SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Appropriatezza prescrittiva nella popolazione anziana

Elenco farmaci potenzialmente inappropriati ed eventuali alternative terapeutiche

Novembre 2014

Sommario

Obiettivo ..... - 3 -
Gruppo di lavoro ..... - 3 -
Appropriatezza prescrittiva nella popolazione anziana ..... - 4 -
Farmaci a carico del SSN che dovrebbero sempre essere evitati ..... - 6 -
Analgesici ..... - 6 -
Anti-aritmici ..... - 6 -
Anti-infiammatori ..... - 7 -
Anti-Parkinson ..... - 9 -
Sistema cardiovascolare ..... - 10 -
Sistema endocrino ..... - 12 -
Sistema nervoso centrale ..... - 12 -
Farmaci a carico del SSN il cui utilizzo risulta essere raramente appropriato ..... - 14 -
Anti-aggreganti ..... - 6 -
Anti-secretivi ..... - 14 -
Anti-depressivi ..... - 16 -
Farmaci a carico del SSN il cui utilizzo risulta essere appropriato solo per alcune condizioni ..... - 16 -
Antiaritmici ..... - 16 -
Antipsicotici ..... - 17 -
Farmaci NON a carico del SSN che dovrebbero sempre essere evitati nei soggetti con età ≥ 65 anni ..... - 21 -

Obiettivo

Lo scopo di questo documento è descrivere la metodologia adottata per individuare i farmaci potenzialmente inappropriati nella popolazione di età maggiore o uguale a 65 anni. Vengono inoltre riportate le motivazioni della scelta di questi farmaci ed eventuali farmaci alternativi.

Per qualsiasi informazione è possibile rivolgersi a:

Andrea Donatini
Servizio Assistenza Distrettuale, Medicina Generale, Pianificazione e Sviluppo dei Servizi Sanitari
Assessorato Politiche per la Salute
Tel. 051-5277256
Cell. 3296639380
Email adonatini@regione.emilia-romagna.it

Gruppo di lavoro

L'individuazione dei farmaci è il risultato dei lavori di un gruppo costituito da professionisti della Azienda USL di Parma e dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma e di medici di medicina generale dell'Azienda USL di Parma: Stefano Baccarini, Alberto Guido Caiazza, Luca Marziani, Paolo Orsi, Giovanni Pedretti (Presidio Ospedaliero di Vaio, Azienda USL di Parma), Anna Bertelè, Aderville Cabassi, Mario De Blasi, Angelo Franzè, Gianluca Gonzi, Giuseppe Regolisti (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma), Sigismondo Ferrante, Giovanna Negri, Giuseppina Paulillo, Pietro Pellegrini (Azienda USL di Parma), Alberto Bifani (Casa Protetta "Città di Fidenza"), Stefano Del Canale, Mario Scali, Paolo Tosini, Livio Verti (MMG, Azienda USL di Parma), Vittorio Maio (Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA)

Appropriatezza prescrittiva nella popolazione anziana

Da tempo la letteratura scientifica dedica notevole attenzione all'individuazione di criteri espliciti per valutare, partendo dai dati sul consumo farmaceutico, l'appropriatezza della terapia farmacologica nell'anziano. Tra gli strumenti presenti in letteratura, i criteri di Beers sono quelli maggiormente adottati e studiati (l'ultimo aggiornamento risale al 2012).[1] I criteri di Beers individuano farmaci o classi di farmaci che in generale si dovrebbero evitare negli anziani in quanto "il rischio di reazioni avverse alla terapia è tale da diminuirne il potenziale beneficio".[2] Utilizzando i criteri di Beers, un recente studio condotto in Emilia-Romagna ha stimato che circa il 18% della popolazione regionale di età superiore a 65 anni utilizza abitualmente almeno un farmaco incluso nella lista di Beers,[3] un valore di prevalenza sostanzialmente elevato, ma comunque sottostimato, perché la lista di farmaci usata per lo studio non ha incluso alcuni farmaci presenti nei criteri di Beers, in quanto non commercializzati o rimborsati in Italia. Per tale motivo, partendo dai criteri di Beers, un panel di esperti dell'AUSL di Parma, in associazione con ricercatori della Thomas Jefferson University, ha sviluppato una serie di criteri espliciti che tengono conto sia del prontuario farmaceutico italiano che delle abitudini prescrittive dei medici italiani.[4] Tale lista, aggiornata nel 2012, include farmaci/classe di farmaci potenzialmente inappropriati articolati in tre categorie:[5]

Farmaci che dovrebbero essere evitati	Farmaci che la letteratura riporta ad alto rischio per l'anziano. Esistono alternative più sicure
Farmaci raramente appropriati	Farmaci efficaci ma non di prima scelta, con un profilo rischio/beneficio e/o beneficio/costo non favorevole
Farmaci da usare solo per indicazioni specifiche	Farmaci che hanno alcune indicazioni, ma che spesso devono essere usati sotto stretto controllo. Tali farmaci sono potenzialmente soggetti ad un uso non appropriato

La lista, inoltre, distingue i farmaci rimborsabili da quelli non rimborsabili dal SSN. Per i farmaci rimborsabili dal SSN, la lista include un totale di 25 farmaci o classe di farmaci, di cui 16 appartengono alla categoria di quelli che dovrebbero sempre essere evitati, 3 considerati come raramente appropriati, e 6 che, pur avendo alcune indicazioni specifiche, spesso risultano erroneamente usati. Alcuni farmaci sono considerati potenzialmente inappropriati a determinate dosi o durata di somministrazione, come riportato nella tabella che segue.

[1] American Geriatrics Society updates Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2012 Apr;60(4):616-31.
[2] Beers MH et al. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. Arch Intern Med 1997; 157:1531-6
[3] Maio V et al. Potentially Inappropriate Medication Prescribing for Elderly Outpatients in Emilia Romagna, Italy: A Population-Based Cohort Study. Drugs&Aging 2006;23(11):915-924
[4] Maio V et al. Using Explicit Criteria to Evaluate the Quality of Prescribing in Elderly Italian Outpatients: A Cohort Study. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2010;35:219-229
[5] Si precisa che si sono mantenuti in tale lista alcuni pincipi attivi, oggi raramente prescritti, solo perchè ancora inseriti nel prontuario terapeutico nazionale

Farmaci da evitare	Farmaci raramente appropriati	Farmaci da usare solo per alcune condizioni
Analgesici Pentazocina Anti-aggreganti Ticlopidina (dal 2014) Anti-aritmici Disopiramide Anti-infiammatori FANS (>15 giorni) Indometacina Ketorolac iniettabile (max 2 gg) Anti-parkinson Orfenadrina cloridrato Sistema cardiovascolare Clonidina (compresse) Metildopa Nifedipina a breve durata d'azione Spironolattone >25mg/die Sistema endocrino Estrogeni (sistemici) Metiltestosterone Sistema nervoso centrale Amitriptilina Citalopram >20mg/die Clomipramina (dal 2014) Clorpropamide Escitalopram >10mg/die Imipramina (dal 2014) Nortriptilina (dal 2014) Trimipramina (dal 2014)	Anti-secretivi Inibitori di pompa (≥12 mesi) Anti-depressivi Fluoxetina	Antiaritmici Amiodarone Diidrochinidina Chinidina Dronedarone Flecainide Propafanone Sotalolo Antipsicotici atipici: Risperidone Quetiapina Olanzapina Clozapina Aripripazolo Paliperidone Ziprasidone Antipsicotici convenzionali: Aloperidolo Amisulpiride Clorpromazina Clotiapina Flufenazina Perfenazina Pimozide Promazina Sulpiride Trifluoperazina Sistema cardiovascolare Clonidina (cerotti) Digossina Doxazosina

Per i farmaci non rimborsabili dal SSN, la lista include 6 farmaci appartenenti alla categoria di quelli che dovrebbero sempre essere evitati: benzodiazepine a lunga emivita, benzodiazepina a breve emivita, antistaminici, lassativi stimolanti, nitrofurantoina e metoclopramide (orale).

Il panel di esperti ha inoltre sviluppato una lista di farmaci alternativi, ove possibile, a quelli ritenuti inappropriati, con l'obiettivo di fornire ai medici di medicina generale uno strumento concreto a cui rivolgersi per migliorare la qualità prescrizione per i pazienti anziani nella pratica ambulatoriale quotidiana. La lista presente in questo documento riporta, per ogni farmaco ritenuto potenzialmente inappropriato, quando possibile, il razionale per cui il farmaco è ritenuto inappropriato, eventuali farmaci alternativi e le relative motivazioni.

Farmaci a carico del SSN che dovrebbero sempre essere evitati

Analgesici

Pentazocina	
Perchè?	Analgesico narcotico con effetti avversi severi, inclusi confusione ed allucinazione. Inoltre, ha proprietà sia agoniste sia antagoniste e può indurre sintomi da astinenza, incluso dolore, in pazienti dipendenti da altri oppioidi. Presenta un effetto su pressione e frequenza cardiaca mediato dalle catecolammine.
Quali alternative?	Nella terapia del dolore da moderato a grave è preferibile usare altri farmaci, incluso l'oxicodone e la morfina. Si veda paragrafo dei FANS.
Quali motivazioni?	

Anti-aggreganti

Ticlopidina	
Perchè?	Nella terapia antiaggregante, non svolge un'attività superiore all'ASA. Può avere effetti tossici importanti a livello ematico ed epatico. ▪ 2012 Beers Criteria: http://www.americangeriatrics.org/files/documents/beers/2012BeersCriteria_JAGS.pdf ▪ New Mexico Prescription Improvement Coalition: http://www.nm-pharmacy.com/PIMS.pdf ▪ PRISCUS list: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933536/
Quando appropriato ?	La limitazione del suo impiego ai soggetti intolleranti all'ASA dovrebbe essere considerata un'acquisizione medica dettata direttamente dal suo limitato profilo di sicurezza
Quali alternative?	ASA come prima scelta. Il Clopidogrel nei casi ammessi alla rimborsabilità nel piano terapeutico AIFA (vincolante): ▪ sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST in associazione con ASA (si veda lo studio CURE di Yusuf et al., 2001, nonchè le Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica ESC/ EACTS 2010); ▪ angioplastica percutanea (PTCA) con applicazione di stent (si veda lo studio PCI-CURE di Metha et al, 2001, nonché le linee guida American College of Cardiology/American Heart Association del 2005-2010, e le Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica ESC/ EACTS 2010); ▪ terapia antiaggregante a breve termine per la prevenzione secondaria dell'infarto in associazione con ASA (si vedano gli studi COMMIT e CLARITY-TIMI e le Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica ESC/ EACTS 2010); ▪ terapia antiaggregante a lungo termine per la prevenzione secondaria dell'infarto e dell'ictus (si vedano lo studio CAPRIE e l'analisi post hoc dello studio stesso, pubblicata nel 2004 su Stroke) Prasugrel: TRITON - TIMI 38 trial, Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica ESC/ EACTS 2010. Limitazioni d'utilizzo nei pazienti con età > 75

	aa e peso corporeo inferiore a 55 Kg per elevato rischio emorragico Ticagrelor: PLATO study, Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica ESC/ EACTS 201.(N.B. ad oggi non ancora in commercio in Italia) La doppia antiaggregazione con ASA e Clopridogrel/Prasugrel/Ticagrelor (non Ticlopidina) è indicata nel paziente con sindrome coronarica acuta, anche di età > 70 anni trattato o meno con PTCA/STENT (Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica ESC/ EACTS 2010)
Quali motivazioni?	In conclusione, a meno che non ci siano controindicazioni al suo impiego, l'ASA dovrebbe essere usata nel trattamento di tutti i pazienti, in particolare quelli anziani, con Sindrome coronarica acuta e proseguita indefinitamente per ridurre gli eventi vascolari (Albers CW et al.CHEST 2004;126(3-Suppl.): 483S-512S, e Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica ESC/ EACTS 2010)

Anti-aritmici

Disopiramide	
Perchè?	Di tutti I farmaci antiaritmici, è quello con il più potente effetto inotropo negativo; può pertanto indurre scompenso. Inoltre, ha un forte effetto anticolinergico
Quali alternative?	Altri antiaritmici, amiodarone quando appropriato
Quali motivazioni?	

Anti-infiammatori

FANS (>15 giorni)	
Perchè?	Negli anziani, il cui flusso renale è strettamente dipendente dall'azione vasodilatante delle prostaglandine, gli effetti avversi dei FANS possono amplificarsi fino ad includere tossicità renale e cardiovascolare con incremento della pressione, ritenzione idro-salina, scompenso cardiaco, insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, iperpotassiemia (Welton A et al. Am J Med 1999;106 (5B):13S-24S- Epstein M J Hypertens Suppl 2002;20:S17-S23- Griffin MR et al. Am J Epidemiol 2000;151:488-496- Brater DC Am J Med 1999;107:65S-70S) oltre che al noto rischio elevato di emorragie gastroduodenali ed intestinali (anche in combinazioni con altri farmaci, tipo gli SSRI)
Quali alternative?	Impiego limitato nel tempo (max 15 gg.) e quando è richiesto oltre ad un effetto analgesico anche un effetto antiinfiammatorio Quando vi è necessità di effettuare terapia antidolorifica prolungata per gravi patologie artroreumatiche (ad esempio, artrite reumatoide o spondilite anchilosante) e il paracetamolo (impiegato a dosaggi adeguati i.e. fino a 3 gr./die) non risulta sufficiente nella gestione della sintomatologia, si può usare in alternativa e in ordine crescente di potenza: 1. Codeina + Paracetamolo 2. Tramadolo (da solo o con Paracetamolo) - *Mc Carbery et al. Ther Clin Risk Manag 2007;3(3):401-410*; *Mc CLellan K et al. Drugs 2003;63:1079-1086*;

	3. Ossicodone (da solo o con Paracetamolo) - *Coluzzi et al. Minerva Anestesiol 2005;71:451-460*, *Pergolizzi J et al.Consensus Statement Pain Practice 2008;8:287-313* 4. Morfina solfato 5. Idromorfone cloridrato Nella terapia prolungata del dolore neoplastico, in alternativa od in associazione ai FANS (per brevi periodi) ed al paracetamolo, si propone l'uso dei seguenti farmaci: 1. Tramadolo (fino ad un dolore 4 OMS) - *Rodriguez Rf et al. Clin J Pain 2008;24:1-4* 2. Ossicodone (da solo o con Paracetamolo) 3. Morfina solfato 4. Buprenorfina 5. Fentanyl 6. Idromorfone cloridrato 2-3-4-5-6 nelle varie formulazioni se dolore >4 *Pergolizzi J et al.Consensus Statement Pain Practice 2008;8:287-313; Corsinovi Let al. Arch.Gerontol and Geriatry 2009; 49(3):378-82* Nei pazienti affetti da dolore neoplastico il trattamento del dolore episodico intenso (Breakthrough Pain) può essere attuato utlizzando Morfina solfato ad "azione pronta" oppure il Fentanyl con assorbimento rapido transmucosale (orale o nasale) nelle diverse formulazioni
Quali motivazioni?	Un numero crescente di informazioni sull'uso corretto dei FANS è disponibile in letteratura. Per brevità, si citano le seguenti fonti: ▪ Comunicato stampa Agenzia Europea dei Medicinali del 3/10/2006 su FANS: "...Il Comitato scientifico per le Specialità Medicinali dell'Agenzia ha avviato una revisione formale del profilo beneficio-rischio complessivo di Piroxicam". A giugno 2006 è emerso un aumentato rischio di reazioni gastrointestinali e cutanee da Piroxicam. I benefici sono superiori ai rischi solo nel trattamento sintomatico di: osteoartrite, artrite reumatoide e spondilite anchilosante.(...). La prima prescrizione deve coprire solo due settimane di terapia. (BIF N.6, 2007) ▪ Comunicato AIFA settembre 2007 su revisione dell'EMEA dei prodotti a base di Nimesulide: "necessità di introdurre limitazioni d'uso del farmaco per il rischio di possibili eventi avversi a carico del fegato: limitare l'uso a non più di 15 giorni; confezioni con non più di 30 compresse o bustine". ▪ Comunicato Stampa dell'Agenzia Europea dei Medicinali sulla revisione di sicurezza di Nimesulide del 23/06/2011: "Il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso che i benefici dei medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide continuano a superare i loro rischi nel trattamento dei pazienti con dolore acuto e dismenorrea primaria. Tuttavia, questi medicinali non devono più essere usati per il trattamento sintomatico dell'osteoartrite. Nimesulide è un farmaco anti-infiammatorio non steroideo (FANS), che è stato usato per il trattamento del dolore acuto, dell'osteoartrite dolorosa e della dismenorrea primaria". ▪ Le recenti linee-guida emanate dall'America College of Physician e dell'American Pain Society sulla gestione della lombalgia: come farmaci di prima scelta: Paracetamolo e FANS in base alla gravità del dolore e della disabilità. Paracetamolo: a fronte di un minore effetto analgesico presenta tuttavia un migliore profilo di tollerabilità ed un più basso costo rispetto ai

	FANS (Chou et al., Ann Int Med 2007; 147: 478-491; Saitz, Journal Watch General Medicine, Oct 25, 2007). ▪ Linee Guida EULAR (European League Against Rheumatism) del 2003: "Il farmaco di elezione nel trattamento del dolore da osteoartrosi rimane il Paracetamolo; i FANS, selettivi e non, possono essere utilizzati nei pazienti non responsivi al Paracetamolo e/o che presentano un episodio infiammatorio in corso". Il Paracetamolo è il farmaco da considerare come prima scelta per il trattamento del dolore nell'osteoartrosi. Se efficace, può essere continuato nel tempo a dosi < o = 3 gr/die. ▪ 2010 FDA class warning sul corretto uso dei FANS nel paziente anziano consultabile al sito http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM234184.pdf

Indometacina	
Perchè?	Di tutti I FANS, è il farmaco che determina maggiori effetti collaterali a carico del SNC.
Quali alternative?	Altri FANS
Quali motivazioni?	

Ketorolac iniettabile (max 2 gg)	
Perchè?	Il ketorolac trometamina ha un “ristretto margine terapeutico” e il rapporto beneficio/rischio è positivo solo per l’uso a breve termine/acuto nelle indicazioni terapeutiche autorizzate (dolore post-operatorio e colica renale) raccomandando che il trattamento sia iniziato solo in ospedale. La forma iniettiva del farmaco è indicata soltanto per il trattamento a breve termine (massimo due giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato-severo o del dolore da coliche renali; quale complemento ad un analgesico oppiaceo nei casi di chirurgia maggiore o di dolore molto intenso. (Dalla circolare AIFA Maggio 2007).
Quali alternative?	Attenersi ad un uso non superiore a 2gg. In alternativa, usare altri FANS iniettabili con un profilo rischio/beneficio migliore, quale il diclofenac, oppure usare la morfina.
Quali motivazioni?	Nella nuova scheda tecnica del ketorolac si cita: "Attenzione: il farmaco non è indicato nel dolore lieve o di tipo cronico. Ketorolac IM o EV è indicato nel trattamento a breve termine (max due giorni). Evidenze epidemiologiche suggeriscono che Ketorolac può essere associato ad un elevato rischio di tossicità gastrointestinale, rispetto ad altri FANS, soprattutto quando usato al di fuori delle indicazioni autorizzate e/o per prolungati periodi".

Anti-Parkinson

Orfenadrina cloridrato	
Perchè?	Il farmaco determina effetti sedativi e anticolinergici più di altri farmaci alternativi

Quali alternative?	Altri farmaci anticolinergici
Quali motivazioni?	

Sistema cardiovascolare

Clonidina (compresse)	
Perchè?	La clonidina in compresse determina sia una potenziale ipotensione ortostatica che reazioni avverse a livello del SNC
Quali alternative?	Altri farmaci anti-ipertensivi non ad azione centrale, escluso calcio-antagonisti a breve durata d'azione.
Quali motivazioni?	Con l'invecchiamento, il rischio cerebrovascolare diviene prevalente rispetto a quello cardiovascolare. Nei pazienti anziani con storia di ictus la terapia antipertensiva (target < 130/80) è in grado di ridurre drasticamente le recidive ictali ed il rischio di eventi cardiaci associati. Obiettivo: miglior controllo possibile dell'ipertensione arteriosa con l'utilizzo preferenziale di farmaci che agiscono sul sistema renina/angiotensina, calcio-antagonisti e diuretici (per maggiori informazioni, vedere studi già pubblicati PROGRESS, MOSES, SCOPE, HOPE, ONTARGET) (*2007 ESH/ESG Hypertension Guidelines, J. Hypertens 2007;25:1105-1187*). Nello studio HYVET (*Beckett et al. NEJM 2008; 358: 1887-1898*) è stata dimostrata per la prima volta in una popolazione di soggetti di età > 80 anni una riduzione significativa di mortalità totale, di ictus fatale e di scompenso cardiaco nel gruppo in terapia con perindopril/indapamide (studio di 1,8 anni con randomizzazione in doppio cieco dei pazienti trattati con placebo o indapamide +/- perindopril). Se l'utilizzo di un farmaco ad azione centrale è necessario, comunque di seconda scelta ed in associazione, considerare Moxonidina cpr 0.2-0.4 mg (agonista selettivo recettori imidazolinici + agonista a2 recettori centrali--buon profilo metabolico) - *Topal et al. Am J Cardiovasc Drugs 2006;6:343-348*

Metildopa	
Perchè?	Può causare numerosi effetti avversi, quali sedazione, bradicardia, ipotensione, sincope; può esacerbare la depressione nei pazienti anziani
Quali alternative?	Altri farmaci anti-ipertensivi non ad azione centrale, escluso calcio-antagonisti a breve durata d'azione
Quali motivazioni?	La Metildopa trova ormai solo indicazione nella ipertensione in gravidanza (*Ghanem et al. Cardiovasc Ther 2008,26(1):38-49*)

Nifedipina (a durata d'azione breve)	
Perchè?	Può causare ipotensione posturale, infarto del miocardio e stroke
Quali alternative?	Altri farmaci anti-ipertensivi non ad azione centrale. Nelle urgenze ipertensive si consiglia l'uso di Captopril 25-50 mg o di Nifedipina Retard 20 mg (Dutch guideline for the management of hypertensive crisis -- 2010 revision. Neth J Med. 2011 May ;69(5):248-55)
Quali motivazioni?	

Spironolattone (>25mg/die)	
Perchè?	Nei pazienti scompensati con disfunzione sistolica moderata-severa l'aggiunta di piccole (12.5-25 mg) dosi di spironolattone alla terapia convenzionale con ACE-I, diuretici dell'ansa e Beta-Bloccanti riduce mortalità e riospedalizzazione. Considerato anche che il rischio di iperpotassiemia e' piu' alto nei pazienti anziani, specialmente se la dose usata supera i 25mg/die, o se e' associato a FANS, ACE, sartani, o potassio, si raccomanda che i pazienti siano messi in terapia solo se i valori creatinina sono < a 2.0 mg% e/o se i valori di K+ sono <5 mEq/L e sempre in associazione a diuretici dell'ansa. Si raccomanda comunque in tutti i pazienti anziani un attento monitoraggio dei valori di K+ (*2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. Circulation. 2009;119:e391-e479.*)
Quali alternative?	
Quali motivazioni?	

Sistema endocrino

Estrogeni (sistemici)	
Perchè?	Evidenza di effetti carcinogeni potenziali e assenza di effetto cardioprotettivo nelle pazienti anziane
Quali alternative?	
Quali motivazioni?	

Metiltestosterone	
Perchè?	Può causare ipertrofia prostatica e problemi cardiaci
Quali alternative?	
Quali motivazioni?	

Sistema nervoso centrale

Amitriptilina	
Perchè?	L'amitriptilina ha una elevata azione anticolinergica (costipazione, ritenzione urinaria, confusione, problemi alla vista). Determina inoltre ipotensione ortostatica, eccessiva sedazione e aritmia cardiaca.
Quali alternative?	Inibitori della serotonina (SSRIs), Inibitori selettivi della serotonina e della noradrenalina (SNRIs).
Quali motivazioni?	Gli SSRI sono al momento considerati i farmaci di prima scelta nel trattamento della depressione negli anziani. Sertalina e Citalopram appaiono i composti dal profilo più favorevole per quanto concerne le interazioni, e si caratterizzano pertanto per una buona manegevolezza nei pazienti anziani trattati con politerapie.

Clorpropamide	
Perchè?	Farmaco con emivita lunga; può provocare ipoglicemia. É l'unico farmaco antidiabetico orale che può causare SIADH (Sindrome da inappropriata secrezione di ADH)
Quali alternative?	Altri ipoglicemizzanti (Metformina,Gliclazide etc.)
Quali motivazioni?	

Clomipramina, Imipramina, Nortriptilina, Trimipramina	
Perchè?	Effetti secondari anticolinergici importanti sia a livello centrale sia a livello periferico
Quali alternative?	
Quali motivazioni?	

Citalopram (>20mg/die)	
Perchè?	Come da indicazioni approvate dagli enti regolatori e contenute nel foglietto illustrativo del farmaco, nei pazienti sopra i 65 anni di età deve essere somministrata metà della dose raccomandata (>20 mg/die). Il farmaco presenta una cinetica lineare per cui i livelli plasmatici si incrementanno in modo proporzionale all'incremento dei dosaggi; inoltre, la cinetica del farmaco risulta correlata all'età.
Quali alternative?	Inibitori della serotonina (SSRIs), inibitori selettivi della serotonina e della noradrenalina (SNRIs).
Quali motivazioni?	Nella nota informativa AIFA sulla riduzione del dosaggio dell'escitalopram negli anziani (vedi successivamente), viene ulteriormente enfatizzato di ridurre la dose di citalopram negli anziani perche' ne è un racemo, e quindi suscettibile delle stesse effetti dannosi.

Escitalopram (>10mg/die)	
Perchè?	E' associato ad un prolungamento dose dipendente dell'intervallo QT. La recente nota informativa AIFA, in accordo con quella delle autorita' regolatori europee, ha ridotto la dose massima nel paziente anziano a 10mg/die
Quali alternative?	Inibitori della serotonina (SSRIs), inibitori selettivi della serotonina e della noradrenalina (SNRIs).
Quali motivazioni?	Recenti studi hanno identificato casi di prolungamento del QT e di aritmie ventricolari, inclusa la Torsione di Punta, associati all'uso di escitalopram. Per tale motivo, la dose massima nel paziente anziano e' stata ridotta; inoltre, si raccomanda cautela con i pazienti a piu' alto rischio di sviluppare Torsione di Punta. Escitalopram e' controindicato nei pazienti affetti da un noto prolungamento del QT o da sindrome congenita del QT lungo, e in associazione ad altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QT.

Farmaci a carico del SSN il cui utilizzo risulta essere raramente appropriato

Anti-secretivi

Inibitori della Pompa Protonica (uso ≥12 mesi)	
Perchè?	Nonostante l'uso sia regolato da note ministeriali dell'AIFA (48/1) sono ampiamente utilizzati anche per indicazioni non registrate, talvolta inappropriate ed ingiustificate. Vi sono patologie come la dispepsia, la MRGE (soprattutto NERD: *malattia da reflusso non erosiva*) e la gastroprotezione, per le quali i dati di letteratura non sono univoci con conseguenti raccomandazioni non uniformi. Nella Dispepsia i PPI non risultano più efficaci rispetto al placebo e pertanto non sono indicati; è comunque mandatorio in tali pazienti (> 50 aa) escludere preliminarmente una patologia organica ® EGDS. L'ASA nella prevenzione primaria cardiovascolare ha mostrato un incremento del rischio assoluto per ulcera e sanguinamento grave molto modesto (0,1% e 0,6%). Non esistono evidenze conclusive per raccomandare l'uso di PPI per la prevenzione primaria del danno gastrointestinale da steroidi, da anticoagulanti orali, da eparine, da bifosfonati e da chemioterapici (anche se in associazione). Gli H2-antagonisti, pur essendosi dimostrati superiori al placebo nella terapia della MRGE e nella gastroprotezione primaria (follow-up≤1 anno), presentano vantaggi modesti in relazione al fenomeno della tachifilassi che ne invalida l'impiego long-term. L'infezione da Helicobacter Pylori và ricercata e trattata in tutti i pazienti con ulcera peptica, in quelli che richiedono terapie con PPI > 6 settimane o che devono intraprendere una terapia antiaggregante con ASA. Dosi standard dei vari PPI producono gradi comparabili di guarigione e remissione delle patologie acido-correlate e pertanto non esistono evidenze che mostrino differenze di efficacia antisecretiva e sicurezza tra le varie molecole disponibili anche in termini di interazione farmacologica. L'utilizzo protratto dei PPI (+360 gg), inoltre, è associato ad un aumentato rischio di effetti avversi di rilevanza clinica significativa che vengono di seguito riportati: ▪ frattura d'anca ▪ incremento recidiva ischemica miocardica nel pz in tratt con Clopidrogel ▪ interazioni farmacologiche avverse nel paziente politrattato ▪ miopatia ▪ infezione enteriche (Clostridium d., SIBO) ▪ infezioni respiratorie ▪ poliposi gastrica ▪ carcinoma gastrico (NET) e del colon ▪ nefrite interstiziale ▪ colite microscopica (Tauseef Ali, David N.R., William M.T. *Long-term Safety Concerns with Proton Pump Inhibitors*. Am J of Med, 2009; Lodato F. et al. *Adverse effects of proton pump inhibitors*. Best Practice & Clinical Gastroenterol, 2010 (24); 193-201; Batuwitage BT, Kingham JHC, Morgan NE, Bardett RL. *Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care*. Postgrad Med J 2007;93:66-8)

Quando appropriato ?	DISPEPSIA. ▪ Mai (New Zealand Guidelines Group "*Management of Dyspepsia and Heartburn"*- Evidence Based best practice Guideline www.nzgg.org.nz , 2004) MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO La terapia continuativa con dosi standard è consigliabile nei pazienti con: ▪ Esofagite severa (grado C e D) documentato alla EGDS ▪ Esofago di Barrett ▪ Frequenti recidive della sintomatologia, tipica o atipica, con associata esofagite documentata ad un controllo endoscopico successivo nonostante la terapia con PPI *(utile in questo caso la gestione in collaborazione con lo specialista gastroenterologo)* (University of Michigan Health System, *"Management of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Guidelines for Clinical Care", 2010*; De Vault KR, Castell DO. *Updated Guidelines for the diagnosis and treatment of Gastroesophageal reflux disease* Am J Gastroenterol 2007; 100: 190-200) ULCERA PEPTICA Nei casi infrequenti di ulcera peptica (gastrica/duodenale) HP-negativa e nella quale un controllo endoscopico successivo abbia documentato la mancata guarigione nonostante terapia con PPI GASTROPROTEZIONE Prevenzione primaria del danno gastrointestinale da FANS/ASA All'interno dei criteri fissati dalla nota 1, risulta razionale una valutazione caso per caso in relazione al rischio di base del paziente. Prevenzione secondaria del danno gastrointestinale da FANS/ASA Nei pazienti H. pylori negativi con precedente ulcera peptica complicata (Sung JJ., Lau JY, Ching JY, et al. *Continuation of Low-Dose Aspirin Therapy in Peptic Ulcer Bleeding. A Randomized Trial.* Ann Intern Med. 2010;152:1-9)
Quali alternative?	DISPEPSIA. ▪ Rassicurazione, informazione sui comportamenti a rischio e counselling del paziente ▪ Approcci rivolti a migliorare lo stato emotivo del paziente ▪ Altri trattamenti (es procinetici, antiacidi, ansiolitici/antidepressivi) MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO ▪ Antiacidi: alginati, magaldrato (specie se coesiste reflusso biliare duodeno-gastrico), ULCERA PEPTICA ▪ Antiacidi GASTROPROTEZIONE ▪ Antiacidi ▪ Misoprostolo (frequenti effetti collaterali: crampi addominali, diarrea)
Quali motivazioni?	▪ Indicazioni inappropriate (es dispepsia) ▪ Malassorbimento di vitamina B12, ferro e calcio ▪ Riduzione assorbimento tiroxina ▪ Ipocloridria gastrica ▪ Aumento progressione dell'atrofia/metaplasia gastrica (specie se in presenza di infezione da Helicobacter Pylori)

	▪ Riduzione dell'attività antiaggregante della terapia con Clopidogrel (Liwanpo L, Hershman J. M. *Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 23 (2009) 781-792; Lundell L, Havu N, Miettinen P, et al. *Changes of gastric mucosal architecture during log-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial*. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 639-47; Savarino V. *PPI: safety profile*. Pharmacol Res 2009; 59: 135; Wayne A., Murray KT., Griffin MR, et al. *Outcomes With Concurrent Use of Clopidogrel and Proton-Pump Inhibitors. A Cohort Study*. Ann Intern Med. 2010;152:337-345)

Anti-depressivi

Fluoxetina	
Perchè?	Lunga emivita e rischio elevato di determinare eccessiva stimolazione centrale, disturbi del sonno ed agitazione. Cinetica non lineare, un incremento del dosaggio produce incrementi sproporzionatamente elevati nei livelli plasmatici, perchè il composto inibisce il suo stesso metabolismo a livello del CYP2D6. Nei soggetti anziani si sono riscontrati dopo somministrazione prolungata del farmaco a dose fissa, livelli plasmatici di fluoxetina 1,3 volte più elevati rispetto a volontari sani giovani. (Goodnick e Goldstein,1998). Gli SSRI possono aumentare il rischio di sviluppare osteoporosi.
Quando appropriato ?	Nel caso in cui il paziente non è reattivo ad altri SSRI
Quali alternative?	SSRI ad emivita più breve, inibitori selettivi della serotonina e della noradrenalina (SNRIs).
Quali motivazioni?	

Farmaci a carico del SSN il cui utilizzo risulta essere appropriato solo per alcune condizioni

Antiaritmici

Antiaritmici (Amiodarone, Diidrochinidina, Chinidina, Dronedarone, Flecainide, Propafenone, Sotalolo)	
Perchè?	E' opportuno che l'utilizzo dei farmaci antiaritmici, nella pratica clinica ambulatoriale, venga limitato ai casi di prescrizione specialistica in quanto l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci appare limitata. Possono infatti causare gravi effetti indesiderati talvolta mortali. Effetto proaritmico: allungamento QT e torsione di punta associati all'uso di amiodarone, sotalolo e chinidina; sincronizzazione a flutter atriale e talora conduzione 1:1 associati all'uso di propafenone e flecainide; effetto inotropo negativo associati all'uso di sotalolo, flecainide, propafenone e procainimade; bradiaritmie associati all'uso di tutti i farmaci.
Quando appropriato ?	<u>Amiodarone</u> In corso di fibrillazione atriale (FA): ▪ Per ripristino ritmo sinusale in presenza di cardiopatia strutturale ○ FA + Ipertensione con LVH; ○ FA + coronaropatia; ○ FA + insufficienza cardiocircolatoria (*Zimetbaum N Engl J Med*

	2007;356:935-941) ▪ Per controllo frequenza cardiaca: seconda scelta dopo b-bloccanti, Ca-antagonisti non diidropiridinici, digitale (ESC guidelines Atrial Fibrillation 2010e Wann et al. Guidelines focused Update : atrial fibrillation Heart Rhythm, vol 8, No 1, January 2011) In corso di aritmie ventricolari complesse in pazienti con scompenso cardiaco (classe NYHA II -> IV), in portatori di defibrillatore automatico impiantabile per la riduzione del carico aritmico (AHA/ ACC - ESC guidelines Heart Failure) Dosaggio massimo indicato nell'anziano: 200 mg/die. E' necessaria una valutazione preliminare all'inizio della terapia della funzione epatica e di quella tiroidea. <u>Flecainide, Propafenone (Classe 1C)</u> In corso di fibrillazione atriale: ripristino e mantenimento ritmo sinusale in assenza di cardiopatia strutturale. Controindicati in HF e CAD, in presenza di disturbi della conduzione elettrica, se Cl. Creat. < 50 ml/min.
Quali alternative?	Nell'ambito della gestione della fibrillazione atriale, la strategia di Controllo della Frequenza Cardiaca nell'anziano appare preferibile alla strategia di Controllo del Ritmo con antiaritmici (studi PIAF, AFFIRM, RACE, STAF, HOT CAFE', AF-CHF bibl. ESC guidelines 2011) ▪ Betabloccanti, calcioantagonisti e digitale. I pazienti con fibrillazione atriale asintomatica o scarsamente sintomatica si giovano del controllo della frequenza ventricolare con farmaci più sicuri degli antiaritmici. ▪ Ablazione transcatetere mediante radiofrequenza o crioablazione. La strategia di Controllo del Ritmo è da riservare ai pazienti sintomatici, in assenza di cardiopatia organica, (generalmente con età inferiore a 75 anni) che recidivano nonostante il trattamento con antiaritmici e cardioversione elettrica esterna
Quali motivazioni?	

Antipsicotici

Antipsicotici atipici **(Aripiprazolo, Clozapina, Olanzapina, Paliperidone, Quetiapina, Risperidone, Ziprasidone)**	
Perchè?	Gli antipsicotici atipici non provocano in genere allungamenti dell'intervallo QT ma occorre prestare attenzione se vengono somministrati insieme ad altri farmaci che allungano tale intervallo. Gli antipsicotici atipici dovrebbero essere utilizzati con cautela in pazienti con malattia cardiovascolare o anamnesi positiva per epilessia; vanno somministrati con attenzione anche negli anziani. Olanzapina e risperidone sono associati a un rischio maggiore di ictus in pazienti anziani affetti da demenza. I farmaci antipsicotici atipici devono essere usati con particolare cautela nei pazienti anziani affetti da demenza associata a disturbi comportamentali per la maggiore incidenza di eventi cerebrovascolari, in particolare ictus (Alexopoulos et al. J Clin Psychiatry 2004;65 suppl 2:5-99; Salzman et al. J Clin Psychiatry 2008;69:889-898)
Quando appropriato ?	Per gli antipsicotici atipici l'utilizzo nell'anziano è limitato dalle indicazioni terapeutiche autorizzate dall'AIFA (scheda tecnica). Aripiprazolo, Olanzapina e

	Risperidone sono autorizzati nella schizofrenia. Per la Quetiapina, l'indicazione terapeutica è nel trattamento delle psicosi acute e croniche, inclusa la schizofrenia e gli episodi di mania associati a disturbo bipolare.
Quali alternative?	Farmaci convenzionali se appropriati.
Quali motivazioni?	Il National Institute for Clinical Excellence ha raccomandato (giugno 2002): ▪ di considerare gli antipsicotici atipici (amisulpride, olanzapina, quetiapina, risperidone e zotepina) come farmaci di prima scelta per la schizofrenia di nuova diagnosi; ▪ di considerare gli antipsicotici atipici come alternativa nel trattamento di episodi acuti di schizofrenia; ▪ di considerare gli antipsicotici atipici per pazienti che non tollerano gli effetti indesiderati dei farmaci convenzionali; ▪ di considerare gli antipsicotici atipici nel caso di ricadute della malattia quando la terapia convenzionale non è in grado di controllare i sintomi in modo adeguato; ▪ di non passare da una terapia convenzionale a un antipsicotico atipico se la prima è in grado di controllare i sintomi in modo adeguato senza effetti indesiderati inaccettabili; di introdurre la clozapina se i sintomi della schizofrenia non sono controllati in modo adeguato dall'uso sequenziale di due o più antipsicotici (uno dei quali atipico) ognuno dei quali somministrato per almeno 6-8 settimane.

Antipsicotici convenzionali (Aloperidolo, Amisulpiride, Clorpromazina, Clotiapina, Flufenazina, Perfenazina, Pimozide, Promazina, Sulpiride, Trifluoperazina)	
Perchè?	Gli antipsicotici convenzionali non dovrebbero essere utlizzati per problemi comportamentali di demenza nei soggetti anziani a meno che le alternative non-farmacologiche non hanno portato benefici e il paziente mostra instabilita' potenzialmente dannosa per se stesso o per altri.
Quando appropriato ?	Gli antipsicotici hanno parziale efficacia nel trattamento di psicosi ed aggressività associate a demenza. In considerazione degli effetti collaterali potenzialmente gravi degli antipsicotici, il loro impiego deve essere ristretto a situazioni di rischio, o di estrema sofferenza per il paziente o per chi lo assiste, e possibilmente limitato nel tempo. Dovrebbero essere evitate le associazioni di antipsicotici. In tali situazioni, la prima scelta terapeutica rimane il trattamento non farmacologico; se necessario ricorrere all'antipsicotico, si suggerisce di contenerne quanto più possibile le prescrizioni.
Quali alternative?	Attulmente non ci sono prove per consigliare l'impiego dei cosiddetti stabilizzatori dell'umore nei disturbi comportamentali delle persone con demenza.
Quali motivazioni?	La letteratura piu' recente ha dimostato con chiarezza che sia gli antipsicotici convenzionali che quelli atipici incrementano il rischio di eventi cardiovascolari (stroke) e mortalita' in soggetti affetti da demenza.

Clonidina (cerotti)	
Perchè?	Potenziale ipotensione ortostatica e reazione avverse a livello del SNC. Queste reazioni sono meno frequenti rispetto alla formulazione orale. (Sica et

	al. Clin Hpertens 2005;7:558-562)
Quando appropriato ?	Farmaco di seconda scelta in associazione quando altre classi di farmaci di prima scelta in ipertensione di stadi II - III, non hanno prodotto effetti desiderati. Cautela nell'associazione con b-bloccanti e Ca-antagonisti non diidropiridinici, per potenziamento effetto bradicardizzante
Quali alternative?	Altri farmaci anti-ipertensivi non ad azione centrale, escluso calcio-antagonisti a breve durata d'azione.
Quali motivazioni?	

Digossina	
Perchè?	Una diminuzione della clearance renale può determinare un incremento del rischio di effetti tossici
Quali alternative?	Si consiglia dose iniziale di 0,125 mg/die. La dose deve essere adeguata per mantenere una concentrazione serica tra 0,5 - 0,9 ng/ml. (DIG trial NEJM 1997; 336:523-33, post hoc analysis DIG trial Ahmed et al. Eur Heart J 2006; 27: 178 - 86, Int J cardiol 2007; 123: 138- 46)
Quali motivazioni?	

Doxazosina	
Perchè?	Effetti avversi quali ipotensione ortostatica, secchezza delle fauci, problemi urinari, scompenso cardiaco (studio ALLHAT)
Quando appropriato ?	Nei seguenti casi: ▪ nella ipertensione di II-III stadio come farmaco di associazione; ▪ nel maschio iperteso con ipertrofia prostatica; ▪ nell'ipertensione con ipertrofia ventricolare; ▪ negli ipertesi obesi e/o diabetici per il favorevole profilo glico-lipidico (*Perlini et al. Hypertesion 2006;48:93-97; Wyckretowicz et al. Expert Opin Pharmacother 2008;9:625-633; Ohta et al. Hypertens Res 2007;30:301-6)*
Quali alternative?	v.paragrafo clonidina
Quali motivazioni?	Nello corso del trial ALLHAT (*JAMA 2002; 288:2891. Hypertension 2003; 42:239*), il braccio dello studio includente il bloccante alfa-adrenergico Doxazosina è stato interrotto precocemente a causa dell'alta incidenza di scompenso cardiaco, prima che fornisse risultati statisticamente significativi (ESC guidelines HTN 2007).

Farmaci NON a carico del SSN che dovrebbero sempre essere evitati nei soggetti con età ≥ 65 anni

Antistaminici: Ciproeptadina, Clorfeniramina, Difenidramina, Idroxizina	
Perchè?	Potente azione anticolinergica. La difenidramina ha una potente azione sedativa.
Quali alternative?	Quando un antistaminico è richiesto, è preferibile usare antistaminici non sedativi, quali cetirizina o loratidina o rupatadina, quest'ultima di seconda generazione, inibitore potente e selettivo dei recettori periferici H1 e di quelli del PAF (mediatore della permeabilità vascolare), da impiegare con cautela al dosaggio di 10 mg/die. Rupatadina e in generale gli antistaminici di seconda generazione si legano in modo specifico e selettivo ai recettori dell'istamina H1 periferici e non a quelli muscarinici (dell'acetilcolina). Questa selettività recettoriale fa sì che non abbiano un' azione anticolinergica.
Quali motivazioni?	

Benzodiazepine a media-lunga emivita: Clordiazepossido, Diazepam, Clorazepato, Flurazepam, Clonidinio-clordiazepossido - Carbamato: Meprobamato	
Perchè?	Tali farmaci hanno un'azione molto prolungata nel tempo che può condurre ad una eccessiva e prolungata sedazione con conseguente incremento del rischio di cadute e fratture
Quali alternative?	Si consiglia l'uso di benzodiazepine a breve-media emivita con le modalità posologiche idonee per il paziente anziano (vedi sotto)
Quali motivazioni?	Considerare l'uso di agonisti selettivi dei recettori per le benzodiazepine BZ1 quali lo Zolpidem (Walsh et al. Am J Geriatr Psychiatry 2008 16(1)44-57) o Agomelatina (agonista melatoninergico ed antagonista serotoninergico 2C) : sono disponibili limitati dati clinici su uso di Agomelatina in anziani > 65 a. con episodi di depressione maggiore; pertanto va prescritto con cautela in questi pazienti.

Benzodiazepine a breve-media emivita a dosaggi superiori a quelli di seguito riportati: Alprazolam >2mg/die, Lorazepam >3mg/die, Oxazepam >60mg/die, Temazepam >15mg/die, Triazolam >0.25/die	
Perchè?	Non vi sono prove di maggiore efficacia quando la dose di tali farmaci supera quella suggerita.
Quali alternative?	La dosi di tali farmaci nell'anziano non dovrebbe mai superare la metà della dose suggerita nei soggetti giovani
Quali motivazioni?	Per gli effetti indesiderati che molto spesso non sono altro che un'accentuazione delle loro proprietà farmacologiche. Effetti riportati con maggior frequenza rispetto alla popolazione adulta giovane: sedazione eccessiva, tossicità cerebellare, riduzione delle performance psicomotorie e cognitive. Effetti meno comuni, astenia muscolare, ipotensione e vertigini (Bellantuono et al., 1997).

Lassativi stimolanti	
Perchè?	Possono esacerbare la disfunzione intestinale
Quali alternative?	Consigliare l'uso di lassativi osmotici. Se necessari, evitarne l'uso protratto, eccetto in presenza di terapia con analgesici oppiodi. In quest'ultimo caso, considerare l'utilizzo di metilnaltrexone, antagonista dei recettori oppioidi periferici (con nota AIFA 90: "costipazione indotta da oppiacei in soggetti con malattia in stato terminale che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche: - terapia continuativa con oppiacei della durata di almeno 2 settimane; - resistenza al trattamento con lassativi ad azione osmotica per più di 3 giorni").
Quali motivazioni?	Le Foglie di Senna (Pursennid, X-Prep) possono causare molteplici interazioni con diuretici, Beta-bloccanti (rischio di ipokaliemia), antiaritmici, digitale; possono indurre melanosis coli ed atrofia mucosa. Il Picosolfato (Guttalax), il Bisacodil (Dulcolax), il Glicerolo (supposte e microclismi): sono irritanti e stimolanti la motilità intestinale. L' Olio di ricino è a più alto rischio di assuefazione. Si consiglia l'uso di lassativi osmotici che richiamano acqua nell'intestino e stimolano la peristalsi da riempimento: ▪ Sale Inglese (Solfato di Magnesio) (non prescrivere in: colelitiasi, nell'ipertensione arteriosa e nelle gravi aritmie); ▪ Zuccheri: Lattulosio, Lattilolo (abolita la nota AIFA 59 che ne limitava l'uso nella stipsi), Sorbitolo; ▪ Sodio Solfato (Phospholax, Clismafleet); ▪ Macrogol e sali di Sodio (Isiocolan, Selg)

Nitrofurantoina	
Perchè?	Può indurre, in particolare nei pazienti anziani, epatopatia acuta e cronica, pneumopatia, neuropatia perfiferica, e anemia aplastica. Tali reazioni, relativamente frequenti, condividono il meccanismo patogenetico (reazione acuta da ipersensibilità). Può determinare resistenza batterica in caso di uso protratto (Bialas MC et al. Postgrad Med J. 1997; 73:519-520; Williams EM et al. .Pharmacotherapy. 2006 26):713-8;Holmberg L et al. Am J Med 1980 69(5);733-738; Madani Y et al. Prim Care Resp J 2012; 21
Quali alternative?	Altri antiobiotici eliminati tramite l'apparato renale.Si consiglia l'uso di chinolonici e cefalosporine orali di terza generazione.E' buona norma, soprattutto nei pazienti anziani, iniziare terapia antibatterica dopo effettuazione di un antibiogramma e distinguendo i casi di batteriuria cronica asintomatica.
Quali motivazioni?	

Metroclopramide (orale)	
Perchè?	La metoclopramide può provocare disturbi extrapiramidali (sia da sola, sia se viene somministrata in associazione ad alcuni farmaci neurolettici). L'uso prolungato della metoclopramide può inoltre determinare nel soggetto anziano lo sviluppo di discinesia tardiva, sindrome potenzialmente irreversibile, per cui nei soggetti anziani vanno assolutamente evitate terapie a lungo termine. Gli anziani, soprattutto le donne, sembrano essere a maggior rischio. Al di là di alcune segnalazioni circa l'utilità dell'impiego della metoclopramide (per via I.M. o E.V.) come coadiuvante in acuto della terapia del vomito (evidenze di Classe C), sono invece numerose le segnalazioni di interazioni farmacologiche che rendono la metoclopramide sfavorevole all'uso per os. Le interazioni più importanti che la metocloparmide ha sono con: ▪ Ciclosporina: netto incremento degli effetti immunosoppressivi e tossici ▪ Digossina: ne riduce i livelli plasmatici con riduzione degli effetti terapeutici ▪ Etanolo: aumenta gli effetti accelerandone l'assorbimento ▪ Levodopa: a causa gli effetti antagonizzanti sulla dopamina è controindicata nei pazienti affetti da morbo di Parkinson ▪ Meflochina (chemioterapico): incremento della tossicità cardiovascolare, gastrointestinale e a livello del SNC. La metoclopramide (per os, I.M., E.V.) non è un farmaco di scelta nel trattamento del vomito da chemioterapici (di scelta: ondansetron e tropisetron e.v.). La formulazione orodispersibile della metoclopramide non ha mostrato nessun vantaggio rispetto a quella tradizionale per os.
Quali alternative?	Domperidone. "E' indicato negli adulti come terapia per il sollievo dai sintomi quali nausea, vomito, senso di ripienezza epigastrica, fastidio al tratto addominale superiore, rigurgito del contenuto gastrico. Studi epidemiologici hanno evidenziato che il domperidone potrebbe essere associato ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari gravi o di morte cardiaca improvvisa anche per effetto del prolungamento dell'intervallo QTc. Il rischio di gravi aritmie ventricolari o di morte cardiaca improvvisa potrebbe essere più elevato in pazienti di età superiore a 60 anni o a dosi giornaliere orali superiori a 30 mg". Dalla Nota Informativa Importante sui medicinali a base di Domperidone,

	AIFA (14/11/2011) Clebopride. In quanto farmaco ad azione antidopaminergica, presenta gli stessi effetti collaterali e limitazioni della metoclopramide Levosulpiride: deve i suoi effetti "positivi" nel trattamento della dispepsia per l'azione neurolettica ma l'utilizzo a dosaggio standard (25 mg x 3/die) è associato ad effetti collaterali antidopaminergici (superiori alla metoclopramide), che ne riducono l'impiego abituale nella clinica soprattutto nei soggetti > 65 anni Riferimenti bibliografici ▪ Lacy BE, Talley NJ et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36: 3-15 ▪ Saad RJ, Chey WD. Review article: current and emerging therapies for functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 475-92. ▪ Talley NJ, Locke GR et al. Functional Dyspepsia Treatment Trial (FDTT): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of antidepressants in functional dyspepsia, evaluating symptoms, psychopathology, pathophysiology and pharmacogenetics. Contemp Clin Trials 2012; 33: 523-33. ▪ Wang WH, Huang JQ et al. Effects of proton pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebocontrolled trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 172-85. ▪ Mazzoleni LE, Sander GB et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med 2011; 171: 1929-33. ▪ Cremonini F, Delgado-Aros S et al. Functional dyspepsia: drugs for new (and old) therapeutic targets. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004; 18: 717-33.
Quali motivazioni?	La metoclopramide è stato considerata come un'opzione nel trattamento della dispepsia funzionale. Recenti metanalisi (su campioni di età compresa fra 18 e 80 anni) hanno dimostrato però che solo gli antidepressivi triciclici si sono dimostrati superiori al placebo; l'eradicazione dell'HP, i PPI, gli inibitori del reuptake della serotonina e i procinetici (metoclopramide) hanno evidenziato vantaggi modesti e comunque non significativi rispetto al placebo. Non esistono evidenze circa l'utilità della MCP in altre patologie del tratto digestivo (malattia da reflusso gastro-esofageo, ulcera, disconfort addominale, stipsi).