

## Contributi ed esperienze

### Il rischio da interazione tra farmaci nell'anziano in politerapia cronica: primi risultati di un progetto di farmacovigilanza attiva della Regione Liguria

A cura della Rete Regionale di Farmacovigilanza della Liguria e del Centro Regionale di Farmacovigilanza ed Informazione Indipendente sul Farmaco Liguria\*

**Introduzione.** Alla crescente preoccupazione per i rischi potenzialmente collegati alla politerapia nella popolazione anziana, anche per il contributo di interazioni farmacologiche (IF), corrisponde una letteratura che solo molto raramente ne documenta la rilevanza a partire dalle pratiche quotidiane dei Medici di Medicina Generale (MMG) e degli specialisti. Le caratteristiche demografiche della Regione Liguria, che ha un profilo di distribuzione della popolazione anziana comparabile a quello atteso per l'Italia nel 2027, rende l'analisi dei suoi database prescrittivi particolarmente informativa. **Materiali e metodi.** Sono state selezionate tutte le ricette SSN spedite nelle farmacie delle ASL liguri nell'anno 2009 secondo i seguenti criteri: assistiti ultrasessantacinquenni, terapia con almeno 8 farmaci e prescrizione nell'arco di 30 giorni. Le prescrizioni sono state rese anonime ed inviate ad una software house, che ha elaborato le prescrizioni farmaceutiche, facendone l'incrocio con database dedicati alla informazione sui farmaci, per individuare le potenziali IF riguardanti tutta la popolazione ligure. Sono state considerate più specificamente le IF maggiori e controindicate. **Risultati.** Delle circa 18 milioni di ricette del 2009, circa 600.000 erano attribuibili a pazienti coincidenti con i criteri di inclusione. La percentuale dei pazienti potenzialmente a rischio di interazioni avverse maggiori è risultata essere del 34,3%, per le controindicate del 3,1%. Il numero di potenziali IF per gravità risultava per quelle maggiori del 18% e per quelle controindicate, dello 0,6%. Sulla base dei risultati dell'analisi si è attivato un progetto di aggiornamento e formazione con MMG, Farmacisti, Farmacologi, Geriatri. **Conclusioni.** Il Farmacista si trova ad un incrocio particolarmente stimolante per promuovere studi di farmacovigilanza, che combinino l'approccio descrittivo di questo rapporto preliminare, con quello analitico che può esplorare gli aspetti più clinico assistenziali dei problemi, lavorando in stretta integrazione con i database dei MMG.

#### Riassunto

**Parole chiave:** politerapia, interazioni, anziano, farmacovigilanza, MMG.

\* I nomi degli autori sono riportati alla fine dell'articolo.

**Introduction.** Despite the increasing attention translated into repeated warning and recommendations aiming to minimize the risk of potentially dangerous interactions of polytherapy in the elderly population, there is a substantial lack of information on the attributable risk based on data reflecting the routine prescribing activity of general practitioners. The demographic characteristics of the Liguria Region (with an age profile which coincide with the country-wide projections for 2027) make in this sense specifically interesting an analysis of the administrative database of the prescriptions of this Region. **Materials and methods.** All drug prescriptions covering the elderly population of Liguria in the year 2009 were considered, with the specific aim of a focus on patients exposed to  $\geq 8$  chronic therapies over a period of 30 days. The anonymised records were cross-checked (via a dedicated software) with database widely utilized in pharmacy practice as a source of drug information on drug-drug interactions. These latter were stratified according to their potential severity into major and contraindicated. **Results.** Out of the up to 18 million prescriptions, approximately 600,000 coincided with the criteria of inclusion. Up to 34.3% of patients were identified as at risk of major, and 3.1% of contraindicated interactions (corresponding to frequencies of 18% and 0.6% respectively of the denominator of prescriptions). Based on these results, a series of interactive seminars has been activated in the framework of the program of permanent education with GPs, pharmacists, geriatricians, pharmacologists. **Conclusions.** The area of pharmacovigilance on the risk of interactions in the elderly population should be considered one of the most stimulating, and at the same time more easily accessible, scenarios for enriching the role and developing the clinical-epidemiological competences of the pharmacist.

## Abstract

**The risk of drug-drug interactions in the elderly chronic polytherapy: first results of a project of active pharmacovigilance of the Liguria Region**

**Key words:** polypharmacy, interactions, elderly, pharmacovigilance, GPs.

## Introduzione

L'evoluzione del quadro demografico italiano è ben nota: dal 1960 al 2002 l'aspettativa di vita è aumentata di 13 e 15 anni per maschi e femmine rispettivamente, con una proiezione per i prossimi quindici anni di un'ulteriore accentuazione della percentuale dei pazienti con età superiore a 74 anni, che per il 2027 è atteso diventi pari al 14,1%. Questa tendenza è particolarmente visibile in Liguria, nella quale la frazione di pazienti con età  $>74$  anni è il 13,6% della popolazione residente nel 2007 ed è prevista aumentare fino al 17,8%.

Le caratteristiche di plurimorbilità delle fasce più anziane comportano evidentemente situazioni ben documentate in letteratura di politerapia (PT) (1-8).

A complicare il quadro, si aggiungono i farmaci di auto-prescrizione e i prodotti naturali

che il paziente può assumere, anche cronicamente, per disturbi minori e che spesso sono utilizzati senza informare il proprio medico curante.

Poche, e con risultati contrastanti, sono le esperienze a livello internazionale che hanno valutato l'impatto di un intervento mirato a ridurre le potenziali interazioni farmacologiche (IF) e ad «informare» i medici riguardo ai possibili rischi cui sono esposti i propri pazienti. È ovvio, in queste condizioni, il rischio aumentato di effetti indesiderati dovuti anche ad IF con aumento di morbi-mortalità e di carichi assistenziali.

A questo proposito il farmacista operante presso i servizi farmaceutici viene a trovarsi in una posizione privilegiata e ideale per progettare percorsi condivisi con i medici di medicina generale (MMG) sul controllo e l'analisi critica delle IF. Strumento indispensabile per la realiz-

zazione di questi progetti è rappresentato dalla disponibilità di banche dati di pertinenza sanitaria, il cui utilizzo è prevalentemente orientato agli aspetti organizzativi dei servizi, all'appropriatezza prescrittiva, al monitoraggio della spesa e alla corretta allocazione delle risorse. Sebbene disegnate, implementate e utilizzate per scopi diversi, tali fonti sono tuttavia potenzialmente utili per l'allestimento di sistemi di registrazione e sorveglianza delle IF nella pratica clinica.

## Obiettivi

Obiettivo principale del progetto è la rilevazione quali-quantitativa delle potenziali interazioni tra farmaci prescritti nella popolazione di ultrasessantacinquenni, in politerapia cronica. A partire da questi dati, sono previsti interventi collaborativi con i MMG con l'obiettivo di una revisione delle politerapie mirate a ridurre specificamente i farmaci più esposti a rischi di interazione, così da migliorare la qualità dell'appropriatezza, nella prospettiva di un monitoraggio sistematico della durata di 3-5 anni.

## Materiali e metodi

Sono state selezionate le prescrizioni farmaceutiche spedite nelle farmacie dell'intera Regione Liguria nell'anno 2009 (ricette SSN) secondo i seguenti criteri scelti in modo tale da permettere una migliore comparabilità con i dati della letteratura:

- assistiti di età superiore ai 65 anni di età;
- terapia con 8 o più farmaci;
- prescrizione nell'arco di 30 giorni.

Nel rispetto della normativa sulla privacy, le ricette a carico di ogni singolo paziente sono state rese anonime in sede regionale, codificate ed inviate alla ditta Infologic S.r.l., centro elaborazione dati e statistiche, specializzato in tec-

nologie per l'informazione sanitaria.

La ditta ha provveduto all'elaborazione dei flussi di prescrizioni farmaceutiche, all'incrocio con le informazioni presenti nel database DrugReax® Micromedex®, e alla presenza ed individuazione delle possibili IF, producendo report per i MMG contenenti, per ogni singolo assistito, le caratteristiche delle eventuali interazioni.

Sono state considerate:

- *IF maggiori*: quando l'interazione è classificata nei database di riferimento come potenziale minaccia per la vita e/o richiedere l'intervento medico per ridurre o prevenire seri effetti avversi;
- *IF controindicate*: quando è controindicato l'uso simultaneo dei farmaci coinvolti.

Le prescrizioni di medici diversi dal MMG dell'assistito sono state opportunamente evidenziate con la lettera A.

Per ogni MMG è stata predisposta una modulistica di restituzione delle informazioni relative agli assistiti, accompagnata da brevi istruzioni per l'interpretazione e l'uso dei dati.

## Risultati

Sono state elaborate circa 4 milioni di ricette spedite dalle farmacie nel 2009 ripartite per le 5 ASL liguri e classificate tenendo in considerazione il numero dei farmaci prescritti e l'età degli assistiti (Tabella I).

Nella Tabella II sono riportati per ciascuna ASL, i dati relativi agli assistiti con maggiore attenzione alle interazioni gravi (controindicate e maggiori) che vengono evidenziate.

La colonna «IF controindicate» indica il numero di assistiti che nell'ambito delle IF maggiori, hanno avuto almeno un'interazione controindicata, la colonna «IF Maggiori» riporta quelli con almeno una IF maggiore (tra le IF moderate).

**Tabella I.** - Numero ricette di assistiti ultra sessantacinquenni in trattamento con uno o più farmaci, suddiviso per le cinque ASL della Liguria.

ASL	N. Ricette				
	N. Farmaci prescritti per ricetta				
	≥ 1	≥ 2	≥ 7	≥ 8	≥ 9
0	2.422	1.496	547	493	441
101	145.718	119.713	73.613	68.562	64.136
102	204.509	171.865	106.928	100.003	93.950
103	544.248	458.384	288.170	269.778	253.719
104	105.350	88.656	55.444	51.769	48.676
105	158.068	132.202	82.101	76.835	72.302
900	1.725	1.230	536	488	456
<b>Totale</b>	<b>1.162.040</b>	<b>973.546</b>	<b>607.339</b>	<b>567.928</b>	<b>533.680</b>

**Tabella II.** - Numero assistiti ultrasessantacinquenni con IF suddivise per gravità ripartite per le cinque ASL della Liguria.

ASL	Assistiti con IF per gravità			
	IF Minori	IF Moderate	IF Maggiori	IF Controindicate
0	319	298	98	7
101	39.693	37.913	13.796	1.261
102	59.672	57.149	21.792	1.878
103	162.842	156.176	61.296	4.937
104	30.612	29.452	11.822	982
105	47.778	45.871	18.647	1.447
900	286	273	102	10
<b>Totale</b>	<b>341.202</b>	<b>327.132</b>	<b>127.553</b>	<b>10.522</b>

**Legenda (Tabella I e II):**

ASL0: Medico senza anagrafica; ASL900: Medico senza ASL; ASL 101: ASL 1 Imperiese; ASL 102: ASL 2 Savonese; ASL 103: ASL 3 Genovese; ASL 104: ASL 4 Chiavarese; ASL 105: ASL 5 Spezzino.

Il rapporto tra probabilità/frequenza di possibili interazioni (e/o di pazienti esposti alle interazioni stesse) e il numero di prescrizioni, è rappresentato nelle Figure 1 e 2.

Un profilo più vicino alla reale rappresentazione dei problemi è quello reso indispensabile dal raggruppamento delle possibili interazioni per gruppi terapeutici di appartenenza, così come proposto, con una focalizzazione progressiva dal primo (Tabella III), al terzo (Tabella IV), al quinto (Tabella V) livello ATC.

Dato l'obiettivo principalmente metodologico di questo lavoro (documentare le potenzialità informative dei database amministrativi per esplorare un'area critica della terapia della popolazione anziana), non è questa la sede per analizzare nel dettaglio lo spettro delle possibili interazioni.

È sufficiente sottolineare (rimandando ad una lettura quali-quantitativa delle Tabelle) la concretezza, le dimensioni, la possibile rilevanza clinica.

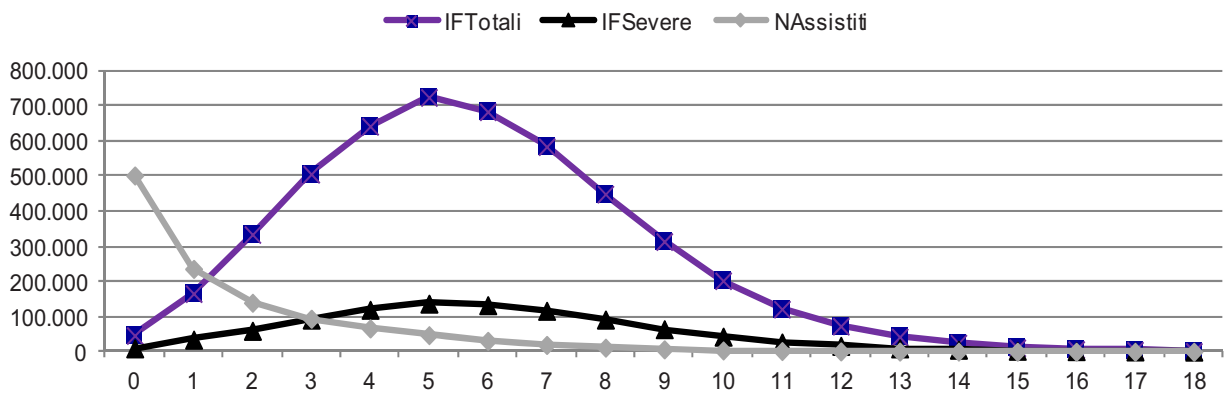


Figura 1. Andamento numero di IF (ordinata) in base al numero di farmaci assunti (ascissa).

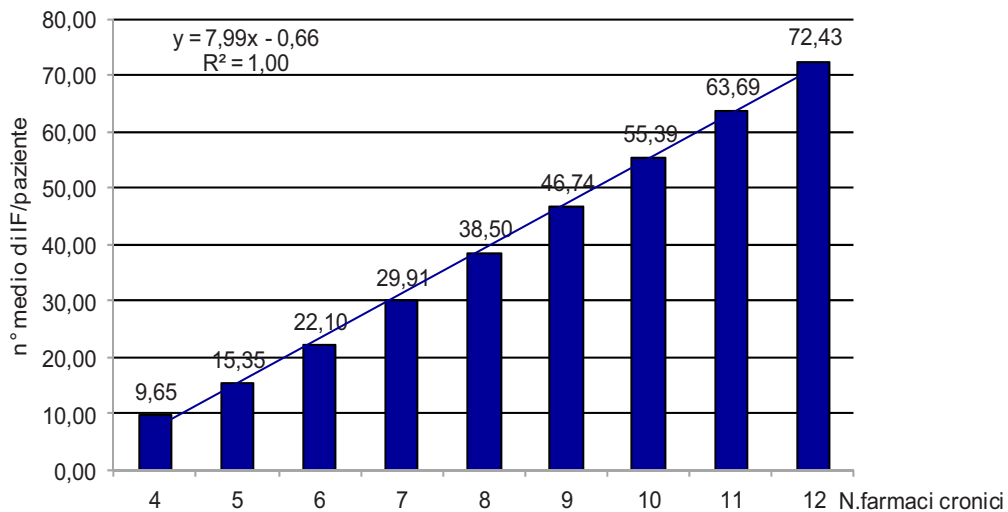


Figura 2. Andamento numero farmaci cronici assunti e numero medio IF.

Tabella III. - Numero di IF (controindicate e maggiori) per ATC di primo livello in assistiti ultra sessantacinquenni in trattamento cronico con 8 o più farmaci, in prescrizioni nel periodo di osservazione (30 giorni) nel 2009.

ATC	Descrizione	IF CD <sup>1</sup>	IF CU <sup>2</sup>	Totali	% <sup>3</sup>	Assistiti	% <sup>4</sup>	Int/A. <sup>5</sup>
C	Sistema cardiovascolare	12424	25589	38013	19.0	3665	56.6	10.4
B	Sangue e organi emopoietici	28484	4021	32505	16.2	4135	63.9	7.9
N	Sistema nervoso	20221	6056	26277	13.1	2819	43.6	9.3
M	Sistema muscolo-scheletrico	8730	552	9282	4.6	1934	29.9	4.8
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo	9176	-	9176	4.6	1602	24.8	5.7
J	Antimicrobici generali per uso sistemico	7401	278	7679	3.8	2134	33.0	3.6
L	Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	2840	62	2902	1.4	258	4.0	11.2
R	Sistema respiratorio	1771	-	1771	0.9	535	8.3	3.3

<sup>1</sup> = IF tra classi differenti di ATC; <sup>2</sup> = IF nella stessa classe di ATC; <sup>3</sup> = % sul totale di IF (controindicate, maggiori) = 200.536; <sup>4</sup> = % sugli assistiti con almeno una IF (controindicate, maggiori) nella classe sul totale di 6.470 assistiti; <sup>5</sup> = Numero IF per assistito nel periodo.

**Tabella IV.** - Numero di IF (controindicate e maggiori) per ATC di terzo livello in assistiti ultra sessantacinquenni in trattamento cronico con 8 o più farmaci, in prescrizioni nel periodo di osservazione (30 giorni) nel 2009 (dati presentati solo per IF  $\geq 2.5\%$ ).

ATC	Descrizione	IF CD <sup>1</sup>	IF CU <sup>2</sup>	Totali	% <sup>3</sup>	Assistiti	% <sup>4</sup>	Int/A. <sup>5</sup>
B01A	Antitrombotici	28480	4021	32501	<b>16.2</b>	4134	<b>63.9</b>	7.9
N06A	Antidepressivi	21256	1418	22674	<b>11.3</b>	2554	<b>39.5</b>	8.9
C03D	Farmaci risparmiatori di potassio	9281	-	9281	<b>4.6</b>	892	<b>13.8</b>	10.4
C01B	Antiarritmici, classe I e III	8956	33	8989	<b>4.5</b>	736	<b>11.4</b>	12.2
C07A	B-bloccanti	8540	-	8540	<b>4.3</b>	1210	<b>18.7</b>	7.1
C09A	ACE-inibitori non associati	8162	-	8162	<b>4.1</b>	1031	<b>15.9</b>	7.9
M01A	Farmaci antinfiammatori/ antireumatici non steroidei	7412	543	7955	<b>4.0</b>	1715	<b>26.5</b>	4.6
C01A	Glicosidi cardiaci	6624	-	6624	<b>3.3</b>	965	<b>14.9</b>	6.9
C08D	Calcio antagonisti selettivi con effetto cardiaco diretto	5453	-	5453	<b>2.7</b>	572	<b>8.8</b>	9.5
A02B	Farmaci per il trattamento dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso	5126	-	5126	<b>2.6</b>	608	<b>9.4</b>	8.4
C10A	Ipocolesterolemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti	4934	70	5004	<b>2.5</b>	977	<b>15.1</b>	5.1

<sup>1</sup> = IF tra classi differenti di ATC; <sup>2</sup> = IF nella stessa classe di ATC; <sup>3</sup> = % sul totale di IF (controindicate, maggiori) = 200.536; <sup>4</sup> = % sugli assistiti con almeno una IF (controindicate, maggiori) nella classe sul totale di 6.470 assistiti; <sup>5</sup> = Numero IF per assistito nel periodo.

**Tabella V.** - Numero di IF (controindicate e maggiori) per ATC di quinto livello in assistiti ultra sessantacinquenni in trattamento cronico con 8 o più farmaci, in prescrizioni nel periodo di osservazione (30 giorni) nel 2009 (dati presentati solo per IF  $\geq 2.5\%$ ).

ATC	Descrizione	IF CD <sup>1</sup>	IF CU <sup>2</sup>	Totali	% <sup>3</sup>	Assistiti	% <sup>4</sup>	Int/A. <sup>5</sup>
B01AC06	Acido acetilsalicilico	9995	-	9995	<b>5.0</b>	1990	<b>30.8</b>	5.0
C03DA01	Spironolattone	9281	-	9281	<b>4.6</b>	892	<b>13.8</b>	10.4
C01BD01	Amiodarone cloridrato	8470	-	8470	<b>4.2</b>	660	<b>10.2</b>	12.8
B01AA03	Warfarin sodico	7298	-	7298	<b>3.6</b>	1145	<b>17.7</b>	6.4
B01AC05	Ticlopidina cloridrato	6097	-	6097	<b>3.0</b>	945	<b>14.6</b>	6.5
C01AA05	Digossina	5937	-	5937	<b>3.0</b>	867	<b>13.4</b>	6.8
N06AB06	Sertralina cloridrato	5304	-	5304	<b>2.6</b>	705	<b>10.9</b>	7.5

<sup>1</sup> = IF tra classi differenti di ATC; <sup>2</sup> = IF nella stessa classe di ATC; <sup>3</sup> = % sul totale di IF (controindicate, maggiori)=200.536; <sup>4</sup> = % sugli assistiti con almeno una IF (controindicate, maggiori) nella classe sul totale di 6.470 assistiti; <sup>5</sup> = Numero IF per assistito nel periodo.

## Discussione e considerazioni conclusive

L'incremento delle fasce d'età più avanzate e quindi del numero di persone potenzialmente affette da patologie croniche multiple in regime poli-farmacologico è stato anche oggetto di studio del 6° Quaderno del Ministero della Salute «Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano» che illu-

stra lo stato dell'arte anche su «anziani e farmaci» (9).

La letteratura internazionale è concorde nell'affermare la necessità di razionalizzare l'impiego dei farmaci nei soggetti anziani, anche in virtù del fatto che le informazioni «basate sull'evidenza» per queste fasce di età sono molto scarse: basti pensare che gli anziani sono sistematicamente esclusi dai trial clinici, nel



35% dei casi senza apparente giustificazione (10), e che nel 2000 solo il 3,5% degli 8.945 studi clinici controllati e l'1,2% delle 706 metanalisi comprendevano soggetti sopra i sessantacinque anni di età (11).

L'area delle interazioni farmacoterapeutiche documenta ancor più marcatamente la distanza tra l'evoluzione delle conoscenze teoriche e la loro traduzione in regole di pratica clinica, direttamente trasferibili ai pazienti, e in particolare, a quelli con plurimorbilità (e conseguente multiterapia) come i [grandi]anziani, che sono affidati sostanzialmente al giudizio ragionevole dei curanti (12,13).

In uno studio condotto su pazienti anziani arruolati in sei Paesi europei il numero medio di farmaci utilizzati era pari a 7 e nel 46% dei pazienti era presente almeno una potenziale interazione, considerata severa nel 10% dell'intero campione di popolazione. Inoltre, la prevalenza d'interazioni potenzialmente pericolose aumentava dal 7,8% dei soggetti di età inferiore ai 55 anni al 18,4% rilevato negli ultrasessantacinquenni (14). Anche nella nostra realtà ligure, si è osservata una proporzionalità diretta tra il numero dei farmaci assunti e la possibilità di sviluppo di IF: per 4 farmaci assunti cronicamente, il numero medio di IF/paziente era di 9,65, saliva a 38,5 per 8 farmaci assunti e a ben 72,43 per 12 farmaci assunti in cronico (Figura 2).

Il contesto metodologico-operativo di questo rapporto preliminare (prevalentemente di tipo descrittivo-quantitativo) è quello evidenziato dal 6° Quaderno del Ministero della Salute (9), che sottolinea l'utilità degli studi osservazionali nella documentazione del rapporto B/R dei farmaci nelle loro condizioni d'uso reale.

Le IF rappresentano un problema potenzialmente ancor più rilevante quando un paziente anziano accede a un pronto soccorso. Infatti, le comorbilità presenti e la politerapia regolarmente seguita, aumentano il potenziale rischio

di reazione avversa (ADR) se e quando nuovi farmaci sono somministrati in urgenza (15).

Il numero di farmaci non è però l'unico fattore di rischio per interazioni farmaco-farmaco: contribuiscono ad aumentare la loro probabilità anche il numero di medici consultati dal paziente e la contemporanea assunzione di farmaci a più stretto indice terapeutico, quelli a maggior rischio di IF (digitalici, calcio-antagonisti, antiaritmici, ipoglicemizzanti orali, antidepressivi ciclici, warfarin, salicilati, analgesici, fenitoina, teofillina).

I dati del Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'anziano (GIFA) (16-21) hanno dimostrato che il più importante fattore di rischio per ADR è rappresentato dal numero di farmaci assunti, mentre l'età non rappresenterebbe di per sé un fattore di rischio indipendente, associata invece a rilevanti modifiche della farmacocinetica e farmacodinamica che predispongono il paziente ad un rischio maggiore (22-24).

Un'indagine di farmacovigilanza in 28.411 pazienti (età  $70 \pm 16$  anni) ha mostrato che le ADR sono causa del 5% dei ricoveri ospedalieri e che circa il 20% sono codificate come severe. Inoltre il 6% dei ricoveri ospedalieri correlati alle ADR ha un esito fatale (25, 26).

I dati grezzi del nostro progetto possono essere comparati con quelli della letteratura solo per quanto riguarda la conferma dell'importanza dei denominatori (delle prescrizioni e degli esposti) e della presa di coscienza delle «potenzialità» del rischio.

Per quello che riguarda gli assistiti, si è riscontrato che la percentuale dei pazienti potenzialmente a rischio d'interazioni avverse classificate come maggiori, era del 34,3% e di quelle controindicate 3,1%. Il risultato ottenuto dimostra l'esistenza di un rischio e l'opportunità di focalizzare l'attenzione del medico prescrittore su tale problematica, tenendo conto delle patologie primarie e rilevanti per la terapia

stessa e allo stesso tempo fornire al medico tutti gli aggiornamenti dalle banche dati a supporto della migliore prescrivibilità dei farmaci.

Analizzando poi il numero di potenziali interazioni tra farmaci per gravità, il dato di quelle maggiori risulta del 18%, mentre per quelle controindicate dello 0,6%. In particolare il numero totale di IF è stato di 3.982.042 e di queste quelle gravi (IF maggiori e/o IF controindicate) 716.675. Questi dati evidenziano che un rischio d'interazione non è sicuramente trascurabile, ma può costituire un utile punto di partenza per incentivare sistemi correttivi da parte del medico curante.

È sottinteso che il valore d'interazioni controindicate debba coincidere con lo zero. È compito del farmacista far sì che il medico prenda le necessarie precauzioni affinché questo valore tenda maggiormente allo zero, anche se la valutazione clinica di ogni singolo caso risulta essere a totale responsabilità del medico. I MMG che hanno determinato almeno un'interazione di livello 1, 2, 3, o 4 (minori, moderate, maggiori e controindicate, rispettivamente) sono stati 1.604; quelli con almeno una potenziale interazione grave (IF maggiori e/o IF controindicate) sono stati 1.539, quindi la quasi totalità dei medici liguri convenzionati.

Sembrerebbe inutile, ma è importante, comunicare che i dati ottenuti dal progetto (ben più numerosi di quelli presentati in questo rapporto) sono stati alla base di iniziative di formazione che si sono tradotte in 7 corsi nelle cinque ASL della Regione, il cui programma ha previsto:

- presentazione introduttiva da parte del farmacista sulla rilevanza di una farmacovigilanza attiva e sulla metodologia adottata nella rilevazione e nell'analisi delle prescrizioni per rilevare le IF;
- presentazione da parte del geriatra sulle problematiche dell'anziano in politerapia;

- presentazione da parte dei MMG di casi clinici;
- commento esplicativo finale da parte del farmacologo sui meccanismi d'azione.

Alla fine di ogni corso si è consegnato ad ogni medico il report relativo alle interazioni rilevate dal profilo prescrittivo inerente i propri pazienti.

Da parte dei partecipanti è stata auspicata una prosecuzione dell'esperienza, mantenendo soprattutto la disponibilità della reportistica, con edizioni successive che rafforzerebbe il valore dello studio e delle relative risultanze e consentirebbe ai MMG di tenere sotto sorveglianza i pazienti maggiormente a rischio.

Questo percorso iniziale ha tracciato un modello utile, facilmente ripercorribile, che negli anni seguenti, potrebbe essere ripreso per un confronto comparativo ed adattabile ad esigenze non solo territoriali, ma anche specialistico-ospedaliere.

### **Ringraziamenti**

Si ringrazia la Regione Liguria nelle persone delle Dott.sse Rivetti e Traverso e dei Dott. Avegno e Sussi per l'attenzione al progetto e lo spirito di collaborazione.

La realizzazione del progetto è stata possibile anche grazie a Datasiel, azienda informatica della Regione Liguria. Si ringrazia in particolare il Dott. Olivari per la disponibilità, l'interesse e l'impegno.

Un grazie particolare va poi all'Ing. De Cosmo e al Gruppo di Lavoro: *Geriatrici*: Dott. Palummeri, Dott. Sampietro; *Medici di Medicina Generale*: Dott. Fusetti, Dott. Forfori, Dott. Alice, Dott. Bollo; *Farmacologi*: Prof.ssa Martelli, Prof.ssa Mattioli, Dott. Ghia; che ha contribuito alla realizzazione degli incontri formativi e al Centro Studi SIFO per i preziosi suggerimenti.

Un particolare ringraziamento va infine a tutti i Medici di Medicina Generale delle 5 ASL coinvolte nel progetto, che hanno partecipato agli incontri formativi e al Dr. Tognoni, direttore del Consorzio Mario Negri Sud, per i preziosi suggerimenti che hanno permesso la stesura e pubblicazione del presente articolo.

### **Rete Regionale di Farmacovigilanza della Liguria:**

S. Antonelli, T. Chiarello: Farmacia Interna, Presidio Ospedaliero Villa Scassi, Genova (Responsabile: Dott.ssa S. Nobile);



S. Borgna, F. Canepa, , M. Perugini, A. Giubertoni: Assistenza Farmaceutica Convenzionata, ASL3 Genovese, Genova (Responsabile: Dott.ssa N. Miolo); M. Bandelloni: Farmacia Interna, Ente Ospedaliero Galliera, Genova (Responsabile: Dott.ssa C. Fraguaglia); B. Bonalumi, C. Cevasco, F. Gallelli, N. Josifov: Farmacia Interna, IRCCS IST/ San Martino, Genova (Responsabile: Dott.ssa M.A. Grassi); S. Gamba, F. Trovato: Farmacia Interna, IRCCS Giannina Gaslini, Genova (Responsabile: Dott.ssa R. Rossi); A. Brescia: Farmaceutica Territoriale, ASL 2 Savonese, Savona (SV)(Responsabile: Dott. G.L. Figini); G. Piccininni: Farmacia Interna, Presidio Ospedaliero San Paolo, Savona (SV)(Responsabile: Dott.ssa M. Bedo); S. Genta: Farmacia Interna, Presidio Ospedaliero Santa Corona, Pietra Ligure (SV)(Responsabile: Dott.ssa M. Bedo); N. Di Giorgi: Servizio Farmacia, ASL 5 Spezzino, La Spezia (SP) (Responsabile: Dott. A. Sarteschi); F. Gandolfo: Servizio Farmacia, ASL1 Imperiese, Imperia (IM)(Responsabile: Dott.ssa M.P. Ramò); M. Torsegno: Farmacia Interna, Ospedale

Evangelico, Genova (Responsabile: M.T. Calcagno); A. Zanini: Servizio Farmacia, ASL 4 Chiavarese, Chiavari (GE)(Responsabile: Dott.ssa R. Carniglia De Carli).

#### **Centro Regionale di Farmacovigilanza ed Informazione Indipendente sul Farmaco Liguria:**

E. Zaninoni, S. Zappettini: Centro Regionale di Farmacovigilanza ed Informazione Indipendente sul Farmaco Liguria, Genova (Coordinatore: Dott.ssa R. Rossi).

#### **Coordinatori**

M.E. Amalfitano: Farmacia Interna, Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova; N. Miolo: Assistenza Farmaceutica Convenzionata, ASL3 Genovese, Genova; R. Rossi: IRCCS Giannina Gaslini e Coordinatore del Centro Regionale di Farmacovigilanza ed Informazione Indipendente sul Farmaco Liguria, Genova.

1. Anderson GF. Medicare and chronic conditions. *N Engl J Med* 2005; 353: 305-309.
2. Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SHD. Prescribing for older people. *BMJ* 2008; 336: 606-609.
3. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004; 351: 2870-4.
4. Anderson G, Kerluke K. Distribution of prescription drug exposure in elderly: description and implications. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 929-35.
5. Gurwitz JH. Polypharmacy. A new paradigm for quality drug therapy in the elderly? *Arch Intern Med* 2004; 164: 1957-9.
6. Simonson W, Feinberg JL. Medication-related problems in the elderly. Defining the issues and identifying solutions. *Drugs Aging* 2005; 22: 559-69.
7. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007; 370: 173-84.
8. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5: 345-51.
9. Ministero della Salute Quaderni del Ministero della Salute, «Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano», novembre-dicembre 2010, n.6, 133-49.
10. Bugeja G, Kumar A, Banerjee AK. Exclusion of elderly people from clinical research: a descriptive study of published reports. *BMJ* 1997;315:1059.
11. Nair BR. Evidence based medicine for older people: available, accessible, acceptable, adaptable? *Aust J Ageing* 2002; 21: 58-60.
12. Hayes BD, Klein-Schwartz W, Barrueto F Jr. Polypharmacy and the geriatric patient. *Clin Geriatr Med* 2007; 23: 371-90.
13. Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 1998; 12: 485-94.
14. Björkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1675-81.
15. Heininger-Rothbucher D, Bischinger S, Ulmer H, et al. Incidence and risk of potential adverse drug interactions in the emergency room. *Resuscitation* 2001; 49: 283-8.
16. Corsonello A, Pedone C, Corica F, et al.; Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA) Investigators. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2005; 165: 790-5.
17. Corsonello A, Pedone C, Corica F, et al.; Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA). Concealed renal failure and adverse drug reactions in older patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1147-51.
18. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Incalzi RA. Polypharmacy in elderly patients at discharge from the acute care hospital. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 197-203.

#### **Bibliografia**

19. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem* 2010; 17: 571-84.
20. Onder G, Pedone C, Landi F, et al. 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.
21. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 1093-9.
22. 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: 187-95.
23. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, et al. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1516-23.
24. Hilmer SN, Gnjjidic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 86-98.
25. Bretherton A, Day L, Lewis G. Polypharmacy and older people. *Nurs Times* 2003; 99: 54-55.
26. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007 Jul14;370 (9582):185-91.