

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE**  
**“AMEDEO AVOGADRO”**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO**

**Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche**

**TESI DI LAUREA**

*Uso off-label di quetiapina nel trattamento di BPSD in demenza:  
valutazione della politerapia dei pazienti dell'ASL NO*

**Relatore**

**Prof. Pattarino Franco**

**Candidato**

**Tassinari Chiara**

**Correlatore**

**Dott.ssa Dairaghi Mariangela**

**Anno Accademico 2023-2024**

**SESSIONE ESTIVA A.A. 2023/2024**



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE**  
**“AMEDEO AVOGADRO”**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO**

**Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche**

**TESI DI LAUREA**

*Uso off-label di quetiapina nel trattamento di BPSD in demenza:  
valutazione della politerapia dei pazienti dell'ASL NO*

**Relatore**

**Prof. Pattarino Franco**

**Candidato**

**Tassinari Chiara**

**Correlatore**

**Dott.ssa Dairaghi Mariangela**

**Anno Accademico 2023-2024**

**SESSIONE ESTIVA A.A. 2023/2024**

## INDICE

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI .....	1
PARTE PRIMA – INTRODUZIONE .....	3
1.DEMENZA .....	3
1.1 Generalità ed Epidemiologia .....	3
2.BPSD IN DEMENZA.....	6
2.1 Generalità ed epidemiologia .....	6
2.2 Eziologia .....	7
2.3 Neuropsychiatric Inventory .....	9
2.4 Trattamento non farmacologico.....	11
2.5 Trattamento farmacologico.....	11
3.QUETIAPINA .....	14
3.1 Forma farmaceutica, dose, indicazioni cliniche autorizzate, posologia, prescrizione.....	14
3.2 Psicosi in demenza.....	14
3.3 Farmacodinamica.....	15
3.4 Farmacocinetica .....	15
3.5 Effetti indesiderati.....	16
3.6 Interazioni farmacologiche .....	16
4. PERCORSO DI PRESCRIVIBILITÀ DEGLI ANTIPSICOTICI IN BPSD IN DEMENZA .....	18
5. IL PAZIENTE ANZIANO E LA POLITERAPIA.....	22
PARTE SECONDA.....	26
6. SCOPO DEL LAVORO .....	26
7. MATERIALI E METODI .....	28
7.1 Metodi.....	28

7.2 Materiali.....	29
8. RISULTATI E DISCUSSIONE .....	34
8.1 Descrizione del campione investigato: caratteristiche fisiche (genere ed età) .....	36
8.2 Analisi delle prescrizioni di quetiapina: dosi dispensate e variazioni del dosaggio .....	38
8.3 Valutazione della gestione della politerapia: numero di confezioni dispensate per classe di farmaci.....	41
8.4 Valutazione della gestione della politerapia: dispensazione di farmaci attivi sul sistema nervoso.....	44
8.5 Comorbidità .....	48
8.6 Valutazione della gestione della politerapia/Appropriatezza prescrittiva: analisi dell'interazione quetiapina/farmaci .....	51
9. CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI.....	58
10. BIBLIOGRAFIA .....	60

## **LISTA DELLE ABBREVIAZIONI**

5HT: 5-idrossitriptamina, serotonina

AD: Alzheimer's Disease

ADR: Adverse drug reactions

AGS: American Geriatrics Society

AIC: Autorizzazione all'Immissione in Commercio

AIDS: Acquired immune deficiency syndrome

AIFA: Agenza Italiana del Farmaco

ASL NO: Azienda Sanitaria Locale di Novara

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical classification system

BPSD: Behaviour and Psychological Symptoms of Dementia

CDCD: Centro per i Disturbi Cognitivi e Demenze

CF: Codice Fiscale

CFI: Commissione Farmaceutica Interna

CTS: Commissione Tecnico Scientifica

CYP3A4: Cytochrome P450 3A4

DD: Distribuzione diretta

DLB: Dementia with Lewy bodies

DPC: Dispensazione per conto

ECG: Elettrocardiogramma

FDA: Food and Drug Administration

FT: Farmacia Territoriale

FTD: Fronto-Temporal Dementia

HDL: High density lipoproteins

HIV: Human immunodeficiency virus

IRCCS: Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

ISS: Istituto Superiore della Sanità

ISTAT: Istituto Nazionale di Statistica

LDL: Low density lipoproteins

LG: Linee Guida

MCI: Mild Cognitive Impairment

MMG: Medico di medicina generale  
MMSE: Mini Mental State Examination  
NET: Norepinephrine transporter  
NICE: National Institute for Health and Care Excellence  
NPI: Neuropsychiatric Inventory  
OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità  
PD: Parkinson's Disease  
PDD: Parkinson's Disease Dementia  
PIM: Potentially Inappropriate Medication  
RCP: Riassunto delle caratteristiche del prodotto  
RP: Rilascio Prolungato  
SISTEMA TS: Sistema Tessere Sanitaria  
SNC: Sistema Nervoso Centrale  
TdP: Torsione di punta  
UTI: Urinary tract infection  
UVA: Unità valutativa geriatrica

## **PARTE PRIMA – INTRODUZIONE**

Il presente lavoro di tesi è stato ideato e sviluppato presso la Farmacia Territoriale (FT) dell’Azienda Sanitaria Locale di Novara (ASL NO), che ha visto direttrice, nel periodo 2023, la Dott.ssa Mariangela Dairaghi, co-relatore di questo progetto.

L’oggetto di questo studio è il farmaco quetiapina in utilizzo *off-label* per psicosi in demenza, pertanto, il lavoro è stato effettuato in collaborazione con i medici specialisti, Dott.ssa Laura Maria Villa e Dott.ssa Marilena Poletto, che lavorano nel Centro per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD) Distretto Urbano Novara – ASL NO.

### **1.DEMENZA**

#### **1.1 Generalità ed Epidemiologia**

La demenza è una sindrome caratterizzata da deterioramento delle funzioni cognitive, prevalente nella popolazione anziana (over 65), che può progredire in un arco di tempo molto variabile.

Questa sindrome è caratterizzata dalla comparsa di sintomi cognitivi, come perdita di memoria e di orientamento spazio-temporale, deficit di capacità critica e di pensiero astratto e dalla comparsa di sintomi psico-comportamentali (non cognitivi), come deliri, allucinazioni, agitazione, depressione/disforia, ansia, euforia, apatia/indifferenza, disinibizione, irritabilità, comportamenti sociali inappropriati, attività motoria aberrante, disturbi del sonno, della condotta alimentare e sessuale. Per questa sintomatologia la demenza ha ricadute, oltre che sui malati, anche sulle famiglie e sui caregivers che assistono i pazienti. Da parte dei famigliari vi è spesso mancanza di consapevolezza, di comprensione e di accettazione della sindrome e ciò può ostacolare la diagnosi e la cura della demenza.

Si distinguono diverse forme di demenza: demenze primarie neurodegenerative (come Malattia di Alzheimer, demenza a corpi di Lewy, demenza fronto-temporale, demenza di Parkinson, morbo di Huntington), demenze secondarie causate da altre condizioni (come demenza vascolare, demenza correlata a malattie infettive, demenza da AIDS, demenza multi-infartuale, malattia di Creutzfeld-Jacob) e demenze miste o multifattoriali dovute alla manifestazione contemporanea di più patologie (come Malattia di Alzheimer e demenza vascolare contemporaneamente).

*“La difficoltà di effettuare una diagnosi precisa delle diverse forme di demenza, in parte perché i sintomi clinici sono spesso simili soprattutto nelle prime fasi della malattia, ha diverse conseguenze, non ultima quella che il trattamento possa essere orientato in una prima fase verso una malattia diversa da quella che poi effettivamente si manifesta”*.<sup>1</sup> Il deterioramento elettivo di una funzione cognitiva deve essere distinto dal deterioramento globale che definisce la demenza, anche se molte volte diverse malattie evolvono secondariamente verso una demenza dopo aver esordito con un disturbo cognitivo selettivo predominante (la depressione è la causa più frequente di errore).<sup>2</sup> La valutazione clinica iniziale e la diagnosi includono: storia clinica del paziente, esame neurologico con valutazione dello stato mentale, screening di anomalie metaboliche/fisiologiche e scansione cerebrale strutturale con risonanza magnetica o tomografia computerizzata. Nell’esame neurologico si valutano in particolare modificazioni di personalità e comportamento, orientamento spazio-temporale, memoria, deficit di linguaggio, capacità di astrazione, presenza di disturbi prassici o gnosici. MMSE (Mini Mental State Examination) è un test, di 30 punti, che viene effettuato al momento dell’esame neurologico per rilevare un deterioramento intellettuale.<sup>3</sup>

*“Le strategie terapeutiche a disposizione per le demenze sono di tipo farmacologico, psicosociale e di gestione integrata per la continuità assistenziale”*.<sup>4</sup> In particolare, in Italia, il trattamento farmacologico è sintomatico; i farmaci utilizzati, infatti, non sono in grado di curare la demenza e di garantirne la regressione. Ad oggi, comunque, sono in corso diversi progetti di ricerca per individuare terapie che agiscono sulla causa della malattia.

In Italia si riscontra una marcata variabilità, tra le regioni e i territori della stessa regione, nell’offerta qualitativa e quantitativa dei servizi di diagnosi e cura della demenza. Spesso si rileva anche una scarsa collaborazione tra Centri per Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD), servizi ospedalieri e territoriali, medici di medicina generale (MMG) e di assistenza domiciliare integrata, che rende difficoltosa la presa in carico e la continuità assistenziale dei pazienti. *“La realtà si presenta molto variegata, con aree di sicura eccellenza accanto ad altre dove è assolutamente necessario intervenire per migliorare la qualità. Sono numerose le iniziative rivolte a pazienti affetti da demenza ma, nonostante gli sforzi di Amministrazioni, Associazioni ed operatori sanitari e sociosanitari, la gestione del problema è ancora spesso affrontata in momenti e con percorsi distinti”*<sup>5</sup>.

La demenza colpisce attualmente nel mondo oltre 55 milioni di persone e si prevede un aumento a 75 milioni entro il 2030 e a 132 milioni entro il 2050. Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che ha definito la demenza come “*una priorità mondiale di salute pubblica*”<sup>4</sup>, questa patologia è la settima causa di morte nel mondo.

Il 60 % della popolazione con malattia di Alzheimer, la forma più frequente di demenza, appartiene al genere femminile, fattore di rischio importante insieme all'età (over 65).<sup>4</sup>

In Italia ad oggi sono circa 2 milioni<sup>6</sup> le persone affette da demenza o con una forma di declino cognitivo lieve (MCI, Mild Cognitive Impairment) e circa 4 milioni sono le persone direttamente o indirettamente coinvolte nella loro assistenza, con conseguenze anche sul piano economico e organizzativo.<sup>4,5</sup>

Secondo il Rapporto ISTAT 2023, relativo ai dati registrati nel 2020, in Piemonte, il tasso di mortalità per demenze e malattie del sistema nervoso (65 anni e più), calcolato su 10000 residenti, è stato di 39,7 (+3,5 da 2019), più alto della media nazionale (35,7/10000 residenti), ma in linea con quello del Nord Italia (39,9/10000 residenti). In particolare, a Novara il tasso medio di mortalità è uno dei più bassi di tutto il Piemonte, ed è pari a 32,4.<sup>7</sup>

## **2.BPSD IN DEMENZA**

### **2.1 Generalità ed epidemiologia**

La demenza, come già anticipato, è caratterizzata da disturbi psico-comportamentali, non cognitivi, denominati dalla International Psychogeriatric Association (1996) con l'acronimo BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia) e definiti come “*sintomi di disturbi della percezione, del contenuto del pensiero, dell'umore o del comportamento che si verificano frequentemente nei pazienti con demenza*”<sup>8</sup>.

Solitamente, i BPSD vengono raggruppati in 5 clusters: psicosi (deliri, allucinazioni), apatia (perdita di interesse, appiattimento emotivo), disturbi della sfera affettiva (depressione, ansia), agitazione (aggressività, irritabilità), discontrollo comportamentale (disinibizione, attività motoria aberrante, esaltazione/euforia, disturbi del sonno, disturbi dell'appetito, ipersessualità). La depressione si manifesta di frequente nella demenza, può essere uno dei primi sintomi di esordio e mascherare inizialmente il processo di decadimento cognitivo. L'apatia è il disturbo che si riscontra più frequentemente, anche nelle fasi precliniche della demenza e ha valore predittivo maggiore rispetto ai sintomi depressivi. Spesso apatia e sintomi depressivi possono coesistere. Anche l'agitazione si manifesta di frequente e spesso è associata o è conseguenza di altri BPSD, come psicosi e/o depressione. L'agitazione, insieme a disturbi psicotici (deliri e allucinazioni), può manifestarsi più frequentemente negli stadi avanzati della demenza.<sup>9</sup>

I sintomi psico-comportamentali che si possono presentare nei pazienti sono eterogenei e anche in uno stesso soggetto, l'andamento delle manifestazioni può essere variabile.

I BPSD spesso insorgono negli stadi avanzati della demenza, anche se la loro presenza non è necessariamente legata al grado di decadimento cognitivo, essi (i BPSD) richiedono frequentemente intervento medico e nei casi più gravi trattamento farmacologico.

Hanno un forte impatto sulla prognosi e sulla gestione della demenza, determinano la perdita di indipendenza e istituzionalizzazione prematura, in particolare nei pazienti che manifestano sintomi della sfera psicotica. Significativa è anche la compromissione della qualità della vita dei familiari e dei caregivers che assistono il paziente.

È stato stimato che più dell'80% dei soggetti affetti da demenza sviluppa un BPSD durante la malattia.<sup>9</sup>

Negli individui con demenza residenti in comunità, i BPSD sono generalmente meno frequenti (56-98%) rispetto a quelli riscontrati in soggetti istituzionalizzati (91-96%). L'incidenza e la prevalenza di specifici BPSD variano in base al tipo e allo stadio della demenza e alla presenza di comorbidità<sup>10</sup>.

Il pattern e il tempo di presentazione dei BPSD sono differenti nelle diverse forme di demenza. In generale, il cluster psicotico si riscontra più frequentemente nella demenza con corpi di Lewy (DLB; allucinazioni visive) e nella malattia di Alzheimer (AD). L'apatia, si manifesta in tutte le forme di demenza e frequentemente nelle fasi precliniche di AD e di demenza nella malattia di Parkinson (PDD). L'agitazione è frequente in AD, demenza fronto-temporale (FTD) e DLB.<sup>9</sup>

## **2.2 Eziologia**

L'eziopatogenesi dei BPSD è complessa, infatti è il risultato dell'interazione di diversi fattori: genetici, neurobiologici, psicologici e sociali.

Per quanto riguarda i fattori genetici, la maggior parte degli studi prende in esame i sintomi psico-comportamentali associati alla AD. Dai vari studi<sup>8</sup>, sebbene molti riportino risultati contraddittori, sono state riscontrate significative associazioni tra polimorfismi e sintomi depressivi, psicotici e aggressivi dall'analisi genetica dei sistemi serotoninergico e dopaminergico.<sup>10</sup>

I BPSD sono correlati ad alterazioni della neurotrasmissione colinergica, noradrenergica, dopaminergica, serotoninergica e glutammatergica, tale relazione non è di facile comprensione, ma negli anni sono stati eseguiti studi che hanno portato a diverse evidenze. Il deficit della neurotrasmissione colinergica nelle aree temporo-parietali contribuisce alla comparsa di allucinazioni nella AD e nella DLB. Il deficit colinergico è implicato anche in un aumento del tono dopaminergico che può essere responsabile di sintomi psicotici e alterazioni del comportamento. L'aumento del tono noradrenergico è stato correlato a comportamenti aggressivi e violenti. Al contrario livelli ridotti di noradrenalina sono associati a tassi più elevati di sintomi depressivi nei pazienti con AD. I livelli di serotonina nel presubicolo sono minori del normale in pazienti con AD e sintomi psicotici. La

disregolazione dei circuiti glutammatergici sembra essere correlata a presenza di sintomi psicotici.<sup>8,10</sup>

I pazienti con AD, DLB e PDD manifestano pronunciate alterazioni del ritmo circadiano; questi soggetti infatti è più probabile che dormano durante il giorno e siano svegli la notte. Le anomalie del ritmo circadiano possono provocare BPSD: agitazione durante il giorno e irrequietezza durante la notte.

La “sindrome del tramonto” è un disturbo neurocomportamentale complesso che si manifesta nel periodo serale fin nel 65% dei pazienti affetti da AD, con un peggioramento dei disturbi cognitivi e comportamentali nel tardo pomeriggio e nelle ore serali. In particolare, è caratterizzato da vagabondaggio notturno e confusione, oltre che da sintomi psichiatrici, tra cui aggressività, irritabilità, deliri, allucinazioni, comportamento aberrante e apatia.<sup>11</sup> Questo disturbo è legato a due fattori: maggior stanchezza e fragilità del soggetto a fine giornata e *“incremento dei fenomeni dispercettivi causati dalla riduzione della luminosità ambientale, che peggiora le capacità visive del paziente e che favorisce errate interpretazioni degli stimoli ambientali”*.<sup>9</sup>

L’irrequietezza notturna dei pazienti affetti da demenza è anche fonte di disturbo del sonno dei caregiver e può portare una maggiore probabilità di istituzionalizzazione.

La patologia erode l’identità e/o l’autostima del paziente e infatti importanti fattori, alla base dei BPSD, sono anche quelli di carattere psicologico. Pazienti che hanno mostrato comportamenti aggressivi prima dell’insorgenza della demenza hanno maggior probabilità di manifestare BPSD. Eventi stressanti della vita innescano depressione ed aumento di sintomi psichiatrici. L’incremento delle disabilità funzionali e la compromissione della comunicazione aumentano la probabilità di insorgenza di BPSD, come aggressività e depressione.<sup>8</sup>

Altri fattori eziologici alla base dei BPSD sono le malattie somatiche che possono presentarsi nei pazienti, oltre alla demenza. Tra le patologie che potrebbero scatenare BPSD vi sono disturbi cardiovascolari, infezioni del tratto urinario (UTI) e altre infezioni, sindromi dolorose o sintomi somatici dovuti a eventi avversi di tipo farmacologico.<sup>8</sup> Nel caso di infezioni, potrebbe essere importante individuare il sito e l’agente patogeno prima di iniziare il trattamento antibiotico, in modo tale che sia più mirato, e non provochi ulteriori danni al

paziente; ad esempio i fluorochinoloni dovrebbero essere evitati (secondo FDA) nei pazienti affetti da demenza, poiché il loro uso porta a disturbi dell'attenzione, agitazione, ansia, disorientamento, amnesia e delirio. Il dolore in pazienti dementi è difficile da riconoscere e quindi da trattare; la terapia con analgesici oppioidi nella popolazione target deve avvenire con cautela, sia per mancanza di prove di efficacia e sicurezza di queste sostanze, sia per potenziali effetti avversi che potrebbero insorgere.<sup>12</sup>

Anche i fattori ambientali possono contribuire alla manifestazione dei BPSD; in particolare, cambiamenti della routine sociale e dell'ambiente, sovra- e sotto- stimolazione sensoriale, ambienti troppo caldi, freddi o rumorosi.<sup>8</sup>

La presenza del caregiver è essenziale e fondamentale per il paziente affetto da demenza e, scarse interazioni interpersonali tra le due figure possono causare esacerbazione dei BPSD. Il caregiver, se appartenente alla cerchia familiare, spesso tende a non accettare la patologia e ad interpretare il comportamento agitato del malato come intenzionale e provocatorio, peggiorando la situazione con atteggiamenti di risposta rabbiosi, che possono portare a deliri, aggressività e comportamento iperattivo nel malato. Il contatto può essere interpretato come una violazione dello spazio personale da parte di alcuni pazienti; da parte di altri invece può avere effetto confortante. Per tutti questi aspetti, l'educazione del caregiver nell'approccio alla malattia si è dimostrata importante nel ridurre o nell'evitare la comparsa di BPSD nei pazienti affetti da demenza.<sup>8</sup>

### **2.3 Neuropsychiatric Inventory**

La valutazione di pazienti affetti da demenza che manifestano BPSD è approfondita, e dopo un'iniziale raccolta accurata di informazioni anamnestiche, mediche e psichiatriche, relative allo stato fisico del soggetto e alla terapia farmacologica, la valutazione del paziente è incentrata sull'analisi e caratterizzazione dei BPSD, approfondendo dettagli importanti come descrizione del comportamento, esordio, gravità, fattori scatenanti, conseguenze, storia e contesto del comportamento<sup>12</sup> ed avvalendosi di apposite scale numeriche di valutazione. Neuropsychiatric Inventory (NPI) è una delle scale più utilizzate per la valutazione dei disturbi non cognitivi associati alla demenza. Essa stima la gravità e la frequenza dei sintomi psico-comportamentali, insieme allo stress del caregiver, e l'eventuale risposta alla terapia effettuata. È stata sviluppata appositamente per la valutazione psicopatologica dei pazienti affetti da demenza.<sup>13</sup> L'NPI valuta 12 disturbi neuropsichiatrici comuni nella demenza

(Figura 1). Consiste in una serie di domande scritte che vengono somministrate al caregiver del paziente. Alle risposte di ogni domanda (quindi ad ogni disturbo) viene attribuito un punteggio di gravità, da 1 a 3, e uno di frequenza, da 0 a 4: i punteggi vengono moltiplicati tra loro, ad ottenere un valore finale, compreso tra 0 e 12 per ciascun disturbo misurato. Dalla somma del punteggio di ciascun sintomo si ottiene un valore compreso tra 0 e 144. Più alto è il punteggio, maggiore è la presenza dei BPSD nel soggetto affetto da demenza. Per ogni disturbo, viene anche valutato, con un punteggio da 0 a 5, lo stress del caregiver, espresso come effetto dei sintomi sul caregiver. Nella scala non vengono, tuttavia, valutati alcuni disturbi del comportamento importanti, come disturbi della sessualità e il disturbo di controllo degli impulsi.<sup>10</sup>

<b>Neuropsychiatric Inventory (NPI)</b>											
<i>(Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J: Neurology 1994;44:2308-2314)</i>											
	N.A.	Frequenza (a)				Gravità (b)			a x b	Distress	
Deliri	[ ]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0] [1] [2] [3] [4] [5]
Allucinazioni	[ ]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0] [1] [2] [3] [4] [5]
Agitazione	[ ]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0] [1] [2] [3] [4] [5]
Depressione/disforia	[ ]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0] [1] [2] [3] [4] [5]
Ansia	[ ]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0] [1] [2] [3] [4] [5]
Euforia/esaltazione	[ ]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0] [1] [2] [3] [4] [5]
Apatia/indifferenza	[ ]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0] [1] [2] [3] [4] [5]
Disinibizione	[ ]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0] [1] [2] [3] [4] [5]
Irritabilità/labilità	[ ]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0] [1] [2] [3] [4] [5]
Attività motoria	[ ]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0] [1] [2] [3] [4] [5]
Sonno	[ ]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0] [1] [2] [3] [4] [5]
Disturbi dell'appetito e dell'alimentazione	[ ]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0] [1] [2] [3] [4] [5]

Frequenza	0=mai 1=raramente 2=talvolta 3=frequentemente 4=quasi costantemente
Gravità	1=lievi (non producono disturbo al paziente). 2=moderati (comportano disturbo per il paziente). 3=severi (richiedono la somministrazione di farmaci; sono molto disturbanti per il paziente).
Stress emotivo o psicologico	0= Nessuno 1= Minimo 2= Lieve 3= Moderato 4= Severo 5= Grave

Figura 1 – Neuropsychiatric Inventory<sup>14</sup>

## **2.4 Trattamento non farmacologico**

Secondo la maggior parte della comunità scientifica, gli interventi non farmacologici per il trattamento di BPSD associati a demenza sono quelli da adottare in prima linea, a meno che non si tratti di pazienti con delirio (che spesso richiedono ospedalizzazione) o di pazienti pericolosi per sé stessi e per gli altri (che richiedono trattamento farmacologico, solitamente con antipsicotici).

Un primo intervento non farmacologico prevede l'educazione dei familiari e dei caregiver. Essi, sia che appartengano alla famiglia del malato, sia che svolgano l'attività come professione, devono essere messi in grado di comprendere appieno la malattia in modo da gestire il paziente in modo ottimale, riducendo la possibile insorgenza di BPSD e la possibile istituzionalizzazione del paziente. Il programma di educazione del caregiver comprende anche la gestione dello stress dello stesso.

Un secondo intervento non farmacologico prevede l'introduzione di attività strutturate significative, spesso basate sulle preferenze e sulle capacità funzionali del paziente con demenza.<sup>12</sup> Queste attività comprendono esercizio fisico, musicoterapia, aromaterapia, giardino terapeutico, fototerapia, attività ricreative (come attività ludiche, creative, artistiche o di gruppo), interventi psicologici e psicosociali. Questi interventi non farmacologici hanno mostrato (o mostrano) risultati contrastanti e variabili; tra tutti la musicoterapia è l'approccio che ha prodotti i maggiori benefici per i BPSD.

## **2.5 Trattamento farmacologico**

Il trattamento farmacologico è l'approccio (razionalmente) migliore nel caso di pazienti refrattari ad interventi non farmacologici, di soggetti pericolosi per sé stessi e per gli altri o in caso di forte disagio. La prescrizione farmacologica dovrebbe essere effettuata dopo un'attenta valutazione clinica del paziente, dello stress di quest'ultimo e dei suoi familiari, del possibile impiego di misure terapeutiche ed assistenziali alternative e, data l'età avanzata del paziente e la natura della patologia, di altre patologie concomitanti e dei rischi associati all'uso dei farmaci in BPSD. La dose iniziale di farmaco prescritto dovrebbe essere bassa, l'aggiustamento del dosaggio graduale, il monitoraggio attento e continuo, e non bisognerebbe escludere l'interruzione della terapia se necessaria. L'efficacia del farmaco dovrebbe essere costantemente monitorata mediante test di valutazione come l'NPI.

I farmaci maggiormente prescritti ed impiegati per il trattamento di BPSD associati a demenza sono:

- Antidepressivi, come citalopram, escitalopram, sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, trazodone, mirtazapina, vortioxetina. Sono comunemente usati per il trattamento di questa condizione *“a causa del loro basso carico di effetti collaterali rispetto ad altri interventi farmacologici e dell’elevata comorbidità della depressione con la demenza”*<sup>18</sup>; tuttavia NICE raccomanda *“di non offrire farmaci antidepressivi come trattamento di routine per il disturbo depressivo da lieve a moderato in persone con demenza da lieve a moderata se non quando indicati per una preesistente condizione mentale grave”*<sup>24</sup>. Da un’indagine multicentrica italiana<sup>26</sup>, risulta che gli antidepressivi sono i farmaci di prima scelta nel trattamento di ansia, apatia e depressione nei pazienti affetti da demenza. Le dimostrazioni dell’efficacia di questi farmaci, tuttavia, sono contrastanti e limitate, e significativo è l’aumento di eventi avversi che possono insorgere con la loro assunzione.
- Antipsicotici, sia tipici, come aloperidolo, che atipici, come olanzapina, quetiapina, risperidone, aripiprazolo, pimavanserina e brexpiprazolo. Questi sono tra i farmaci più frequentemente utilizzati nel trattamento di BPSD in demenza. Tuttavia, di questi, solo aloperidolo e risperidone hanno ottenuto l’autorizzazione d’uso per particolari condizioni di BPSD in demenza. In particolare aloperidolo è autorizzato per il *“trattamento di aggressività persistente e sintomi psicotici in pazienti con demenza di Alzheimer da moderata a severa e demenza vascolare, quando i trattamenti non farmacologici hanno fallito e quando vi è rischio di danno verso sé stessi o gli altri”*.<sup>15</sup> Risperidone è indicato *“per il trattamento a breve termine (fino a 6 settimane) dell’aggressività persistente in pazienti con demenza di Alzheimer di grado da moderato a grave che non rispondono ad approcci non farmacologici, e quando esiste un rischio di nuocere a se stessi o agli altri”*.<sup>16</sup> Di questi due farmaci il primo è solitamente meno utilizzato, in quanto come antipsicotico tipico è responsabile di una serie di effetti collaterali, come effetti extrapiramidali, di livello notevolmente ridotto con gli antipsicotici atipici, a causa del loro differente meccanismo di azione.<sup>17</sup>

Nel caso degli altri antipsicotici, la modesta evidenza clinica di efficacia e l’aumento del rischio di gravi eventi avversi (ictus ischemico, fratture, aritmie, tromboembolia venosa, polmonite, morte) hanno ostacolato l’ottenimento della loro autorizzazione per il trattamento di psicosi in demenza. La prescrizione è infatti *off-label*, e richiede l’acquisizione di un consenso informato da parte del paziente e/o

caregiver/rappresentante legale, che devono essere ben coscienti dei benefici e soprattutto dei rischi che la terapia comporta.

In generale il loro utilizzo sembra essere giustificato da un modesto miglioramento di ansia, agitazione e disturbi neuropsichiatrici. Nello specifico, quetiapina, in diversi studi, ha riportato un miglioramento di BPSD, ma un aumento di eventi avversi come la sonnolenza; risperidone ha mostrato miglioramento di agitazione, ma un aumento di eventi avversi extrapiramidali, cerebrovascolari e di sonnolenza, ma non di mortalità; aripiprazolo ha riportato un miglioramento di BPSD, sintomi psichiatrici e agitazione, ma un aumento di sonnolenza; primavanserina e bexiprazolo hanno determinato un miglioramento di sintomi psicotici e agitazione, ma un aumento del rischio di eventi avversi.<sup>5</sup>

Da un'indagine multicentrica italiana<sup>18</sup> risulta che gli antipsicotici sono le sostanze di prima scelta nel trattamento farmacologico di pazienti affetti da demenza che manifestano aggressività, agitazione e psicosi.

Secondo anche quanto indicato da AIFA<sup>19</sup>, dovrebbero essere utilizzati per periodi limitati nel tempo, ma spesso la loro somministrazione viene continuata per mesi o anni, anche dopo la riduzione dei sintomi.

Nella Demenza in malattia di Parkinson (PDD), l'impiego degli antipsicotici deve essere attentamente valutato, poiché farmaci antidopaminergici possono aggravare i sintomi motori associati a trasmissione dopaminergica deficitaria, ed anche influenzare il quadro dei disturbi cognitivi. Nel caso in cui si ritenga necessario il loro utilizzo sono da privilegiare, secondo LG NICE<sup>20</sup>, quetiapina e clozapina, perché è meno probabile che esse possano esacerbare il parkinsonismo<sup>21</sup>. Secondo LG NICE, inoltre, prima di valutare il trattamento con antipsicotici, bisognerebbe ridurre il dosaggio di eventuali medicinali per la malattia di Parkinson (PD) (come levodopa), poiché potrebbero aumentare il rischio di psicosi.

### 3.QUETIAPINA

#### 3.1 Forma farmaceutica, dose, indicazioni cliniche autorizzate, posologia, prescrizione

Quetiapina (ATC N05AH04) è un antipsicotico atipico (di seconda generazione) disponibile in commercio in compresse a rilascio immediato nelle dosi di 25/100/200/300 mg e a rilascio prolungato nelle dosi di 50/150/200/300/400 mg.

Il medicinale è indicato per il “*trattamento della schizofrenia, per il trattamento degli episodi maniacali associati a bipolarismo da moderati a severi, per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare, per la prevenzione delle ricadute nei pazienti il cui episodio maniacale o depressivo ha risposto al trattamento con quetiapina*”.<sup>22</sup> Il medicinale a rilascio prolungato (RP) è indicato anche per il trattamento aggiuntivo di disturbi depressivi maggiori.<sup>23</sup>

La posologia dipende dal tipo di indicazione per la quale il medicinale viene prescritto, solitamente comunque la dose assunta varia tra 300 e 800 mg al giorno.

In pazienti anziani il medicinale deve essere “somministrato con cautela” e, in particolare, la dose terapeutica giornaliera deve essere più bassa rispetto a quella di pazienti giovani e l’incremento progressivo della dose deve avvenire più lentamente; la clearance plasmatica è infatti più bassa e le concentrazioni plasmatiche più elevate nel paziente anziano<sup>22</sup>.

La prescrizione del medicinale, se utilizzato per indicazioni autorizzate, non richiede la redazione di piano terapeutico, e in Regione Piemonte la dispensazione avviene in regime di Dispensazione per Conto (DPC).

#### 3.2 Psicosi in demenza

La non autorizzazione di quetiapina per il trattamento di psicosi correlata alla demenza è specificatamente indicata in scheda tecnica; pertanto, l’uso e la prescrizione in questo caso sono *off-label*, ed è necessario l’acquisizione del consenso informato da parte del paziente che lo assume. Gli studi eseguiti per valutare la sicurezza del medicinale, infatti, hanno messo in evidenza un possibile rischio di evento cerebrovascolare e mortalità.

Secondo alcuni studi di affidabilità moderata analizzati nelle LG Diagnosi e trattamento di demenza e Mild Cognitive Impairment, il trattamento con quetiapina, somministrata a diverse dosi, fino ad un massimo di 200 mg, porta un miglioramento di BPSD (misurato con NPI); studi di affidabilità bassa mostrano un aumento del rischio di sonnolenza, ma non di eventi extrapiramidali (secondo LG NICE è infatti l’antipsicotico, insieme a clozapina, da privilegiare in caso di psicosi associata a PD perché è meno probabile che entrambi i principi

attivi possano esacerbare il parkinsonismo); gli studi del rischio di eventi cerebrovascolari e del tasso di mortalità, anche se non riportano differenze rispetto ai controlli, sono di affidabilità molto bassa.<sup>5</sup>

Le informazioni riguardanti l'efficacia e la sicurezza dell'uso dei farmaci AP nei BPSD sono comunque spesso limitate e contrastanti.

La dose inizialmente prescritta per questi disturbi solitamente è di 25 mg, aumentabile fino a 150 mg.<sup>8</sup>

Quetiapina è stato l'antipsicotico più prescritto nella popolazione anziana dell'ASL NO.

### **3.3 Farmacodinamica**

Quetiapina e norquetiapina, suo metabolita attivo, sono molecole che interagiscono con un ampio spettro di recettori neurotrasmettitoriali: recettori cerebrali serotoninergici (5HT<sub>2</sub>) e dopaminergici D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub> (maggiore selettività per i recettori 5HT<sub>2</sub> rispetto ai recettori D<sub>2</sub>), recettori istaminergici e adrenergici alfa 1 (alta affinità), recettori adrenergici alfa 2 (affinità moderata) e recettori muscarinici.<sup>22</sup>

L'antagonismo con i ricettori dopaminergici, caratteristica condivisa da antipsicotici tipici e atipici, riduce l'iperattività dopaminergica a livello mesolimbico, che risulta essere alla base dei sintomi positivi nella maggior parte dei disturbi psicotici. L'importante antagonismo a livello dei recettori 5-HT<sub>2</sub>, che accomuna gli antipsicotici atipici, garantisce rilascio di dopamina a livello della corteccia prefrontale e dei gangli della base, con conseguente riduzione del rischio di sintomi extrapiramidali, derivanti dall'interazione dopaminergica, e più ampio spettro di efficacia clinica rispetto agli antipsicotici di prima generazione.

Il metabolita attivo norquetiapina inoltre è inibitore del NET e agonista parziale sui siti 5HT<sub>1A</sub> e determina un possibile contributo all'efficacia terapeutica di Quetiapina come farmaco antidepressivo.<sup>22</sup>

### **3.4 Farmacocinetica**

Quetiapina dopo somministrazione orale è ben assorbita nel tratto gastrointestinale ed ampiamente metabolizzata.<sup>22</sup> Il legame alle proteine plasmatiche è pari all'83% circa. Il farmaco è ampiamente metabolizzato a livello epatico e l'enzima principalmente coinvolto è il CYP3A4, responsabile della produzione e dell'eliminazione del metabolita attivo norquetiapina. L'emivita di quetiapina è di circa 7 ore e l'escrezione è prevalentemente renale.

### 3.5 Effetti indesiderati

Le più comuni reazioni avverse (ADR) osservate con quetiapina sono:

- sedazione e aumento di peso, associati all'antagonismo centrale dei recettori H1, che può essere utile durante la psicosi acuta e per il controllo di alcuni sintomi, come agitazione, aggressività e insonnia, in corso di demenza; l'eccessiva sedazione derivante da tale interazione può interferire con la valutazione del paziente e può essere scarsamente tollerata da pazienti affetti da demenza;
- bocca secca, associata al blocco dei recettori muscarinici; l'interazione con questi recettori deve essere attentamente considerata nel caso di pazienti anziani, specialmente in quelli affetti da demenza<sup>24</sup>;
- aumento dei livelli di trigliceridi nel siero, aumento del colesterolo totale (soprattutto colesterolo LDL), diminuzione del colesterolo HDL;
- sintomi extrapiramidali, associati al blocco dopaminergico sulla via nigrostriatale, con manifestazione di acatisia *“caratterizzata da irrequietezza soggettivamente spiacevole o angosciante e dalla necessità di muoversi, spesso accompagnata dall'incapacità di rimanere seduti o fermi”*<sup>22</sup>;
- capogiri, dovuti al blocco dei recettori alfa 1, associati anche a manifestazione comune di ipotensione ortostatica, che può aumentare, insieme ai capogiri, l'insorgenza di cadute, particolarmente nella popolazione anziana (per tali ADR quetiapina deve essere utilizzata con cautela in soggetti con patologie cerebrovascolari e cardiovascolari);
- cefalea, sintomi da astinenza e diminuzione dell'emoglobina.

*“In seguito all'uso di antipsicotici sono stati segnalati casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT, aritmia ventricolare, morte improvvisa inspiegabile, arresto cardiaco e torsioni di punta che sono considerati effetti di questa classe di farmaci”*<sup>22</sup>.

### 3.6 Interazioni farmacologiche

Quetiapina è un farmaco ampiamente metabolizzato dall'enzima CYP3A4. Pertanto, gli inibitori del CYP3A4, come antifungini azolici, eritromicina, claritromicina, inibitori HIV-proteasi, possono aumentare la concentrazione plasmatica di quetiapina, anche di 5-8 volte (ketoconazolo) e sono quindi controindicati nella somministrazione concomitante; gli induttori del CYP3A4, come carbamazepina o fenitoina, possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di quetiapina, e quindi modificare l'efficacia della terapia.

La somministrazione di quetiapina deve essere eseguita con cautela con i seguenti farmaci:

- agenti sul SNC, poiché quetiapina esplica la sua azione principale a livello centrale;
- anticolinergici, poiché quetiapina, ma soprattutto il metabolita attivo norquetiapina, interagisce con i recettori muscarinici;
- sostanze attive che determinano squilibri elettrolitici o allungamento del QT, poiché la somministrazione concomitante di farmaci noti per allungare il QT aumentano il rischio di allungamento del QT.

La co-somministrazione con il litio in pazienti affetti da mania acuta ha mostrato un'incidenza più elevata di eventi extrapiramidali, sonnolenza e aumento di peso.

Come riportato nel RCP del medicinale, per la quetiapina: *“Non sono stati eseguiti studi formali di interazione con i medicinali cardiovascolari più comunemente utilizzati”*.<sup>22</sup>

#### 4. PERCORSO DI PRESCRIVIBILITÀ DEGLI ANTIPSICOTICI IN BPSD IN DEMENZA

L'utilizzo di quetiapina per il trattamento di BPSD in demenza, come indicato in precedenza, avviene in regime *off-label*. L'antipsicotico in questione, insieme ad altri antipsicotici di prima e di seconda generazione, esclusi aloperidolo e risperidone, non hanno mai ottenuto, infatti, l'autorizzazione per tale indicazione per lo scarso profilo di sicurezza, ma rimangono comunque i farmaci più frequentemente utilizzati per il trattamento di psicosi in demenza.

La Commissione Consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA, già in data 21 luglio 2005, tramite un comunicato, aggiornato in data 28 dicembre 2006, "*Il trattamento farmacologico dei disturbi psicotici nei pazienti affetti da demenza – aggiornamento*", ha definito un programma di Farmacovigilanza Attiva e le linee guida di prescrizione degli antipsicotici di prima e di seconda generazione nella terapia dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti affetti da demenza.<sup>19</sup> Secondo quanto indicato in questo comunicato "*in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale. Il medico prescrittore, quindi, dovrà acquisire il consenso informato dal paziente, secondo le norme vigenti, previa informazione, puntuale ed esaustiva, sui farmaci che gli verranno somministrati e sul rischio di reazioni avverse. La prescrizione dei farmaci antipsicotici nella demenza dovrà essere effettuata attraverso i centri specialistici autorizzati, identificati dalle regioni, con la procedura di rimborsabilità da parte del SSN, in regime di distribuzione diretta. Le aziende sanitarie dovranno adottare il modello unico di scheda per la prescrizione di inizio trattamento e una serie di schede di monitoraggio per ogni paziente con diagnosi di demenza e in trattamento con antipsicotici. Le visite di monitoraggio devono avere cadenza bimestrale e quindi la dispensazione degli antipsicotici non deve superare i 60 giorni di terapia. Le schede dovranno essere trasmesse al Servizio Farmaceutico della ASL o alla Farmacia dell'azienda ospedaliera e dovranno essere custodite per eventuali approfondimenti e controlli*".<sup>19</sup>

Queste modalità di prescrivibilità, pubblicate nel Comunicato AIFA del 2006, sono poi state confermate in data 17 settembre 2013 tramite una “Comunicazione AIFA” (“*Prescrivibilità antipsicotici nel trattamento dei pazienti affetti da demenza*”), che ha sostituito integralmente una Comunicazione pubblicata sul sito dell’AIFA in data 4 luglio 2013 relativa alla “*Prescrivibilità antipsicotici atipici e pazienti trattati secondo Legge 648/96*”.<sup>25</sup>

Nel Comunicato del 2006 è stato anche presentato il percorso clinico che i medici che operano nell’ambito dei centri specialistici autorizzati CDCD devono seguire, nel tentativo di guidare e facilitare il percorso decisionale e la prescrizione degli antipsicotici in demenza. In questo percorso il medico viene invitato ad eseguire un’attenta valutazione del disturbo da trattare e a considerare l’effettiva efficacia del trattamento; inoltre, viene indicata la necessità di monitoraggio dei pazienti che assumono l’antipsicotico per il trattamento di questi disturbi.

Il percorso clinico è così strutturato:

1. valutare attentamente il disturbo da trattare; la prescrizione di antipsicotici deve, infatti, essere riservata a pazienti affetti da demenza con disturbi comportamentali gravi che non abbiano risposto all’intervento non farmacologico;
2. iniziare la terapia con una dose bassa di antipsicotico e raggiungere gradualmente il dosaggio clinicamente efficace;
3. in caso di trattamento inefficace, sospendere gradualmente il farmaco e prendere eventualmente in considerazione un diverso composto;
4. in caso di trattamento efficace, continuare a trattare e monitorare il soggetto per un periodo di 1/3 mesi e poi, con la scomparsa dei sintomi, tentare di sospendere gradualmente il farmaco;
5. evitare di somministrare due o più antipsicotici contemporaneamente;
6. evitare l’uso concomitante di antipsicotici e benzodiazepine;
7. monitorare attentamente sicurezza ed efficacia di antipsicotici e segnalare tempestivamente tutti gli effetti indesiderati;
8. somministrare con estrema cautela gli antipsicotici a soggetti con fattori di rischio cardiovascolare dopo attenta valutazione dello stato clinico e con rivalutazione dei parametri vitali a distanza di una settimana dall’inizio della terapia.

Nel 2011 il Ministero della Salute ha elaborato un piano di azioni per le Demenze in cui sono state identificate 10 priorità per il trattamento delle demenze, tra le quali la creazione di una Rete integrata che coinvolga i Medici di Centri Specialistici e delle Medicina Generale, per la presa in carico di continuità assistenziale di questi pazienti, con coinvolgimento di familiari e caregivers.

L'ASL Novara, conseguentemente al Comunicato AIFA del 2006 e all'elaborazione del Piano di azioni per le Demenze sopracitato, per una migliore tutela di prescrizione e monitoraggio nei pazienti affetti da demenza (trattati a domicilio), ha adottato, con la Delibera del 7 novembre 2014, un percorso condiviso tra Neurologi e Geriatri del centro CDCD (Ex UVA), MMG, e Farmacisti (*“Percorso del paziente affetto da demenza con disturbi comportamentali adottato nell'ASL NO – Gestione integrata MMG\_UVA”*) a supporto del programma di farmacovigilanza attiva proposto nel Comunicato AIFA del 28 dicembre 2006.

Secondo quanto indicato in questo percorso è il MMG curante ad inviare il paziente con disturbi cognitivi e/o comportamentali al centro CDCD (Ex UVA). Il paziente dovrebbe già essere in possesso, a visita, dei risultati dell'indagine ECG con valutazione QTc e di esami ematici. I medici specialisti, inclusi nei centri CDCD-ExUVA, autorizzati a redigere il piano terapeutico per la prescrizione degli antipsicotici in demenza, a carico del SSN, sono neurologi e geriatri. I medici specialisti sono tenuti ad eseguire un'attenta valutazione del rischio e beneficio del trattamento nel singolo paziente; infatti, l'uso degli antipsicotici dovrebbe essere riservato al controllo dei disturbi psico-comportamentali gravi che non abbiano risposto all'intervento non farmacologico. Lo specialista è tenuto ad informare il paziente circa gli effetti collaterali a cui viene esposto con l'assunzione del farmaco, e, quindi, a far firmare il modulo di consenso informato. Per l'acquisizione di quest'ultimo (Figura 2), l'ASL NO, nella Delibera del 2014, ha disposto che tale modulo debba essere vidimato *“da parte del paziente (se in grado di intendere e di volere), o dal suo rappresentante legale (amministratore di sostegno o tutore legale), secondo quanto previsto dalla Legge n. 94/1998”*, e nel caso in cui il paziente non disponga di un rappresentante legale *“si dovrà comunque garantire la protezione di questi soggetti ricorrendo ad altro Soggetto che li possa sostituire”*. Gli antipsicotici in demenza sono dispensati in regime di distribuzione diretta (DD). Pertanto, il paziente deve recarsi nella farmacia ospedaliera/farmacia territoriale ASL di residenza per ritirare la terapia, che non sarà superiore ai 60 giorni. Al momento dell'accesso a tali strutture deve presentare al farmacista

una scheda di monitoraggio (Figura 3), con validità bimestrale, redatta dal MMG o dal medico specialista, che certifichi la stabilità del paziente. Nella scheda di monitoraggio è indispensabile anche segnalare se il paziente ha avviato una terapia con farmaci concomitanti che possono allungare l'intervallo QT. Il piano terapeutico redatto dal medico specialista deve sempre essere in corso di validità e rinnovato, se in scadenza. Lo specialista è tenuto ad inviare alla CFI (in quanto uso *off-label*) una dichiarazione di avvenuto rispetto del percorso aziendale ASL NO, con allegato l'elenco dei pazienti con diagnosi di demenza per i quali è stata effettuata la prescrizione di antipsicotici atipici e la documentazione completa per ciascun paziente. In caso di reazione avversa i medici sono tenuti a compilare e trasmettere le schede di farmacovigilanza.

## 5. IL PAZIENTE ANZIANO E LA POLITERAPIA

Il paziente anziano è solitamente un soggetto con multimorbilità o comorbilità. Nel primo caso si tratta di accumulo di patologie non direttamente collegate tra loro (multimorbilità) e nel secondo caso di disturbi dipendenti tra loro (comorbilità).<sup>26</sup> La conseguenza di queste situazioni è l'utilizzo da parte di un singolo paziente di più farmaci contemporaneamente (politerapia o polifarmacoterapia). Per il termine politerapia *“ad oggi non esiste una definizione che abbia ottenuto un consenso univoco, sebbene il cut-off di 5 o più farmaci sia quello maggiormente utilizzato in letteratura”*<sup>26</sup>.

La polifarmacoterapia rappresenta un fattore di rischio importante per la salute di pazienti anziani, soprattutto in quelli affetti da demenza, in quanto può aumentare il rischio di: *“eventi avversi farmaco-correlati; uso di farmaci potenzialmente inappropriati (PIM o Potentially Inappropriate Medication); cascata prescrittiva, cioè quando l'effetto collaterale causato dalla somministrazione di un farmaco viene scambiato per una nuova patologia, che innesca a sua volta la prescrizione di altri farmaci; uso di farmaci con effetti negativi sulle capacità cognitive; non aderenza alle terapie. Dai dati della letteratura scientifica risulta che oltre il 50-70% degli anziani affetti da demenza soffre di almeno altre tre malattie croniche, e, di questi, il 20-70% utilizza farmaci potenzialmente inappropriati”*<sup>27</sup>. In questo contesto è necessario anche ricordare che gli effetti dei farmaci negli anziani, la maggior parte delle volte, non sono studiati adeguatamente, anche se essi rappresentano spesso la maggior percentuale di utilizzatori, e che il 20-30% dei ricoveri ospedalieri, a cui spesso segue la sostituzione o l'aggiunta di nuovi farmaci, è causato da ADR. Il paziente anziano, a causa dei cambiamenti fisiologici tipici dell'invecchiamento (riduzione della funzionalità d'organo, soprattutto renale, modificazioni della composizione corporea, riduzione delle proteine circolanti) e del manifestarsi di malattie del fegato o dei reni, mostra una significativa modificazione dei processi farmacocinetici, con riduzione di metabolismo e di eliminazione dei farmaci, che favoriscono il loro accumulo nell'organismo, e richiedono una riduzione del dosaggio. Inoltre, tra i farmaci potenzialmente inappropriati, intesi come molecole il cui uso negli anziani porta più rischi che potenziali benefici, sono inclusi gli antidepressivi triciclici, escitalopram e citalopram (a dose >10 mg/die), la digossina (a dose >0,125 mg/die), il ketorolac, il dronedarone, la nifedipina a rilascio immediato e le sulfaniluree a lunga durata di azione.<sup>28</sup>

In soggetti affetti da demenza è essenziale ancora una volta il ruolo del caregiver, per evitare situazioni di non aderenza alle terapie, a cui consegue mancanza di efficacia del trattamento

farmacologico. *“Questa persona di fiducia dovrà essere adeguatamente informata per guidare l’anziano nella corretta gestione e monitoraggio delle terapie farmacologiche a cui è esposto. È quindi necessario che il caregiver conosca molto bene la lista precisa e dettagliata della terapia farmacologica in atto dell’anziano con demenza, indispensabile per una prescrizione e una valutazione medica sicura in qualsiasi evenienza sanitaria. Purtroppo, però, questo non è sempre scontato, visto il coinvolgimento di molto operatori sanitari nei percorsi diagnostico-terapeutici dell’anziano con demenza, soprattutto in presenza di altre patologie concomitanti”*<sup>27</sup>.

Secondo quanto riportato da AIFA nell’articolo *“Indicatori per valutare la qualità della prescrizione farmacologica nella popolazione anziana: la polifarmacoterapia”* del 28 agosto 2013 *“conoscere il consumo di farmaci e l’impatto della polifarmacoterapia nella popolazione ultrasessantacinquenne fornisce le informazioni critiche per la valutazione dell’attività prescrittiva, oltre a indicazioni sul possibile rischio sia di interazioni farmacologiche negative che di trattamenti inappropriati”*<sup>29</sup>.

Per l’importanza della politerapia nel paziente anziano, inoltre, AIFA nel 2019 ha pubblicato il Rapporto Nazionale *“Uso dei farmaci nella popolazione anziana”*, nel quale introduce anche il *“concetto di deprescribing, o deprescrizione farmacologica, basato sulla riduzione del numero di farmaci assunti, con la finalità di ottimizzare il bilancio rischi-benefici della terapia farmacologica”*<sup>28</sup>.

Recentemente (ottobre 2023) è stato anche pubblicato il *“Documento inter-societario sull’implementazione del servizio di medication review e deprescribing nei vari setting assistenziali”* che ha coinvolto le principali società scientifiche nazionali operanti nei settori della geriatria, medicina interna, medicina generale e farmacologia, con l’obiettivo di definire strategie operative per l’ottimizzazione delle politerapie farmacologiche.<sup>30</sup> In particolare, in questo documento è riportato il processo di medication review e deprescribing degli antipsicotici, che sono inclusi nella lista di farmaci che *“richiedono più frequentemente una rivalutazione nei pazienti anziani”*<sup>30</sup> (Figura 4).

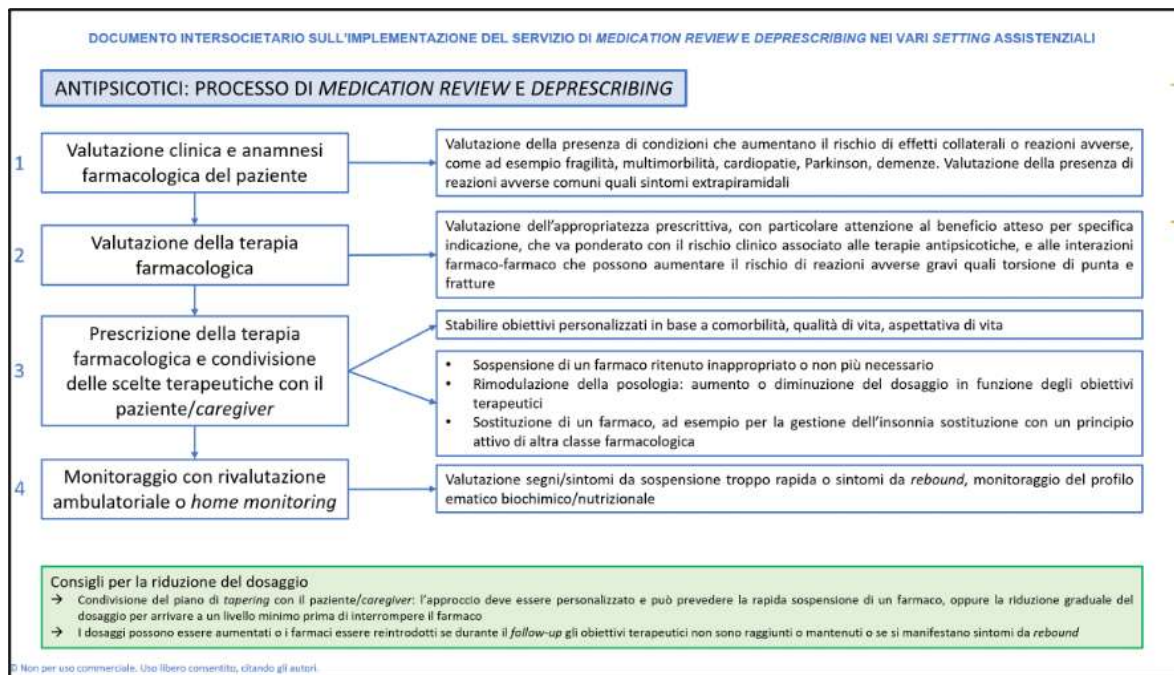


Figura 4 – Scheda di deprescrizione specifica per i farmaci antipsicotici, riportata nel “Documento inter-societario sull’implementazione del servizio di medication review e deprescribing nei vari setting assistenziali”<sup>30</sup>

Sempre nel contesto di una corretta prescrizione dal 2011, con ultimo aggiornamento nel 2023, è disponibile un “elenco di farmaci potenzialmente inappropriati nella popolazione anziana”<sup>31</sup>, denominato Beers Criteria, stilato dalla Società Americana di Geriatria (AGS). “Si tratta di un supporto rivolto agli operatori sanitari per la corretta prescrizione dei medicinali per gli over 65, che si concentra sulla de-prescrizione e conseguentemente sulla possibilità di evitare al paziente anziano possibili reazioni avverse e disagi causati da interazioni tra farmaci”<sup>31</sup>.

Secondo tali criteri gli antipsicotici, tra cui quetiapina, aumentano il rischio di ictus, di decadimento cognitivo e di mortalità nelle persone con demenza, e sarebbero da evitare per il trattamento di sintomi comportamentali in demenza, a meno che i trattamenti non farmacologici abbiano fallito e/o il paziente sia pericoloso per sé stesso e per gli altri. Se utilizzati, devono essere presi in considerazione tentativi periodici di deprescrizione per valutare la necessità continua e/o la dose efficace più bassa.

Gli antipsicotici possono esacerbare il delirio, la demenza e il morbo di Parkinson (ad eccezione di clozapina e quetiapina con cui il rischio di aumento PD è ridotto), aumentare il rischio di cadute e fratture, poiché alcuni di essi, tra cui quetiapina, hanno effetti sedativo-ipnotici. Tra i farmaci che possono esacerbare la demenza, oltre agli antipsicotici utilizzati

cronicamente, vi sono anche: anticolinergici (farmaci con forti proprietà anticolinergiche sono alcuni antidepressivi, antiemetici, antistaminici, antimuscarinici, antiparkinsoniani, antipsicotici, antispasmodici, e miorilassanti), che sono da evitare a causa degli effetti avversi sul SNC; benzodiazepine; Z-drug.

Nei Criteri di Beers vengono indicate anche le interazioni farmacologiche da evitare. A tal proposito dovrebbe essere evitato l'uso concomitante di 3 o più farmaci attivi sul SNC, tra cui gabapentinoidi, antidepressivi, antipsicotici, benzodiazepine, Z-drug, oppioidi, e miorilassanti, poiché aumentano il rischio di cadute e fratture.<sup>32</sup>

## PARTE SECONDA

### 6. SCOPO DEL LAVORO

Gli antipsicotici sono tra i farmaci più frequentemente prescritti per il trattamento farmacologico di psicosi in demenza; in particolare, quetiapina è stato l'antipsicotico maggiormente dispensato nell'ASL NO nel I semestre 2023.

L'utilizzo di quetiapina nel trattamento di psicosi correlata a demenza avviene in regime *off-label*, poiché gli studi sulla sicurezza del farmaco hanno messo in evidenza un possibile rischio di evento cerebrovascolare e mortalità; pertanto, il farmaco non ha mai ottenuto l'autorizzazione da parte degli enti regolatori per tale indicazione. I medici che prescrivono antipsicotici in soggetti con BPSD in demenza sono specialisti che operano nel Centro per Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD, Ex-UVA). Questi medici devono prescrivere il farmaco solo dopo un'attenta valutazione clinica del paziente, dello stress di cui soffre o di cui soffrono i suoi famigliari, della possibilità di applicare trattamenti terapeutici ed assistenziali alternativi. Durante la valutazione del paziente, gli specialisti devono anche considerare che la maggior parte dei pazienti anziani con psicosi in demenza sono soggetti in politerapia e pertanto esposti a elevato rischio di interazione farmacologica<sup>33</sup>, di cascata prescrittiva (farmaci prescritti per effetti collaterali di altri farmaci) ed insorgenza di ADR anche gravi<sup>28</sup>. La prescrizione di antipsicotici per il trattamento di psicosi in demenza deve avvenire solo con il consenso informato da parte del paziente e/o dal suo rappresentante legale. L'acquisizione del consenso informato è ad oggi argomento di dibattito, ed in particolare per quanto riguarda il soggetto responsabile della raccolta delle informazioni relative al rischio clinico a cui il paziente viene esposto a seguito dell'assunzione di quetiapina *off-label*.

Il farmaco viene dispensato in regime di Distribuzione Diretta (DD) per un massimo di 60 giorni solo dopo l'acquisizione di schede di monitoraggio bimestrali (Progetto di Farmacovigilanza Attiva di AIFA). In ASL NO, le schede di monitoraggio sono redatte anche dal MMG per garantire una migliore tutela dei pazienti affetti da demenza trattati a domicilio, anche al fine di facilitare l'assistenza prestata dal caregiver e/o dal famigliare del paziente.

Le differenze di prescrizione e dispensazione tra l'uso dell'antipsicotico per indicazioni autorizzate (schizofrenia e disturbo bipolare) e l'uso *off-label* sono sostanziali. Infatti, nel caso in cui venga utilizzato per indicazioni autorizzate, il farmaco può essere prescritto dal MMG (senza la redazione di piano terapeutico da parte dello specialista) e viene dispensato,

secondo le direttive dell'ASL NO, in regime di Dispensazione per Conto (DPC). Quest'ultima modalità di distribuzione del farmaco sebbene sia nata con l'obiettivo di facilitare l'accesso al farmaco ai pazienti, ha come conseguenza una riduzione dell'attività di farmacovigilanza effettuata dal farmacista ospedaliero nell'ambito della Farmacia ospedaliera e/o dei Servizi farmaceutici territoriali e non garantisce il completo monitoraggio di farmaci che, come nel caso di quetiapina, vengono utilizzati *off-label*.

Il presente lavoro prende in esame soggetti ai quali è stata dispensata quetiapina *off-label* per il trattamento di BPSD in demenza nel I semestre 2023. Il campione in studio è costituito da pazienti assistiti in parte dai medici specialisti del CDCD dell'ASL NO e in parte da medici che operano all'esterno di questo. Gli obiettivi dello studio sono:

- analisi delle prescrizioni di quetiapina *off-label* sulla base della stima della dose media giornaliera dispensata;
- valutazione della gestione della politerapia nei pazienti con psicosi in demenza;
- analisi e confronto del comportamento prescrittivo dei medici specialisti del CDCD dell'ASL NO e dei medici che operano all'esterno di esso.

## 7. MATERIALI E METODI

### 7.1 Metodi

Lo studio osservazionale retrospettivo condotto presso l'ASL NO, nelle strutture della Farmacia Territoriale e dell'Ambulatorio CDCD, ha l'obiettivo di valutare le terapie tra due coorti di pazienti anziani (over 65), in cura con quetiapina per il trattamento di BPSD in demenza, nel I semestre 2023.

Per selezionare le due coorti sono stati estratti, da FILE F (tramite gestionale aziendale CITRIX) e SISTEMA TS, i codici fiscali (CF) dei pazienti oggetto di studio, CF che sono stati divisi in due coorti in base alla presenza o assenza sul portale online ECWMED del piano terapeutico redatto da medico specialista del CDCD dell'Azienda Sanitaria Locale di Novara. I pazienti per cui è stato riscontrato un piano terapeutico di quetiapina sul portale sono stati inclusi nella coorte PT (con Piano Terapeutico), e quelli per cui non è stato riscontrato un piano terapeutico sul portale sono stati inclusi nel gruppo NO PT (senza Piano Terapeutico). I soggetti della coorte PT, per i quali è stato ritrovato un piano terapeutico online per il trattamento di psicosi in demenza in cui era previsto l'uso dell'antipsicotico quetiapina, sono stati arruolati sotto consenso informato del paziente (Figura 2). Inoltre, per questa coorte di pazienti si sono consultate le schede di monitoraggio a valenza bimestrale (Figura 3) necessarie per la dispensazione in Distribuzione Diretta di quetiapina utilizzata *off-label*.

Dal SISTEMA TS online e da FILE F sono state poi estratte tutte le dispensazioni di confezioni di farmaci per i pazienti di entrambe le coorti nel periodo considerato. In particolare, dal FILE F sono stati estratti solamente i dati relativi alle confezioni di quetiapina dispensate per i pazienti della coorte PT che acquisivano il farmaco in regime di DD.

Sulla base di questi dati, che derivano dalla dispensazione effettiva delle confezioni di farmaci per paziente arruolato, sono state analizzate le prescrizioni dei medici specialisti del CDCD che assistono i soggetti della coorte PT e dei medici esterni al CDCD che assistono i pazienti della coorte NO PT.

Tutte le fonti informative sono state raggruppate in un database utilizzato per tutte le analisi. Il Database contiene le seguenti informazioni: codice identificativo del singolo paziente arruolato, genere, età, coorte di appartenenza, ATC della confezione di farmaco dispensato,

nome del principio attivo (ATC\_DESCR), descrizione della specialità del farmaco e data di prescrizione. Nell'Appendice 1 viene riportato l'esempio del database utilizzato.

Le informazioni raccolte sono state analizzate al fine di evidenziare eventuali correlazioni tra i parametri presi in considerazione sia all'interno di ogni coorte sia tra le due coorti. L'analisi ha riguardato: età e genere, dosi dispensate di quetiapina e variazione del dosaggio di quetiapina, numero di confezioni dispensate per classe di farmaci, dispensazioni di farmaci attivi sul sistema nervoso e di farmaci utilizzati per il trattamento di patologie croniche, interazione quetiapina/farmaci.

Laddove necessario per le diverse categorie di risultati, ottenuti per le due diverse coorti, sono stati analizzati il  $\chi^2$  test ( $\chi^2$ ) o il t test di Student, assumendo come valore limite di significatività 0,05.

## 7.2 Materiali

Le informazioni necessarie per il presente lavoro di tesi sono state raccolte consultando i database sotto riportati:

- FILE F: informazioni digitalizzate utilizzate per la rendicontazione dei farmaci somministrati in regime ambulatoriale dalle strutture ospedaliere e distribuiti direttamente ai pazienti per uso domiciliare. Questi file F vengono estrapolati da CITRIX, il gestionale utilizzato dalla Farmacia Territoriale dell'ASL NO per gestire l'erogazione dei farmaci in regime di DD.  
Dai file F è stato possibile individuare i pazienti (identificati in base al CF) che avevano utilizzato quetiapina nel I semestre 2023. Il farmaco, infatti, viene dispensato in regime di DD se utilizzato *off-label* (Legge n. 94/1998) in BPSD correlati a demenza.
- SISTEMA TESSERA SANITARIA (SISTEMA TS): un sistema di raccolta dati, creato per rilevare e monitorare la spesa a carico del SSN relativa alle ricette per medicinali prescritti da MMG e da specialisti ambulatoriali. Il sistema è stato utilizzato per estrapolare i farmaci erogati dalle farmacie aperte al pubblico.
- ECWMED: è un sistema informativo Regionale, una piattaforma di interfaccia tra MMG, Medici Specialisti e operatori sanitari.

Su tale piattaforma il medico specialista redige il piano terapeutico online, che viene visionato dal farmacista al momento della dispensazione in regime di DD e dal MMG al momento della compilazione della scheda di monitoraggio (digitalizzata o cartacea).

Da questo sistema sono stati estrapolati i pazienti con piano terapeutico di quetiapina redatto dai medici specialisti dei centri CDCD dell'ASL NO.

- INTERCheck: *“è sistema di supporto alle prescrizioni sviluppato dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS con l'obiettivo di bilanciare rischi e benefici di una terapia attraverso una valutazione che considera diversi aspetti della farmacologia e risulta così particolarmente adatto a valutare le terapie complesse dei soggetti anziani politrattati”*<sup>34</sup>.

Il sistema è stato utilizzato per individuare le interazioni tra i farmaci impiegati, in particolare le interazioni tra quetiapina, farmaci attivi sul sistema nervoso e sostanze utilizzate per il trattamento di altre patologie.

- CREDIBLEMEDS: è un database online che riporta l'elenco di farmaci che presentano un rischio di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia cardiaca pericolosa per la vita, nota come torsione di punta (TdP).

Il sistema è stato utilizzato per individuare i farmaci che possono avere effetti cardiaci ed in particolare che possono prolungare l'intervallo QT.

I materiali impiegati per questo studio comprendono anche i documenti necessari per l'arruolamento del paziente che utilizza quetiapina in psicosi in demenza: il modulo di consenso informato per soggetto incapace di intendere e di volere (Figura 2) necessario per la prescrizione di quetiapina *off-label*, modulo che viene vidimato dal rappresentante legale del paziente con BPSD in demenza; le schede di monitoraggio condiviso CDCD-MMG necessarie per la dispensazione di quetiapina in regime di DD al paziente affetto da demenza (Figura 3).

**AZIENDA SANITARIA LOCALE NO - NOVARA**  
**CONSENSO INFORMATO - MODULO PER SOGGETTO INCAPACE**

**PARTI I - DATI IDENTIFICATIVI**

1. **PAZIENTE** (cognome e nome) \_\_\_\_\_  
 Sesso a \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_  
 affetto da **DEMENTIA**  
 effettivamente incapace di prestare un consenso informato consapevole in quanto:  
 - privo in tutto o in parte di autonomia decisionale  
 - incapace di esprimere la propria volontà.

2. **FAMILIARE o PROSSIMI CONGIUNTI**  
 - coniuge (cognome e nome) \_\_\_\_\_  
 - figlio (cognome e nome) \_\_\_\_\_  
 - nipote (cognome e nome) \_\_\_\_\_  
 - altri \_\_\_\_\_ (cognome e nome)

3. **LEGALE RAPPRESENTANTE** \_\_\_\_\_  
 Amministratore di sostegno  
 Albo: \_\_\_\_\_

**PARTI II - DATI SANITARI (a cura del medico)**  
 Motivazioni per cui viene effettuato il trattamento (diagnosi e condizioni cliniche)  
**DISTURBO COMPORTAMENTALE IN PAZIENTE AFFETTO DA DEMENTIA**  
 Trattamento sanitario proposto:  
**TRATTAMENTO CON ANTIPICOTICO**

**PARTI III - ESPRESSIONI E ACQUISIZIONE DEL CONSENSO INFORMATO**

**IL FAMILIARE/IL LEGALE RAPPRESENTANTE**  
**D I C H I A R A**

✓ di aver ricevuto un'informazione comprensibile ed esauriente sul trattamento sanitario proposto, afferendo:  
 - la veridicità dell'informazione allegata alla presente  
 - il colloquio con il Medico Specialista dell'Unità Valutativa Alzheimer che ha fornito informazioni riguardo ai farmaci proposti, ai loro vantaggi e possibili effetti collaterali anche gravi, e di averne compreso il contenuto;  
 ✓ di sapere i desideri del paziente per la riammissione alla vita di lui in regime del domicilio di parentela/carentista o altro, confermando in questa concezione del consenso pervenire dagli altri prossimi congiunti (ove esistenti);  
 ✓ di non avere motivi per ritenere che il paziente non si sarebbe sottoposto alla terapia proposta;  
 ✓ di essere a conoscenza della possibilità di **REVOCARSI** il presente consenso in qualsiasi momento prima del trattamento sanitario proposto (vedi rinvii);  
 ✓ di approvare le scelte  **ACCETTARE**  **NON ACCETTARE**  
 il presente consenso, sapendone bene e in piena coscienza il trattamento farmacologico proposto dall'Unità Valutativa Alzheimer nei suoi confronti;  
 ✓ di essere consapevole dell'importanza di osservare puntualmente le indicazioni ricevute sul comportamento e gli avvertimenti (anche successivi) da adottare per il buon esito del trattamento sanitario proposto.  
 ✓ Dissenziarsi (specificare eventuali riserve che si intendono rifiutare): \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_  
**E. FAMILIARE** \_\_\_\_\_ **E. LEGALE RAPPRESENTANTE** \_\_\_\_\_

**MEDECO** Dichiaro di aver fornito l'informazione sul trattamento sanitario proposto e acquisito il consenso secondo quanto previsto dalla procedura aziendale.  
 Data \_\_\_\_\_ Timbro e firma del medico: \_\_\_\_\_

**DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA DELL'ATTO DI NOTORIETA'**  
 (art. 47, D.P.R. 28 dicembre 2006, n° 445)

Io sottoscritto/a \_\_\_\_\_  
 Nato/a a \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_ con residenza nel  
 Comune di \_\_\_\_\_ Via \_\_\_\_\_  
 n° \_\_\_\_\_

Conspicuo delle responsabilità e delle sanzioni previste dall'art. 76 del D.P.R. 445/2000 per omissioni e dilazioni/late rese note dal fatto che **le parti di un soggetto incapace competente, di regola, ad un Tutore o a un Amministratore di Sostegno o a un Curatore Speciale**

**D I C H I A R O**

di essere coniuge / figlio/a / nipote (cancellare le voci che non interessano);  
 di essere Tutore / Amministratore di sostegno (cancellare le voci che non interessano);  
 di essere \_\_\_\_\_ (specificare): \_\_\_\_\_

LETTO, CONFERMATO E SOTTOSCRITTO \_\_\_\_\_  
 (luogo e data)

**Il dichiarante** \_\_\_\_\_  
 (firma per video o fotografica)

Io sottoscritto/a \_\_\_\_\_  
 in data \_\_\_\_\_ **DICHIARO**  
 di voler revocare il consenso \_\_\_\_\_  
 Firma: \_\_\_\_\_

INFORMATIVA SUI TRATTAMENTI DEI DATI PERSONALI (DM 136/13) art. 10 (art. 136) del D.L. n° 196/2003  
 I dati personali relativi al tipo di trattamento procedurale amministrativo sanitario, anche con consenso informato, sono raccolti e conservati in un database dell'Azienda Sanitaria Locale del territorio.

Figura 2 – Modulo Consenso informato per soggetto incapace di intendere e di volere ASL NO



Nel presente lavoro è stato anche necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di quetiapina e dei farmaci che possono interagire con essa. RCP è un documento approvato da AIFA e da Commissione Europea, destinato principalmente agli operatori sanitari, e costituisce parte integrante del provvedimento di AIC del medicinale. Raccoglie *“le informazioni fondamentali sull’efficacia, la sicurezza, l’uso clinico, le controindicazioni, le avvertenze e le precauzioni d’impiego del medicinale emerse durante la valutazione scientifica delle procedure autorizzate”*<sup>35</sup>.

## 8. RISULTATI E DISCUSSIONE

Quetiapina è stato l'antipsicotico maggiormente prescritto (42,8%) nei pazienti anziani (over 65) durante il primo semestre 2023 (Figura 5) nell'ASL NO.

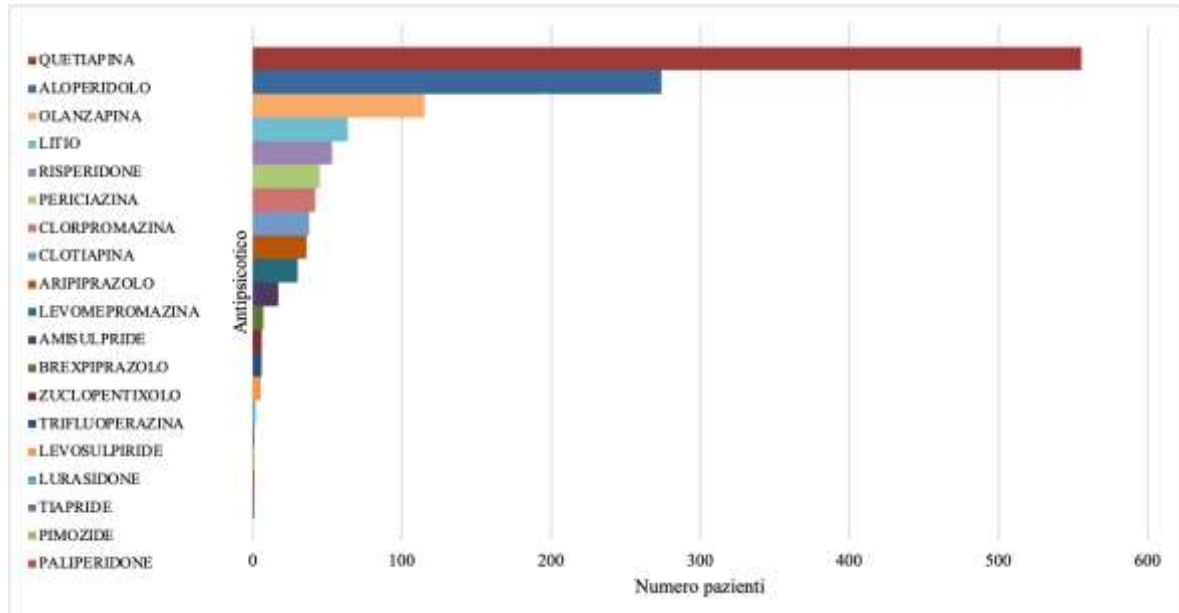


Figura 5 – Prescrizione di antipsicotici in ASL NO nel I semestre 2023

Il campione di pazienti over 65, oggetto dello studio, a cui è stata dispensata quetiapina nel primo semestre 2023 era composto da 540 pazienti, quasi tutti residenti nel territorio dell'ASL NO (82,2%; Tabella 1). I pazienti sono stati divisi in due coorti (Figura 6): 377 (69,8%) senza piano terapeutico (NO PT) e 163 (30,2%) con piano terapeutico online (PT).

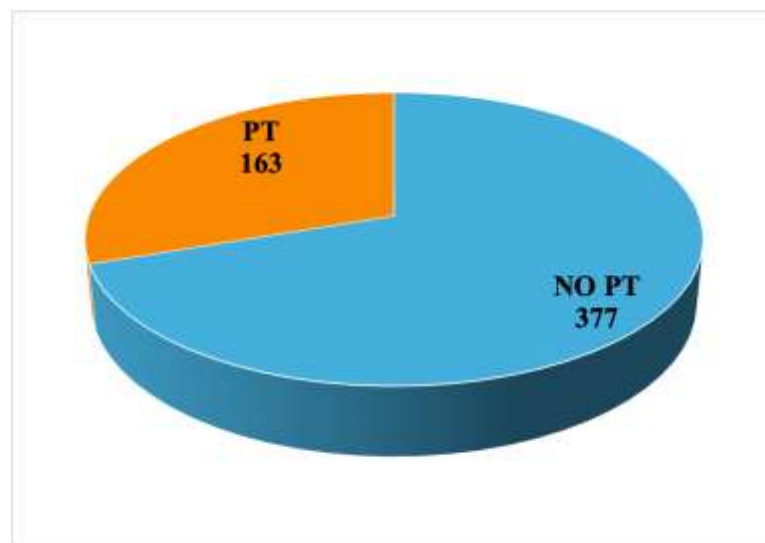


Figura 6 – Composizione delle coorti oggetto di studio

I pazienti della coorte NO PT, in cura da medici che operano all'esterno del centro CDCD dell'ASL NO, erano il triplo di quelli appartenenti alla coorte PT, assistiti da medici specialisti che operano nel CDCD dell'ASL NO. Si è ipotizzato che i pazienti appartenenti alla coorte NO PT, non disponendo del piano terapeutico online, assumessero il farmaco per l'indicazione di BPSD in demenza sulla base del dosaggio dispensato e della loro età (over 65). La dose raccomandata di quetiapina utilizzata per le indicazioni terapeutiche autorizzate è di 150 mg x 2/ die, aumentabile fino a 800 mg/die; la dose impiegata per il trattamento di BPSD in demenza è nettamente inferiore (dose minima= 25 mg/die; dose massima= 150 mg/die)<sup>8</sup>: pertanto, nel presente studio sono state escluse le prescrizioni di quetiapina che prevedevano una posologia con dose maggiore di 150 mg/die.

I pazienti appartenenti alla coorte NO PT potevano anche essere in possesso di un piano terapeutico, ma questo non era presente sul portale consultato per questo lavoro in quanto redatto da un medico specialista esterno al centro CDCD dell'ASL NO.

I pazienti deceduti nel periodo considerato sono stati in totale 51 (9,4%) di cui 46 (12,2%) appartenenti alla coorte NO PT e 5 (3,1%) a quella PT (Tabella 1). I soggetti deceduti appartenenti alla coorte NO PT sono stati nove volte superiori a quelli della coorte PT.

Tabella 1 – Distribuzione geografica dei pazienti in studio

STATUS	Numero pazienti (percentuale)		
	NO PT	PT	TOT
<b>Numerosità</b>	<b>377</b>	<b>163</b>	<b>540</b>
RESIDENTE	303 (80,4)	141 (86,5)	444 (82,2)
DECEDUTO	46 (12,2)	5 (3,1)	51 (9,5)
ALTRO (trasferiti, domiciliati)	28 (7,4)	17 (10,4)	45 (8,3)

### 8.1 Descrizione del campione investigato: caratteristiche fisiche (genere ed età)

Il numero di pazienti di genere femminile in studio era di 349 su 540 pazienti totali e quindi superiore al numero di pazienti di genere maschile (191). Tale evidenza è in linea con i dati dell'ISS e del Ministero della Salute<sup>36</sup> e conferma la maggior prevalenza della malattia di Alzheimer, la forma più frequente di demenza, nelle donne anziane. Considerando la variabilità di genere all'interno delle due coorti, il 62,6% dei pazienti NO PT e il 69,3% dei pazienti PT erano di genere femminile (Tabella 2). Dal test statistico eseguito non si è riscontrata alcuna differenza di genere tra le due coorti ( $p=0,133$ ; Tabella 2).

Tabella 2 –Parametri fisici dei soggetti arruolati nelle due coorti

Variabili	TOT	NO PT	PT	Significatività del test statistico
Femmine (numero pz.)	349 (64,6%)	236 (62,6%)	113 (69,3%)	p=0,133
Maschi (numero pz.)	191 (35,4%)	141 (37,4%)	50 (30,7%)	
Età (anni±D.S.)	83 ± 7,6	82 ± 8,0	84 ± 6,4	p=0,089

L'età media totale dei pazienti esaminati era di 83 anni (D.S. ± 7,6) ed era compresa tra 66 e 99 anni: per i soggetti NO PT era 82 anni (D.S. ± 8,0) e per i soggetti PT 84 anni (D.S. ± 6,4). La differenza di età tra le due coorti non è risultata statisticamente significativa ( $p=0,089$ , Tabella 2).

Dall'analisi sono state identificate tre fasce di età: una prima fascia di età compresa tra 65 e 77 anni, una seconda compresa tra 78 e 89 anni ed una terza compresa tra 90 e 99 anni (Figura 7). La maggior parte dei pazienti di entrambe le coorti apparteneva alla fascia di età intermedia individuata (78-90 anni). Per la prima e la terza fascia di età, il numero di pazienti presenti nelle due coorti era limitato: per la coorte PT la distribuzione dei soggetti era più ristretta rispetto alla coorte NO PT.

Per quanto riguarda i pazienti di età maggiore di 93 anni, il loro ridotto numero potrebbe essere dovuto allo healthy survivor effect (gli anziani più in salute vivono più a lungo)<sup>37</sup> oppure ad un trattamento farmacologico più accurato e completo, oppure ancora al trasferimento del soggetto in residenze sanitarie assistenziali. Per questi ultimi pazienti non è possibile conoscere la modalità ed entità delle somministrazioni di quetiapina effettuate.

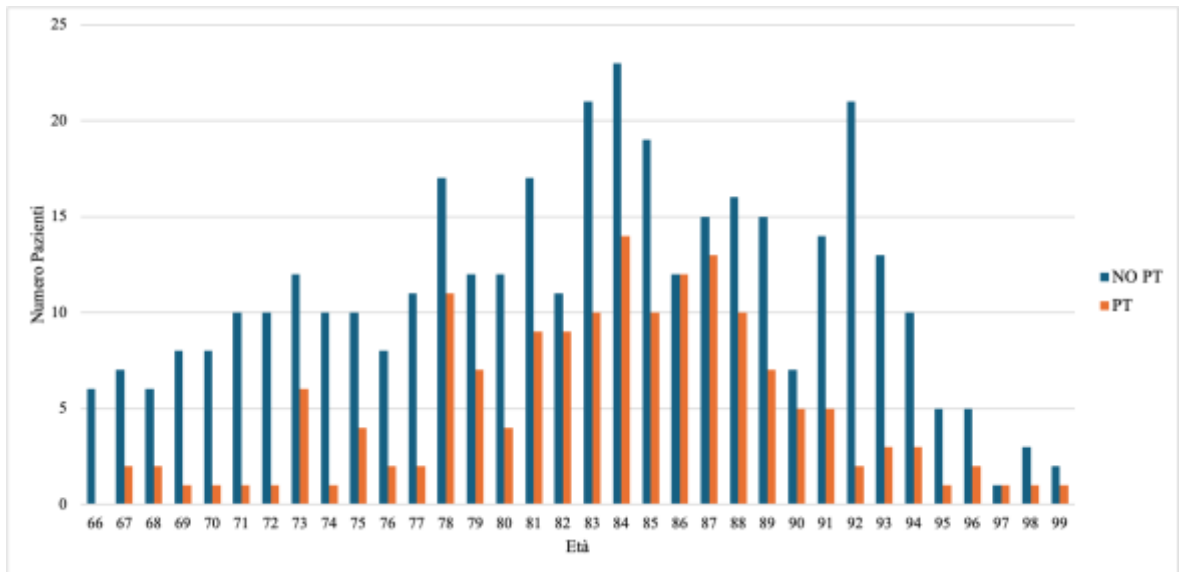


Figura 7 – Composizione delle coorti oggetto di studio: suddivisione per età

## 8.2 Analisi delle prescrizioni di quetiapina: dosi dispensate e variazioni del dosaggio

Lo studio è stato focalizzato sull'analisi della dose media giornaliera di quetiapina.

Poiché i dati disponibili erano relativi alle dispensazioni dei medicinali, la valutazione della dose media giornaliera è stata effettuata impiegando i dati di dispensazione e non i dati di prescrizione e relativa posologia.

La dose media giornaliera dispensata di quetiapina nelle due coorti è stata calcolata dividendo i mg totali di farmaco (numero di confezioni\*mg cpr\*n cpr conf) acquisiti da ogni paziente per i giorni intercorsi tra la prima e l'ultima prescrizione ed aggiungendo 60 giorni dall'ultima prescrizione.

$$\frac{Dose}{die} \left( \frac{mg}{die} \right) = \frac{Dose_{cpr} \cdot N_{cpr} \cdot N_{conf}}{Data_{1^{\circ}} - Data_n + 60}$$

Dove:

$Dose_{cpr}$  = dose di quetiapina contenuta in una compressa

$N_{cpr}$  = numero di compresse contenute in una confezione

$N_{conf}$  = numero di confezioni dispensate per paziente

$Data_{1^{\circ}}$  = data prima prescrizione di quetiapina

$Data_n$  = data ultima prescrizione di quetiapina

Sono stati considerati 60 giorni dall'ultima dispensazione perché solitamente il paziente riceve una terapia di 60 giorni a prescrizione.

La dose media giornaliera dispensata ai pazienti appartenenti alla coorte NO PT è stata di 65,2 mg (D.S.  $\pm$  58,0), mentre quella dispensata ai pazienti della coorte PT è stata di 64,5 mg (D.S.  $\pm$  53,4).

L'analisi statistica indica che non esiste una differenza significativa tra le dosi prescritte per i pazienti delle due coorti ( $p=0,889$ ; Tabella 3); ciò suggerisce una attività prescrittiva simile da parte dei medici del CDCD e dei medici esterni al centro.

I valori di deviazione standard sono molto elevati per entrambe le coorti perché è diversa la dose che è stata impiegata dai singoli soggetti delle due coorti.

In questo tipo di analisi si è tenuto anche conto di quanto previsto dalla normativa in merito al programma di Farmacovigilanza Attiva realizzata da AIFA; questo programma richiede di monitorare la sicurezza e l'efficacia di quetiapina assunta *off-label* per il trattamento di

BPSD in demenza. Il programma prevede la redazione di schede di monitoraggio a cadenza bimestrale da parte di medici specialisti e MMG che devono confermare la stabilità del paziente che utilizza il farmaco fuori indicazione. La dispensazione di quetiapina impiegata per il trattamento di psicosi in demenza deve avvenire in regime di DD solo dopo il recepimento da parte del farmacista ospedaliero delle schede di monitoraggio.

Nel caso dei pazienti NO PT quetiapina utilizzata *off-label* viene acquisita in regime di DPC, e pertanto per questi soggetti potrebbe essere effettuato il monitoraggio bimestrale previsto ma senza la ricezione da parte della farmacia territoriale dell'ASL NO delle schede di monitoraggio.

La scarsa aderenza al programma di Farmacovigilanza Attiva di AIFA può essere ricondotta al fatto che l'accesso al farmaco in DPC (in Regione Piemonte) è più immediato, e questo è rilevante nel caso di pazienti anziani affetti da demenza che si presentano fragili, non autosufficienti, e che richiedono un alto grado di assistenza.

Successivamente è stata valutata la variazione della dose dispensata nel periodo considerato. Per circa il 40% di tutti i soggetti è intervenuta una variazione nella dose dispensata e quindi potenzialmente prescritta.

Confrontando i valori delle due coorti la percentuale di pazienti appartenenti alla coorte PT è risultata maggiore rispetto a quella di pazienti appartenenti alla coorte NO PT. In particolare, i soggetti della coorte NO PT a cui è stata variata la dose di quetiapina prescritta erano 134 (35,5%), mentre i soggetti della coorte PT erano 73 (44,8%). I valori percentuali sopra riportati indicano una differenza significativa nelle modifiche di dosaggio effettuate dai medici specialisti del centro CDCD e dei medici esterni a questo ( $p=0,043$  Tabella 3). Questa differenza può essere spiegata da un intervento più frequente dei medici specialisti che operano nel CDCD dell'ASL NO rispetto ai medici esterni nell'aggiustare la terapia alle reali esigenze del soggetto.

Tabella 3 –Dose e variazione della dose di quetiapina prescritta ai pazienti PT e NO PT

<b>Variabili</b>	<b>TOT</b>	<b>NO PT</b>	<b>PT</b>	<b>Significatività del test statistico</b>
Media dose (mg/die) ± D.S.	65,0 ± 56,6	65,2 ± 58,0	64,5 ± 53,4	p=0,889
N. pazienti con modifica della terapia	232 (43,0%)	134 (35,5%)	73 (44,8%)	p=0,043*

\*rejected p=0,05

### 8.3 Valutazione della gestione della politerapia: numero di confezioni dispensate per classe di farmaci

Il paziente anziano solitamente è un soggetto con comorbidità e pertanto assume contemporaneamente farmaci destinati alla cura delle diverse patologie. Anche i pazienti di questo studio, anziani con BPSD in demenza, presentano le stesse caratteristiche e quindi sono soggetti in polifarmacoterapia.

In questo paragrafo e nei successivi, è stata realizzata una valutazione della terapia dei pazienti, per identificare i farmaci più utilizzati e le patologie di cui maggiormente soffrono. In questa analisi sono state dapprima individuate le classi di farmaci con il maggior numero di confezioni dispensate. L'analisi è stata eseguita sull'intero campione e successivamente sono stati confrontati i risultati relativi alle singole coorti NO PT e PT. La classificazione è stata fatta sulla base dell'ATC dei farmaci.

Considerando il primo livello ATC di tutti i farmaci dispensati nel primo semestre 2023 le sostanze con maggior numero di confezioni dispensate (Figura 8) sono state quelle appartenenti alla categoria dei farmaci attivi sul sistema nervoso (N). I farmaci attivi sul sistema cardiovascolare (C) sono stati la seconda categoria maggiormente dispensata. Una percentuale più ridotta di confezioni erogate si è riscontrata per i farmaci con ATC B (sangue e organi emopoietici) e per i farmaci con ATC A (apparato gastrointestinale e metabolismo). Per le sostanze appartenenti alle altre categorie ATC il numero di confezioni dispensate nel periodo in esame è risultato basso e pertanto questi farmaci sono stati raggruppati in un'unica classe ("Altri")

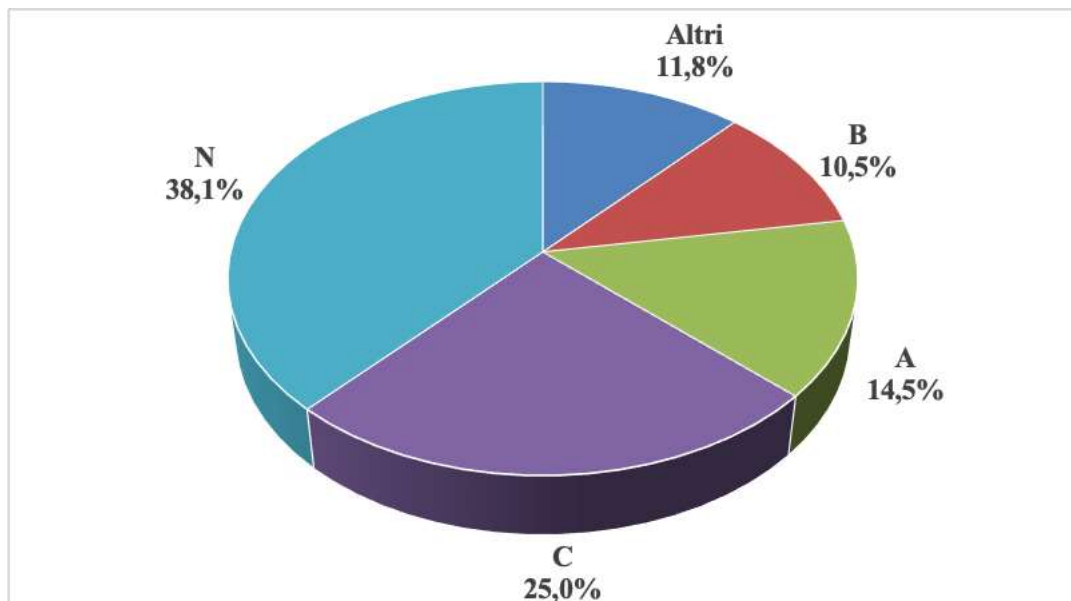


Figura 8 – Classificazione dei medicinali dispensati in base alla codifica ATC I livello

Le categorie ATC I livello per le due coorti risultano essere uguali. Considerando le singole coorti la percentuale di farmaci utilizzati per le diverse patologie è molto simile (Figura 9); infatti, i farmaci con ATC N (farmaci attivi sul sistema nervoso) e ATC C (farmaci attivi sul sistema cardiovascolare) sono stati quelli per i quali si è riscontrato un maggior numero di confezioni dispensate.

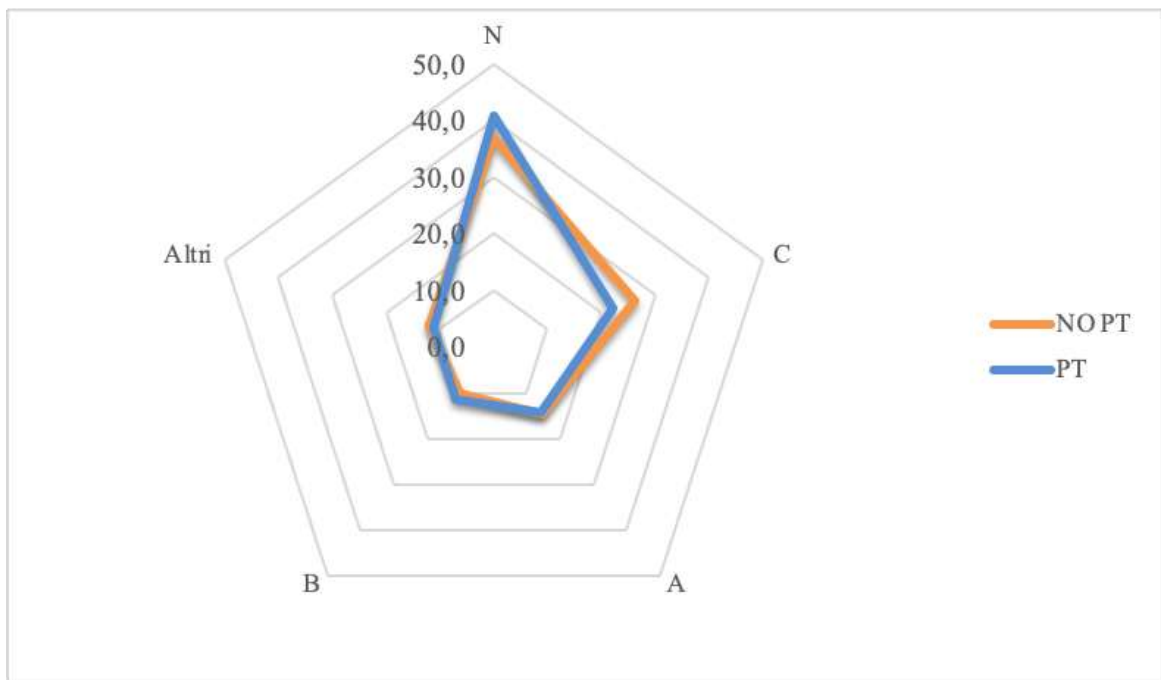


Figura 9 – Classificazione dei medicinali dispensati in base alla codifica ATC I livello: confronto coorti NO PT e PT

L'analisi è stata approfondita considerando la codifica ATC III livello. Le prime quattro categorie ATC III livello sono uguali per entrambe le coorti (Tabella 4). Questi risultati indicano che i pazienti appartenenti alle due coorti impiegano farmaci per il trattamento di patologie simili.

Nel secondo quartile della Tabella 4 le categorie ATC III livello con il più elevato numero di prescrizioni non sono le stesse tra le due coorti di pazienti.

Tabella 4 – Classifica delle categorie ATC III livello con maggior numero di dispensazioni:  
confronto NO PT e PT

NO PT		PT	
ATC	N CONFEZIONI	ATC	N CONFEZIONI
N05A	2725	N05A	1448
B01A	1197	B01A	589
N06A	1190	N06A	581
A02B	1075	A02B	444
C07A	747	C10A	271
N04B	652	C07A	248
C10A	563	C09A	177
C03C	391	N03A	173
C08C	383	A10B	161
A10B	371	C03C	146
C09A	349	A11C	146
N03A	347	N06D	143
A11C	257	C08C	142

#### **8.4 Valutazione della gestione della politerapia: dispensazione di farmaci attivi sul sistema nervoso**

I risultati ottenuti in precedenza indicano che ai pazienti vengono dispensati in numero rilevante farmaci che appartengono alla classe ATC N, pertanto, è stata effettuata un'analisi dettagliata delle dispensazioni relative a questi principi attivi.

In questa analisi sono stati considerati farmaci anti-demenza (N06D), farmaci antiparkinsoniani (N04), farmaci antipsicotici (N05A), farmaci antiepilettici (N03) e farmaci antidepressivi (N06A). Sono stati esclusi i farmaci impiegati nella terapia del dolore (N02) e tutte le dispensazioni relative alla quetiapina in quanto questo principio attivo viene impiegato da tutti i pazienti appartenenti al campione studiato. Non deve stupire il fatto che in questi soggetti si utilizzino più farmaci per il trattamento di patologie del sistema nervoso centrale in quanto, nel paziente affetto da demenza, sono presenti molto spesso sintomi propri di altri disturbi caratteristici di patologie neurologiche e psichiatriche. Pertanto, il medico prescrittore è indotto ad associare alla terapia con antipsicotico altre sostanze attive sul sistema nervoso.

In base all'elaborazione effettuata, i pazienti a cui sono stati dispensati, altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso oltre a quetiapina erano 373, corrispondenti al 69,1% del totale. Il 30,9% dei pazienti non ha ricevuto prescrizioni di questi farmaci. Questi risultati corroborano quanto riportato nel paragrafo precedente in merito alla possibile concomitanza di più patologie che colpiscono il sistema nervoso.

Dei 373 pazienti che hanno ricevuto altre prescrizioni oltre a quetiapina, 257 appartenevano alla coorte NO PT (68,2%) e 116 alla coorte PT (71,2%) e questi valori percentuali indicano che non vi sono differenze nell'uso di farmaci per le diverse patologie del sistema nervoso centrale.

I farmaci prescritti per il trattamento della demenza, tra cui memantina, rivastigmina, donepezil e galantamina, sono stati dispensati a 49 soggetti (13,1% dei 373 pazienti) e di questi 19 erano NO PT (7,4%) e 30 PT (25,9%; Figura 10). Il risultato del test statistico indica che la percentuale di soggetti della coorte PT in trattamento con i farmaci antidemenza è significativamente diversa rispetto a quella dei soggetti della coorte NO PT ( $p < 0,005$ ). Questo risultato è principalmente legato al fatto che la prescrizione dei farmaci antidemenza, così come è previsto dalla normativa, è principalmente riconducibile ai medici del CDCD.

La percentuale di soggetti in cura con farmaci anti-demenza non è comunque elevata, poiché a partire dagli 85 anni di età queste sostanze, autorizzate per il trattamento della malattia di Alzheimer, vengono progressivamente de-prescritte, a causa della riduzione della loro efficacia conseguentemente al progressivo avanzamento della patologia.

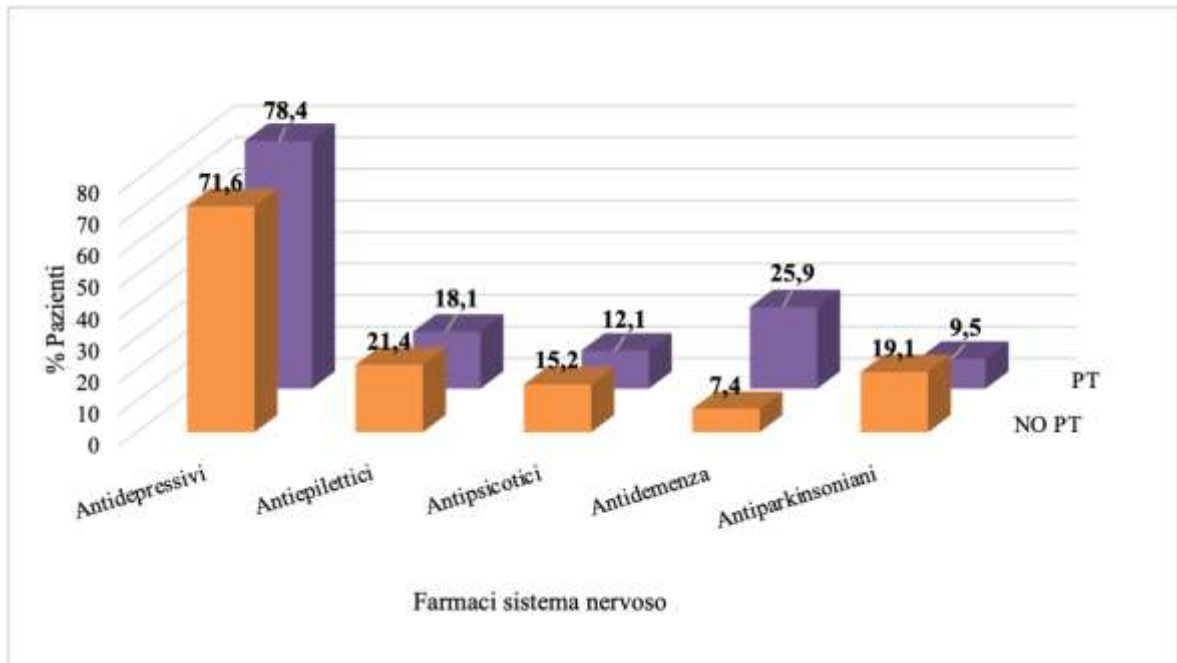


Figura 10 – Pazienti appartenenti alle coorti NO PT e PT con prescrizioni di farmaci che agiscono sul sistema nervoso

I farmaci antiparkinsoniani sono stati dispensati a 60 soggetti (16,1% dei 373 pazienti osservati), di cui (Figura 10) 49 appartenenti alla coorte NO PT (19,1%) e 11 alla coorte PT (9,5%). Le differenze percentuali tra i due gruppi sono significative ( $p=0,034$ ).

È da notare che l'impiego di antiparkinsoniani insieme agli antipsicotici rappresenta un esempio di cascata prescrittiva. Queste due classi di farmaci possiedono azione farmacologica opposta. Gli antiparkinsoniani, infatti, potrebbero aumentare il rischio di psicosi e gli antipsicotici il rischio di parkinsonismo. Nel caso in cui si ritenga necessaria la co-somministrazione di questi farmaci, gli antipsicotici quetiapina e clozapina rappresentano la scelta migliore secondo LG NICE, poiché minore è il rischio di aggravamento del parkinsonismo.

Un numero limitato di pazienti (53, pari al 14,2% dei 373) ha ricevuto, oltre a quetiapina, altri farmaci antipsicotici, come clorpromazina, levomepromazina, periciazina, aloperidolo, zuclopentixolo, clozapina, olanzapina, clotiapina, risperidone e aripiprazolo; di

questi pazienti (Figura 10), 39 appartenevano alla coorte NO PT (15,2%) e 14 alla PT (12,1%), pertanto, non esistono differenze rilevanti tra le due coorti. Da un'analisi dettagliata delle date di dispensazione, risulta che in alcuni casi quetiapina è stata dispensata contemporaneamente ad altri farmaci antipsicotici, mentre in altri casi quetiapina ha sostituito o è stata sostituita dall'antipsicotico impiegato dal paziente. È importante sottolineare che l'assunzione concomitante di più antipsicotici può comportare effetti di interazione gravi nel paziente. L'analisi sulle dispensazioni di tutti i farmaci che possono dare effetti di interazione con quetiapina è riportata in seguito al Paragrafo 8.6.

I pazienti cui sono stati dispensati farmaci antiepilettici erano 76 (20,4%), questi soggetti appartenevano (Figura 10) in numero di 55 alla coorte NO PT (21,4%) e di 21 alla coorte PT (18,1%). Non esistono differenze tra la percentuale di pazienti della coorte NO PT e quella dei soggetti della coorte PT. Questa evidenza suggerisce un comportamento prescrittivo simile da parte dei medici specialisti del centro CDCD e dei medici esterni a questo.

Anche per questa classe nel paragrafo 8.6 vengono valutati i possibili effetti avversi nell'impiego di questi medicinali in associazione con quetiapina.

I farmaci antidepressivi sono stati dispensati a 275 pazienti (73,7% dei 373 pazienti), di cui (Figura 10) 184 della coorte NO PT (71,6%) e 91 della coorte PT (78,4%). Il numero di soggetti che ha acquisito farmaci antidepressivi è risultato molto elevato in entrambe le coorti. Questo indica una propensione, da parte dei medici a prescrivere farmaci antidepressivi ai pazienti con BPSD in demenza.

Come accennato in precedenza i soggetti di questo studio sono pazienti in polifarmacoterapia, infatti, l'analisi che segue è legata ad una terapia che prevede il concomitante uso di più farmaci per le patologie del SNC. Considerando i farmaci appartenenti alle classi N06D, N04, N05A, N03 e N06A dispensati ai pazienti, l'analisi ha permesso di evidenziare che alla maggior parte dei soggetti è stata dispensata solo una di queste categorie di farmaci (67,3%), e ad un cospicuo numero di pazienti sono stati dispensati due farmaci appartenente a queste categorie, oltre alla quetiapina. Dalla Figura 11 si può evidenziare che i medici del centro CDCD, rispetto ai medici esterni, sembrano preferire una terapia che prevede l'uso di più di due farmaci del sistema nervoso.

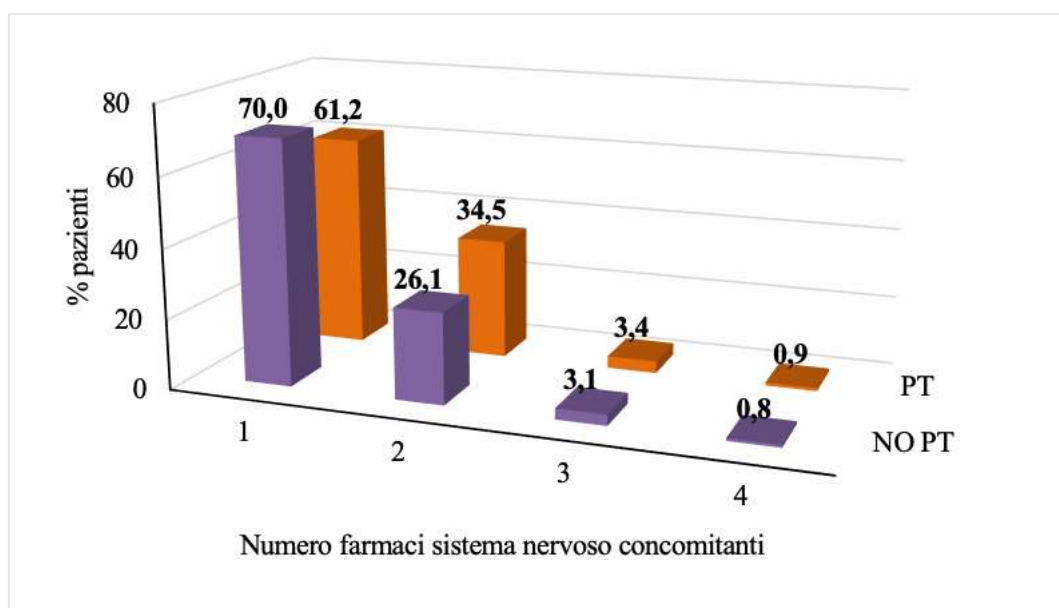


Figura 11 – Analisi percentuale pazienti NO PT e PT per numero di classi di farmaci neurologici dispensati per il trattamento di diverse patologie

In conclusione, alla luce delle evidenze sopra riportate, il comportamento prescrittivo dei medici specialisti del CDCD e dei medici esterni è differente per alcune categorie di farmaci analizzate e simile per altre.

## 8.5 Comorbidità

Come già riportato in precedenza, i pazienti di questo studio, anziani con BPSD in demenza, possono presentare comorbidità e utilizzare, oltre a farmaci che agiscono sul sistema nervoso, sostanze per il trattamento di patologie croniche, come quelle attive sul sistema cardiovascolare. Pertanto, in questo paragrafo si è valutato di quali e di quante patologie croniche soffrivano i soggetti con BPSD in demenza.

Per eseguire l'analisi sono stati considerati solo i dati relativi alle dispensazioni in regime di SSN di farmaci impiegati per il trattamento delle principali patologie croniche, individuate sulla base di indicatori ISS e ISTAT<sup>38,39</sup>: diabete (A10), cardiovascolari (C), malattie del sangue, ostruttive delle vie respiratorie (R03), patologie del sistema muscolo-scheletrico (M).

I farmaci che sono stati prescritti per il trattamento di queste patologie croniche comprendono sia quelli che interagiscono, sia quelli che non interagiscono con quetiapina.

I pazienti a cui, nel primo semestre 2023, sono stati dispensati farmaci per il trattamento di patologie croniche erano 485 (89,8% dei totali), di cui 346 appartenevano alla coorte NO PT (91,8%) e 139 alla coorte PT (85,3%). Il 10,2% dei 540 pazienti totali non ha ricevuto prescrizioni di questi farmaci.

Nei calcoli effettuati si è tenuto conto solo dei pazienti a cui sono stati dispensati i farmaci analizzati in questa sezione.

In Tabella 5 sono riportati il numero e le percentuali di pazienti suddivisi per patologia cronica. La maggior parte dei soggetti in studio ha ricevuto farmaci per il trattamento di patologie cardiovascolari e di malattie del sangue.

Dalla Figura 12 si può osservare che non vi sono marcate differenze tra le percentuali di pazienti polipatologici delle due coorti; un'eccezione è rappresentata dalle patologie del sangue per le quali la percentuale dei soggetti PT risulta maggiore rispetto a quella dei soggetti NO PT. Il test statistico non ha evidenziato differenze significative ( $p$  value > 0,05).

Tabella 5 –Patologie croniche nei pazienti con psicosi di demenza residenti nel territorio ASL NO

PATOLOGIA	Numero pz TOT	% pz TOT
Diabete	98	20,2
Malattie del Sangue	365	<b>75,3</b>
Cardiovascolari	404	<b>83,3</b>
Muscolo-schel.	105	21,6
Ostr. vie respiratorie	44	9,1

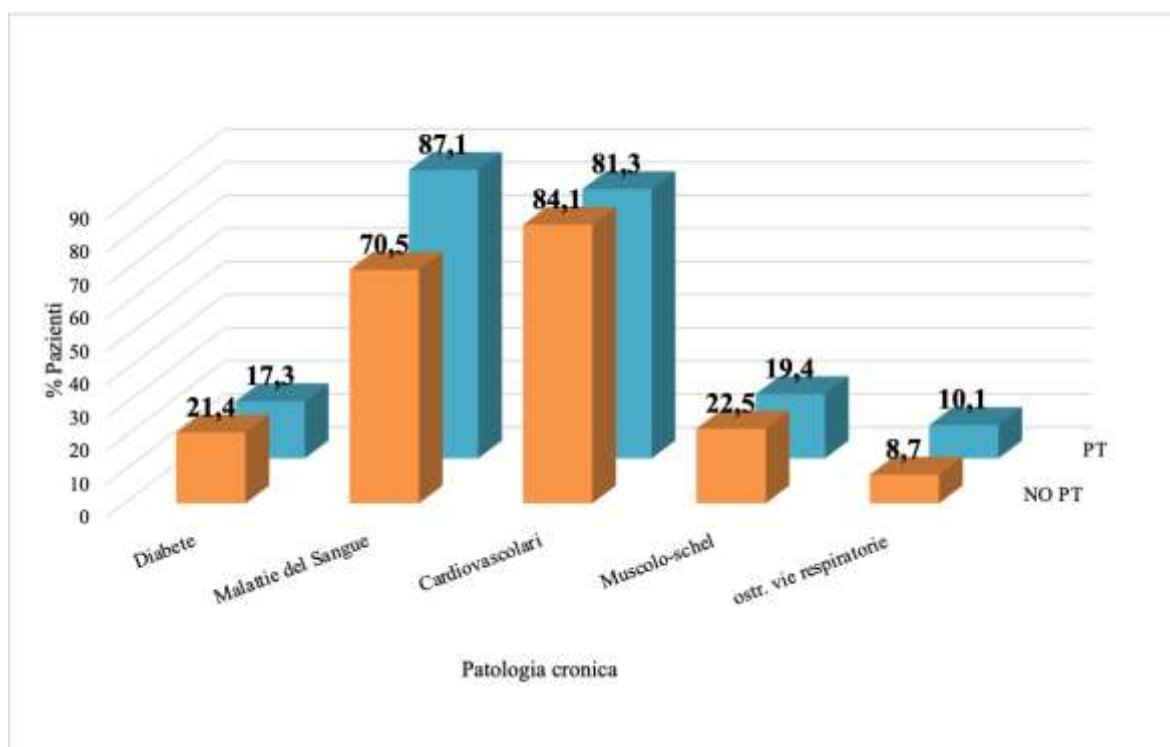


Figura 12 – Patologie croniche nei pazienti affetti da psicosi di demenza nell’ASL NO: confronto tra le coorti in studio

Rispetto ai dati nazionali<sup>28</sup> si evidenzia una minore prescrizione dei farmaci per patologie cardiovascolari (80% dato nazionale – 74,8% dato studio) e di farmaci per patologie del sistema muscolo-scheletrico (42% dato nazionale – 25,9% dato studio), un’identica prescrizione di farmaci antidiabetici (17,8% dato nazionale – 18,1% dato studio) ed una significativa maggiore prescrizione di farmaci per malattie del sangue (49 % dato nazionale – 75,3% dato studio).

Successivamente si è anche valutato il numero di patologie croniche presenti contemporaneamente nei pazienti delle due coorti. In Figura 13 si può osservare che, in

entrambe le coorti, la maggior parte dei pazienti ha ricevuto farmaci per il trattamento di due diverse patologie croniche; la percentuale di pazienti della coorte PT in trattamento per due patologie (oltre la psicosi in demenza) era superiore a quella della coorte NO PT. La percentuale di soggetti che hanno ricevuto farmaci per il trattamento di una sola patologia o di tre diverse patologie croniche era cospicua; nel caso di una sola patologia cronica, la percentuale di pazienti della coorte PT era minore rispetto a quella della coorte NO PT, mentre nel secondo caso (tre patologie croniche), le percentuali erano uguali.

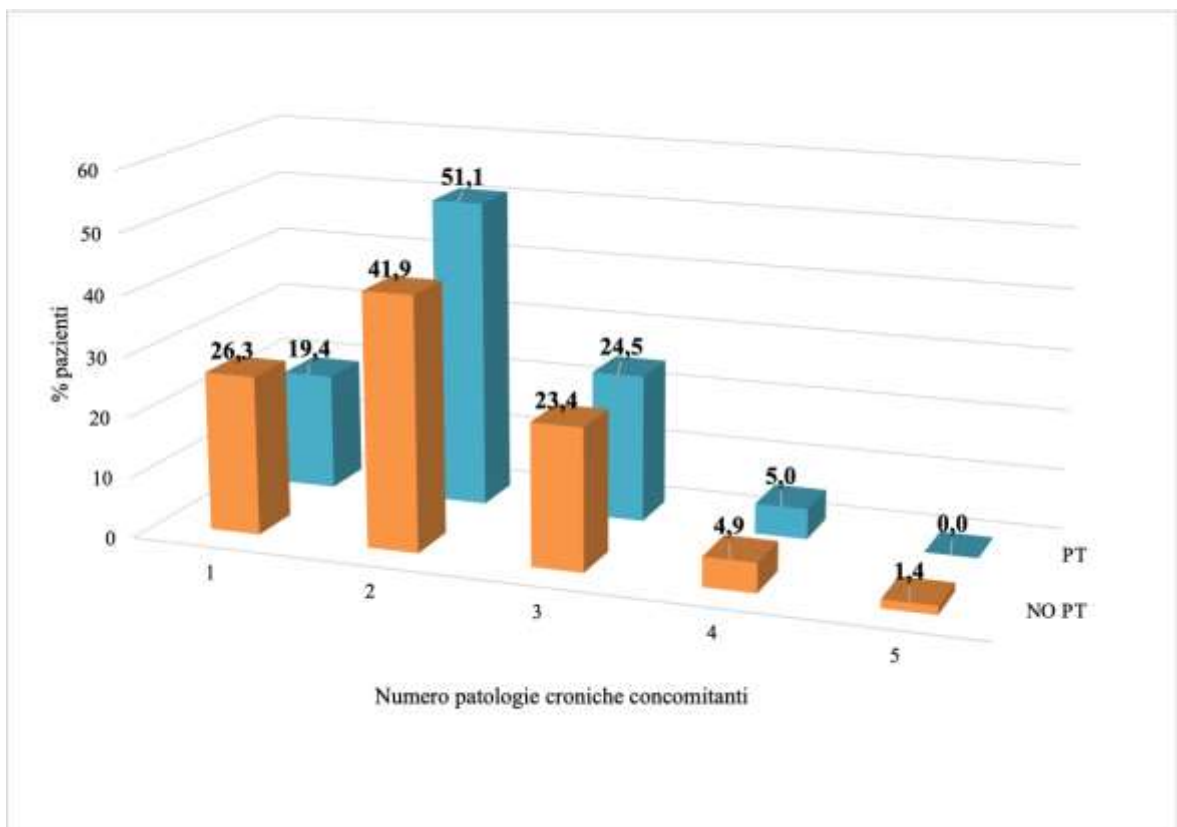


Figura 13 – Comorbidità presenti nei pazienti con psicosi di demenza dell'ASL NO

## **8.6 Valutazione della gestione della politerapia/Appropriatezza prescrittiva: analisi dell'interazione quetiapina/farmaci**

Dalle analisi eseguite nei paragrafi precedenti è stato possibile mettere in luce che la maggior parte dei pazienti in studio erano soggetti con comorbidità e in polifarmacoterapia. Di tutti i farmaci che i pazienti in esame hanno acquisito ve ne sono alcuni che possono dare effetti di interazione se assunti insieme a quetiapina. Pertanto, in questo paragrafo lo studio si è focalizzato sui farmaci che sono stati dispensati nello stesso periodo in cui è stata acquisita quetiapina e che possono interagire con quetiapina.

Per eseguire l'analisi sono stati consultati: RCP di quetiapina, RCP dei farmaci che interagiscono con quetiapina, database online CredibleMeds e banca dati INTERcheck, ideata dall'Istituto di Ricerca Farmacologiche Mario Negri.

In Tabella 6 e in Tabella 7 viene riportata la lista di farmaci che possono dare effetti di interazione con quetiapina e che sono stati prescritti ai pazienti in esame. In questa lista sono ricompresi i medicinali identificati come farmaci di rilevanza clinica C, la cui interazione si ritiene possa provocare “*evento grave, ma che può essere gestito (ad esempio aggiustando la dose)*”<sup>34</sup>. In particolare, in Tabella 6 sono riportati i farmaci di varie classi che, se assunti insieme a quetiapina, possono aumentare il rischio di reazioni avverse (ADR) di tipo cardiache, come ad esempio allungamento del tratto QT, eventi di torsione di punta (TdP) e arresto cardiaco; i farmaci di questa tabella appartengono a categorie ATC varie. Tra le sostanze di questa tabella, che possono causare un aumento del rischio dell'allungamento del tratto QT se co-somministrati con quetiapina, sono inclusi i fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina). Secondo la FDA, i fluorochinoloni dovrebbero essere evitati nei pazienti affetti da demenza, poiché determinano disturbi dell'attenzione, agitazione, ansia, disorientamento, amnesia e delirio. In Tabella 7 vengono invece riportati i farmaci che agiscono sul sistema nervoso e che, se assunti insieme a quetiapina, possono dare effetti di interazione quali aumento del rischio di ADR cardiache, aumento del rischio di depressione respiratoria e del sistema nervoso centrale, riduzione dell'esposizione sistemica alla quetiapina. Tra i farmaci di questa tabella sono compresi escitalopram e citalopram, il cui utilizzo come tali (non in associazione con quetiapina) a dosaggi superiori a 10 mg/die è considerato potenzialmente pericoloso, in quanto in grado di produrre un rilevante allungamento del tratto QT e aritmie potenzialmente fatali<sup>9</sup>. Questi farmaci (escitalopram e citalopram), quindi, se assunti in associazione con quetiapina

possono aumentare ulteriormente il rischio di allungamento del tratto QT e di eventi di torsione di punta. Fenobarbital, fenitoina e carbamazepina possono ridurre l'esposizione sistemica alla quetiapina: i primi tre farmaci sono infatti induttori del CYP3A4 e quindi riducono la concentrazione plasmatica del farmaco in oggetto (quetiapina). L'associazione di quetiapina con oppiacei deboli (tramadolo) e forti (morfina, oxicodone, fentanyl, buprenorfina e tapentadolo) può aumentare il rischio di depressione respiratoria e del sistema nervoso centrale, poiché i loro effetti in presenza di quetiapina sono additivi a livello del sistema nervoso centrale e respiratorio.

Tabella 6 – Farmaci che interagiscono con quetiapina e che possono aumentare il rischio di ADR cardiache

CLASSE	ATC	ATC_DESCR	ADR
ANTIARITMICI	C01BC04	FLECAINIDE	<b>Aumento del rischio di ADR cardiache</b>
	C01BD01	AMIODARONE	
BETABLOCCANTI	C07AA07	SOTALOLO	
CALCIO-ANTAGONISTI	C08CA09	LACIDIPINA	
UROLOGICI	G04CA01	ALFUZOSINA	
ANTIBATTERICI USO SISTEMICO	J01FA09	CLARITROMICINA	
	J01FA10	AZITROMICINA	
	J01MA02	CIPROFLOXACINA	
	J01MA12	LEVOFLOXACINA	
	J01MA14	MOXIFLOXACINA	
ANTIMICOTICI USO SISTEMICO	J02AC01	FLUCONAZOLO	
ANTINEOPLASTICI T. ENDOCRINA	L02AE02	LEUPRORELINA	
	L02BA01	TAMOXIFENE	
IMMUNOSOPPRESSORI	L04AD02	TACROLIMUS	
ANTIPROTOZOARI	P01BA02	IDROXICLOROCHINA	

Tabella 7 – Farmaci attivi sul sistema nervoso che interagiscono con quetiapina

CLASSE	ATC	ATC_DESCR	ADR
OPPIACEI	N02AA01	MORFINA	Aumento del rischio di depressione respiratoria e SNC
	N02AA05	OXICODONE	
	N02AB03	FENTANIL	
	N02AE01	BUPRENORFINA	Aumento del rischio di ADR cardiache + depressione respiratoria e SNC
	N02AX02	TRAMADOLO	
	N02AX06	TAPENTADOLO	Aumento del rischio di depressione respiratoria e SNC
ANTIEPILETTICI	N03AA02	FENOBARBITAL	riduzione esposizione sistemica alla quetiapina
	N03AB02	FENITOINA	
	N03AF01	CARBAMAZEPINA	
	N03AX14	LEVETIRACETAM	Aumento del rischio di ADR cardiache
ANTIPSICOTICI	N05AA01	CLORPROMAZINA	Aumento del rischio di ADR cardiache
	N05AD01	ALOPERIDOLO	
	N05AF05	ZUCLOPENTIXOLO	
	N05AH06	CLOTIAPINA	
	N05AN01	LITIO CARBONATO	Aumento rischio ADR cardiache + aumento rischio tossicità litio
ANTIDEPRESSIVI	N06AB04	CITALOPRAM	Aumento del rischio di ADR cardiache
	N06AB08	FLUVOXAMINA	Aumento rischio ADR cardiache + aumento livelli plasmatici quetiapina
	N06AB10	ESCITALOPRAM	Aumento del rischio di ADR cardiache
	N06AX03	MIANSERINA	
	N06AX11	MIRTAZAPINA	
	N06AX16	VENLAFAXINA	
ANTI-DEMENZA	N06DA02	DONEPEZIL	

Dall'analisi eseguita su tutti i farmaci individuati è risultato che i pazienti in studio a cui sono stati dispensati farmaci che possono dare effetti di interazione con quetiapina erano 226 (41,9% del totale), di questi 163 appartenevano alla coorte NO PT (43,2%) e 63 a quella PT (38,7%). L'analisi statistica indica che non esiste una reale differenza tra le percentuali di pazienti delle due coorti ( $p=0,254$ ).

Le sostanze, riportate in Tabella 6 e 7, che possono aumentare il rischio di ADR cardiache se co-somministrate con quetiapina, sono state divise in tre categorie sulla base del loro rischio di causare eventi di torsione di punta quando utilizzate come tali e non in associazione. Per identificare le tre categorie, si è seguita la classificazione del database

CredibleMeds<sup>41</sup>, database indentificato da AIFA<sup>40</sup> come riferimento per l'individuazione di farmaci che possono provocare aritmie cardiache.

Alle tre categorie è stato dato un valore da 1 a 3 sulla base del rischio di eventi di torsione di punta associato a questi farmaci:

1. “*Rischio condizionale*” di TdP (sostanze che possono determinare il prolungamento del tratto QT quando co-somministrati con altre sostanze che agiscono a livello cardiaco)
2. “*Rischio possibile*” di TdP
3. “*Rischio noto*” di TdP

Di seguito, in Tabella 8, si riportano i farmaci che aumentano il rischio di ADR cardiache quando assunti insieme a quetiapina e il livello di rischio relativo ad eventi di torsione di punta.

Tabella 8 – Lista farmaci che aumentano il rischio di ADR cardiache e loro livello di rischio

CATEGORIA DI RISCHIO	ATC	ATC_DESCR	CATEGORIA DI RISCHIO	ATC	ATC_DESCR
3	C01BC04	FLECAINIDE	2	C08CA09	LACIDIPINA
3	C01BD01	AMIODARONE	2	G04CA01	ALFUZOSINA
3	C07AA07	SOTALOLO	2	L02AE02	LEUPRORELINA
3	J01FA09	CLARITROMICINA	2	L02BA01	TAMOXIFENE
3	J01FA10	AZITROMICINA	2	L04AD02	TACROLIMUS
3	J01MA02	CIPROFLOXACINA	2	N02AE01	BUPRENORFINA
3	J01MA12	LEVOFLOXACINA	2	N02AX02	TRAMADOLO
3	J01MA14	MOXIFLOXACINA	2	N03AX14	LEVETIRACETAM
3	J02AC01	FLUCONAZOLO	2	N05AF05	ZUCLOPENTIXOLO
3	N05AA01	CLORPROMAZINA	2	N05AH06	CLOTIAPINA
3	N05AD01	ALOPERIDOLO	2	N05AN01	LITIO
3	N06AB04	CITALOPRAM	2	N06AX03	MIANSERINA
3	N06AB10	ESCITALOPRAM	2	N06AX11	MIRTAZAPINA
3	N06DA02	DONEPEZIL	2	N06AX16	VENLAFAXINA
3	P01BA02	IDROXICLOROCHINA	1	N06AB08	FLUVOXAMINA

Secondo il database CredibelMeds, quetiapina presenta un livello di “*rischio condizionale*” di TdP.<sup>41</sup>

Si è quindi focalizzata l'analisi sulle sostanze che se assunte insieme a quetiapina possono aumentare il rischio di ADR cardiache. In Figura 14 sono riportate le percentuali relative al numero di dispensazioni di farmaci appartenenti ad ogni categoria di rischio (noto, possibile e condizionale di TdP). Da questa Figura è possibile evidenziare che i medici che operano all'esterno del centro CDCD hanno prescritto farmaci con “*rischio noto*” di TdP in percentuale lievemente superiore rispetto ai medici del centro CDCD, mentre questi ultimi hanno prescritto in maggior percentuale farmaci con “*rischio possibile*” di TdP. Questi risultati sembrano suggerire che i medici specialisti del centro CDCD hanno prestato una particolare attenzione nella prescrizione dei farmaci, tenendo conto in misura maggiore o comunque diversa dai medici esterni al centro del livello di rischio ad essi associato.

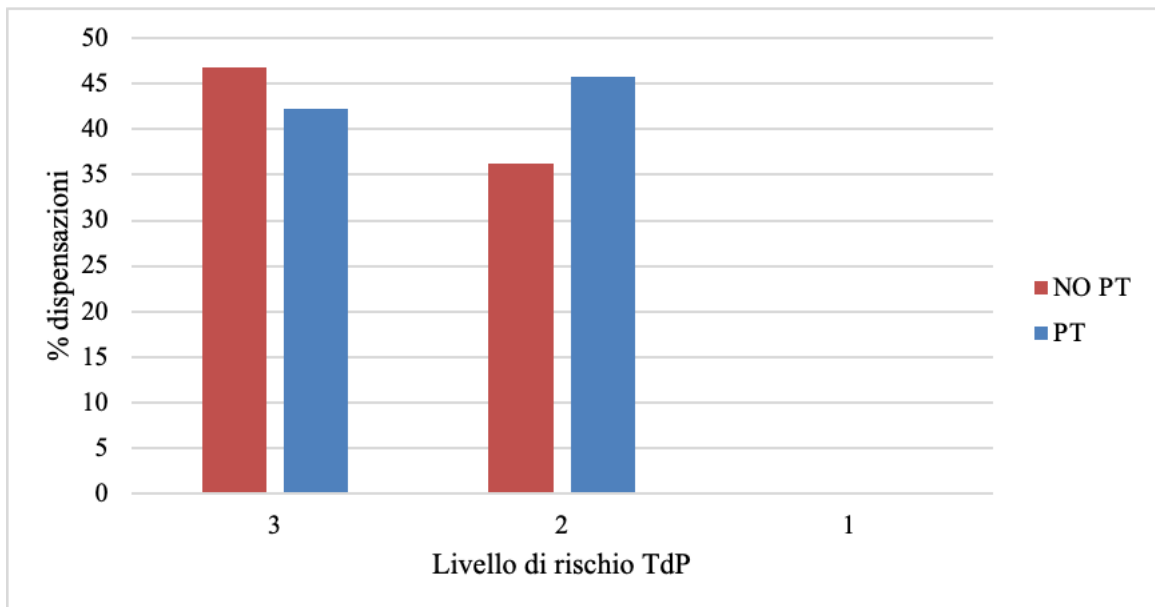


Figura 14 – Dispensazione di farmaci: classificazione in base al livello di rischio TdP

In Figura 15 sono riportati in dettaglio i risultati del confronto del comportamento prescrittivo dei medici.

Tra i farmaci con “*rischio noto*” di TdP, donepezil è stato maggiormente prescritto dai medici esterni al centro CDCD: ciò probabilmente perché questi sanitari non effettuano una riconciliazione esaustiva della terapia adottata. Per quanto riguarda i farmaci con “*rischio possibile*” di TdP i medici esterni hanno prescritto maggiormente venlafaxina, e i medici del centro CDCD hanno maggiormente prescritto lacidipina, tramadolo e levetiracetam.



Figura 15 – Analisi dispensazione farmaci con “rischio noto” (a sinistra) e “rischio possibile” (a destra) di TdP: confronto tra le coorti NO PT e PT

I risultati su esposti hanno anche permesso di individuare i farmaci maggiormente dispensati. I dieci farmaci con il più elevato numero di erogazioni sono riportati in Tabella 9.

Tabella 9 – Farmaci maggiormente erogati tra quelli che possono dare effetti di interazione con quetiapina (ordine decrescente): in arancione, farmaci per il sistema cardiovascolare ed in blu, antibatterici

	TOT	NO PT	PT
1	VENLAFAXINA	VENLAFAXINA	VENLAFAXINA
2	CITALOPRAM	CITALOPRAM	CITALOPRAM
3	DONEPEZIL	MIRTAZAPINA	LEVETIRACETAM
4	MIRTAZAPINA	DONEPEZIL	DONEPEZIL
5	LEVETIRACETAM	FENOBARBITAL	ESCITALOPRAM
6	FENOBARBITAL	CARBAMAZEPINA	LACIDIPINA
7	AMIODARONE	LEVETIRACETAM	FENTANIL
8	ESCITALOPRAM	AMIODARONE	TRAMADOLO
9	CARBAMAZEPINA	ESCITALOPRAM	AMIODARONE
10	ALOPERIDOLO	FLECAINIDE	CIPROFLOXACINA

Dalla tabella è possibile evidenziare che, nella totalità dei soggetti arruolati in questo studio, i dieci farmaci maggiormente dispensati sono stati farmaci che agiscono sul sistema nervoso, ad esclusione dell'amiodarone. Le prime due sostanze maggiormente prescritte nelle due coorti sono state venlafaxina e citalopram. In entrambe le coorti NO PT e PT, i farmaci maggiormente dispensati appartenevano sempre alla classe di sostanze che agiscono sul sistema nervoso e 2 farmaci appartenevano alla classe di farmaci che agiscono sul sistema

cardiovascolare. Nella coorte PT anche ciprofloxacina è compreso tra i farmaci maggiormente dispensati.

Alla luce di questi risultati, l'analisi è stata focalizzata sui pazienti a cui sono stati dispensati farmaci che agiscono sul sistema nervoso e che se assunti insieme a quetiapina possono dare effetti di interazione. I pazienti cui sono stati dispensati questi farmaci erano 188 (34,8%) su 540, di cui 131 appartenenti alla coorte NO PT (34,7%) e 57 alla coorte PT (35,0%). Le percentuali di pazienti tra le due coorti non sono differenti e questo indica che il comportamento prescrittivo dei medici del centro CDCD e dei medici esterni al centro non era significativamente diverso. È stato anche preso in considerazione il numero di farmaci attivi sul sistema nervoso diversi dispensati ad ogni paziente e l'analisi effettuata, mostra un comportamento pressoché simile da parte dei medici prescrittori. Infatti, la percentuale di pazienti cui è stato prescritto un farmaco attivo sul sistema nervoso oltre a quetiapina è molto simile per le due coorti ed è quasi uguale la percentuale di pazienti cui sono stati erogati due farmaci che agiscono sul sistema nervoso.

Tabella 10 – Percentuale pazienti coorti NO PT e PT per numero di farmaci che agiscono sul sistema nervoso e che danno effetti di interazioni se assunti insieme a quetiapina

Coorte/Numero associazioni	% pazienti		
	1	2	3
NO PT	29,7	4,8	0,3
PT	29,4	5,5	0,0

## 9. CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

Gli antipsicotici sono tra i farmaci più frequentemente utilizzati nel trattamento di BPSD in demenza, anche se la maggior parte di queste sostanze non ha mai ottenuto l'autorizzazione d'uso per particolari condizioni di BPSD in demenza. L'Agenzia Italiana del Farmaco già nel 2005 regolamentava l'utilizzo *off-label* di questi farmaci, ed in particolare definiva un Programma di Farmacovigilanza Attiva e le linee guida di prescrizione degli antipsicotici di prima e di seconda generazione nella terapia dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti affetti da demenza. Una stretta aderenza alle indicazioni di AIFA può essere utile nella terapia di una sindrome così invalidante. Tra gli antipsicotici utilizzati *off-label* è ricompresa quetiapina, che è stato l'antipsicotico maggiormente dispensato nell'ASL NO. Il presente lavoro di tesi ha preso in esame soggetti ai quali è stata dispensata quetiapina *off-label* per il trattamento di BPSD in demenza nel I semestre 2023; i soggetti in studio sono stati assistiti in parte dai medici specialisti del CDCD dell'ASL NO e in parte da medici che operano all'esterno di questo. La posologia proposta dai medici che prevede l'impiego di circa 65 mg/die di quetiapina indica chiaramente l'uso *off-label* del medicinale, in quanto la dose prescritta di quetiapina *off-label* per il trattamento di BPSD in demenza è solitamente compresa tra 25 mg/die e 150 mg/die.

I dati delle dispensazioni di farmaci a pazienti che assumevano quetiapina nel I semestre 2023 hanno permesso di evidenziare che spesso, oltre a quetiapina, vengono prescritti altri farmaci attivi sul sistema nervoso, in particolare antidepressivi, o farmaci per il trattamento di patologie croniche, quali quelle che interessano il sistema cardiovascolare. La prescrizione di più farmaci attivi sul sistema nervoso nel paziente affetto da demenza è frequente poiché in questi soggetti sono presenti molto spesso sintomi propri di altri disturbi caratteristici di patologie neurologiche e psichiatriche.

La quetiapina è stata spesso associata anche a sostanze che possono dare effetti di interazione; gli effetti di interazione più comuni e gravi sono aumento del rischio di allungamento del tratto QT, eventi di torsione di punta (TdP) e arresto cardiaco.

Dall'analisi condotte sui dati emerge che il comportamento prescrittivo dei medici specialisti del CDCD non è molto diverso da quello dei medici che operano all'esterno del CDCD. Si tenga presente che le prescrizioni sono state analizzate sulla base dei dati di dispensazione. Le differenze prescrittive tra questi medici si sono riscontrate per gli interventi di variazione del dosaggio, interventi che sono stati più frequenti da parte dei medici specialisti del CDCD, e principalmente relative a farmaci anti-demenza e antiparkinsoniani.

I risultati emersi in questo lavoro hanno permesso di acquisire informazioni preliminari in merito all'uso *off-label* di quetiapina. Nonostante la ridotta numerosità dei pazienti presi in considerazione e il limitato periodo di tempo esaminato, le evidenze osservate indirizzano il lavoro verso un approfondimento. Il Servizio Farmaceutico Territoriale dell'ASL NO ha infatti avviato un progetto di più ampio respiro e di più lunga durata, in cui verranno arruolati un numero più elevato di soggetti, in cura presso il centro CDCD e all'esterno di questo, che vengono trattati con quetiapina *off-label* per la cura di BPSD in demenza, nell'ottica di promuovere le attività di farmacovigilanza che includono il monitoraggio prescrittivo dell'uso off-label di quetiapina, l'informazione e la formazione dei medici sull'uso dei farmaci e sulla riconciliazione terapeutica.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.epicentro.iss.it/demenza/>
2. Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen H (2012). Neurologie dodicesima edizione (Mariani C, Bertora P). Edra. (Prima edizione pubblicata nel 1972)
3. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. Am J Med. 2018 Oct;131(10):1161-1169. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.01.022. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29425707
4. <https://www.salute.gov.it/portale/demenze/dettaglioContenutiDemenze.jsp?lingua=italiano&id=2402&area=demenze&menu=vuoto>
5. [https://www.iss.it/documents/20126/9140509/LG+Demenza+e+MCI\\_v3.0.pdf/45961ff0-aa16-5017-1244-8426403600ec?t=1707121203312](https://www.iss.it/documents/20126/9140509/LG+Demenza+e+MCI_v3.0.pdf/45961ff0-aa16-5017-1244-8426403600ec?t=1707121203312)
6. <https://www.iss.it/documents/20126/9140509/Allegato+1.+Draft+Scope+definitivo.pdf/f849d1a1-2f23-bae6-2d15-127a30274f34?t=1704819975034>
7. [https://www.istat.it/it/files//2023/11/BesT\\_Piemonte.pdf](https://www.istat.it/it/files//2023/11/BesT_Piemonte.pdf)
8. [https://www.ipa-online.org/UserFiles/file/IPA\\_BPSD\\_Specialists\\_Complete\\_Guide\\_Online\\_2015\\_Final.pdf](https://www.ipa-online.org/UserFiles/file/IPA_BPSD_Specialists_Complete_Guide_Online_2015_Final.pdf)
9. Berardelli A (2022). La neurologia della Sapienza. Società Editrice Esculapio. (Prima edizione pubblicata nel 2012)
10. <https://www.italialongeva.it/wp-content/uploads/2023/11/MANUALE-BPSD-2023-DEF.pdf>
11. Menegardo CS, Friggi FA, Scardini JB, Rossi TS, Vieira TDS, Tieppo A, Morelato RL. Sundown syndrome in patients with Alzheimer's disease dementia. Dement Neuropsychol. 2019 Oct-Dec;13(4):469-474. doi: 10.1590/1980-57642018dn13-040015
12. Bessey LJ, Walaszek A. Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. Curr Psychiatry Rep. 2019 Jul 1;21(8):66. doi: 10.1007/s11920-019-1049-5.
13. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. Neurology. 1997 May;48(5 Suppl 6):S10-6. doi: 10.1212/wnl.48.5\_suppl\_6.10s.
14. <https://www.geriatria.unimore.it/wp-content/uploads/2016/01/NPI.pdf>
15. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_001445\\_025373\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001445_025373_RCP.pdf&sys=m0b113)
16. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_003199\\_040078\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003199_040078_RCP.pdf&sys=m0b113)
17. <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/treatments/drugs/antipsychotic-drugs#:~:text=and%20anticonvulsant%20drugs->
18. D'Antonio F, Tremolizzo L, Zuffi M, Pomati S, Farina E; Sindem BPSD Study Group. Clinical Perception and Treatment Options for Behavioral and Psychological Symptoms of

- Dementia (BPSD) in Italy. *Front Psychiatry*. 2022 Apr 1;13:843088. doi: 10.3389/fpsy.2022.843088.
19. <https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/111.55236.1168274545032501d.pdf> (35)
  20. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/chapter/Recommendations#pharmacological-management-of-non-motor-symptoms>
  21. Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 Apr;125(4):615-650. doi: 10.1007/s00702-017-1821-9.
  22. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004852\\_041503\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004852_041503_RCP.pdf&sys=m0b113)
  23. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_003827\\_032944\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003827_032944_RCP.pdf&sys=m0b113)
  24. Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Bjorn C. Knollmann (2019). Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia (Tredicesima edizione). Zanichelli.
  25. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/Rettifica%20Antipsicotici%20comunicato\\_19072013%20revisionato\\_0.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/Rettifica%20Antipsicotici%20comunicato_19072013%20revisionato_0.pdf)
  26. <https://www.marionegri.it/magazine/politerapia-e-anziani>
  27. <https://www.marionegri.it/magazine/politerapia-anziani-con-demenza-e-caregiver>
  28. [OsMed Farmaci anziani 13.10.2021.pdf \(aifa.gov.it\)](#)
  29. <https://www.aifa.gov.it/-/indicatori-per-valutare-la-qualita-della-prescrizione-farmacologica-nella-popolazione-anziana-la-polifarmacoterapia>
  30. [https://docs.marionegri.it/website/Documento\\_intersocietario\\_Medication\\_Review\\_e\\_De prescribing\\_Finale.pdf](https://docs.marionegri.it/website/Documento_intersocietario_Medication_Review_e_De prescribing_Finale.pdf)
  31. <https://www.aifa.gov.it/-/criteri-di-beers-la-societa-geriatrica-americana-ags-aggiorna-la-lista-dei-farmaci-potenzialmente-inappropriati>
  32. [https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jgs.18372?saml\\_referrer=](https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jgs.18372?saml_referrer=)
  33. <https://www.aifa.gov.it/-/indicatori-per-valutare-la-qualita-della-prescrizione-farmacologica-nella-popolazione-anziana-la-polifarmacoterapia>
  34. [INTERCheck WEB \(marionegri.it\)](#)
  35. <https://www.aifa.gov.it/riassunto-caratteristiche-e-foglio-illustrativo>
  36. <https://www.epicentro.iss.it/ben/2005/febbraio/1#:~:text=La%20prevalenza%20di%20ques ta%20patologia,%25%20al%2017%2C6%25>
  37. [Report-anziani-2019.pdf \(istat.it\)](#)
  38. [Report-anziani-2019.pdf \(istat.it\)](#)
  39. [Patologie croniche nella popolazione residente in Italia secondo i dati PASSI e PASSI d'Argento \(iss.it\)](#)

40. [111.38157.1150363709730e100.pdf \(agenziafarmaco.gov.it\)](#)

41. [https://www.crediblemeds.org/](#)





