca dati OsMed e sono stati esclusi quelli relativi a classi di farmaci non compresi dal database (vale a dire, i farmaci non rimborsati dal SSN ed i farmaci da banco) ed i farmaci dispensati in ospedale per i quali non era possibile il link al singolo individuo che li ha ricevuti. Questa selezione ha ridotto l'elenco iniziale a 36 indicatori. Ciascuno di questi è stato poi a sua volta esaminato dai membri del gruppo per valutarne su una scala da 0 a 5 la rilevanza clinica per i pazienti anziani e la disponibilità di dati clinici sugli effetti. Nel corso di due incontri di un giorno ciascuno è stata effettuata la revisione dei punteggi delle valutazioni, la discussione e si è giunti ad un consenso unanime su una rosa di 13 indicatori finali.

Per ciascuno di questi è stata quindi sviluppata una scheda descrittiva che riassume le seguenti caratteristiche: a. significato, b. razionale, c. peculiarità nella popolazione anziana, d. definizione operativa, e. limiti, f. riferimenti bibliografici.

L'indicatore 1 è relativo alla politerapia ed è stato suddiviso in due livelli: pazienti in trattamento nello stesso trimestre con un numero di farmaci diversi (5° livello ATC) da 5 a 9 oppure 10 e più farmaci diversi. Quattro indicatori (dal 2 al 5) sono stati elaborati per valutare l'*aderenza* ai trattamenti alle malattie croniche più comuni, ovvero: gli anti-ipertensivi, gli ipoglicemizzanti, gli anti-osteoporotici e i farmaci anti-depressivi. Per calcolare l'aderenza, sono stati identificati gli anziani ai quali fosse stato prescritto di recente uno dei farmaci nelle classi di interesse tra il 1° luglio e il 31 dicembre 2010, e la data della prima dispensazione è stata individuata come data indice. I pazienti sono stati considerati come trattati di recente se non avessero ricevuto nessuna prescrizione di un farmaco della stessa classe nel corso dei 6 mesi prima della data indice. L'aderenza è stata stimata calcolando la proporzione di giorni coperti [*Portion of Days Covered*] da farmaci dispensati per un periodo di 182 o 365 giorni, rispettivamente per gli anti-depressivi o per tutte le altre classi di farmaci. Il numero di giorni di ciascuna dispensazione è stato calcolato dividendo la quantità totale di farmaco attivo in ogni dispensazione (quantità di principio attivo nella specifica confezione moltiplicata per il numero di confezioni prescritte) per la dose giornaliera raccomandata (DDD) indicata. In riferimento ai parametri precedentemente adottati, è stata definita una bassa aderenza nei casi in cui i valori di proporzione dei giorni coperti fossero inferiori al 40%.

La prescrizione contemporanea di farmaci anti-psicotici e farmaci anti-Parkinson in uno o più trimestri del 2011 è stata utilizzata come indicatore della *cascata prescrittiva* (indicatore 6). Con tale termine si intende il processo per cui un effetto collaterale da farmaci è mal diagnosticato e scambiato come sintomo di un'altra patologia che porta quindi ad ulteriori prescrizioni. In considerazione del fatto che il parkinsonismo è un possibile effetto collaterale degli anti-psicotici e, viceversa, l'uso di farmaci anti-Parkinson può innescare disordini comportamentali, la prescrizione concomitante di tali medicinali, indipendentemente da quale farmaco sia stato prescritto prima, è stata presa a riferimento per indagare il fenomeno della *cascata prescrittiva*.

Il sotto-trattamento (indicatore 7) è stato valutato prendendo in considerazione la proporzione di pazienti diabetici ai quali non siano state prescritte statine.

Ancora, è stata presa in considerazione (indicatori 8-10) la prescrizione concomitante di farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento, nefrotossicità e/o iperkaliemia, o un prolungamento dell'intervallo QT in uno o più trimestri del 2011 per valutare la potenziale interazione farmacologica. Relativamente ai farmaci che prolungano l'intervallo QT, sono stati considerati solo

quelli che comportano un rischio di Torsione di Punta, come riportato in nella lista dell'Arizona Cert.

L'uso di farmaci da evitare è stato esaminato nel corso di uno o più trimestri (indicatori 11-12), o per l'intero anno 2011 (indicatore 13). L'indicatore 11, rappresentato dall'uso di farmaci antipertensivi con profilo beneficio-rischio sfavorevole, è stato calcolato come la percentuale di pazienti con: 1) una qualsiasi prescrizione di entrambi i calcio-antagonisti ad azione breve o 2) la dispensazione di doxazosina o clonidina o metildopa non in combinazione con altri agenti anti-ipertensivi. L'indicatore 12 ha consentito di valutare l'impiego di alte dosi di digossina (laddove la dose giornaliera fosse maggiore di 0,125 mg). L'indicatore 13 ha valutato la percentuale di pazienti con almeno una dispensazione di clorpropamide o glibenclamide in un periodo qualsiasi.

Del totale della popolazione anziana inserito nella banca dati OsMed per l'anno 2011 (11.593.989 soggetti), 5.726.208 individui erano tra i 65 e i 74 anni, 4.286.993 erano tra i 75 e gli 84 e 1.580.788 erano gli 85enni ed oltre, rappresentando rispettivamente il 93%, il 95,8% e il 94,5% della popolazione italiana nelle stesse fasce d'età.

La tabella II mostra la prevalenza degli indicatori di qualità nella popolazione dello studio.

La politerapia è risultata comune, con più di 1,3 milioni di individui (11,3%) che ricevono una prescrizione contemporanea di 10 farmaci o più. In particolare, il gruppo di età tra i 75 e gli 84 anni è stato esposto al più alto carico farmacologico, con il 55% dei soggetti trattati con 5-9 farmaci e il 14% con 10 o più farmaci. È interessante notare che la prevalenza della politerapia è stata inferiore nei soggetti di età di 85 anni o più rispetto a quelli tra i 75-84 anni, un dato che potrebbe far pensare ad un approccio più attento al trattamento farmacologico nel soggetto più anziano. In effetti, la coesistenza di una complessità clinica e di una aspettativa di vita limitata, insieme alla mancanza di prove di efficacia derivanti da studi clinici su persone molto anziane, non forniscono ai medici le conoscenze adeguate sui risultati associati ad un trattamento farmacologico aggressivo.

La bassa adesione ai trattamenti cronici con antidepressivi, antipertensivi, ipoglicemizzanti o agenti anti-osteoporotici si è dimostrata altrettanto frequente e aumenta con l'avanzare dell'età, con la prevalenza più alta (dal 56,1% al 70,1%) nei soggetti di 85 anni o più.

E' stato inoltre osservato un sotto-trattamento con statine nel 53,4% dei soggetti diabetici (oltre il 70% nel gruppo di età compresa tra 85 anni o più), che si verifica in più di 900.000 anziani. Questa prevalenza è stata estremamente superiore a quella descritta in studi precedenti con campioni molto differenti arruolati in diversi settings. Tale differenza potrebbe essere dovuta al fatto che le precedenti analisi di campioni limitati e selezionati in studi osservazionali possono aver portato a stime eccessivamente ottimistiche di questi fenomeni, che possono ridimensionarsi a valori più comuni una volta valutati nella popolazione generale. La cascata prescrittiva, la potenziale interazione farmacologica e i farmaci da evitare hanno avuto tutti una prevalenza inferiore al 3%, tuttavia, in termini assoluti, hanno interessato dai 22.000 ai 196.000 individui.

La prevalenza d'uso di farmaci anti-ipertensivi con profilo beneficio-rischio sfavorevole, compresi doxazosina, clonidina o metildopa in monoterapia o un qualsiasi utilizzo di calcio-antagonisti di breve durata d'azione (indicatore 11) è stata dell'1,6% nel totale della popolazione, ma è aumentata a 2,5% per gli individui in trattamento con gli anti-ipertensivi. Allo stesso modo, la prevalenza d'uso degli ipoglicemizzanti orali associati al rischio di ipoglicemia, tra clorpropamide e glibenclamide (indicatore 13), è stata solo dello 0,7%, ma passa al 5,1% prendendo in considerazione solo i pazienti trattati con ipoglicemizzanti.

Rispetto agli indicatori sopra descritti, la cascata prescrittiva e la potenziale interazione farmacologica hanno una prevalenza nettamente inferiore: lo 0,2% della popolazione in studio ha ricevuto in concomitanza anti-psicotici e farmaci anti-Parkinson, lo 0,2% warfarina, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) o inibitori della COX-2 e aspirina o antiaggreganti, lo 0,3% due o più farmaci che prolungano l'intervallo QT, e lo 0,7% ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB) e antagonisti dell'aldosterone e FANS o inibitori della COX-2.

Tali indicatori descrivono le combinazioni potenzialmente ad alto rischio, e quando i risultati sono tradotti in numeri assoluti, sollevano preoccupazioni rilevanti. Ad esempio, oltre 35.000 anziani sono considerati a rischio di aritmie potenzialmente fatali a causa di farmaci noti per prolungare l'intervallo QT. Questo dato merita particolare attenzione e suggerisce l'urgenza di interventi mirati a migliorare l'uso di questi farmaci nelle persone anziane. Allo stesso modo, gli indicatori che valutano i farmaci da evitare, nonostante una bassa prevalenza, hanno individuato modalità di prescrizione che possono aumentare il rischio di reazioni avverse al farmaco, con conseguenze per la salute potenzialmente gravi. Ad esempio, la digossina ha dimostrato di causare circa l'8% di tutti i ricoveri ospedalieri in Italia dovuti a problemi correlati all'uso di farmaci e negli Stati Uniti costituisce la terza causa più frequente di ospedalizzazione per eventi avversi da farmaci. Tra le sulfaniluree clorpropamide e glibenclamide hanno il più alto rischio di indurre ipoglicemia e sono state associate ad un più alto rischio di mortalità rispetto ad altri agenti ipoglicemizzanti orali. Infine, pernifedipina e doxazosina a breve durata d'azione è stato evidenziato il rischio di aumentare sostanzialmente il tasso di eventi cardiovascolari rispetto ad altri agenti anti-ipertensivi.

Il database OsMed comprende dati sul 94% degli anziani in Italia, pertanto per il 6% di loro non sono state registrate informazioni in merito alle prescrizioni farmacologiche. Tale risultato può essere dovuto al fatto che questa fetta di popolazione non ha ricevuto alcun farmaco rimborsato dal SSN durante l'anno di analisi. Tuttavia, i risultati generali del presente studio sono simili a quelli di un sondaggio condotto negli Stati Uniti che ha rilevato che il 91% degli uomini e il 94% delle donne di 65 anni o più hanno ricevuto prescrizioni di farmaci.

Questo studio ha diversi limiti da riconoscere. Innanzi tutto, il database OsMed comprende solo le prescrizioni erogate dalle farmacie e, pertanto, le prescrizioni non ritirate non sono state registrate. Ciò può aver portato a sovrastimare il sotto-trattamento, anche se marginalmente. In secondo luogo, gli indicatori di qualità sviluppati dalla banca dati OsMed includevano solo i farmaci rimborsati dal SSN italiano e per questo motivo non hanno valutato aree importanti di prescrizione non ottimale (ad esempio l'uso di benzodiazepine con emivita lunga o i farmaci con proprietà anticolinergiche, non rimborsati dal SSN italiano). Inoltre, la prevalenza dell'indicatore di qualità per la politerapia potrebbe essere sottostimata a causa dell'esclusione dei farmaci non di classe A.

Va evidenziato poi che gli indicatori di qualità proposti non sono destinati ad essere utilizzati come strumento per valutare l'appropriatezza e la sicurezza della prescrizione nel singolo paziente e che tali dati non possono essere generalizzati alle popolazioni di altri paesi, in quanto i modelli di prescrizione possono essere influenzati da differenze delle politiche locali e dei formulari nazionali.

Anche se questi indicatori di nuova concezione non coprono lo scenario più ampio della prescrizione farmacologica sub-ottimale, rappresentano comunque uno strumento utile per valutare a livello nazionale la qualità del consumo di medicinali nella popolazione anziana e individuare le criticità. I risultati di questa ricerca possono essere una base per futuri studi finalizzati all'applicazione di politiche sanitarie ed educative per migliorare le modalità di prescrizione a livello internazionale. Gli indicatori di qualità con una prevalenza elevata, incluse la politerapia e la scarsa aderenza, possono essere oggetto di interventi correttivi specifici, così da fornire orientamenti alla prescrizione e strumenti per sostenere l'elaborazione di recensioni

scientifiche efficaci, attraverso la razionalizzazione delle esigenze prescrittive e una comunicazione efficace dei risultati rivolta a pazienti e operatori sanitari.

Alcuni di questi interventi saranno sviluppati nell'ambito del Gruppo di Azione A1 del Partenariato Europeo per l'Innovazione sull'Invecchiamento Attivo e in Buona Salute, sostenuto dalla Commissione Europea e a cui l'AIFA partecipa attivamente. Tale iniziativa si concentra proprio su iniziative pilota, sforzi e sinergie comuni tra i paesi europei, per aumentare l'aspettativa di vita attiva e ridurre la disabilità attraverso il miglioramento della qualità della prescrizione farmacologica e l'aderenza ai trattamenti.

RIFERIMENTI

- Spinewine A. Adverse Drug Reactions in Elderly People: The challenge of safer prescribing. *BMJ*. 2008;336:956-7.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003;163:2716-24
- Higashi T, Shekelle PG, Solomon DH, Knight EL, Roth C, Chang JT, Kamberg CJ, MacLean CH, Young RT, Adams J, Reuben DB, Avorn J, Wenger NS. The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients. *Ann Intern Med*. 2004;140:714-20.
- Shekelle PG, MacLean CH, Morton SC, Wenger NS. ACOVE quality indicators. *Ann Intern Med*. 2001;135:653-67
- Campbell SM, Cantrill JA, Roberts D. Prescribing indicators for UK general practice: Delphi consultation study. *BMJ*. 2000;321:425-8.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46:72-83.
- American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:616-31.
- Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, Hanlon JT. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007;370:173-84.
- Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, Schroll M, Onder G, Sørbye LW, Wagner C, Reissigová J, Bernabei R; AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005;293:1348-58.
- Onder G, Landi F, Cesari M, Gambassi G, Carbonin P, Bernabei R; Investigators of the GIFA Study. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59:157-62.
- Ruggiero C, Lattanzio F, Dell'Aquila G, Gasperini B, Cherubini A. Inappropriate drug prescriptions among older nursing home residents: the Italian perspective. *Drugs Aging*. 2009;26 Suppl 1:15-30.
- Marcum ZA, Pugh MJ, Amuan ME, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, Hanlon JT. Prevalence of potentially preventable unplanned hospitalizations caused by therapeutic failures and adverse drug withdrawal events among older veterans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:867-74.
- www.agenziafarmaco.gov.it (accesses on January 2012)
- Bernabei R, Caputi A, Di Cioccio L, Fini M, Gallo PF, Marchionni N, Marrocco W, Melchiorri D, Mugelli A, Pilotto A, Rasi G, Zuccaro SM. Need for redesigning pharmacologic research in older individuals. A position statement of the Geriatric Working Group of the Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66:66-7.

- Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2012
- Folino-Gallo P, Montilla S, Bruzzone M, Martini N. Pricing and reimbursement of pharmaceuticals in Italy. *Eur J Health Econ.* 2008;9:305-10.
- <http://www.istat.it/en/> (accessed on January 2012)
- Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA.* 2007; 297: 177–186.
- Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation.* 2009;120:1598-605.
- Trifirò G, Spina E, Gambassi G. Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: do atypical and conventional agents have a similar safety profile? *Pharmacol Res.* 2009;59:1-12.
- Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, Shulman LM, Gronseth G, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66:996-1002.
- Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, Juncos JL, Obeso JA, Bezard E. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol.* 2009;8:1140-9.
- <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/bycategory.cfm> (accessed on March 2013)
- <http://webgate.ec.europa.eu/eipaha/actiongroup/index/a1> (accessed on March 2013)
- Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA.* 2002;287:337-44.
- Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, Rajkumar C, Bernabei R, van der Cammen TJ. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med.* 2010;170:1142-8.
- Tinetti ME, Kumar C. The patient who falls: "It's always a trade-off". *JAMA.* 2010;303:258-66.
- Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging.* 2009;26:1039-48.
- Onder G, Liperoti R, Fialova D, Topinkova E, Tosato M, Danese P, Gallo PF, Carpenter I, Finne-Soveri H, Gindin J, Bernabei R, Landi F; SHELTER Project. Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67:698-704.

- Hilmer SN, Gnjidic D, Abernethy DR. Pharmacoepidemiology in the postmarketing assessment of the safety and efficacy of drugs in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:181-8.
- Fusco D, Lattanzio F, Tosato M, Corsonello A, Cherubini A, Volpato S, Maraldi C, Ruggiero C, Onder G. Development of CRIteria to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients (CRIME) project: rationale and methodology. *Drugs Aging*. 2009;26 Suppl 1:3-13.
- Cramer JA. A Systematic Review of Adherence With Medications for Diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:1218–1224.
- Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, Brookhart MA. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med*. 2005;165:2414-9.
- Neutel CI, Morrison H, Campbell NR, de Groh M. Statin use in Canadians: trends, determinants and persistence. *Can J Public Health*. 2007;98:412-6.
- Hansen HV, Kessing LV. Adherence to antidepressant treatment. *Expert Rev Neurother*. 2007;7:57-62.
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365:2002-12.
- Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, Gambassi G. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1962-8.
- Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, Atreja A, Zimmerman RS. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:803-9.
- Wright JT Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Pressel SL, Cutler JA, Davis BR, Einhorn PT, Rahman M, Whelton PK, Ford CE, Haywood LJ, Margolis KL, Oparil S, Black HR, Alderman MH; ALLHAT Collaborative Research Group. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. *Arch Intern Med*. 2009;169:832-42.
- Jung SY, Choi NK, Kim JY, Chang Y, Song HJ, Lee J, Park BJ. Short-acting nifedipine and risk of stroke in elderly hypertensive patients. *Neurology*. 2011;77:1229-34.

Tabella I. Descrizione, definizione e rilevanza degli indicatori di qualità

Descrizione	Definizione	Rilevanza clinica nei pazienti anziani
Politerapia		
1. Politerapia	Dispensazione concomitante di : a. 5-9 farmaci b. ≥ 10 farmaci	<ul style="list-style-type: none"> La presenza di condizioni croniche multiple richiede trattamenti di lungo termine con regimi terapeutici complessi
Aderenza al trattamento		
2. Bassa aderenza ai farmaci antidepressivi	< 40% di giorni coperti da farmaci antidepressivi in un periodo di 6 mesi	<ul style="list-style-type: none"> Alta prevalenza di queste patologie tra gli anziani Fattori che limitano l'aderenza (deficit sensoriali, cognitivi e funzionali) sono comuni negli anziani La scarsa aderenza reduce sostanzialmente l'efficacia del trattamento
3. Bassa aderenza ai farmaci anti-ipertensivi	< 40% di giorni coperti da farmaci anti-ipertensivi in un periodo di un anno	
4. Bassa aderenza ai farmaci antidiabetici	< 40% di giorni coperti da farmaci antidiabetici in un periodo di un anno	
5. Bassa aderenza ai farmaci anti-osteoporotici	< 40% di giorni coperti da farmaci anti-osteoporotici in un periodo di un anno	
Cascata prescrittiva		
6. Uso di farmaci anti-Parkinson e antipsicotici	Dispensazione concomitante di farmaci anti-Parkinson e antipsicotici	<ul style="list-style-type: none"> Approssimativamente il 25% di tutti i casi di parkinsonismo negli anziani è causato dai farmaci In caso di Parkinsonismo indotto da antipsicotici il trattamento con antipsicotici dovrebbe essere modificato (se no è possibile sospenderlo) anziché aggiungere un farmaco anti-Parkinson I farmaci anti-Parkinson possono causare disordini comportamentali
Sotto-trattamento		
7. sottoutilizzo di statine nei pazienti diabetici	Scarsa prescrizione di statine negli anziani in trattamento con ipoglicemici	<ul style="list-style-type: none"> Alta prevalenza di diabete negli anziani Le statine sono raccomandate nei pazienti diabetici per la prevenzione di eventi cardiovascolari
Interazione farmacologica		
8. Uso concomitante di farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento	Dispensazione concomitante di warfarin in combinazione con inibitori tradizionali FANS/COX-2 o di aspirina a basso dosaggio/altri farmaci antiaggreganti piastrinici	<ul style="list-style-type: none"> gli anziani sono a maggior rischio di sanguinamento (soprattutto a livello gastrointestinale) l'effetto sinergico di un uso concomitante di farmaci ad alto rischio di sanguinamento è potenzialmente dannoso

9. Uso concomitante di farmaci che aumentano il rischio di insufficienza renale e/o iperkaliemia	Dispensazione concomitante di ACE-inibitori/ARB e antagonisti dell'aldosterone ed inibitori tradizionali FASN/COX-2	<ul style="list-style-type: none"> Le persone anziane sono particolarmente suscettibili alla nefrotossicità dei farmaci a causa della fisiologica compromissione della funzione renale con l'avanzare dell'età
10. Uso concomitante di ≥ 2 farmaci che allungano l'intervallo QT	Uso concomitante di ≥ 2 farmaci che possono indurre torsioni di punta (Torsades de Pointes)	<ul style="list-style-type: none"> L'età avanzata è associata a fattori che possono prolungare l'intervallo QT, come le malattie cardiache e l'ipo-potassiemia Il prolungamento dell'intervallo QT può evolvere a torsione di punta e fibrillazione ventricolare fatale
Farmaci da evitare		
11. L'uso di farmaci anti-ipertensivi con profilo di rischio-beneficio sfavorevole	Dispensazione di doxazosina, clonidina o metildopa in monoterapia o un qualsiasi farmaco calcio-antagonista di breve durata d'azione	<ul style="list-style-type: none"> Alta prevalenza di ipertensione tra gli adulti più anziani Questi farmaci sono considerati di seconda scelta a causa dei loro effetti collaterali e della limitata efficacia nella prevenzione/trattamento del danno d'organo specifico
12. Uso di dosaggi elevati di digossina	Dispensazione di > 0.125 mg/die di digossina	<ul style="list-style-type: none"> Un alto dosaggio di digossina è associato a una ridotta clearance renale potenzialmente dannosa, alterazioni elettrolitiche e riduzione della massa magra. Più alto è il dosaggio della digossina, maggiore è il suo potenziale di interazione farmacologica La digossina ha un indice terapeutico molto stretto
13. Uso di agenti ipoglicemizzanti orali associati ad un alto rischio di ipoglicemia	Dispensazione di clorpropamide o glibenclamide	<ul style="list-style-type: none"> Aumento del rischio di ipoglicemia Ridurre la clearance renale aumenta il rischio di ipoglicemia quando si utilizzano farmaci con lunga emivita ed escrezione renale

ACE= Angiotensin Converting Enzyme (Enzima di Conversione dell'Angiotensina)

ARB= Angiotensin Receptor Blockers (bloccanti del recettore per l'Angiotensina)

FANS= farmaci anti infiammatori non steroidei

COX-2 inhibitors= Cyclooxygenase-2 inhibitors (Inibitori della cicloossigenasi-2 = inibitori della COX-2)

Tabella II. Prevalenza degli indicatori di qualità nella popolazione anziana italiana

Indicatori di qualità	Tutti i gruppi di età (≥ 65 anni) n=12,301,537 (%)	65-74 anni n=6,154,421 (%)	75-84 anni n=4,474,887 (%)	≥85 anni n=1,672,229 (%)
1. Politerapia <ul style="list-style-type: none"> • 5-9 farmaci • ≥10 farmaci 	6,024,383 (49.0) 1,389,591 (11.3)	2,681,639 (43.6) 529,506 (8.6)	2,462,378 (55.0) 629,043 (14.1)	880,366 (52.6) 231,042 (13.8)
2. Bassa aderenza al trattamento con farmaci antidepressivi*	201,290 (63.9)	83,110 (62.6)	82,623 (63.0)	35,557 (69.6)
3. Bassa aderenza al trattamento con farmaci anti-ipertensivi*	179,975 (46.4)	84,983 (43.2)	65,450 (47.2)	29,542 (56.1)
4. Bassa aderenza al trattamento con farmaci antidiabetici*	92,017 (63.0)	44,227 (63.0)	35,497 (64.7)	12,293 (70.1)
5. Bassa aderenza al trattamento con farmaci antiosteoporotici*	56,621 (52.4)	24,424 (48.7)	24,351 (53.4)	7,846 (64.0)
6. Uso di farmaci anti-Parkinson e antispicotici	25,949 (0.2)	10,200 (0.2)	10,625 (0.2)	5,124 (0.3)
7. Sotto-utilizzo di statine nei pazienti diabetici (% dell'intera popolazione anziana) - % della popolazione anziana in trattamento con ipoglicemici†	918,662 (7.5) 53.4	418,257 (6.8) 48.3	366,813 (8.2) 54.4	133,592 (8.0) 73.1
8. Uso concomitante di farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento <ul style="list-style-type: none"> a. warfarina + tradizionali FANS/ inibitori COX-2 b. warfarina + aspirina/antiplateletici c. warfarina + FANS/inibitori COX-2 + aspirina/antiplateletici 	178,458 (1.5) 100,236 (0.8) 22,174 (0.2)	64,939 (1.1) 38,953 (0.6) 8,574 (0.1)	90,580 (2.0) 49,736 (1.1) 11,135 (0.2)	22,939 (1.4) 11,547 (0.7) 2,465 (0.1)
9. Uso concomitante di farmaci che aumentano il rischio di insufficienza renale e/o iperkaliemia (ACE inibitori/ARB + antagonisti dell'aldosterone + FANS/ inibitori COX-2)	85,412 (0.7)	28,860 (0.5)	40,665 (0.9)	15,887 (1.0)
10. Uso concomitante di ≥ 2 farmaci che prolungano l'intervallo Q-T ‡	36,359 (0.3)	13,580 (0.2)	15,903 (0.4)	6,876 (0.4)
11. Uso di farmaci anti-ipertensivi con profilo rischio-beneficio sfavorevole (doxazosina, clonidina o metildopa in monoterapia o uso di qualsiasi calcio-antagonista di breve durata d'azione) (% di tutta la popolazione anziana) - % della popolazione anziana in trattamento con farmaci	196,690 (1.6) 2.5	88,069 (1.4) 2.3	78,826 (1.8) 2.5	29,795 (1.8) 2.8

antipertensivi¶				
12. Uso di alti dosaggi di digossina (> 0.125 mg/die)	47,314 (0.4)	16,323 (0.3)	22,488 (0.5)	8,503 (1.3)
13. Uso di ipoglicemizzanti orali associati a rischio di ipoglicemia (clorpropamide o glibenclamide) (% di tutta la popolazione anziana)	87,755 (0.7)	35,786 (0.6)	37,626 (0.8)	14,343 (0.9)
- % della popolazione anziana in trattamento con ipoglicemizzanti†	5.1	4.1	5.6	7.8

* La prevalenza è stata calcolata per i soggetti trattati solo di recente (Indicatore 2: n = 315.015; Indicatore 3: n = 388.079; Indicatore 4: n = 146.094; Indicatore 5: n = 108.037). Vi è bassa aderenza se la proporzione di giorni coperti [*Portion of Days Covered*] è inferiore al 40%

† n=1,721,767

‡ elenco dei farmaci che è noto che comportano un rischio di torsione di punta, come riportato nella lista dell'Arizona Cert (disponibile al seguente link <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm> , ultimo accesso Gennaio 2012)

¶ n=7,999,099