

## Sospendere i farmaci negli anziani: un approccio *evidence-based*

Antonino Cartabellotta<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Presidente Fondazione GIMBE

Nei soggetti anziani di età  $\geq 65$  anni è indispensabile minimizzare i rischi conseguenti a prescrizioni farmacologiche inappropriate, tenendo conto sia dei principi di appropriatezza prescrittiva, sia dei numerosi drivers della polifarmacoterapia negli anziani (box). Le evidenze scientifiche documentano infatti che questa è una priorità rilevante per ridurre il rischio clinico. Nell'arco di cinque anni un anziano su quattro viene ospedalizzato per problematiche conseguenti ai farmaci assunti<sup>1</sup>, determinando oltre il 10% di tutti i ricoveri in questa popolazione<sup>2</sup>, di cui il 30-55% potrebbe essere evitato<sup>3,4</sup>. Inoltre, nella popolazione generale, tra i pazienti che assumono almeno cinque farmaci, un terzo sperimenta ogni anno una reazione avversa – *adverse drug reaction* (ADR) – di cui oltre il 25% è evitabile<sup>5</sup>. Ancora, sino al 18% dei decessi ospedalieri sono attribuibili in parte a ADR<sup>6</sup>; infine, al 44% dei pazienti dimessi dall'ospedale viene prescritto almeno un farmaco non necessario.

### Una guida per la *de-prescription* negli anziani

Seguendo i criteri di appropriatezza, bisognerebbe prescrivere solo farmaci supportati da robuste prove di efficacia ed evitare di prescrivere quelli dall'efficacia dubbia o nulla, dal profilo rischi-benefici sfavorevole o contrari alle preferenze del paziente. Tuttavia, le linee guida non forniscono raccomandazioni cliniche per decisioni complesse e difficili, quali la sospensione dei farmaci negli anziani con comorbidità o la prescrizione di nuove molecole. Per tale ragione, Ian Scott et coll. hanno formulato una guida *evidence-based* in 10 step alla *de-prescription*, intesa come un approccio pro-attivo alla sospensione dei farmaci nei soggetti anziani<sup>9</sup> (figura 1). La validità di questo strumento, al momento, è stata confermata solo in un gruppo non selezionato di medici le cui decisioni prescrittive su un caso clinico simulato sono cambiate applicando questa guida<sup>10</sup>. In generale, quando si interrompono farmaci potenzialmente inappropriati, bisogna tenere conto di vari aspetti.

- Il medico deve accertarsi accuratamente di tutti i farmaci assunti dal paziente, incluse le medicine complementari e i farmaci non soggetti a obbligo di ricetta. Limitate evidenze suggeriscono che il metodo del *brown paper bag* è il modo migliore per riconciliare i farmaci: il paziente, in occasione del consulto medico, deve portare in un sacchetto tutti i medicinali assunti. Inoltre, rivolgere domande specifiche per indagare eventuali problemi di non-compliance aiuta ad identificare i farmaci che

### Box. Driver della polifarmacoterapia negli anziani

- Pletora di linee guida specifiche per ciascuna patologia, spesso inapplicabili a pazienti anziani con multiple comorbidità.
- Indicatori di qualità e meccanismi incentivanti (*pay-for-performance*) derivati dalle stesse linee guida.
- Eccessive aspettative di pazienti e familiari.
- Limitate conoscenze di farmacologia e tossicologia geriatrica, da parte dei medici.
- Attenzione terapeutica concentrata sulla condizione acuta, trascurando la rivalutazione dei farmaci già prescritti per patologie croniche.
- ADR interpretate erroneamente come nuove malattie da trattare con ulteriori farmaci.

possono essere stati sospesi.

- I pazienti a rischio maggiore di ADR sono quelli a cui viene prescritto il numero più elevato di farmaci (82% di rischio per chi assume  $\geq 7$  farmaci) o che assumono antitrombotici, insulina, ipoglicemizzanti orali, farmaci cardiovascolari o per il sistema nervoso centrale, ad alto rischio di eventi avversi.
- I medici devono identificare segni di pre-esistente tossicità farmacologica (cadute, confusione mentale, letargia), spesso impropriamente attribuiti all'età avanzata.
- Stimare l'aspettativa di vita di un paziente è indispensabile per definire gli obiettivi terapeutici e il potenziale vantaggio a lungo termine di numerosi farmaci preventivi. Per i pazienti con aspettativa di vita limitata ( $\leq 12$  mesi) a causa di fragilità, demenza in fase avanzata, neoplasie metastatiche, insufficienze d'organo allo stadio fi-

**Citazione.** Cartabellotta A. Sospendere i farmaci negli anziani: un approccio evidence-based. Evidence 2013;5(10): e1000061.

**Pubblicato** 20 novembre 2013

**Copyright.** © 2013 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

**Fonti di finanziamento.** Nessuna.

**Conflitti d'interesse.** Antonino Cartabellotta è il Presidente della Fondazione GIMBE, organizzazione no-profit che svolge attività di formazione e ricerca su alcune tematiche trattate nell'articolo.

**Provenienza.** Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

\* e-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

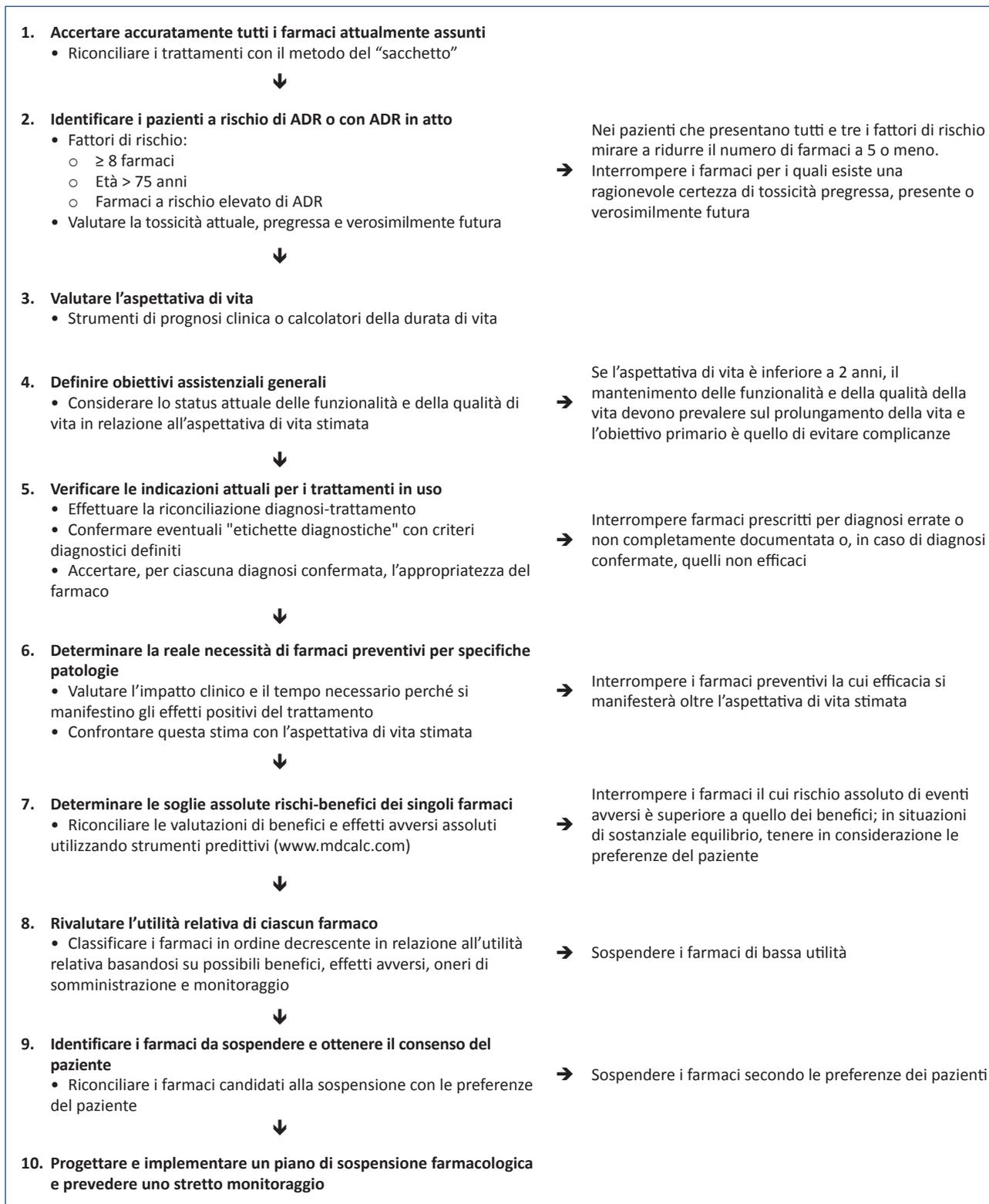


Figura 1. Criteri per determinare l'utilità di un farmaco e programmare la *de-prescription*

nale dovrebbero essere definiti obiettivi assistenziali più conservativi, orientando le loro preferenze a ridurre l'impatto farmacologico. In particolare, i pazienti con limitata aspettativa di vita difficilmente traggono vantaggio dai farmaci i cui benefici si manifestano dopo più di un anno, quali ad esempio la terapia con bifosfonati (per la prevenzione delle fratture da osteoporosi) o con statine (per la prevenzione di eventi cardiovascolari).

- Anche nel caso di farmaci prescritti per curare patologie attive, occorre sempre verificare le diagnosi perché negli anziani sintomi e segni possono manifestarsi in maniera insolita. Di fronte a malattie diagnosticate erroneamente o non più attive, le corrispondenti terapie farmacologiche dovrebbero essere sospese. Ad esempio, studi trasversali suggeriscono che insufficienza cardiaca, morbo di Parkinson e depressione – patologie ad elevata prevalenza negli anziani – vengono spesso attribuite in assenza di oggettivi criteri diagnostici<sup>12</sup>.

- Anche in presenza di chiare indicazioni, recenti studi hanno messo in dubbio negli anziani la sicurezza dei regimi farmacologici aggressivi *treat-to-target* per malattie quali diabete e ipertensione. Il rischio assoluto legato a una patologia deve essere riconciliato con quello delle ADR usando score validati, come ad esempio il CHADS2 per valutare il rischio di stroke tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e lo score HAS-BLED per valutare il rischio di emorragia maggiore da anticoagulanti.

- L'utilità di un farmaco si colloca in un continuum tra due estremi: da utilità elevata (benefici provati e misurabili in tutti i pazienti anziani virtualmente eleggibili, facilità di somministrazione e monitoraggio, potenziali effetti avversi limitati) a bassa utilità (indicazioni discutibili, difficoltà di somministrazione e monitoraggio, elevato rischio di effetti avversi in molti o addirittura tutti i pazienti). Quando l'utilità di un farmaco non si identifica con uno dei due estremi, deve essere valutata caso per caso seguendo la guida di Scott et coll. (figura 1) e i criteri della tabella 2, in quanto anche strumenti di screening validati – come i criteri di Beers aggiornati<sup>14</sup> o lo strumento STOPP<sup>15</sup> – non sono in grado di identificare tutti i farmaci a bassa utilità.

- L'ultima parola spetta sempre al paziente o, nei casi previsti, al suo rappresentante legale. Anche per farmaci apparentemente efficaci con indicazioni valide e rischio basso o nullo di effetti avversi, i pazienti anziani ritengono più importante evitare effetti collaterali a breve termine che influenzano negativamente le funzioni cognitive, fisiche e emotive – anche se non frequenti – rispetto ai potenziali benefici sul rischio futuro di malattia<sup>16</sup>.

- All'aumentare del numero dei farmaci prescritti, aumenta sia il rischio di potenziali ADR, sia la probabilità di non compliance (sino a 85%)<sup>17</sup>. Una volta condiviso con il paziente il processo di *de-prescription*, i farmaci selezionati possono essere sospesi, o gradualmente ridotti, uno alla volta, mantenendo uno stretto monitoraggio per verificare eventuali recidive della malattia o l'insorgenza di sindromi da astinenza o da rebound<sup>7</sup>. La tabella 1 riporta i farmaci che richiedono una disassuefazione graduale nel tempo.

nati possono essere sospesi, o gradualmente ridotti, uno alla volta, mantenendo uno stretto monitoraggio per verificare eventuali recidive della malattia o l'insorgenza di sindromi da astinenza o da rebound<sup>7</sup>. La tabella 1 riporta i farmaci che richiedono una disassuefazione graduale nel tempo.

### Evidenze sulla sospensione dei farmaci

Negli ultimi anni sono emerse evidenze che supportano l'approccio proattivo alla sospensione dei farmaci. In un trial che ha arruolato 119 pazienti anziani disabili, grazie a un algoritmo sono stati sospesi 332 farmaci diversi (media 2.8 farmaci/paziente), determinando una ridu-

**Tabella 1.** Farmaci associati a sindromi da sospensione che richiedono una disassuefazione graduale

| Farmaco              | Sindrome | Manifestazioni cliniche   |
|----------------------|----------|---|
| α-bloccanti          | A, R     | Agitazione, cefalea, ipertensione, palpitazioni   |
| ACE-inibitori        | RM       | Insufficienza cardiaca, ipertensione  |
| Antianginosi         | RM       | Angina  |
| Anticonvulsivi       | A, RM    | Ansia, depressione, crisi convulsive  |
| Antidepressivi       | A, RM    | Acatisia, ansia, brividi, corizza, dolore gastrointestinale, cefalea, insonnia, irritabilità, malessere, mialgia, depressione |
| Anti-parkinsoniani   | A, RM, R | Ipotensione, psicosi, embolia polmonare, rigidità, tremori  |
| Antipsicotici        | A        | Discinesia, insonnia, nausea e irrequietezza  |
| Anticolinergici      | A        | Ansia, nausea, vomito, cefalea, vertigini   |
| Baclofene            | A, R     | Agitazione, ansia, confusione, depressione, allucinazioni, ipertonia, insonnia, mania, incubi, paranoia, crisi convulsive     |
| Benzodiazepine       | A        | Agitazione, ansia, confusione, delirio, insonnia, crisi convulsive  |
| β-bloccanti          | A, RM    | Angina, ansia, ipertensione, sindrome acuta coronarica e tachicardia  |
| Corticosteroidi      | A, R, RM | Anoressia, ipotensione, nausea, astenia, soppressione asse ipotalamo-ipofisi surrene, stati infiammatori                      |
| Digossina            | RM       | Insufficienza cardiaca, palpitazioni  |
| Diuretici            | RM       | Insufficienza cardiaca, ipertensione  |
| Analgesici narcotici | A        | Crampi addominali, irritabilità, ansia, brividi, diaforesi, diarrea, insonnia, irrequietezza                                  |
| FANS                 | RM       | Recidiva di gotta, artrite  |

RM, recidiva di malattia; R, rebound; A, astinenza

**Tabella 2.** Criteri per determinare l'utilità di un farmaco

| <b>A. Forza dell'indicazione</b> (in ordine decrescente)  |  |
|---|--|
| <b>Il farmaco</b>   | <b>Esempi</b>  |
| 1. Fornisce immediato sollievo a sintomi rilevanti  | Analgesici, antiemetici, farmaci contro il prurito   |
| 2. È efficace in una malattia acuta potenzialmente fatale o che determina sintomi rilevanti se non trattata                       | Antibiotici per la sepsi, diuretici per l'insufficienza cardiaca acuta, broncodilatatori per l'asma  |
| 3. È efficace in una malattia cronica che può determinare esiti potenzialmente fatali o causare sintomi rilevanti se non trattata | Methotrexate per l'artrite reumatoide, ACE-inibitori nello scompenso cardiaco cronico  |
| 4. Previene potenzialmente patologie severe o effetti avversi, senza effetto immediato  | Antiaggreganti per la prevenzione cardiovascolare, bifosfonati per la prevenzione di fratture da osteoporosi, antipertensivi per la prevenzione di eventi cerebrovascolari |
| 5. È poco probabile che sia efficace, sia a breve che a lungo termine   | Integratori vitaminici   |
| 6. È prescritto in sostituzione di una terapia non farmacologica più efficace   | FANS, invece che fisioterapia per il dolore lombare  |

| <b>B. Probabilità di uso inappropriato, di tossicità o di mancata compliance</b>                           |   |
|--|---|
| <b>Il farmaco</b>  | <b>Azioni</b>   |
| 1. Si associa a benefici minimi e a elevato rischio di tossicità nella maggior parte dei pazienti anziani* | → Sospendere il farmaco   |
| 2. È ridondante (es. un secondo farmaco della stessa classe)   | → Sospendere il farmaco   |
| 3. Viene prescritto per trattare una ADR   | → Sospendere il farmaco che ha causato ADR o sostituirlo con un'altra molecola che ha meno probabilità di causare ADR             |
| 4. È potenzialmente efficace, ma viene prescritto a un dosaggio che può causare tossicità                  | → Ridurre il dosaggio, se questo non compromette l'efficacia, o sostituire il farmaco con uno altrettanto efficace e meno tossico |
| 5. Può determinare significative interazioni farmaco-farmaco o farmaco-malattia                            | → Sospendere il farmaco o sostituirlo con altro farmaco con minori probabilità di causare interazioni                             |
| 6. Viene assunto più volte al giorno   | → Sostituire il farmaco con uno altrettanto efficace da assumere una volta/die  |
| 7. Può essere somministrato in maniera sicura come terapia combinata                                       | → Scegliere formulazioni combinate  |
| 8. È associato a significative difficoltà di compliance  | → Può essere interrotto o sostituito da un altro farmaco che garantisce maggiore aderenza alla prescrizione?                      |

\* In base ai criteri di Beers o ad altre liste di "farmaci da evitare"

zione della mortalità a 12 mesi (21% vs 45%), dell'ospedalizzazione (12% vs 30%) e della spesa farmacologica<sup>18</sup>. Un altro studio basato sullo stesso algoritmo ha coinvolto 70 pazienti anziani residenti in comunità ai quali era prescritta una media di 7.7 farmaci, di cui il 58% è stato interrotto con un tasso di successo dell'81% senza effetti avversi a lungo termine e con il 90% di pazienti che hanno sperimentato un miglioramento complessivo della propria salute<sup>19</sup>.

Starner et coll. hanno utilizzato i dati relativi alle richieste di rimborso Medicare negli USA per identificare i pazienti con prescrizioni farmacologiche inappropriate: i feedback di avvertimento inviati ai medici prescrittori hanno portato, nei successivi 6 mesi, all'interruzione del

49% di questi farmaci<sup>20</sup>. Nello studio di Graves et coll. oltre il 50% dei farmaci prescritti ai pazienti anziani sono stati interrotti o ridotti in termini di dosaggio senza gravi effetti indesiderati<sup>21</sup>. Analogamente, in quello di Lindström et coll. - condotto su 119 residenti in casa di cura - la sospensione degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina è stata effettuata con successo nel 52% dei pazienti a seguito di un processo di revisione strutturata del farmaco<sup>22</sup>.

Un trial randomizzato ha mostrato una significativa riduzione del numero di farmaci e un trend di diminuzione delle cadute nei pazienti i cui trattamenti erano stati rivisti dai farmacisti utilizzando i criteri STOPP<sup>23</sup>. In una revisione sistematica, dopo l'interruzione dei far-

maci antipertensivi, il 20-85% dei pazienti sono rimasti normotesi senza incremento della mortalità<sup>24</sup>, mentre un'altra revisione dimostra che l'interruzione di trattamenti psicotropi si associa a una riduzione delle cadute e al miglioramento delle funzioni cognitive<sup>25</sup>. Altre revisioni sistematiche di trial clinici relativi alla *de-prescription* riportano l'efficacia di varie strategie: revisione dei trattamenti da parte di farmacisti clinici, programmi educazionali e reminder rivolti ai medici prescrittori, visite educazionali, valutazioni geriatriche omnicomprensive, conferenze multidisciplinari e interventi centrati sul paziente<sup>26-28</sup>.

### Conclusioni

Negli ultimi anni sono in costante aumento le evidenze che supportano un approccio proattivo alla *de-prescription* dei farmaci negli anziani e anche se nella pratica quotidiana esistono numerosi ostacoli si possono trovare diverse strategie per superarli. Nelle consultazioni quotidiane tra medici e pazienti, bisognerebbe cogliere l'opportunità di identificare i pazienti ad alto rischio di danno da politerapia e rivalutare la necessità di specifici farmaci. Per ogni paziente ad alto rischio, bisognerebbe provare a riconciliare aspettativa di vita, impatto delle comorbidità, obiettivi assistenziali e preferenze del paziente con i rischi e i benefici dei trattamenti. I farmaci che in questo processo di riconciliazione risultano apportare benefici limitati o nulli e/o rischi eccessivi dovrebbero essere sospesi, sia per migliorare la sicurezza dei pazienti sia per evitare ingenti sprechi di risorse.

### BIBLIOGRAFIA

1. Kalisch LM, Caughey GE, Barratt JD, et al. Prevalence of preventable medication-related hospitalizations in Australia: an opportunity to reduce harm. *Int J Qual Health Care* 2012;24:239-49.
2. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008;42:1017-25.
3. Doucet J, Jago A, Noel D, et al. Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly. A prospective study. *Clin Drug Invest* 2002;22:385-92.
4. Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Int Med J* 2001;31:199-205.
5. Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:945-8.
6. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, et al. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med* 2001;250:327-41.
7. Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ, et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1518-23.
8. Mangin D, Heath I, Jamouille M. Beyond diagnosis: rising to the multimorbidity challenge. *BMJ* 2012;344:e3526.
9. Scott IA, Martin JH, Gray LA, et al. Minimising inappropriate medication use in older populations—a 10 step conceptual framework. *Am J Med* 2012;125:529-37.
10. Scott IA, Martin JH, Gray LA, et al. Effects of a drug minimisation guide on prescribing intentions in elderly persons with polypharmacy. *Drugs Ageing* 2012;29:659-67.
11. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, et al. Drug-drug and drug-disease interactions in the emergency department: analysis of a high risk population. *Am J Emerg Med* 1996;14:447-50.
12. Owen A, Cox S. Diagnosis of heart failure in elderly patients in primary care. *Eur J Heart Fail* 2001;3:79-81.
13. Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing* 1999;28:99-102.
14. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.
15. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:72-83.
16. Fried TR, Tinetti ME, Towle V, et al. Effects of benefits and harms on older persons' willingness to take medication for primary cardiovascular prevention. *Arch Intern Med* 2011;171:923-8.
17. Al-Rashed SA, Wright DJ, Roebuck N, et al. The value of inpatient pharmaceutical counselling to elderly patients prior to discharge. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:657-64.
18. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J* 2007;9:430-4.
19. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010;170:1648-54.
20. Starner CI, Norman SA, Reynolds RG, et al. Effect of a retrospective drug utilisation review on potentially inappropriate prescribing in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:11-19.
21. Graves T, Hanlon JT, Schmader KE, et al. Adverse events after discontinuing medications in elderly outpatients. *Arch Intern Med* 1997;157:2205-10.
22. Lindström K, Ekedahl A, Carlsten A, et al. Can selective serotonin inhibitor drugs in elderly patients in nursing homes be reduced? *Scand J Prim Health Care* 2007;25:3-8.
23. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomised controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:845-54.
24. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, et al. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 2008;25:1021-31.
25. Hill KD, Wee R. Psychotropic drug-induced falls in older people. A review of interventions aimed at reducing the problem.

Drugs Aging 2012;29:15–30.

26. Gnjjidic D, Le Couteur DG, Kouladjian L, et al. Deprescribing trials: methods to reduce polypharmacy and the impact on prescribing and clinical outcomes. *Clin Geriatr Med* 2012;28:237–53.

27. Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, et al. Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review. *Drugs Aging* 2009;26:1013–28.

28. Ostini R, Jackson C, Hegney D, et al. How is medication prescribing ceased? A systematic review. *Med Care* 2011;49:24–36.