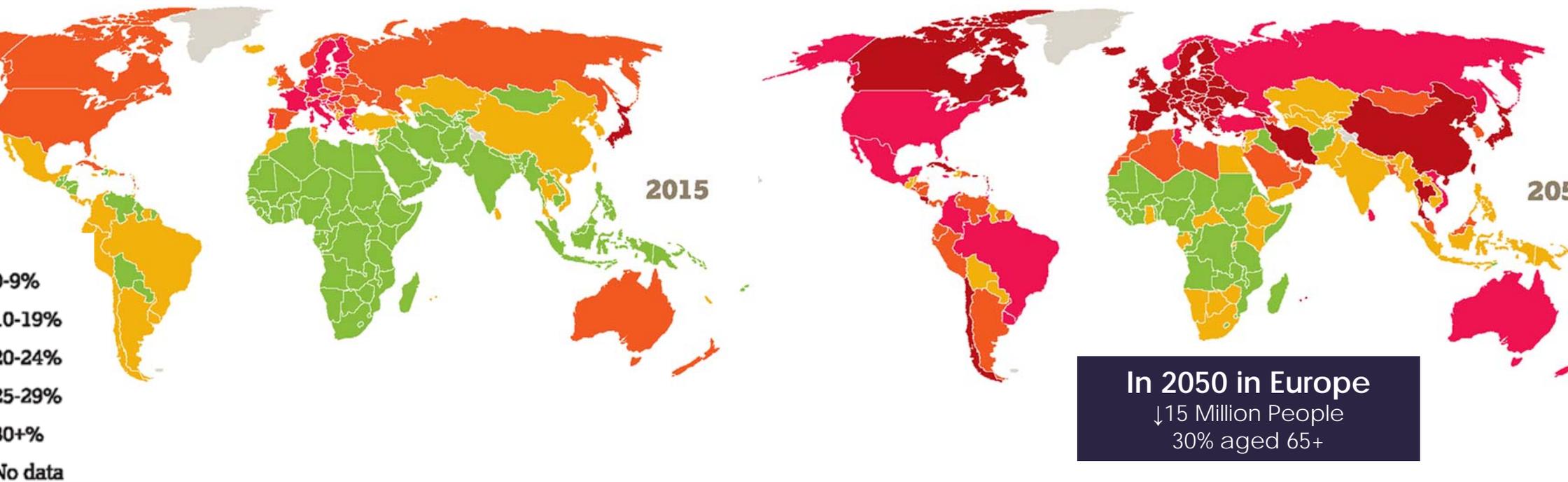


# Che rischi corrono i pazienti anziani con malattie cardiovascolari quando assumono farmaci?

ERSILIA LUCENTEFORTE, ALESSANDRA BETTIOL, NICCOLÒ LOMBARDI, ALFREDO VANNACCI, ALESSANDRO MUGELLI A NOME DEL GRUPPO I-GRADE

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE, PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO E SALUTE DEL BAMBINO (NEUROFARBA), UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE

# Perché ci siamo posti la domanda?



La popolazione mondiale sta invecchiando

# Perché ci siamo posti la domanda?

Conseguenza dell'invecchiamento della popolazione  
accumulo di malattie croniche

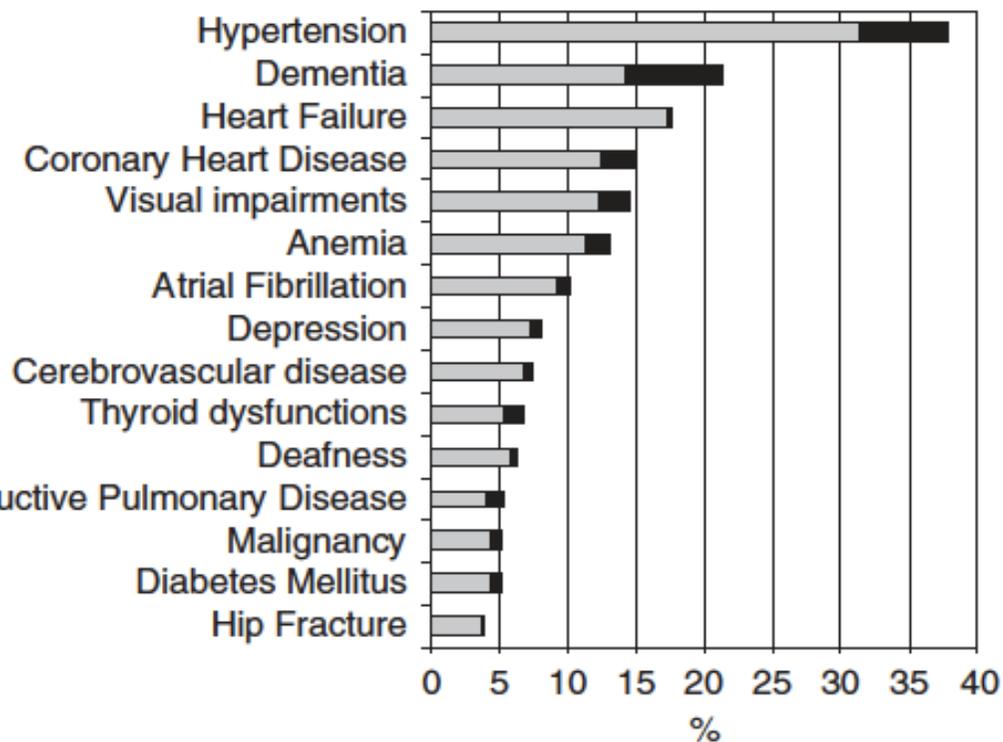
## Multimorbidity

- 2+ chronic diseases
- Paradigmatic in the elderly
  - ≥65 yrs 70%
  - ≥80 yrs 80%

7 ultra65enni su 10 sono affetti da più di 2 malattie

8 ultra80enni su 10 sono affetti da più di 2 malattie

# Perché ci siamo posti la domanda?



Prevalence per 100 of most frequent chronic diseases occurring independently of comorbidity (gray) or without any comorbidity (black).

Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. **Marengoni A**, Rizzuto D, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Feb;57(2):225-30.

Le malattie non si verificano da sole ma tendono a coesistere nello stesso individuo

## Perché ci siamo posti la domanda?

**Sebbene** i potenziali benefici del trattamento farmacologico siano ampiamente dimostrati, **i rischi di eventi avversi farmacologici correlati e di interazioni farmaco-farmaco e/o farmaco-patologia rappresentano una criticità rilevante nei soggetti anziani, specialmente se in politerapia**

**Allora**

**risulta di primaria importanza l'individuazione di indicatori di INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA nella popolazione anziana**

# Quali indicatori sono disponibili?



**AGS** | THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY  
Geriatrics Health Professionals.  
Leading change. Improving care for older adults.

**BEERS**  
CRITERIA 2015



## STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2 2008 e 2015

Geriatric Medicine, University College Cork, Cork, Munster, Ireland  
Geriatric Medicine, Cork University Hospital, Cork, Munster, Ireland  
School of Pharmacy, University College Cork, Cork, Munster, Ireland  
School of Pharmacy, Queen's University, Belfast, Northern Ireland, UK



## MAI (Medication Appropriateness Index) - 1992

Center for the Study of Aging and Human Development, Durham, NC, USA  
Departments of Medicine, Divisions of Geriatrics and General Internal Medicine, Durham, NC, USA  
Community and Family Medicine, Division of Biometry and Medical Informatics, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA  
Center for Health Services Research in Primary Care, Durham, NC, USA  
Geriatric Research, Education and Clinical Center, Durham, NC, USA  
Department of Pharmacy Services, Veterans Affairs Medical Center, Durham, NC, USA  
School of Pharmacy, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, U.S.A.



## ACOVE (Assessing Care of Vulnerable Elders) - 2007

From the \*RAND Health, Santa Monica, California; †Division of General Internal Medicine and Health Services Research, University of California at Los Angeles, Los Angeles, California; ‡Veteran Affairs Greater Los Angeles Healthcare System, Los Angeles, California.

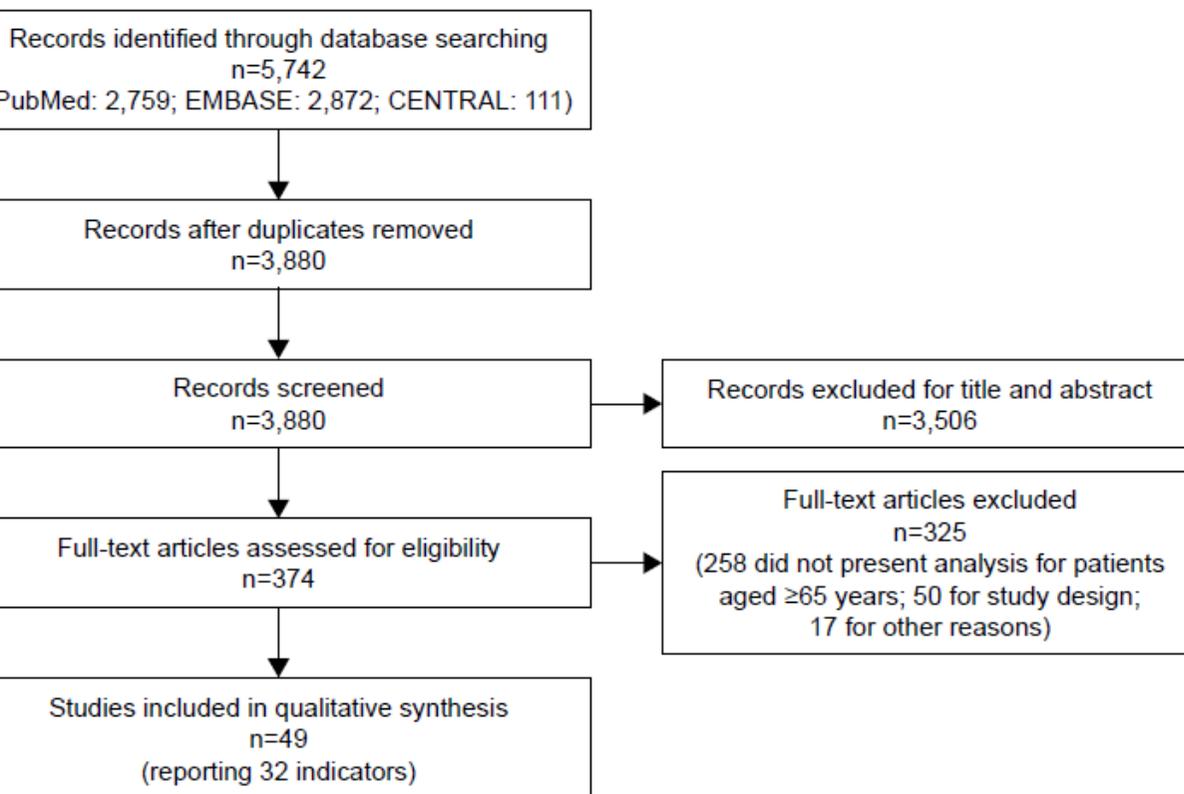
# Scopo del progetto I-GrADE

- I criteri ad oggi disponibili sono basati sul consenso di esperti e non sono patologia-specifici
- l'impatto di prescrizioni potenzialmente inappropriate in termini di "hard end points", quali ospedalizzazioni e mortalità, risulta ad oggi scarsamente studiato

## Allora

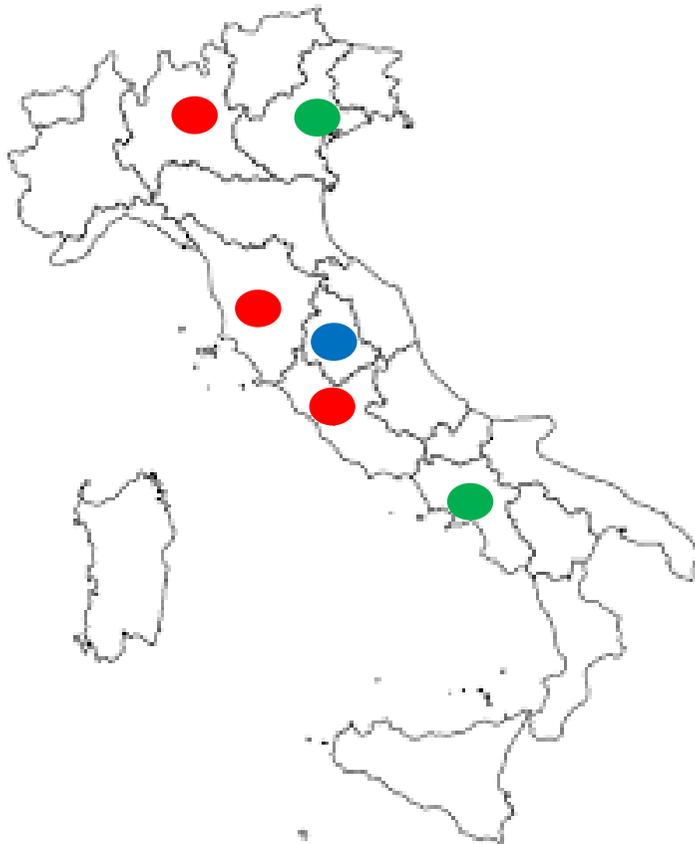
- lo scopo del progetto I-GrADE è stato quello di
  - **identificare** mediante una revisione sistematica della letteratura una lista di potenziali indicatori di inappropriatezza prescrittiva per gli anziani affetti da patologie cardiovascolari ed altre malattie croniche
  - **validare** tali indicatori mediante studi ad hoc

# Identificazione degli indicatori



Dei **32 potenziali indicatori** di inappropriata prescrizione identificati mediante la revisione sistematica della letteratura, **19** erano riconducibili a studi che riportavano un significativo aumento del rischio di eventi avversi

# Validazione degli indicatori



**Dati Amministrativi** dei soggetti  $\geq 65$  anni e con almeno 1 ricovero per malattia cardiovascolare residenti in

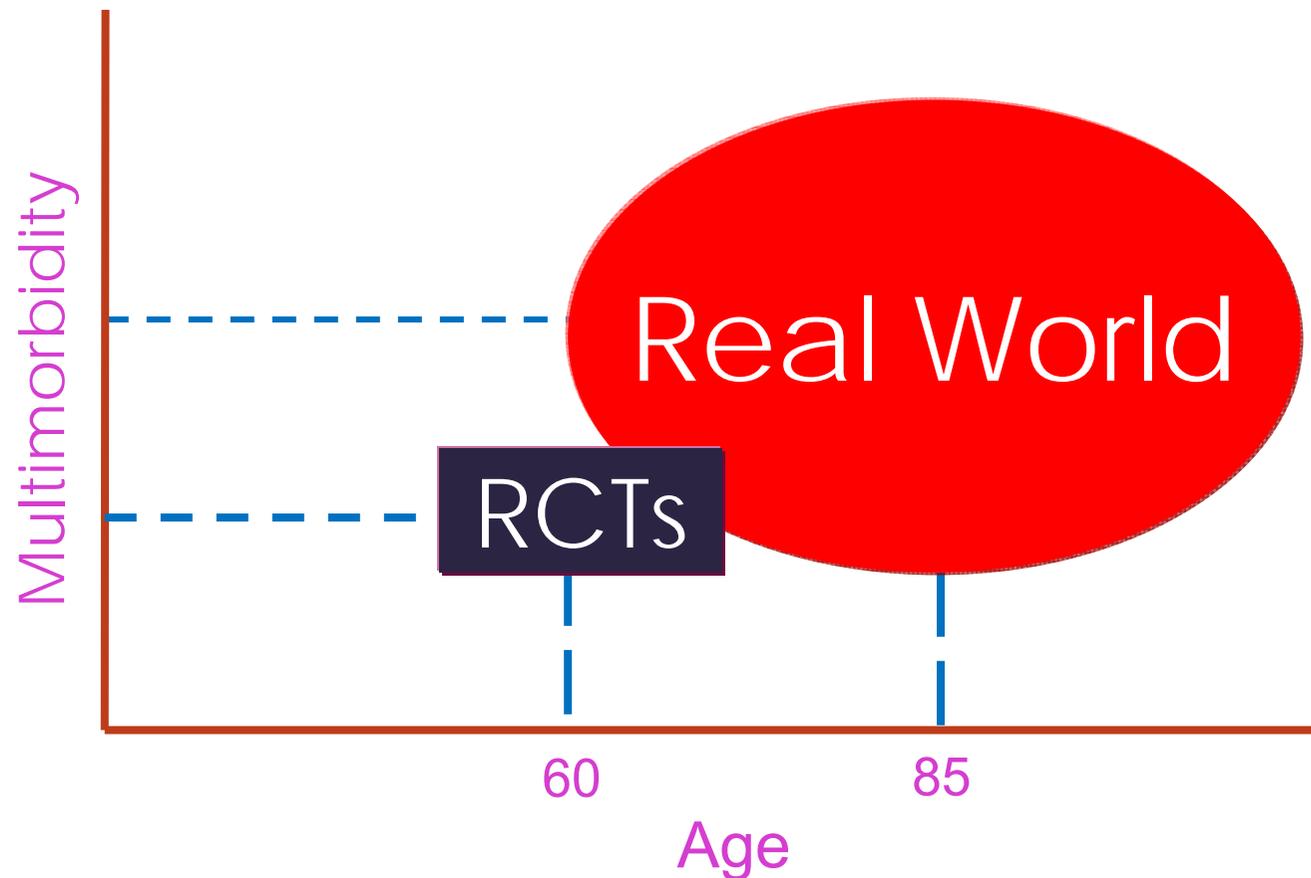
- **Regioni Lombardia, Toscana e Lazio**
- **ASL di Treviso e Caserta**

21 milioni di residenti  
(35% Italiani)

**Dati provenienti dalle Cartelle Cliniche** dei soggetti residenti in

- **RSA della Regione Umbria**

# Importanza del progetto I-GrADE



# Validazione Indicatore 1: anticolinergici

## Cosa dice la letteratura?

In Huang et al, gli anziani esposti a prescrizioni potenzialmente inappropriate di anticolinergici hanno un **rischio maggiore di accesso al pronto soccorso, ospedalizzazione, stipsi, delirium, e aritmia cardiaca**, rispetto ai non esposti

# Validazione Indicatore 1: anticolinergici

## Cosa dice il progetto I-GrADE?

**Disegno:** Studio osservazionale retrospettivo longitudinale (5 anni)

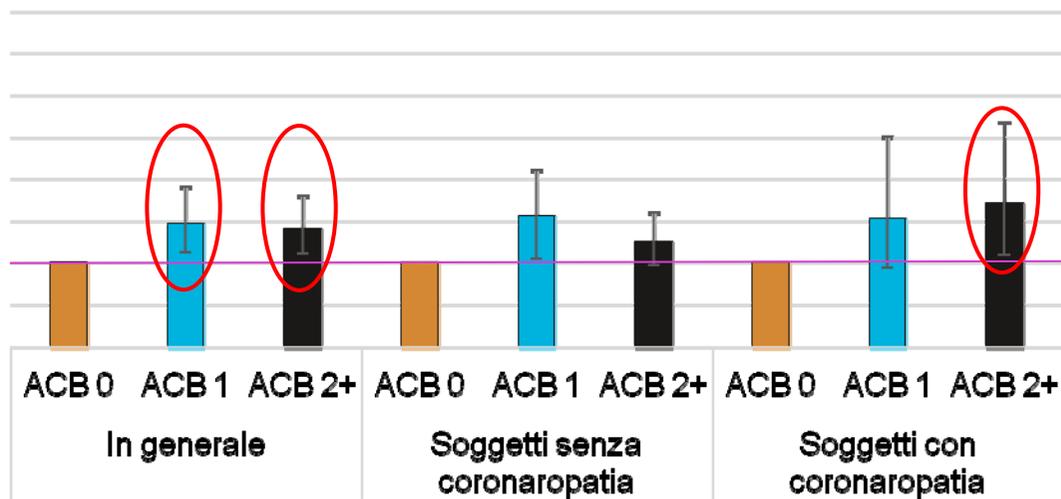
**Popolazione:** Soggetti assistiti in residenze sanitarie assistenziali in Umbria

**Disposizione:** Valutazione del burden anticolinergico di tutte le prescrizioni farmacologiche mediante scala ACB

**Numero di soggetti:** 3761 soggetti (1.219 con scala ACB 0; 900 con ACB 1; 642 con ACB 2+)

# Validazione Indicatore 1: anticolinergici

Vetrano DL, et al. J Am Med Dir Assoc. 2016 Nov 1;17(11):1056-1059



Per gli anziani assistiti in RSA **il rischio di mortalità o ospedalizzazione aumenta con l'aumentare del carico anticolinergico**

Inoltre, il rischio è maggiore per i soggetti affetti da coronaropatia e per coloro che presentato il più alto carico anticolinergico

# Validazione Indicatore 2: antidepressivi

## Cosa dice la letteratura?

- . In Blanchette et al, gli anziani utilizzatori di SSRI hanno un maggior rischio di **mortalità** rispetto ai non utilizzatori di antidepressivi
- . In Coupland et al, gli anziani che utilizzano TCA, SSRI e altri antidepressivi hanno un aumentato rischio di **mortalità, ideazione suicidiaria o autolesionismo, infarto del miocardio, ictus/attacco ischemico transitorio, cadute, fratture, sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore, epilessia o crisi epilettiche e iponatremia**, rispetto a non utilizzatori di antidepressivi
- . In Zivin et al, gli anziani che utilizzano citalopram o sertralina hanno un aumentato rischio di **aritmia ventricolare e mortalità** (per qualsiasi causa, cardiaca e non) rispetto ai giovani utilizzatori degli stessi farmaci
- . In Wu et al, gli anziani con **coronaropatia** e utilizzatori di antidepressivi hanno un aumentato rischio di **eventi cerebrovascolari** rispetto ai non utilizzatori

## Validazione Indicatore 2: antidepressivi

### Cosa dice il progetto I-GrADE?

**Disegno:** Studio caso-controllo (CC) nidificato e case-crossover (CCr)

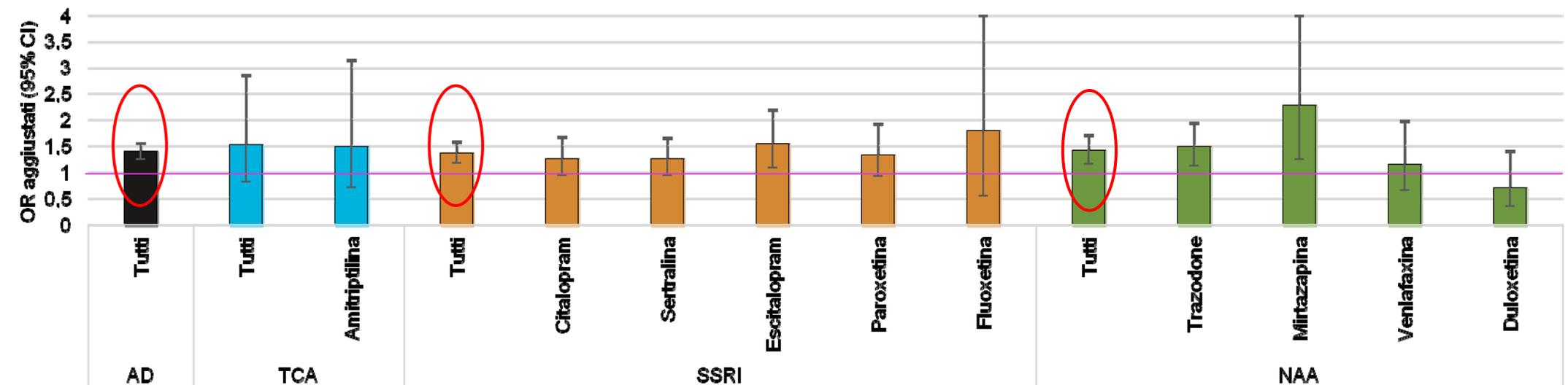
**Popolazione:** Soggetti di età  $\geq 65$  anni, ospedalizzati per patologie cardiovascolari, senza storia di neoplasia, di aritmia e non trattati con antidepressivi prima dell'ingresso nella coorte. Casi: soggetti ospedalizzati per aritmia durante il follow-up

**Esposizione:** Utilizzatori correnti di antidepressivi vs utilizzatori passati vs non utilizzatori

**Numero di soggetti:** 199.569 (17.277 casi e 85.432 controlli)

# Validazione Indicatore 2: antidepressivi

Biffi A, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2017 Oct 18. doi: 10.1007/s00228-017-2352-x



li anziani ospedalizzati per patologie cardiovascolari, senza storia nota di aritmia  
 anamnesi e **nuovi utilizzatori correnti di antidepressivi hanno un rischio  
 aumentato di ospedalizzazione per aritmia** rispetto ai non utilizzatori di  
 antidepressivi. I risultati erano simili anche utilizzando il disegno case-crossover

## Validazione Indicatore 3: calcioantagonisti

### Cosa dice la letteratura?

In Jung et al, gli anziani ipertesi che utilizzano **nifedipina** hanno un aumentato rischio di **ictus** (totale, ischemico ed emorragico) e di **emorragia** (intracranica e subaracnoidea) rispetto agli utilizzatori di altri calcioantagonisti

## Validazione Indicatore 3: calcioantagonisti

### Cosa dice il progetto I-GrADE?

**Disegno:** 3 studi caso-controllo nidificati

**Popolazione:** Soggetti di età  $\geq 65$  anni, ospedalizzati per patologie cardiovascolari, senza storia di neoplasia, con diagnosi di ipertensione e trattati con calcioantagonisti nel follow-up

**Esposizione:** Utilizzatori correnti di calcioantagonisti vs utilizzatori passati

**Numero di soggetti:** 107.533 soggetti (studio 1: 25.204 casi vs 55.325 controlli; studio 2: 19.237 casi vs 20.102 controlli; studio 3: 17.996 casi vs 5.431 controlli)

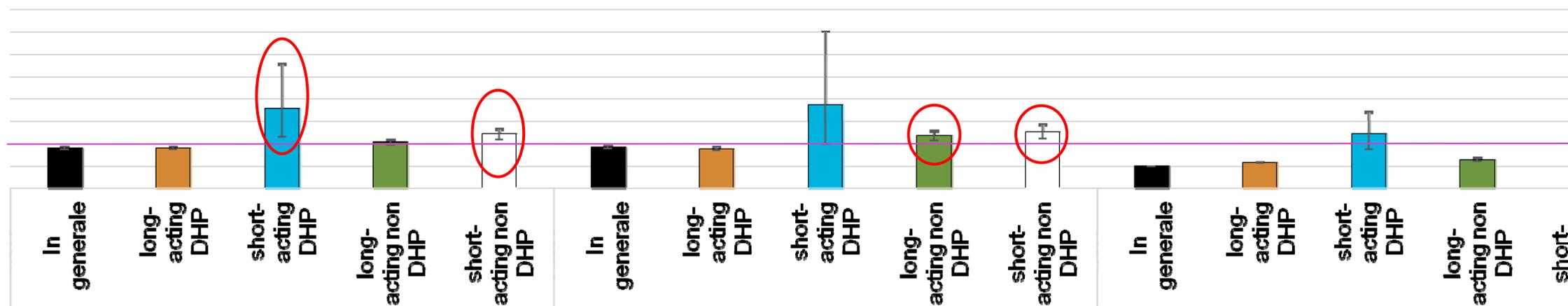
# Validazione Indicatore 3: calcioantagonisti

Bettiol A, et al. Clin Drug Investig. 2017 Dec;37(12):1165-1174

ospedalizzazione per evento cardiovascolare

ospedalizzazione per tutte le cause

mortalità



rispetto agli utilizzatori passati di calcio antagonisti, gli anziani ipertesi con patologia cerebro/cardio-vascolare e

utilizzatori correnti di calcioantagonisti DHP (didropiridinici) e non-DHP a breve durata d'azione

hanno un aumentato rischio di **ospedalizzazione per evento cardiovascolare**

gli utilizzatori di calcioantagonisti non-DHP a lunga e breve durata d'azione hanno un aumentato rischio di **ospedalizzazione per qualsiasi causa**

# Valutazione dell'aderenza alla terapia con statine

## Cosa dice il progetto I-GrADE?

**Disegno:** Studio caso-controllo nidificato

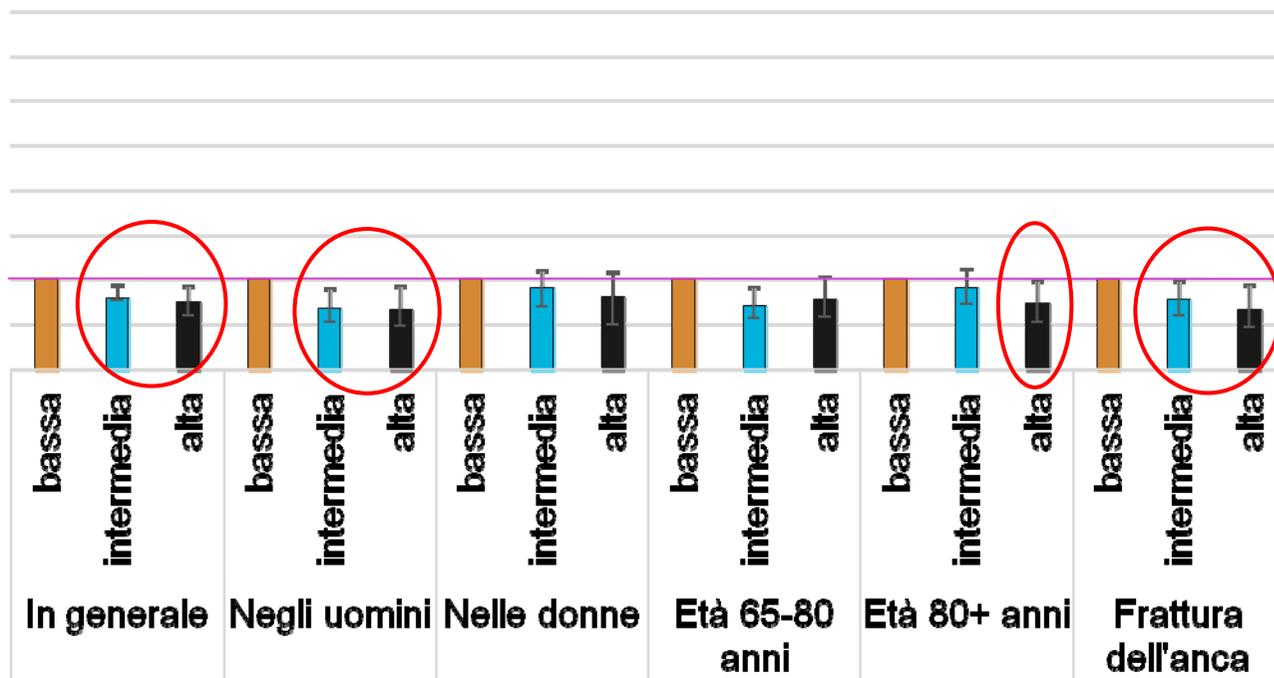
**Popolazione:** Soggetti di età  $\geq 65$  anni, ospedalizzati per patologie cardiovascolari, senza storia di neoplasia, nuovi utilizzatori di statine nei 80 successivi alla dimissione ospedaliera

**Esposizione:** Soggetti con bassa, media o alta aderenza al trattamento con statine

**Numero di soggetti:** 13.875 (964 casi vs 4.629 controlli)

# Valutazione dell'aderenza alla terapia con statine

Rea F, et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017 Jul;26(7):775-784



Gli anziani con patologia cerebro/cardio-vascolare e maggiormente aderenti alla terapia con statine hanno un ridotto rischio di fratture

# Grazie!!!

- ▶ **A tutti voi per l'attenzione**
- ▶ **A tutto il gruppo I-GrADE (ITALIAN GROUP FOR APPROPRIATE DRUG PRESCRIPTION IN THE ELDERLY) per la collaborazione**

ALESSANDRO MUGELLI, ALESSANDRA BETTIOL, NICCOLÒ LOMBARDI, ERSILIA LUCENTEFORTE, ALFREDO VANNACCI (**UNIVERSITÀ DI FIRENZE**)

ALESSANDRO CHINELLATO (**ULSS 9 TREVISO**)

CRISTIANA VITALE, STEFANO BONASSI, MASSIMO FINI (**ISTITUTO SAN RAFFAELE**)

ROBERTO BERNABEI, GRAZIANO ONDER, DAVIDE LIBORIO VETRANO (**UNIVERSITÀ CATTOLICA**)

CLAUDIA BARTOLINI, ROSA GINI, FRANCESCO LAPI, GIUSEPPE ROBERTO (**ARS TOSCANA**)

MARINA DAVOLI, NERA AGABITI, SILVIA CASCINI, URSULA KIRCHMAYER, CHIARA SORGE (**ASL ROMA 1**),

GIOVANNI CORRAO, FEDERICO REA (**UNIVERSITÀ MILANO-BICOCCA**)

ACHILLE PATRIZIO CAPUTI, FRANCESCO GIORGIANNI, MICHELE TARI, GIANLUCA TRIFIRÒ (**UNIVERSITÀ**)