



UNIMORE

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINAE
CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE, METABOLICHE E
NEUROSCIENZE

Unità operativa di Geriatria

***IL DEPRESCRIBING NELLA
POPOLAZIONE AMBULATORIALE
GERIATRICA***

Relatore:

Prof.ssa Chiara Mussi

Correlatore:

Dott. Lorenzo Luppi

Tesi di laurea di:

Simona Sassi

Anno Accademico 2025/2026

Indice

ABSTRACT	3
POLIFARMACOTERAPIA.....	5
1.1 Definizione	5
1.2 Epidemiologia	5
1.3 Cause della polifarmacoterapia	6
1.4 Conseguenze cliniche	7
1.5 Relazione tra polifarmacoterapia e fragilità	7
1.6 Relazione tra polifarmacoterapia e deprescribing	8
1.7 Rischio di cadute	8
DEPRESCRIBING	12
2.1 Definizione	12
2.2 Razionale del deprescribing nella popolazione geriatrica	12
2.3 Obiettivi del deprescribing	13
2.4 Modelli e strumenti di deprescribing	14
2.5 Benefici clinici	16
2.6 Limiti e criticità	17
FRAGILITA'	18
3.1 Definizione di fragilità.....	18
3.2 Epidemiologia	19
3.3 Fisiopatologia.....	20
3.4 Fattori di rischio e conseguenze cliniche della fragilità	21
3.5 Fragilità e gestione terapeutica.....	22
OBIETTIVO DELLO STUDIO	24
Obiettivi secondari	24
MATERIALI E METODI:.....	25
Analisi statistica	25
RISULTATI	26
Caratteristiche generali del campione.....	26
Profilo farmacologico del campione	28
Parametri pressori e funzionali.....	28
Deprescribing complessivo.....	29
Caratteristiche dei pazienti che hanno ricevuto deprescribing.....	30

Classi farmacologiche più frequentemente deprescritte	33
Analisi del deprescribing dei diuretici	33
Furosemide versus altri diuretici	33
Analisi degli antiaggreganti	35
Farmaci neuroattivi e psicotropi	35
Score di farmaci potenzialmente ipotensivi.....	36
Statine e prevenzione primaria	37
Follow-up	38
Modello logistico esplorativo.....	39
DISCUSSIONE	40
CONCLUSIONI	45
BIBLIOGRAFIA	46
RINGRAZIAMENTI	50

ABSTRACT

Introduzione. L'invecchiamento progressivo della popolazione ha determinato un aumento della prevalenza di multimorbilità e polifarmacoterapia nella popolazione anziana¹. L'assunzione contemporanea di numerosi farmaci si associa a eventi avversi, interazioni farmacologiche, cadute, ospedalizzazioni e perdita dell'autonomia funzionale². La revisione periodica della terapia e la sospensione dei trattamenti non più necessari, il cosiddetto deprescribing, rappresentano elementi di crescente rilevanza nella pratica geriatrica, in particolare nei pazienti fragili con elevato carico farmacologico³.

Materiali e metodi. È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo su 155 pazienti valutati presso l'ambulatorio di Cardiogeriatrica del Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense di Baggiovara nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2025 e il 30 aprile 2026. Per ciascun soggetto sono stati raccolti dati demografici, clinici, farmacologici e funzionali, includendo comorbilità, numero di farmaci assunti, parametri pressori clinostatici e ortostatici (pressione arteriosa sistolica – PAS e pressione arteriosa diastolica – PAD, misurate in clinostatismo e dopo 1 e 3 minuti dall'ortostatismo), valutazione della fragilità mediante Clinical Frailty Scale e storia di cadute. L'analisi statistica è stata condotta con IBM SPSS Statistics versione 26, impiegando il test t di Student per campioni indipendenti e il test chi-quadrato; sono stati inoltre calcolati odds ratio grezzi con intervallo di confidenza al 95% e un modello di regressione logistica multivariata esplorativa. Il livello di significatività statistica è stato fissato a $p < 0,05$.

Risultati. Un intervento di deprescribing è stato effettuato in 81 pazienti su 155 (52,3%), per un totale di 89 azioni di sospensione o riduzione farmacologica. I pazienti sottoposti a deprescribing presentavano, rispetto al gruppo di controllo, un'età media più elevata ($82,7 \pm 7,3$ vs $79,7 \pm 6,1$ anni; $p = 0,005$), un maggior numero di farmaci assunti ($8,4 \pm 3,2$ vs $6,4 \pm 2,7$; $p < 0,001$), una maggiore prevalenza di ipotensione ortostatica (48,1% vs 17,6%; $p < 0,001$) e di almeno una caduta nell'ultimo anno (24,7% vs 9,5%; $p = 0,013$). La frequenza del deprescribing aumentava progressivamente dalla categoria fit (32,0%) ai pre-fragili (42,9%) fino ai fragili (62,5%; $p = 0,025$). I diuretici costituivano la classe più frequentemente sottoposta a deprescribing (51,4%), seguiti da neurolettici (50,0%), FANS (50,0%) e antidepressivi (23,5%); statine e anticoagulanti mostravano tassi molto bassi (rispettivamente 0,9% e 1,8%). Nei pazienti in terapia diuretica senza diagnosi documentata di scompenso cardiaco e in presenza di segnali di instabilità clinico-

pressoria, la frequenza di deprescribing raggiungeva il 72,7%. All'analisi multivariata, i soli predittori indipendenti del deprescribing erano l'ipotensione ortostatica (OR aggiustato 4,25; IC95% 1,87–9,66; $p<0,001$) e il numero totale di farmaci (OR aggiustato 1,27 per farmaco aggiuntivo; IC95% 1,10–1,46; $p=0,001$). Il follow-up era disponibile in 11 pazienti su 81 deprescritti (13,6%); un solo caso ha richiesto la reintroduzione della terapia sospesa

Conclusioni. Il deprescribing è praticato in modo attivo in oltre la metà dei pazienti afferenti all'ambulatorio di Cardiogeriatría, orientato da segnali clinici oggettivi e misurabili, quali l'ipotensione ortostatica e il carico farmacologico. I dati indicano che tale intervento possa essere condotto in modo sicuro nel contesto cardiogeriatrico ambulatoriale, in accordo con le evidenze della letteratura⁴. La standardizzazione di protocolli di revisione terapeutica e il potenziamento del follow-up rappresentano le priorità per documentare l'impatto sugli outcome clinici e sulla qualità di vita dei pazienti.

POLIFARMACOTERAPIA

1.1 Definizione

La polifarmacoterapia rappresenta una condizione sempre più frequente nella pratica clinica contemporanea, in particolare nella popolazione anziana, in cui la presenza simultanea di patologie croniche multiple determina frequentemente la necessità di trattamenti farmacologici concomitanti. Sebbene nella letteratura siano state utilizzate differenti definizioni operative, uno dei criteri maggiormente adottati identifica la polifarmacoterapia come l'assunzione contemporanea di cinque o più farmaci¹.

La polifarmacoterapia non rappresenta necessariamente una prescrizione inappropriata, poiché in alcuni pazienti affetti da multimorbidità può riflettere una scelta terapeutica clinicamente giustificata. Tuttavia, l'aumento del numero complessivo di farmaci prescritti può determinare un incremento della complessità terapeutica e del rischio di problematiche correlate ai farmaci¹.

La letteratura distingue inoltre forme di polifarmacoterapia potenzialmente inappropriata associate a un aumento del rischio di danno farmacologico²

1.2 Epidemiologia

L'invecchiamento progressivo della popolazione mondiale ha determinato un aumento della prevalenza della multimorbidità e della polifarmacoterapia nella popolazione anziana⁵.

Una revisione sistematica condotta da Nicholson e collaboratori ha evidenziato una marcata eterogeneità nella prevalenza della polifarmacoterapia negli anziani, con valori compresi tra il 2,6% e l'86,6%. Nella stessa revisione, la prevalenza della multimorbidità variava dal 4,8% al 93,1%, confermando la frequente coesistenza delle due condizioni¹.

Dati più recenti indicano che la multimorbidità interessa circa il 51% della popolazione anziana, mentre la polifarmacoterapia riguarda circa il 45% dei soggetti di età superiore a 65 anni⁵.

Nel complesso, il progressivo incremento della polifarmacoterapia rappresenta una rilevante problematica di salute pubblica mondiale ⁶.

1.3 Cause della polifarmacoterapia

L'incremento della polifarmacoterapia appare strettamente correlato all'aumento della prevalenza delle patologie croniche e della multimorbilità nella popolazione anziana. La presenza simultanea di molteplici patologie può richiedere l'introduzione di numerosi trattamenti farmacologici con differenti obiettivi terapeutici ¹.

Un aspetto rilevante è rappresentato dall'aumento della prevalenza delle patologie croniche nella popolazione anziana, che comporta una progressiva crescita del numero di farmaci assunti. L'aumento del numero di farmaci espone infatti il paziente a un maggiore rischio di morbidità⁶.

Thompson e McDonald hanno identificato diversi fattori in grado di contribuire allo sviluppo del cosiddetto “medication overload”. Tra questi fattori è stata descritta una cultura prescrittiva caratterizzata dall'approccio definito “*a pill for every ill*”, nel quale l'introduzione di un farmaco rappresenta frequentemente la risposta principale alla comparsa di nuovi problemi clinici².

Tra gli ulteriori fattori descritti figurano limitazioni di tempo, carenze formative, insufficiente rivalutazione periodica delle terapie e frammentazione dei sistemi sanitari caratterizzati dal coinvolgimento di più prescrittori. È stata inoltre descritta una condizione definita “inerzia terapeutica”, nella quale trattamenti prescritti per lunghi periodi vengono mantenuti senza una periodica rivalutazione del rapporto rischio-beneficio².

L'accumulo progressivo dei farmaci può verificarsi anche quando differenti specialisti prescrivono trattamenti focalizzati su singole patologie senza una rivalutazione globale dell'intero percorso clinico del paziente. Le linee guida sviluppate secondo un modello centrato sulla singola malattia possono inoltre contribuire all'aumento del numero di farmaci prescritti, soprattutto nei pazienti affetti da multimorbilità ².

1.4 Conseguenze cliniche

La polifarmacoterapia è stata associata a molteplici esiti clinici sfavorevoli nella popolazione anziana, configurandosi come una problematica rilevante nella pratica geriatrica contemporanea ⁶.

Gli effetti clinici associati alla polifarmacoterapia comprendono eventi avversi da farmaci, interazioni farmaco-farmaco, interazioni farmaco-malattia e una minore aderenza ai trattamenti complessi. Nei soggetti anziani la polifarmacoterapia è stata associata a fragilità, cadute e ospedalizzazione¹.

Gli eventi avversi correlati ai farmaci possono determinare accessi ai dipartimenti di emergenza, ospedalizzazioni e aumento della mortalità ².

L'associazione tra polifarmacoterapia e mortalità è stata analizzata da Li e collaboratori mediante una revisione sistematica e metanalisi comprendente 24 studi di coorte e 2.967.952 soggetti di età pari o superiore a 65 anni. La stessa analisi ha evidenziato un aumento significativo del rischio di mortalità nei soggetti con polifarmacoterapia definita come assunzione di almeno cinque farmaci contemporanei ⁶.

Secondo gli autori, i meccanismi che potrebbero contribuire a tali esiti comprendono modificazioni fisiologiche legate all'età che aumentano la sensibilità agli effetti farmacologici. Le modificazioni correlate all'invecchiamento comprendono alterazioni della regolazione pressoria, modificazioni gastrointestinali e variazioni della sensibilità del sistema nervoso centrale a differenti classi farmacologiche ⁶.

Le conseguenze della polifarmacoterapia non devono essere considerate esclusivamente in termini di numero di farmaci prescritti, ma devono essere valutate nel contesto della complessità clinica e funzionale del paziente anziano¹.

1.5 Relazione tra polifarmacoterapia e fragilità

La fragilità e la polifarmacoterapia rappresentano condizioni frequentemente coesistenti nella popolazione anziana. Uno studio longitudinale con follow-up di otto anni ha mostrato che la polifarmacoterapia risultava associata a un aumento del rischio di sviluppare fragilità nei soggetti anziani ³.

I pazienti fragili presentano frequentemente una maggiore vulnerabilità agli effetti indesiderati dei farmaci in relazione alle modificazioni fisiologiche associate all'invecchiamento. Nei pazienti fragili, l'accumulo di deficit clinici e funzionali può modificare progressivamente il rapporto rischio-beneficio dei trattamenti farmacologici precedentemente prescritti ².

1.6 Relazione tra polifarmacoterapia e deprescribing

La crescente prevalenza della polifarmacoterapia ha determinato un aumento dell'interesse verso strategie finalizzate all'ottimizzazione terapeutica e alla riduzione del danno correlato ai farmaci².

Secondo Thompson e McDonald, farmaci precedentemente efficaci e appropriati possono progressivamente presentare un rapporto rischio-beneficio meno favorevole nel corso dell'invecchiamento².

Gli interventi multidisciplinari comprendenti *medication review* e rivalutazione periodica delle prescrizioni sono stati descritti come possibili strategie per migliorare l'appropriatezza prescrittiva nei soggetti con polifarmacoterapia ⁷.

1.7 Rischio di cadute

Le cadute nell'anziano rappresentano eventi clinicamente rilevanti, poiché possono determinare lesioni gravi, paura di cadere, declino funzionale e riduzione della qualità di vita⁸.

Il rischio di caduta aumenta con l'età e risulta particolarmente elevato nei soggetti istituzionalizzati⁸. Le cadute sono considerate eventi multifattoriali, nei quali il rischio aumenta con l'accumulo di molteplici fattori predisponenti. Tra i principali fattori associati al rischio di caduta sono descritti età, sesso, multimorbilità, polifarmacoterapia e compromissione cognitiva⁸.

In tale contesto, anche l'esposizione farmacologica riveste un ruolo rilevante e può essere valutata attraverso il numero totale di farmaci prescritti, la presenza di farmaci potenzialmente inappropriati, l'uso di farmaci che aumentano il rischio di caduta e gli indici di carico farmacologico anticolinergico o sedativo ⁹

Nella revisione di Nicholson e collaboratori, la polifarmacoterapia è risultata associata a eventi avversi, interazioni farmaco-farmaco, interazioni farmaco-malattia e minore aderenza a regimi terapeutici complessi. La stessa revisione riporta inoltre che, tra gli esiti avversi associati alla polifarmacoterapia negli anziani, rientrano fragilità, cadute e ospedalizzazione¹.

Tuttavia, la relazione tra polifarmacoterapia e cadute non sembra dipendere esclusivamente dal numero di farmaci assunti, ma anche dalla presenza di specifiche classi farmacologiche definite *fall-risk-increasing drugs*⁹

I *fall-risk-increasing drugs* comprendono antidepressivi, antiepilettici, antistaminici, antipsicotici, benzodiazepine e Z-drugs, diuretici, oppioidi e alfa-bloccanti⁸.

Nello studio di Ie e collaboratori, condotto su anziani residenti in comunità, l'uso di due o più *fall-risk-increasing drugs* rappresentava l'unica misura di rischio farmacologico in grado di predire in maniera indipendente il rischio di caduta nei modelli multivariati. Nello stesso studio, tra tredici classi di *fall-risk-increasing drugs*, gli antidepressivi costituivano l'unica classe farmacologica associata a un incremento significativo del rischio di caduta⁹.

Gli autori hanno inoltre sottolineato che la presenza di più *fall-risk-increasing drugs* nella prescrizione costituisce un fattore indipendente di rischio di caduta anche negli anziani che assumono un numero ridotto di farmaci⁹.

Lo studio SONIC ha valutato il rapporto tra numero di farmaci prescritti e rischio di cadute in anziani residenti in comunità durante un follow-up di tre anni. In tale studio, la prevalenza di cadute era pari al 10,5% nei soggetti che non assumevano farmaci, al 18,2% nei soggetti in terapia con un farmaco, al 18,3% nei soggetti con due-quattro farmaci e al 19,8% nei soggetti con polifarmacoterapia¹⁰.

L'analisi multivariata dello studio SONIC ha evidenziato un rischio significativamente più elevato di caduta nei soggetti che assumevano uno, due-quattro o cinque o più farmaci rispetto ai soggetti non sottoposti a terapia farmacologica. Gli autori hanno quindi concluso che non solo la polifarmacoterapia, ma anche l'assunzione di un singolo farmaco può influenzare la comparsa di cadute negli anziani¹⁰

A supporto di tale osservazione, nello stesso studio il 59% delle prescrizioni nel gruppo che assumeva un solo farmaco riguardava medicinali classificabili come *fall-risk-increasing drugs*. Le revisioni e le metanalisi citate da Yoshida e collaboratori riportano,

tra tali farmaci, antipertensivi, diuretici, antipsicotici, benzodiazepine, antidiabetici e antidepressivi ¹⁰.

Nello studio di AlHarkan e collaboratori, condotto su 387 pazienti ambulatoriali di età pari o superiore a 60 anni, il 55% dei partecipanti presentava un elevato rischio di caduta e il 21% aveva riferito almeno una caduta nell'anno precedente. Nel medesimo studio, la polifarmacoterapia era presente nel 50,90% dei pazienti e la positività ai criteri di Beers nel 51,42% dei soggetti ¹¹.

Lo studio ha rilevato un'associazione tra rischio di caduta, precedenti cadute e polifarmacoterapia sia prima sia dopo l'aggiustamento statistico. La positività ai criteri di Beers è stata valutata nello studio di AlHarkan come indicatore dell'uso di almeno un farmaco potenzialmente inappropriato. La presenza di farmaci potenzialmente inappropriati negli anziani può contribuire all'insorgenza di eventi avversi e aumentare il rischio di cadute ¹¹.

La relazione tra farmaci e cadute può inoltre essere mediata dal l'ipotensione ortostatica indotta da farmaci ¹².

Nella revisione sistematica e metanalisi di Bhanu e collaboratori, l'ipotensione ortostatica indotta da farmaci è stata associata a esiti avversi quali cadute, ictus, compromissione cognitiva e aumento della mortalità ¹².

Rispetto al placebo, beta-bloccanti e antidepressivi triciclici risultavano associati a un aumento delle probabilità di sviluppare ipotensione ortostatica. Alfa-bloccanti, antipsicotici e inibitori SGLT-2 erano invece associati fino a un raddoppio del rischio di ipotensione ortostatica rispetto al placebo ¹².

Nell'articolo pubblicato su *American Family Physician*, l'ipotensione ortostatica viene definita come una riduzione di 20 mmHg della pressione arteriosa sistolica o di 10 mmHg della pressione arteriosa diastolica entro tre minuti dal passaggio dalla posizione seduta alla stazione eretta ¹³. Lo stesso articolo riporta che una revisione sistematica e metanalisi del 2019 ha mostrato un'associazione positiva tra ipotensione ortostatica e cadute ¹³

Le cadute risultano inoltre correlate a fragilità, sarcopenia, multimorbilità e deficit cognitivi, condizioni che possono frequentemente coesistere con la polifarmacoterapia nella popolazione geriatrica ¹⁴.

Nello studio prospettico di Coelho-Júnior e collaboratori, condotto su ottantenni residenti nell'area del Sirente, multimorbilità e polifarmacoterapia risultavano associate sia alla

storia di precedenti cadute sia all'incidenza di nuove cadute. Lo stesso studio ha inoltre mostrato che i fattori intrinseci, ma non quelli estrinseci, influenzavano significativamente l'associazione tra sarcopenia e cadute ¹⁴.

La revisione sistematica e metanalisi di Xu e collaboratori ha identificato la polifarmacoterapia tra i fattori associati a un incremento del rischio di caduta nella popolazione anziana¹⁵.

La stessa revisione ha individuato anche malnutrizione, vivere da soli, fumo, consumo di alcol, cardiopatia, ipertensione, diabete, ictus, fragilità, precedente storia di cadute, depressione, malattia di Parkinson e dolore come fattori associati a un maggiore rischio di caduta¹⁵.

Dal punto di vista preventivo, la revisione di Tsvetkov e collaboratori indica che la valutazione multifattoriale e la gestione dei fattori modificabili possono ridurre l'incidenza delle cadute¹⁶.

Nello studio OPERAM analizzato da Goto e collaboratori, la sospensione di almeno un fall-risk-increasing drug entro due mesi non era associata a una riduzione complessiva del rischio di cadute nell'anno successivo ⁸. Nel sottogruppo di pazienti con precedente storia di caduta, la sospensione degli antipsicotici risultava invece associata a una minore incidenza di cadute ⁸.

Nel complesso, le fonti analizzate indicano che il rischio di caduta associato alla polifarmacoterapia debba essere interpretato considerando non soltanto il numero totale di farmaci assunti, ma anche la tipologia dei farmaci prescritti, la presenza di *fall-risk-increasing drugs*, le comorbidità, la fragilità, la funzione cognitiva, lo stato nutrizionale e l'ipotensione ortostatica^{9,16}.

DEPRESCRIBING

2.1 Definizione

Il deprescribing viene descritto come un processo sistematico di identificazione e sospensione dei farmaci nei quali i potenziali rischi superano i benefici attesi, considerando gli obiettivi terapeutici individuali, lo stato clinico e le preferenze del paziente. Il deprescribing rappresenta pertanto una componente della prescrizione appropriata e richiede una rivalutazione periodica dell'intero schema terapeutico del paziente².

L'applicazione del deprescribing assume particolare rilevanza nella popolazione geriatrica, nella quale l'invecchiamento si associa frequentemente alla presenza di multimorbilità, elevato carico farmacologico e aumentata vulnerabilità agli eventi avversi correlati ai farmaci¹.

Nel paziente anziano, le variazioni dello stato clinico, funzionale e prognostico possono modificare nel tempo il rapporto rischio-beneficio dei trattamenti prescritti, rendendo necessaria una periodica rivalutazione della terapia farmacologica. Nell'ambito geriatrico, il deprescribing viene pertanto considerato parte integrante dell'ottimizzazione terapeutica e della personalizzazione della cura ².

2.2 Razionale del deprescribing nella popolazione geriatrica

L'invecchiamento della popolazione ha determinato un progressivo aumento della prevalenza delle patologie croniche e della multimorbilità, con conseguente aumento della complessità assistenziale e terapeutica nella popolazione anziana. La multimorbilità e la polifarmacoterapia rappresentano condizioni frequentemente associate nella pratica clinica geriatrica ¹.

L'aumento del numero di farmaci assunti è stato associato a una maggiore probabilità di eventi avversi correlati ai farmaci, interazioni farmacologiche, errori terapeutici e prescrizioni potenzialmente inappropriate ².

La polifarmacoterapia è stata inoltre associata a un incremento del rischio di cadute, ospedalizzazioni, deterioramento funzionale e mortalità nella popolazione anziana ¹.

L'impiego di farmaci potenzialmente inappropriati costituisce una problematica frequente nei soggetti anziani sottoposti a trattamenti multipli, poiché le modificazioni fisiologiche correlate all'invecchiamento possono alterare la farmacocinetica e la farmacodinamica dei farmaci. L'identificazione di trattamenti farmacologici nei quali il rischio potenziale supera il beneficio atteso rappresenta uno degli elementi centrali nella gestione terapeutica dell'anziano complesso. Alla luce di tali considerazioni, il deprescribing è stato proposto come strategia finalizzata alla riduzione del carico farmacologico e all'ottimizzazione dell'appropriatezza prescrittiva ².

2.3 Obiettivi del deprescribing

Gli obiettivi del deprescribing comprendono l'identificazione e la sospensione dei farmaci nei quali i potenziali rischi risultano superiori ai benefici attesi, attraverso un processo strutturato di rivalutazione della terapia farmacologica nel contesto clinico complessivo del paziente. Il deprescribing non si propone esclusivamente di ridurre il numero totale dei farmaci prescritti, ma mira all'ottimizzazione dell'intero schema terapeutico attraverso un utilizzo più appropriato delle terapie disponibili¹⁷.

Uno degli obiettivi principali consiste nella riduzione del carico farmacologico complessivo, soprattutto nei pazienti anziani affetti da multimorbidità, nei quali la coesistenza di numerose patologie croniche determina frequentemente l'impiego simultaneo di molteplici farmaci. In questo contesto, rientra anche l'identificazione e la riduzione dei farmaci potenzialmente inappropriati, definiti come trattamenti nei quali i rischi associati possono superare i benefici attesi oppure nei quali siano disponibili alternative terapeutiche più sicure o maggiormente appropriate¹⁸.

Un ulteriore obiettivo del deprescribing consiste nella riduzione del rischio di eventi avversi correlati ai farmaci e delle possibili interazioni farmacologiche derivanti dall'utilizzo simultaneo di più trattamenti ¹.

Il miglioramento della sicurezza terapeutica risulta particolarmente rilevante nei pazienti anziani fragili, nei quali l'accumulo di deficit clinici e funzionali può aumentare la vulnerabilità agli effetti indesiderati dei farmaci ³.

Nei soggetti anziani fragili, gli obiettivi terapeutici possono modificarsi nel tempo in relazione all'evoluzione dello stato clinico, funzionale e prognostico; pertanto, il mantenimento di terapie precedentemente appropriate potrebbe non risultare più giustificato nel corso della progressione della malattia ³.

La rivalutazione periodica della terapia farmacologica rappresenta quindi un elemento essenziale del processo di deprescribing, consentendo di adattare i trattamenti agli obiettivi di cura individuali e alle necessità cliniche del paziente ¹⁸.

L'ottimizzazione terapeutica attraverso il deprescribing è stata inoltre proposta come strategia finalizzata al mantenimento dello stato funzionale e alla riduzione del rischio di esiti clinici sfavorevoli associati alla polifarmacoterapia ¹.

2.4 Modelli e strumenti di deprescribing

Nel corso degli anni sono stati sviluppati diversi strumenti espliciti e approcci strutturati per identificare farmaci potenzialmente inappropriati e supportare il processo di revisione terapeutica nell'anziano. Tali strumenti possono intervenire sull'intero processo di sospensione farmacologica oppure intervenire su specifiche fasi, come l'identificazione dei farmaci inappropriati o il coinvolgimento del paziente¹⁹.

Tra gli strumenti maggiormente utilizzati nella pratica geriatrica figurano i criteri Beers e i criteri STOPP/START, entrambi finalizzati all'identificazione di prescrizioni potenzialmente inappropriate nella popolazione anziana ²⁰.

La versione 2023 dei criteri Beers è destinata agli adulti di età pari o superiore a 65 anni nei setting ambulatoriali, ospedalieri e istituzionali, con esclusione dei contesti di hospice e fine vita. Tali criteri rappresentano uno strumento di supporto al processo decisionale clinico condiviso e devono essere applicati considerando il contesto clinico individuale del paziente²¹.

La struttura dei criteri comprende cinque categorie principali: farmaci potenzialmente inappropriati, farmaci inappropriati in presenza di specifiche malattie o sindromi, farmaci da usare con cautela, interazioni farmaco-farmaco potenzialmente inappropriate e farmaci da evitare o aggiustare in base alla funzione renale.

L'obiettivo principale consiste nel ridurre l'esposizione degli anziani a trattamenti associati a un aumentato rischio di eventi avversi, migliorare la selezione terapeutica e supportare la valutazione della qualità dell'assistenza sanitaria ²¹.

La versione aggiornata del 2023 include inoltre raccomandazioni specifiche relative a farmaci con elevato carico anticolinergico, la cui esposizione cumulativa risulta associata a un aumento del rischio di cadute, delirium e compromissione cognitiva. Sono inoltre presenti indicazioni riguardanti farmaci che possono peggiorare specifiche sindromi geriatriche, tra cui demenza, malattia di Parkinson o anamnesi positiva per cadute e fratture²¹.

Una revisione sistematica condotta su soggetti anziani ospedalizzati ha evidenziato che tali criteri consentono di identificare un'elevata prevalenza di prescrizioni potenzialmente inappropriate, con una prevalenza media pari al 65,0%. Le classi farmacologiche maggiormente coinvolte comprendevano farmaci gastrointestinali, analgesici e farmaci attivi sul sistema nervoso centrale; tra i trattamenti più frequentemente prescritti figurano inibitori di pompa protonica, oppioidi e benzodiazepine ²⁰.

Secondo Praxedes e collaboratori, questi strumenti non sono stati sviluppati esclusivamente per identificare trattamenti potenzialmente inappropriate, ma anche per favorire la discussione sulle motivazioni della prescrizione e sulle condizioni nelle quali il loro utilizzo possa comportare un rischio maggiore o minore ²⁰.

I criteri STOPP/START rappresentano un ulteriore strumento esplicito per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nell'anziano. I criteri STOPP sono orientati all'identificazione delle prescrizioni potenzialmente inappropriate, mentre i criteri START consentono di individuare omissioni prescrittive potenzialmente rilevanti ²⁰.

Nella pratica clinica, l'utilizzo di tali strumenti deve essere integrato con una valutazione globale del regime terapeutico, degli obiettivi di cura e del rischio complessivo di danno farmacologico nel singolo paziente ²¹.

Nel complesso, i modelli e gli strumenti di deprescribing comprendono criteri espliciti, revisione farmacologica strutturata, approccio multidisciplinare, coinvolgimento del

paziente e sistemi di supporto decisionale, con l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza prescrittiva e ridurre il rischio di danno farmacologico nell'anziano ^{7,19,21}.

2.5 Benefici clinici

Le evidenze disponibili suggeriscono che gli interventi di deprescribing siano associati a una riduzione significativa del numero complessivo di farmaci prescritti nella popolazione anziana sottoposta a polifarmacoterapia. La riduzione del numero di farmaci rappresenta uno degli outcome maggiormente riportati negli studi che hanno valutato programmi strutturati di revisione terapeutica e interventi di deprescribing ²².

La presenza di farmaci potenzialmente inappropriati assume particolare rilevanza nella popolazione geriatrica, poiché tali trattamenti sono stati associati a un incremento del rischio di eventi avversi correlati ai farmaci. La riduzione dell'esposizione a farmaci potenzialmente inappropriati può contribuire a diminuire il rischio di interazioni farmacologiche, effetti indesiderati e prescrizioni inappropriate².

La revisione sistematica condotta da Ibrahim e collaboratori nei soggetti anziani fragili ha evidenziato che gli interventi di deprescribing non determinano incrementi significativi degli eventi avversi, delle ospedalizzazioni o della mortalità. In uno degli studi inclusi, la sospensione di farmaci sedativi e anticolinergici nei residenti in strutture assistenziali risultava associata a una riduzione delle reazioni avverse farmacologiche e degli effetti avversi psichiatrici dopo 3 e 6 mesi di follow-up³.

Alcuni studi analizzati suggerivano inoltre un potenziale miglioramento di outcome geriatrici quali funzione, stato mentale, sintomi depressivi e stato di fragilità. Gli interventi di deprescribing nei soggetti anziani fragili sono stati inoltre descritti come strategie generalmente sicure e applicabili nella pratica clinica ³

L'ottimizzazione prescrittiva rappresenta uno degli elementi centrali del deprescribing, poiché consente di adattare il trattamento farmacologico alle caratteristiche cliniche e funzionali del singolo paziente; può inoltre contribuire a limitare l'esposizione a potenziali danni correlati ai farmaci, soprattutto nei pazienti maggiormente vulnerabili agli effetti indesiderati dei trattamenti².

2.6 Limiti e criticità

L'implementazione del deprescribing può essere ostacolata dalla complessità clinica dei pazienti anziani con multimorbidità. La presenza simultanea di numerose patologie croniche può rendere difficile la valutazione del rapporto rischio-beneficio dei singoli trattamenti farmacologici ¹.

Tra le principali criticità sono state descritte l'eterogeneità degli interventi, la variabilità degli outcome considerati e la limitata standardizzazione dei protocolli disponibili. La disponibilità di dati sugli outcome clinici a lungo termine risulta ancora limitata ²².

Un'ulteriore criticità riguarda il processo decisionale relativo alla sospensione farmacologica, poiché le decisioni terapeutiche possono essere influenzate dalle preferenze del paziente, dalle aspettative dei caregiver e dalla percezione dei professionisti sanitari relativamente ai potenziali rischi della sospensione di un trattamento. La sospensione di un trattamento farmacologico richiede inoltre un monitoraggio clinico successivo, al fine di identificare precocemente eventuali modificazioni cliniche o la ricomparsa dei sintomi precedentemente controllati dal trattamento⁷.

La pianificazione di strategie di deprescribing richiede pertanto un approccio multidisciplinare, individualizzato e soggetto a rivalutazione periodica ⁷.

FRAGILITA'

3.1 Definizione di fragilità

La fragilità viene definita dall' OMS come *“uno stato clinicamente riconoscibile nel quale la capacità delle persone anziane di far fronte agli stress quotidiani o acuti è compromessa da un'aumentata vulnerabilità determinata dal declino, associato all'età, della riserva fisiologica e della funzione di molteplici sistemi d'organo.”*²³.

Nel corso degli anni lo stato di fragilità, pre-fragilità o robustezza è stato definito mediante differenti modelli. Il primo è rappresentato dal fenotipo fisico di Fried che valuta la presenza di cinque caratteristiche:

- perdita di peso involontaria
- debolezza
- affaticamento
- rallentamento della deambulazione
- ridotta attività fisica

Il soggetto viene definito robusto in assenza di tali caratteristiche; viene considerata pre-fragile in presenza di una o due caratteristiche, mentre la presenza di tre o più criteri identifica una condizione di fragilità^{23,24}.

Il secondo modello è quello proposto da Rockwood e Mitnitski, i quali hanno definito la fragilità come un accumulo di deficit eterogenei identificati mediante valutazione geriatrica multidimensionale (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA). Essi hanno inoltre proposto il *Frailty Index*, calcolato come rapporto tra il numero di deficit presenti nel soggetto e il numero totale dei deficit potenziali considerati. Valori inferiori al 20% identificano soggetti robusti, valori compresi tra il 20% e il 35% identificano una condizione di pre-fragilità, mentre valori superiori al 35% identificano uno stato di fragilità. Questo indice presenta una valutazione più completa poiché include non soltanto deficit fisici, ma anche aspetti cognitivi, psicologici e sociali^{23,24}.

Nell'ambito dell'approccio multidimensionale alla fragilità sono stati successivamente sviluppati ulteriori strumenti diagnostici e prognostici basati sulla valutazione geriatrica

multidimensionale. Tra questi, il *Multidimensional Prognostic Index* (MPI) rappresenta uno strumento ampiamente utilizzato nella pratica clinica a supporto del processo decisionale, poiché consente di cogliere differenti aspetti della fragilità. Successivamente è stata sviluppata la versione MPI-SVaMA (*Scheda di Valutazione Multidimensionale dell'Anziano*), utilizzata e validata negli anziani residenti in strutture assistenziali o che necessitano di assistenza domiciliare²⁵.

La fragilità rappresenta una sindrome dinamica e multifattoriale, il cui sviluppo e andamento sono influenzati dall'interazione di molteplici determinanti individuali, biologici, psicologici, sociali e ambientali. Tale condizione non deve essere considerata necessariamente irreversibile, poiché può regredire attraverso interventi rivolti ai fattori modificabili. Tra i principali fattori modificabili sui quali è possibile intervenire rientrano l'esercizio fisico e lo stato nutrizionale^{23,24}.

3.2 Epidemiologia

Con il progressivo invecchiamento della popolazione si osserva un incremento costante del numero di anziani fragili. La fragilità rappresenta attualmente una rilevante problematica di salute pubblica. In uno studio condotto in 62 Paesi è stato evidenziato che il 12% della popolazione anziana viene classificato come fragile secondo il modello della fragilità fisica, mentre il 24% secondo il modello di accumulo dei deficit. Inoltre, la prevalenza dello stato di pre-fragilità è risultata pari al 46% per il modello della fragilità fisica e al 49% per il modello di accumulo dei deficit²⁵.

A livello globale, la prevalenza della fragilità fisica risulta pari al 22% in Africa e all'8% in Europa; considerando invece il frailty index, è stata osservata una prevalenza del 31% in Oceania, del 25% in Asia, del 23% in America e del 22% in Europa²⁵.

In un ulteriore studio che ha valutato 57.000 anziani mediante il modello multidimensionale della fragilità, è stato osservato che il 26,8% dei soggetti era classificato come fragile, mentre il 36,4% come pre-fragile. La prevalenza più elevata di anziani fragili è stata osservata nelle strutture residenziali, dove il 51,5% dei soggetti è risultato fragile; in ambito ospedaliero, invece, le evidenze disponibili risultano più limitate e i valori riportati variano considerevolmente in relazione all'area geografica analizzata, con percentuali comprese tra il 39% e il 49%. È stato inoltre osservato che la

prevalenza della pre-fragilità risulta particolarmente elevata e rappresenta un importante fattore predittivo di eventi cardiovascolari nella popolazione anziana ²⁶.

3.3 Fisiopatologia

La fragilità rappresenta una sindrome geriatrica età-correlata caratterizzata da un progressivo declino fisiologico multisistemico che determina una riduzione della riserva funzionale e della capacità dell'organismo di mantenere l'omeostasi in risposta a eventi stressanti. Tale condizione si associa a una maggiore vulnerabilità agli esiti clinici avversi, tra cui disabilità, ospedalizzazione e mortalità ²⁴.

Le attuali evidenze suggeriscono che la fragilità sia l'espressione clinica di una disregolazione multisistemica derivante dai processi biologici dell'invecchiamento, piuttosto che dalla compromissione di un singolo organo o apparato ²⁷.

In particolare, l'accelerazione dell'invecchiamento biologico è stata associata a livelli più elevati di fragilità, supportando l'ipotesi che alterazioni cellulari e molecolari correlate all'età contribuiscono alla progressiva perdita della capacità adattativa dell'organismo ²⁷.

Un ulteriore meccanismo coinvolto nello sviluppo della fragilità è rappresentato dall'inflammaging, definito come uno stato di infiammazione cronica di basso grado associato all'invecchiamento, caratterizzato dall'aumento di mediatori pro-infiammatori quali interleuchina-6, proteina C-reattiva e TNF- α . Tale fenomeno è stato associato a numerosi esiti avversi correlati all'età, inclusi fragilità, sarcopenia, disabilità e mortalità ²⁸.

Tra i principali determinanti biologici della fragilità riveste un ruolo centrale la sarcopenia, condizione caratterizzata da una progressiva degenerazione del muscolo scheletrico e da una riduzione della forza e della funzione muscolare. La sarcopenia e la fragilità condividono numerose manifestazioni cliniche, tra cui atrofia muscolare, riduzione delle prestazioni fisiche e perdita dell'autonomia funzionale, e frequentemente coesistono nella popolazione anziana ²⁹.

La perdita della massa e della funzione muscolare contribuisce alla riduzione della mobilità, al rallentamento della velocità del cammino e all'aumento del rischio di disabilità, configurandosi come uno dei principali meccanismi attraverso cui la fragilità si manifesta clinicamente³⁰.

Anche la componente cognitiva partecipa alla fisiopatologia della fragilità. La fragilità cognitiva, definita dalla coesistenza di fragilità fisica e compromissione cognitiva in assenza di demenza conclamata, è stata associata a un aumento del rischio di disabilità, cadute, ospedalizzazione e mortalità³¹.

Nel complesso, la fragilità può essere considerata il risultato dell'interazione tra processi biologici dell'invecchiamento, infiammazione cronica, deterioramento muscolare e compromissione cognitiva, che determinano una progressiva riduzione della resilienza fisiologica e una maggiore vulnerabilità agli stressor interni ed esterni^{27,29}.

3.4 Fattori di rischio e conseguenze cliniche della fragilità

Si è osservato che lo stato di fragilità e pre-fragilità interessa maggiormente il sesso femminile²⁵. Inoltre, i fattori di rischio associati alla fragilità comprendono l'età avanzata, un basso BMI, il sesso femminile, il vivere da soli, un ridotto livello di attività fisica, la polifarmacoterapia, il fumo, la malnutrizione, bassi livelli di vitamina D e l'alcolizzazione³².

Un aspetto particolarmente rilevante riguarda gli anziani che vivono da soli; infatti, rispetto a coloro che convivono con i familiari, presentano un maggiore rischio di sviluppare patologie croniche, depressione, comorbidità e cadute³².

Anche la dieta rappresenta un fattore rilevante, in particolare quella mediterranea. È stato osservato che i pazienti con una maggiore aderenza a questo modello alimentare presentano una ridotta prevalenza di fragilità e pre-fragilità; inoltre, alcuni studi hanno evidenziato un aumento della forza muscolare nei soggetti che seguono tale dieta, valutata mediante hand grip³³.

La fragilità risulta strettamente associata alla polifarmacoterapia, frequentemente associata a un aumento del numero di reazioni avverse da farmaco. Nei pazienti anziani si osservano modificazioni della farmacocinetica e della farmacodinamica; ad esempio,

si verifica una riduzione della funzionalità renale ed epatica, un aumento dell'emivita dei farmaci e una maggiore sensibilità agli stessi ⁴.

Tra le diverse comorbidità, è stato osservato che la fragilità aumenta il rischio di diabete, disfunzione uditiva, deterioramento cognitivo, scarsa qualità del sonno, cadute, dolore e depressione ³².

Ulteriori studi hanno inoltre evidenziato una correlazione tra depressione, fragilità cognitiva e disturbi del sonno ³⁴.

3.5 Fragilità e gestione terapeutica

La gestione terapeutica della fragilità rappresenta un aspetto complesso della pratica clinica geriatrica, poiché tale condizione coinvolge simultaneamente differenti domini fisiologici, funzionali, cognitivi e sociali. La fragilità viene descritta come una sindrome derivante dal superamento di una soglia critica di declino che interessa molteplici sistemi d'organo e determina una riduzione della capacità di risposta agli stressor esterni, con conseguente aumento della vulnerabilità agli eventi avversi²⁴.

Nella revisione sistematica di Dedeyne e collaboratori sono stati valutati interventi multidimensionali comprendenti attività fisica, supporto nutrizionale, trattamenti farmacologici, approcci cognitivi e interventi psicosociali. Gli autori hanno osservato che gli interventi multidimensionali mostravano una maggiore efficacia rispetto agli interventi limitati a un singolo dominio in relazione allo stato di fragilità, alla massa muscolare, alla forza muscolare e alla funzione fisica ²⁴.

È stato riportato che l'attività fisica svolge un ruolo essenziale negli interventi rivolti ai soggetti fragili e che l'associazione con ulteriori strategie, come gli interventi nutrizionali, può determinare un ulteriore miglioramento degli outcome osservati ²⁴.

L'efficacia dell'attività fisica nella gestione della fragilità è stata confermata anche in ambito ospedaliero. Una revisione sistematica recente ha evidenziato che programmi di esercizio eseguiti durante il ricovero risultavano associati a un miglioramento dello stato di fragilità nei pazienti ospedalizzati. È stato inoltre osservato che la riduzione dell'immobilità e l'aumento precoce della mobilitazione durante l'ospedalizzazione possono assumere un ruolo rilevante nella gestione della fragilità, contribuendo anche

alla riduzione della durata della degenza nei pazienti che aumentano precocemente i livelli di mobilitazione durante il ricovero ³².

Un ulteriore aspetto della gestione terapeutica riguarda l'ottimizzazione della terapia farmacologica. Nei pazienti anziani fragili, la presenza di polifarmacoterapia e di farmaci potenzialmente inappropriati può contribuire allo sviluppo di effetti indesiderati e di eventi avversi correlati ai farmaci ⁴.

Le attuali evidenze suggeriscono pertanto che la gestione della fragilità debba basarsi su un approccio globale comprendente interventi sull'attività fisica, sulla nutrizione, sull'ottimizzazione farmacologica e sulla revisione continua degli obiettivi terapeutici, con l'obiettivo di ridurre gli esiti avversi e migliorare lo stato funzionale del paziente anziano ²⁴.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo dello studio è descrivere e analizzare l'attività di deprescribing farmacologico effettuata in un ambulatorio di Cardiogeriatría, identificando le caratteristiche cliniche, geriatriche e terapeutiche dei pazienti nei quali viene effettuato deprescribing, le classi farmacologiche più frequentemente coinvolte e le principali motivazioni alla base dell'intervento.

Obiettivi secondari

1. Confrontare le caratteristiche dei pazienti sottoposti e non sottoposti a deprescribing, in termini di età, sesso, comorbidità, fragilità, numero totale di farmaci, cadute, ipotensione ortostatica e parametri pressori.
2. Descrivere le motivazioni cliniche del deprescribing, distinguendo tra mancata indicazione, rischio di caduta, fragilità, effetti collaterali e interazioni.
3. Analizzare il deprescribing dei diuretici, distinguendo Furosemide dagli altri diuretici e valutando la relazione con scompenso cardiaco codificato, ipotensione ortostatica, cadute e altri segnali di instabilità clinico-pressoria.
4. Analizzare l'utilizzo e il deprescribing degli antiaggreganti, distinguendo i pazienti in probabile prevenzione secondaria da quelli in possibile prevenzione primaria
5. Valutare la presenza di aree di potenziale rivalutazione terapeutica, come l'uso di statine in pazienti fragili senza cardiopatia ischemica, vasculopatia o pregressi ictus codificati.
6. Descrivere gli esiti disponibili al follow-up, in particolare l'eventuale necessità di reintroduzione della terapia sospesa o ridotta

MATERIALI E METODI:

Per la realizzazione di questo studio osservazione retrospettivo sono stati inclusi nello studio 155 pazienti valutati presso l'ambulatorio di Cardiogeriatrics nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2025 e il 30 Aprile 2026.

Per ciascun paziente sono stati raccolti dati relativi a:

- caratteristiche demografiche;
- comorbidità cardiovascolari e non cardiovascolari;
- terapia farmacologica in atto;
- parametri pressori clinostatici e ortostatici, pressione arteriosa sistolica (PAS), pressione arteriosa diastolica (PAD), misurate a riposo in clinostatismo e dopo 1 e 3 minuti dall'ortostatismo.
- sintomi e segni clinici cardiovascolari;
- parametri elettrocardiografici;
- valutazione funzionale e fragilità;
- presenza o assenza di deprescribing;
- classe farmacologica depresscritta;
- motivazione del deprescribing;
- eventuale follow-up e necessità di reintroduzione della terapia.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata mediante IBM SPSS Statistics, versione 30. Le variabili continue sono state descritte mediante media e deviazione standard. Le variabili categoriche sono state descritte mediante frequenze assolute e percentuali. Il campione è stato descritto complessivamente e successivamente stratificato in base alla presenza o assenza di deprescribing. Per il confronto tra pazienti sottoposti e non sottoposti a deprescribing sono stati utilizzati:

- Test t di Student per campioni indipendenti per le variabili continue normalmente distribuite;
- test chi-quadrato per le variabili categoriche;

Sono stati inoltre calcolati odds ratio grezzi con intervallo di confidenza al 95% per le principali variabili categoriche associate al deprescribing.

È stato considerato statisticamente significativo un valore di $p < 0,05$.

I risultati sono stati presentati mediante tabelle descrittive del campione, tabelle comparative tra pazienti con e senza deprescribing e analisi specifiche per classi farmacologiche di interesse clinico.

RISULTATI

Caratteristiche generali del campione

Lo studio ha arruolato complessivamente 155 pazienti afferenti all'ambulatorio di Cardiogeriatrics. L'età media della coorte è risultata di $81,3 \pm 6,9$ anni, con una prevalenza femminile del 54,8% (85/155). Le comorbidità cardiovascolari più rappresentate sono state l'ipertensione arteriosa (81,9%), la dislipidemia (68,4%) e la cardiopatia aritmica (36,1%). Le principali caratteristiche cliniche e demografiche sono riportate nella Tabella 1.

Variabile	N=155
Età, anni (media $\pm$ DS)	$81,3 \pm 6,9$
Sesso femminile	54,8%
Iipertensione arteriosa	81,9%
Cardiopatia ischemica	34,2%
Cardiopatia aritmica	36,1%
Patologia vascolare TSA/ arti inferiori	34,2%
Pregresso ictus	11,0%
Dislipidemia	68,4%
Diabete mellito tipo 2	22,6%

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche generali della coorte (n=155). DS = deviazione standard.

La coorte presenta un'elevata prevalenza di comorbidità. L'insufficienza renale è presente nel 23,9% dei pazienti, la depressione nel 14,2% e la demenza nel 7,1%. Lo scompenso cardiaco codificato riguarda soltanto il 3,2% dei soggetti. Il 17,4% dei pazienti ha riportato almeno una caduta nell'ultimo anno (Tabella 2).

Variabile	N= 155
Insufficienza renale	23,9%
Scompenso cardiaco codificato	3,2%
BPCO	8,4%
Parkinson	5,8%
Demenza	7,1%
Depressione	14,2%
Osteoporosi	12,9%
Dizziness/vertigini	5,2%
Almeno una caduta nell'ultimo anno	17,4%

Tabella 2. Ulteriori comorbidità e cadute nella coorte (n=155). DS = deviazione standard.

Profilo farmacologico del campione

Il numero medio di farmaci assunti è risultato di $7,5 \pm 3,1$, configurando una condizione di polifarmacia nella maggior parte dei pazienti. Le classi più rappresentate sono le statine (68,4%), i beta-bloccanti (57,4%) e gli antiaggreganti (47,1%). I diuretici sono presenti nel 47,7% della coorte; tra questi, la Furosemide rappresenta il 66,2% dei pazienti in terapia diuretica. I farmaci neuropsichiatrici (benzodiazepine, antidepressivi, neurolettici) sono complessivamente presenti in una quota rilevante della popolazione (Tabella 3).

Variabile	N= 155
Numero totale farmaci, media $\pm$ DS	$7,5 \pm 3,1$
Diuretici	47,7%
Furosemide nel campione totale	31,6%
Furosemide tra i pazienti in diuretico	66,2%
ACE-inibitori	23,9%
Sartani	30,3%
Calcio-antagonisti	32,9%
Beta-bloccanti	57,4%
Antiaggreganti	47,1%
Anticoagulanti	35,5%
Statine	68,4%
Benzodiazepine	17,4%
Antidepressivi	21,9%
Neurolettici	3,9%

Tabella 3. Terapia farmacologica al basale ($n=155$). DS = deviazione standard.

Parametri pressori e funzionali

I parametri emodinamici e di performance fisica della coorte sono riportati nella Tabella 3. La pressione arteriosa sistolica media in clinostatismo è risultata di $137,6 \pm 17,7$ mmHg. L'ipotensione ortostatica è stata riscontrata nel 33,5% dei pazienti (52/155). I test di performance fisica mostrano un Timed Up and Go medio di $10,3 \pm 5,6$ secondi e una forza di presa (handgrip) destro di $24,4 \pm 9,1$ kg, Chair standing (Tabella 4).

Variabile	N= 155
PAS clinostatismo, mmHg, media $\pm$ DS	137,6 $\pm$ 17,7
PAD clinostatismo, mmHg, media $\pm$ DS	81,2 $\pm$ 11,3
Delta PAS ortostatica 1 minuto, mmHg, media $\pm$ DS	8,6 $\pm$ 13,7
Delta PAS ortostatica 3 minuti, mmHg, media $\pm$ DS	9,7 $\pm$ 13,9
Ipotensione ortostatica	33,5%

Tabella 4. Parametri pressori ortostatici e misure di performance fisica. PAS = pressione arteriosa sistolica; PAD = pressione arteriosa diastolica; DS = deviazione standard.

La valutazione della fragilità è stata effettuata in 89 pazienti su 155. La maggioranza dei soggetti valutati è risultata fit (56,2%), mentre il 36,0% è stato classificato come fragile e il 7,9% come pre-fragile (Tabella 5)

Variabile	N= 89
Fit	56,2%
Pre-fragile	7,9%
Fragile	36,0%

Tabella 5. Distribuzione per categoria di fragilità nei pazienti con valutazione disponibile (n=89).

Deprescribing complessivo

Su 155 pazienti arruolati nell'ambulatorio di Cardiogeriatrica, è stato riscontrato un intervento di deprescribing in 81 soggetti, corrispondenti al 52,3% della popolazione studiata. I restanti 74 pazienti (47,7%) non hanno subito modifiche della terapia. Complessivamente sono state registrate 89 azioni di deprescribing: 73 pazienti hanno avuto una sola classe farmacologica deprescritta, mentre in 8 pazienti il deprescribing ha riguardato due classi distinte

Esito	N=155
Deprescribing sì	52,3%
Deprescribing no	47,7%

Tabella 6. Frequenza del deprescribing nella popolazione in studio (n=155).

Tabella 6. Frequenza del deprescribing nella popolazione in studio (n=155).

Caratteristiche dei pazienti che hanno ricevuto deprescribing

I pazienti sottoposti a deprescribing mostrano, rispetto a quelli che non hanno ricevuto deprescribing, un profilo clinico significativamente più complesso. Erano più anziani ($82,7 \pm 7,3$ vs $79,7 \pm 6,1$ anni; $p=0,005$), assumevano un maggior numero di farmaci ($8,4 \pm 3,2$ vs $6,4 \pm 2,7$; $p<0,001$) e presentavano più frequenti episodi di caduta nell'ultimo anno ($0,6 \pm 1,1$ vs $0,1 \pm 0,4$; $p=0,007$). Sul piano pressorio, il gruppo con deprescribing mostrava valori di PAS clinostatica inferiori ($134,1 \pm 18,1$ vs $141,5 \pm 16,4$ mmHg; $p=0,009$) e una maggiore instabilità pressoria ortostatica, sia a 1 minuto ($13,0 \pm 13,8$ vs $4,9 \pm 12,6$ mmHg; $p<0,001$) sia a 3 minuti ($14,0 \pm 15,2$ vs $5,1 \pm 10,8$ mmHg; $p<0,001$). Anche le prestazioni al Timed Up and Go risultavano peggiori nel gruppo sottoposto a deprescribing ($11,7 \pm 5,8$ vs $9,2 \pm 5,2$ sec; $p=0,005$) (Tabella 7A).

Tabella 7/A. Confronto deprescribing sì/no- variabili continue

Variabile	Deprescribing sì, N=81	Deprescribing no, N= 74	p
Età, anni	$82,7 \pm 7,3$	$79,7 \pm 6,1$	0,005
Numero farmaci, media	$8,4 \pm 3,2$	$6,4 \pm 2,7$	<0,001
Cadute ultimo anno	$0,6 \pm 1,1$	$0,1 \pm 0,4$	0,007
Sincopi ultimi 3 anni	$0,3 \pm 0,8$	$0,1 \pm 0,3$	0,188
PAS clinostatismo (mmHg)	$134,1 \pm 18,1$	$141,5 \pm 16,4$	0,009
PAD clinostatismo (mmHg)	$80,4 \pm 11,9$	$82,0 \pm 10,7$	0,362
Delta PAS ortostatica 1 min (mmHg)	$13,0 \pm 13,8$	$4,9 \pm 12,6$	<0,001
Delta PAS ortostatica 3 min (mmHg), media $\pm$ DS	$14,0 \pm 15,2$	$5,1 \pm 10,8$	<0,001
Timed Up and Go (sec)	$11,7 \pm 5,8$	$9,2 \pm 5,2$	0,005

Tabella 7A. Confronto delle variabili continue tra pazienti con e senza deprescribing. DS = deviazione standard; PAS = pressione arteriosa sistolica; PAD = pressione arteriosa diastolica.

Tabella 7/B Confronto deprescribing sì/no — variabili anamnestiche e terapeutiche

L'analisi delle variabili anamnestiche e terapeutiche ha evidenziato differenze significative tra i due gruppi su più fronti (Tabella 7B). Sul piano delle comorbidità, l'insufficienza renale risultava più frequente nei pazienti deprescritti (30,9% vs 16,2%; $p=0,033$). Le principali comorbidità cardiovascolari, ovvero ipertensione, cardiopatia aritmica, dislipidemia e scompenso cardiaco codificato, non mostravano differenze significative tra i gruppi, così come il sesso e il pregresso ictus. La cardiopatia ischemica e la patologia vascolare tendevano ad essere più rappresentate nel gruppo senza deprescribing, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica ($p=0,053$ e $p=0,111$ rispettivamente).

Sul piano dell'instabilità emodinamica e del rischio di caduta, l'ipotensione ortostatica era quasi tre volte più frequente nel gruppo con deprescribing (48,1% vs 17,6%; $p<0,001$), e almeno una caduta nell'ultimo anno era riportata nel 24,7% vs 9,5% ($p=0,013$).

Riguardo alla terapia farmacologica, il gruppo con deprescribing mostrava un utilizzo significativamente più elevato di diuretici (65,4% vs 28,4%; $p<0,001$), in particolare furosemide (45,7% vs 16,2%; $p<0,001$), e una maggiore esposizione a farmaci neuroattivi (50,6% vs 18,9%; $p<0,001$), con differenze significative per antidepressivi (35,8% vs 6,8%; $p<0,001$) e neurolettici (7,4% vs 0,0%; $p=0,029$). Non si osservavano invece differenze per antiaggreganti, anticoagulanti e statine.

Variabile	Deprescribing sì	Deprescribing no	p
Sesso femminile	60,5%	48,6%	0,164
Ipertensione arteriosa	85,2%	78,4%	0,271
Cardiopatia ischemica	27,2%	41,9%	0,053
Cardiopatia aritmica	42,0%	29,7%	0,113
Patologia	28,4%	40,5%	0,111

vascolare			
Pregresso ictus	8,6%	13,5%	0,332
Dislipidemia	67,9%	68,9%	0,892
Insufficienza renale	30,9%	16,2%	0,033
Scompenso cardiaco	3,7%	2,7%	1,000
Ipotensione ortostatica	48,1%	17,6%	<0,001
Almeno una caduta	24,7%	9,5%	0,013
Diuretici	65,4%	28,4%	<0,001
Furosemide/Lasix	45,7%	16,2%	<0,001
Antiaggreganti	44,4%	50,0%	0,489
Anticoagulanti	42,0%	28,4%	0,077
Statine	67,9%	68,9%	0,892
Benzodiazepine	21,0%	13,5%	0,220
Antidepressivi	35,8%	6,8%	<0,001
Neurolettici	7,4%	0,0%	0,029
Farmaco neuroattivo	50,6%	18,9%	<0,001

Tabella 7B. Confronto delle variabili anamnestiche e terapeutiche tra pazienti con e senza deprescribing; IC = intervallo di confidenza.

Stratificando per livello di fragilità, la proporzione di pazienti deprescritti aumenta progressivamente passando dai soggetti fit (32,0%) ai pre-fragili (42,9%) ai fragili (62,5%), con differenza statisticamente significativa ($p=0,025$) (Tabella 8)

Categoria di fragilità	Deprescribing (%)
Fit	32,0%
Pre-fragile	42,9%
Fragile	62,5%

Tabella 8. Deprescribing per categoria di fragilità ($p=0,025$).

Classi farmacologiche più frequentemente deprescritte

I diuretici rappresentano la classe più frequentemente oggetto di deprescribing (51,4%), seguiti da neurolettici (50,0%) e FANS (50,0%), sebbene questi ultimi due gruppi presentino numerosità esigue. Tra i farmaci a più ampia diffusione nella coorte, gli antidepressivi sono stati deprescritti nel 23,5% dei casi. Al contrario, antiaggreganti, beta-bloccanti, anticoagulanti e statine mostrano tassi di deprescribing molto bassi (Tabella 9)

Classe farmacologica	In terapia / azione registrata	Deprescritti (n)	Deprescritti (%)
Diuretici	74	38	51,4%
Neurolettici	6	3	50,0%
FANS	2	1	50,0%
Alfa-litici	10	4	40,0%
Antidepressivi	34	8	23,5%
ACE-inibitori	38	7	13,5%
Calcio-antagonisti	52	7	13,5%
Sartani	47	6	12,8%
Antiaggreganti	73	5	6,8%
Beta-bloccanti	89	6	6,7%
Anticoagulanti	55	1	1,8%
Statine	106	1	0,9%

Tabella 9. Frequenza del deprescribing per classe farmacologica.

Analisi del deprescribing dei diuretici

Furosemide versus altri diuretici

Tra i 74 pazienti in terapia diuretica, 49 assumevano furosemide (eventualmente in associazione) e 25 altri diuretici. Il deprescribing del diuretico è stato significativamente più frequente nel gruppo furosemide (61,2% vs 32,0%). Merita particolare attenzione il fatto che, tra i 49 pazienti in furosemide, soltanto 5 (10,2%) presentavano una diagnosi codificata di scompenso cardiaco (Tabella 10)

Gruppo	N	Scompenso (%)	Ipotensione ortostatica (%)	≥ 1 caduta (%)	Deprescribing (%)
Furosemide associazione	49	5 (10,2%)	19 (38,8%)	9 (18,4%)	30 (61,2%)
Non furosemide	25	0 (0%)	10 (40,0%)	5 (20,0%)	8 (32,0%)
Totale diuretici	74	5 (6,8%)	29 (39,2%)	14 (18,9%)	38 (51,4%)

Tabella 10. Caratteristiche cliniche e tasso di deprescribing nei pazienti in terapia diuretica, distinti per tipo di diuretico.

Al fine di identificare i sottogruppi clinicamente più rilevanti, è stato definito un paziente a rischio di caduta quando presenti almeno uno dei seguenti criteri: ipotensione ortostatica, una o più cadute nell'ultimo anno, PAS in clinostatismo <120 mmHg, delta PAS ortostatico ≥20 mmHg. La combinazione di assenza di scompenso codificato e presenza di instabilità identifica il gruppo a maggiore probabilità di deprescribing diuretico (72,7%), in netto contrasto con i pazienti in diuretico con scompenso codificato (20,0%) o senza instabilità (20,0%) (Tabella 11).

Categoria	N	Deprescribing diuretico (%)
Diuretico + scompenso codificato	5	1 (20,0%)
Diuretico senza scompenso + instabilità	44	32 (72,7%)
Diuretico senza scompenso + nessuna instabilità	25	5 (20,0%)

Tabella 11. Deprescribing diuretico stratificato per presenza di scompenso codificato e segnale di instabilità.

Analisi degli antiaggreganti

Il deprescribing degli antiaggreganti piastrinici è risultato complessivamente raro (6,8%). Su 73 pazienti in terapia antiaggregante, 54 presentavano una verosimile prescrizione in prevenzione secondaria (cardiopatía ischemica, ictus o patologia vascolare), con un tasso di deprescribing del 7,4%. Tra i 19 pazienti in possibile prevenzione primaria, soltanto 1 (5,3%) ha ricevuto il deprescribing dell'antiaggregante (Tabella 12)

Gruppo	N	Deprescritto (%)	ASA-only	DAPT	P2Y12-only
Possibile prevenzione secondaria	54	4 (7,4%)	34	15	5
Possibile prevenzione primaria	19	1 (5,3%)	18	0	1
Totale antiaggreganti	73	5 (6,8%)	52	15	6

Tabella 12. Deprescribing degli antiaggreganti per indicazione clinica. DAPT = doppia terapia antiaggregante; ASA = acido acetilsalicilico.

Farmaci neuroattivi e psicotropi

I farmaci neuroattivi (benzodiazepine, antidepressivi, neurolettici, antiparkinsoniani) erano assunti da 55 pazienti (35,5% della coorte). Questo gruppo mostra una prevalenza significativamente maggiore di cadute (30,9% vs 10,0%, $p=0,002$) e ipotensione ortostatica (45,5% vs 27,0%, $p=0,022$) rispetto ai pazienti non esposti. Il tasso di deprescribing totale è quasi doppio nel gruppo di pazienti in terapia con farmaci neuroattivi (74,5% vs 40,0%, $p<0,001$). All'interno del gruppo di pazienti che assumeva terapia neuroattiva il deprescribing specifico è stato del 20,0% (Tabella 13).

Esito	Neuroattivo sì (%), N= 55	Neuroattivo no (%), N= 100	p
≥ 1 caduta	30,9%	10,0%	0,002
Ipotensione ortostatica	45,5%	27,0%	0,022
Deprescribing qualunque	74,5%	40,0%	<0,001
Deprescribing psicofarmaco	20,0%	0%)	<0,001

Tabella 13. Esiti clinici e deprescribing nei pazienti con e senza farmaci neuroattivi in terapia.

Score di farmaci potenzialmente ipotensivi

Score	N	Deprescribing (%)	Ipotensione ortostatica (%)	≥ 1 caduta (%)
0-1	45	17 (37,8%)	14 (31,1%)	6 (13,3%)
2	49	28 (57,1%)	20 (40,8%)	9 (18,4%)
3	45	23 (51,1%)	10 (22,2%)	8 (17,8%)
≥4	16	13 (81,2%)	8 (50,0%)	4 (25,0%)

Tabella 14. Tasso di deprescribing, ipotensione ortostatica e cadute per score di farmaci ipotensivi.

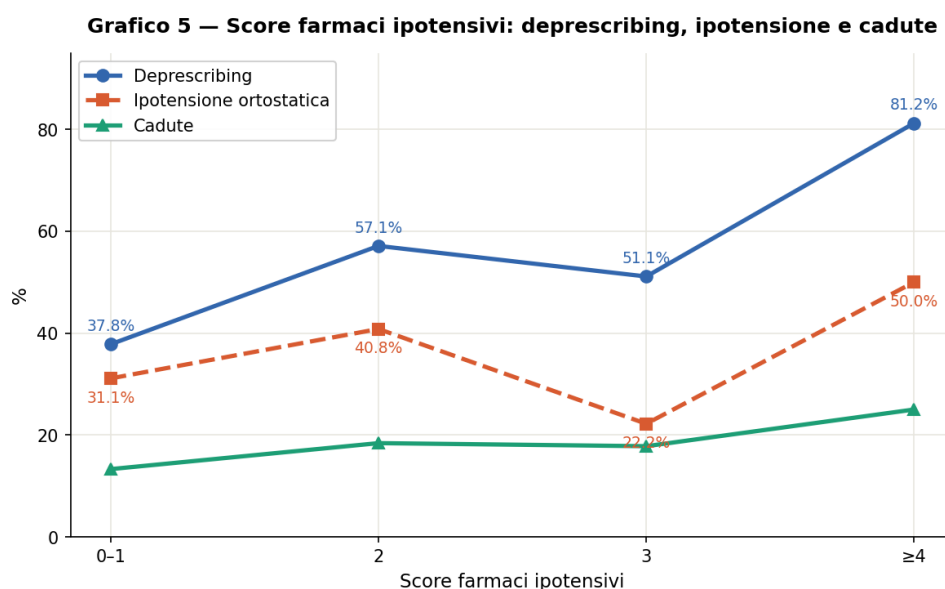
La tabella 14 descrive la relazione tra il numero di farmaci anti-ipertensivi e tre elementi clinicamente rilevanti: frequenza di deprescribing, ipotensione ortostatica e cadute.

Lo score è stato costruito sommando il numero di classi farmacologiche potenzialmente associate a riduzione pressoria o instabilità emodinamica, includendo diuretici, ACE-inibitori, sartani, calcio-antagonisti, beta-bloccanti, alfa-litici e nitrati.

Nel campione, la maggior parte dei pazienti assumeva almeno due classi farmacologiche potenzialmente ipotensive. In particolare, 45 pazienti avevano uno score 0–1, 49 pazienti uno score pari a 2, 45 pazienti uno score pari a 3 e 16 pazienti uno score ≥4.

Il tasso di deprescribing tende ad aumentare nei pazienti con score più elevato. Nei soggetti con score 0–1 il deprescribing è stato effettuato in 17/45 pazienti, pari al 37,8%. Nei pazienti con score pari a 2 la percentuale saliva a 28/49, 57,1%, mentre nei pazienti con score pari a 3 era 23/45, 51,1%. Il valore più alto si osservava nei pazienti con score ≥4, nei quali il deprescribing è stato effettuato in 13/16 casi, pari all'81,2%.

Anche l'ipotensione ortostatica risultava più frequente nei pazienti con maggiore carico ipotensivo, pur con un andamento non perfettamente lineare. Era presente nel 31,1% dei pazienti con score 0–1, nel 40,8% dei pazienti con score 2, nel 22,2% dei pazienti con score 3 e nel 50,0% dei pazienti con score ≥ 4 . Analogamente, la presenza di almeno una caduta nell'ultimo anno aumentava dal 13,3% nei pazienti con score 0–1 al 25,0% nei pazienti con score ≥ 4 .



Statine e prevenzione primaria

Le statine rappresentano la classe farmacologica meno toccata dal deprescribing (0,9%): soltanto 1 paziente su 106 in terapia con statina ha avuto il farmaco sospeso. Tra i 35 pazienti in terapia con statina classificati come possibile prevenzione primaria, nessuno ha avuto il farmaco deprescritto, inclusi i sottogruppi ad alto potenziale beneficio teorico (età ≥ 85 anni o presenza di fragilità) (Tabella 15)

Gruppo	N	Statina deprescritta (%)
Statine totali	106	1 (0,9%)
Statine in prevenzione primaria	35	0 (0%)
Possibile prevenzione primaria + età ≥ 85	6	0 (0%)
Possibile prevenzione primaria + fragile	5	0 (0%)
Possibile prevenzione primaria + età ≥ 85 o fragile	9	0 (0%)

Tabella 15. Deprescribing delle statine per sottogruppo clinico.

Tra i 32 pazienti fragili, 26 assumono una statina; di questi, l'80,8% (21/26) presenta almeno una condizione di prevenzione secondaria codificata. I 5 pazienti fragili in statina senza indicazione cardiovascolare/cerebrovascolare codificata non hanno ricevuto deprescribing del farmaco ipolipemizzante, nonostante l'età avanzata e lo stato di fragilità (Tabella 16).

Condizione	N (su26)	%
cardiovascolare nei fragili in statina		
Cardiopatía ischemica	13	50,0%
Valvulopatía periferica/ TSA	15	57,7%
Pregresso ictus	6	23,1%
Almeno una delle tre condizioni	21	80,8%
Nessuna delle tre condizioni	5	19,2%

Tabella 16. Distribuzione delle indicazioni cardiovascolari nei 26 pazienti fragili in terapia con statina

Follow-up

Il follow-up è stato documentato in soli 11 pazienti su 81 deprescritti (13,6%). Tra questi, un solo paziente (9,1% dei follow-up) ha ripreso la terapia precedentemente sospesa, a causa di un incremento dei valori pressori.

Modello logistico esplorativo

All'analisi di regressione logistica multivariata esplorativa, le uniche variabili risultate indipendentemente associate al deprescribing sono l'ipotensione ortostatica (OR aggiustato 4,25; IC95% 1,87–9,66; $p<0,001$) e il numero totale di farmaci assunti (OR aggiustato 1,27 per farmaco aggiuntivo; IC95% 1,10–1,46; $p=0,001$). L'età, il sesso femminile e la fragilità, pur associati in analisi univariata, non risultano predittori indipendenti dopo aggiustamento per le altre covariabili (Tabella 17)

Variabile	OR aggiustato	IC 95%	p
Età	1,05	0-99-1,11	0,102
Sesso femminile	1,97	0,94-4,15	0,074
Ipotensione ortostatica	4,25	1,87-9,66	<0,001
Numero totale farmaci	1,27	1,10-1,46	0,001
Pre-fragile vs fit/missing	0,25	0,04-1,48	0,126
fragile vs fit/missing	0,97	0,39-2,44	0,950

Tabella 17. Modello di regressione logistica multivariata: predittori indipendenti del deprescribing. OR = Odds Ratio aggiustato; IC = intervallo di confidenza.

DISCUSSIONE

Il presente studio ha analizzato l'attività di deprescribing condotta in un ambulatorio di Cardiogeriatrics su 155 pazienti anziani (età media 81,3 anni, numero medio di farmaci 7,5). L'intervento è stato effettuato in 81 soggetti (52,3%), con 89 azioni di sospensione o riduzione farmacologica distribuite su 73 pazienti con una sola classe depresscritta e 8 con due classi coinvolte. Questo volume di attività conferma che la revisione periodica della terapia non rappresenta un intervento eccezionale, ma una componente ordinaria e clinicamente necessaria della pratica cardiogeriatrica ambulatoriale.

I pazienti che hanno ricevuto deprescribing differivano in modo statisticamente significativo dal gruppo di controllo per età più avanzata (82,7 vs 79,7 anni, $p=0,005$), maggior numero di farmaci (8,4 vs 6,4, $p<0,001$), più frequente ipotensione ortostatica (48,1% vs 17,6%, $p<0,001$) e storia di cadute nell'ultimo anno (24,7% vs 9,5%, $p=0,013$). Il profilo che emerge indica che il deprescribing non viene applicato casualmente, ma si concentra sui pazienti con maggiore instabilità clinica e carico farmacologico, nei quali il bilancio rischio-beneficio delle terapie in corso è più spesso alterato. Questo è coerente con le evidenze disponibili, secondo cui la vulnerabilità agli effetti avversi e l'accumulo farmacologico rappresentano le principali condizioni che rendono necessaria una rivalutazione terapeutica nell'anziano².

Il dato sull'ipotensione ortostatica è particolarmente rilevante: è stato documentato come diverse classi farmacologiche comunemente prescritte, tra cui alfa-bloccanti, antipsicotici e antidepressivi triciclici, si associno a un aumento del rischio di ipotensione ortostatica e dei suoi esiti avversi, incluse le cadute¹². La presenza di due o più farmaci che aumentano il rischio di caduta, i cosiddetti fall risk-increasing drugs (FRIDs), nella terapia è risultata un predittore indipendente di cadute, con un tasso di incidenza relativo di 1,67 (IC 95%: 1,04–2,68), anche in soggetti con un numero complessivamente limitato di farmaci⁹. Tale rischio appare in larga misura mediato dalla natura delle molecole prescritte piuttosto che dalla loro numerosità, e la sua associazione con le cadute risulta consistente solo quando FRIDs sono inclusi nella prescrizione⁹. Allo stesso modo, lo studio longitudinale SONIC ha dimostrato che anche l'assunzione di un solo farmaco appartenente a questa categoria si associa a un aumento significativo del rischio di cadute a tre anni (OR aggiustato: 1,91; IC 95%: 1,04–3,54), con il 59% delle prescrizioni in monoterapia costituito da FRIDs¹⁰. Ne consegue che, in presenza di un'anamnesi positiva

per cadute, la revisione della terapia farmacologica assume un ruolo centrale nella gestione del paziente anziano. Le linee guida raccomandano di evitare, ove possibile, la prescrizione di politerapia e di farmaci che aumentano il rischio di caduta, indicando strumenti validati come lo STOPP/START come ausilio strutturato al processo di deprescrizione, da applicare sistematicamente a ogni rivalutazione clinica e in particolare quando i rischi della terapia in atto superino i benefici attesi ¹³. In questo quadro, il monitoraggio routinario della pressione arteriosa posturale si configura come componente essenziale della valutazione multidimensionale del rischio nei pazienti in trattamento con molecole ad azione sull'asse simpatico-vascolare, con ricadute dirette sulle strategie di deprescrizione orientata alla prevenzione delle cadute ¹².

La fragilità mostra invece un gradiente significativo in analisi univariata, con un tasso di deprescribing che sale dal 32,0% nei soggetti fit al 42,9% nei pre-fragili fino al 62,5% nei fragili ($p=0,025$). La perdita di significatività nel modello multivariato è verosimilmente dovuta alla sovrapposizione con l'ipotensione ortostatica e il numero di farmaci, che ne rappresentano in parte le manifestazioni cliniche. La fragilità rimane quindi un fattore orientativo clinicamente rilevante: il progressivo accumulo di deficit modifica il rapporto rischio-beneficio delle terapie in atto³, anche se nel nostro studio non ha acquisito peso indipendente nel modello finale. Tale dato è coerente con quanto emerso in letteratura, dove la fragilità e la prescrizione potenzialmente inappropriata si collocano in una relazione bidirezionale: la fragilità predispone all'esposizione a farmaci inappropriati, e questi ultimi possono a loro volta causare o aggravare le stesse sindromi che la caratterizzano, tra cui cadute, declino cognitivo e incontinenza³⁵. A conferma di ciò, pazienti con un indice di fragilità superiore a 0,16 sono risultati due volte più propensi a ricevere prescrizioni potenzialmente inappropriate (OR 2,6; IC 95%: 2,0–3,6) e a sviluppare reazioni avverse da farmaco, con un rischio triplicato in presenza di più di sei farmaci³⁵. Ne consegue che il riconoscimento della fragilità dovrebbe rappresentare un trigger per avviare una revisione strutturata della terapia, attraverso strumenti validati come lo STOPP/START, in grado di ridurre il carico farmacologico e ottimizzare il rapporto rischio-beneficio nel paziente anziano ^{16,36}.

I diuretici sono la classe più frequentemente deprescritta (51,4%), con la furosemide protagonista nel 61,2% dei casi. Il dato più rilevante è che soltanto 5 dei 49 pazienti in terapia con furosemide (10,2%) avevano una diagnosi codificata di scompenso cardiaco,

mentre la grande maggioranza presentava segnali di instabilità clinico-pressoria senza indicazione documentata. La combinazione tra assenza di scompenso e presenza di almeno un segnale di instabilità si associava a un tasso di deprescribing del 72,7%, contro il 20,0% delle altre categorie. Questo andamento suggerisce un possibile fenomeno di inerzia terapeutica: i diuretici, una volta introdotti, tendono spesso a essere mantenuti nel tempo senza una rivalutazione periodica della loro reale indicazione. Tale aspetto è particolarmente rilevante nel paziente anziano, nel quale i diuretici possono associarsi a effetti indesiderati significativi, tra cui ipotensione, disidratazione, alterazioni elettrolitiche e peggioramento della funzione renale. Per questo motivo, la loro prescrizione dovrebbe essere regolarmente rivalutata, soprattutto in assenza di scompenso cardiaco documentato.

I farmaci neuroattivi rappresentano il secondo ambito più rilevante. I 55 pazienti esposti mostravano cadute nel 30,9% dei casi contro il 10,0% dei non esposti ($p=0,002$) e ipotensione ortostatica nel 45,5% contro il 27,0% ($p=0,022$): un doppio segnale di rischio clinico che ha determinato un tasso di deprescribing quasi doppio rispetto ai non esposti (74,5% vs 40,0%, $p<0,001$). L'associazione tra farmaci neuroattivi, cadute e instabilità pressoria osservata nel nostro campione è in linea con le evidenze disponibili, che identificano gli antidepressivi come la classe indipendentemente più associata al rischio di caduta⁹ e documentano il legame tra psicofarmaci e ipotensione ortostatica¹². Tuttavia, un'analisi più approfondita dei dati evidenzia una dinamica che merita attenzione: sebbene i pazienti in terapia con farmaci neuroattivi ricevano più frequentemente un intervento di deprescribing rispetto ai non esposti (74,5% vs 40,0%, $p<0,001$), in soli il 20,0% dei casi tale intervento ha riguardato direttamente lo psicofarmaco. Nella maggior parte dei casi, pertanto, il deprescribing si è orientato verso altre classi farmacologiche che contribuiscono al rischio di caduta e di instabilità pressoria, quali diuretici, antipertensivi o altri farmaci potenzialmente ipotensivi, lasciando invariata la terapia psicoattiva. Questo pattern può essere interpretato alla luce delle specificità del contesto cardiogeriatrico ambulatoriale: la visita è centrata sulla valutazione cardiovascolare e pressoria, e gli aspetti affettivo-comportamentali del paziente non vengono sistematicamente esplorati nel corso della stessa. Ne consegue che la rivalutazione della terapia psicoattiva, che richiede un'analisi approfondita dell'indicazione clinica attuale, della tollerabilità e delle alternative disponibili, risulti spesso al di fuori del perimetro decisionale della visita, e venga pertanto differita o delegata ad altri specialisti. Il

deprescribing dello psicofarmaco è inoltre intrinsecamente più complesso: la sospensione può comportare rischi di ricaduta sintomatica, fenomeni da rebound e necessità di un monitoraggio ravvicinato che il contesto ambulatoriale non sempre garantisce. Pertanto, seppur venga identificato in maniera corretta il rischio aumento derivante dall'assunzione di terapia psicoattiva, in questi pazienti si preferisce agire sulle classi farmacologiche cardiovascolari co-responsabili del rischio di caduta.

Un altro esito interessante è quello relativo allo score di farmaci potenzialmente ipotensivi ha mostrato un gradiente clinicamente coerente: il tasso di deprescribing saliva dal 37,8% con score 0–1 all'81,2% con score ≥ 4 , con un parallelo aumento della prevalenza di cadute e ipotensione ortostatica. Questo pattern conferma che il numero di classi antipertensive in combinazione costituisce un indicatore di instabilità pressoria utile nella pratica ambulatoriale per orientare le priorità della revisione terapeutica, indipendentemente dalla classe specifica. È tuttavia fondamentale sottolineare che tale score non deve essere interpretato come criterio decisionale autonomo, ma come strumento di supporto da integrare con la valutazione clinica complessiva del paziente: la presenza di sintomi riferiti, i valori pressori rilevati in clinostatismo e ortostatismo e il contesto clinico individuale restano gli elementi determinanti nella decisione di procedere o meno al deprescribing.

Un aspetto di rilievo riguarda le classi con tasso di deprescribing molto basso, che rappresentano potenziali aree di sottoutilizzo dell'intervento. Le statine sono state sospese in un solo caso su 106 (0,9%): nessuno dei 35 pazienti in possibile prevenzione primaria ha ricevuto la sospensione del farmaco, nemmeno tra i 5 pazienti fragili senza alcuna indicazione cardiovascolare codificata. Analogamente, il deprescribing degli antiaggreganti è risultato raro e sostanzialmente equivalente tra chi aveva un'indicazione di prevenzione secondaria e chi era in possibile prevenzione primaria (7,4% vs 5,3%). In entrambi i casi il meccanismo potrebbe essere quello dell'inerzia terapeutica o la mancanza di dati espliciti nel referto clinico ambulatoriale ².

Tuttavia, prima di interpretare questo dato esclusivamente come espressione di inerzia terapeutica, è necessario considerare le caratteristiche specifiche della popolazione afferente all'ambulatorio di Cardiogeriatrica. Una quota rilevante di questi pazienti presenta cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare significativa, nei quali la sospensione di statine e antiaggreganti non è indicata indipendentemente dall'età o dal

grado di fragilità. La bassa frequenza di deprescribing di queste classi potrebbe pertanto riflettere, almeno in parte, una corretta appropriatezza prescrittiva piuttosto che una rinuncia acritica alla rivalutazione terapeutica. Questo dato sottolinea come il deprescribing debba essere un intervento individualizzato, calibrato sul profilo clinico, funzionale e prognostico del singolo paziente, e non applicato in modo automatico sulla base della sola appartenenza a una categoria di rischio o della presenza di fragilità: ciò che è appropriato sospendere in un paziente anziano fragile in prevenzione primaria può non esserlo in un paziente con uguale profilo anagrafico ma con una storia cardiovascolare complessa.

Il follow-up è stato documentato solo in 11 degli 81 pazienti deprescritti (13,6%): tra questi, un solo caso ha richiesto la reintroduzione della terapia sospesa per incremento dei valori pressori. Pur nella limitatezza del dato, l'assenza di eventi avversi rilevanti è coerente con le evidenze disponibili nel contesto degli anziani fragili, nelle quali il deprescribing non si è associato a incrementi significativi di ospedalizzazioni o mortalità³. L'elevata proporzione senza follow-up (86,4%) non consente tuttavia di valutare in modo sistematico la stabilità clinica dopo la sospensione, e rappresenta il principale limite dello studio.

Tra gli ulteriori limiti vanno considerati la natura retrospettiva e osservazionale del disegno, che non permette relazioni causali, la numerosità campionaria limitante per alcune analisi di sottogruppo, la disponibilità della valutazione della fragilità solo per 89 dei 155 pazienti e la provenienza del campione da un unico contesto specialistico ambulatoriale, che limita la generalizzabilità dei risultati⁷.

All'analisi multivariata, i soli predittori indipendenti del deprescribing sono risultati l'ipotensione ortostatica (OR 4,25; IC95% 1,87–9,66) e il numero totale di farmaci (OR 1,27 per farmaco aggiuntivo; IC95% 1,10–1,46), mentre età, sesso e fragilità hanno perso significatività statistica dopo aggiustamento per le altre variabili. Questo risultato indica che nella pratica ambulatoriale sono i segnali obiettivi e misurabili, ovvero l'instabilità pressoria e il peso numerico della polifarmacoterapia, a guidare concretamente la decisione terapeutica.

CONCLUSIONI

Il presente studio ha descritto l'attività di deprescribing farmacologico condotta in un contesto ambulatoriale di Cardiogeriatría, fornendo una documentazione sistematica delle caratteristiche cliniche dei pazienti sottoposti a revisione terapeutica e delle classi farmacologiche più frequentemente coinvolte.

I risultati dimostrano che il deprescribing è praticato in modo attivo e sistematico, interessando oltre la metà della coorte. I principali determinanti dell'intervento sono risultati l'ipotensione ortostatica e l'entità del carico farmacologico, segnali clinici oggettivi e facilmente rilevabili nella pratica ambulatoriale. I diuretici, i farmaci neuroattivi e gli psicofarmaci rappresentano le classi più frequentemente oggetto di rivalutazione, in pazienti nei quali tali farmaci si associano a instabilità clinica e aumento del rischio di caduta.

Lo studio ha inoltre identificato alcune aree di potenziale sottoutilizzo del deprescribing, in particolare per le statine in pazienti anziani fragili in possibile prevenzione primaria e per gli antiaggreganti in soggetti senza indicazioni cardiovascolari documentate. Questi ambiti meritano un approfondimento prospettico e una maggiore integrazione degli strumenti di valutazione geriatrica nella pratica prescrittiva quotidiana.

Il limitato follow-up disponibile, pur non consentendo valutazioni conclusive sull'efficacia clinica a lungo termine, non ha evidenziato segnali di danno associati agli interventi effettuati, in accordo con le evidenze della letteratura che indicano la sicurezza del deprescribing nei pazienti anziani.

Nel complesso, i dati presentati suggeriscono che il deprescribing possa essere condotto in modo sicuro e mirato nel contesto cardiogeriatrico ambulatoriale, orientato da segnali clinici oggettivi e integrato nella valutazione multidimensionale del paziente anziano. La standardizzazione di protocolli di revisione terapeutica e il potenziamento del follow-up rappresentano le priorità per futuri sviluppi di questa attività, al fine di documentarne l'impatto sugli outcome clinici e sulla qualità della vita dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Nicholson K, Liu W, Fitzpatrick D, et al. Prevalence of multimorbidity and polypharmacy among adults and older adults: a systematic review. *Lancet Healthy Longev.* 2024;5(4):e287-e296. doi:10.1016/S2666-7568(24)00007-2
2. Thompson W, McDonald EG. Polypharmacy and Deprescribing in Older Adults. *Annu Rev Med.* 2024;75:113-127. doi:10.1146/annurev-med-070822-101947
3. Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM, Lim S, Fraser SDS, Roberts HC. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):258. doi:10.1186/s12877-021-02208-8
4. Veronese N, Gallo U, Boccardi V, et al. Efficacy of deprescribing on health outcomes: An umbrella review of systematic reviews with meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing Res Rev.* 2024;95:102237. doi:10.1016/j.arr.2024.102237
5. Yang J, Li H, Chen Y, et al. Quality and recommendations of guidelines for multimorbidity and polypharmacy in older adults: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2026;117:103060. doi:10.1016/j.arr.2026.103060
6. Li Y, Zhang X, Yang L, et al. Association between polypharmacy and mortality in the older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2022;100:104630. doi:10.1016/j.archger.2022.104630
7. Radcliffe E, Servin R, Cox N, et al. What makes a multidisciplinary medication review and deprescribing intervention for older people work well in primary care? A realist review and synthesis. *BMC Geriatr.* 2023;23(1):591. doi:10.1186/s12877-023-04256-8
8. Goto NA, Van Heel DAM, Dautzenberg L, et al. Impact of Discontinuation of Fall-Risk-Increasing Drugs on Falls in Multimorbid Older Patients With Polypharmacy. *J Am Geriatr Soc.* 2025;73(6):1827-1835. doi:10.1111/jgs.19460

9. Ie K, Chou E, Boyce RD, Albert SM. Fall Risk-Increasing Drugs, Polypharmacy, and Falls Among Low-Income Community-Dwelling Older Adults. Sands LP, ed. *Innov Aging*. 2021;5(1):igab001. doi:10.1093/geroni/igab001
10. Yoshida Y, Ishizaki T, Masui Y, et al. Effect of number of medications on the risk of falls among community-dwelling older adults: A 3-year follow-up of the SONIC study. *Geriatr Gerontol Int*. 2024;24(S1):306-310. doi:10.1111/ggi.14760
11. S. AlHarkan K, Alsousi S, AlMishqab M, et al. Associations between polypharmacy and potentially inappropriate medications with risk of falls among the elderly in Saudi Arabia. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):222. doi:10.1186/s12877-023-03852-y
12. Bhanu C, Nimmons D, Petersen I, et al. Drug-induced orthostatic hypotension: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Willey JZ, ed. *PLOS Med*. 2021;18(11):e1003821. doi:10.1371/journal.pmed.1003821
13. Coulter JS, Randazzo J, Samar H, Kary EE. Falls in Older Adults: Approach and Prevention. *Am Fam Physician*. 2024;109(5):447-456.
14. Coelho-Júnior HJ, Calvani R, Picca A, Russo A, Landi F, Marzetti E. Exploring the role of intrinsic and extrinsic factors on the associations between sarcopenia and falls in older adults. *Sci Rep*. 2025;15(1):29828. doi:10.1038/s41598-025-15259-3
15. Xu Q, Ou X, Li J. The risk of falls among the aging population: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:902599. doi:10.3389/fpubh.2022.902599
16. Tsvetkov D, Meyer-Tönnies MJ, Tzvetkov MV. Effective Therapeutic Strategies to Prevent Frailty and Falls in Community-Dwelling Older Adults. *Aging Dis*. 2026;17(3):1286-1305. doi:10.14336/AD.2025.0445
17. Reeve E, Gnjjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of ‘deprescribing’ with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(6):1254-1268. doi:10.1111/bcp.12732
18. Thompson W, Reeve E. Deprescribing: Moving beyond barriers and facilitators. *Res Soc Adm Pharm*. 2022;18(3):2547-2549. doi:10.1016/j.sapharm.2021.04.004

19. Reeve E. Deprescribing tools: a review of the types of tools available to aid deprescribing in clinical practice. *J Pharm Pract Res.* 2020;50(1):98-107. doi:10.1002/jppr.1626
20. Praxedes MFDS, Pereira GCDS, Lima CFDM, Santos DBD, Berhends JS. Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos segundo os Critérios de Beers: revisão sistemática. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2021;26(8):3209-3219. doi:10.1590/1413-81232021268.05672020
21. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(7):2052-2081. doi:10.1111/jgs.18372
22. Carollo M, Cristini I, Crisafulli S, et al. Evaluating the impact of medication review and deprescribing on prescribing appropriateness and clinical outcomes in older people residing in long-term care facilities: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2026;55(4):afag084. doi:10.1093/ageing/afag084
23. Boucham M, Salhi A, El Hajji N, Gbenonsi GY, Belyamani L, Khalis M. Factors associated with frailty in older people: an umbrella review. *BMC Geriatr.* 2024;24(1):737. doi:10.1186/s12877-024-05288-4
24. Dedeyne L, Deschodt M, Verschueren S, Tournoy J, Gielen E. Effects of multi-domain interventions in (pre)frail elderly on frailty, functional, and cognitive status: a systematic review. *Clin Interv Aging.* 2017;12:873-896. doi:10.2147/CIA.S130794
25. O’Caoimh R, Sezgin D, O’Donovan MR, et al. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies. *Age Ageing.* 2021;50(1):96-104. doi:10.1093/ageing/afaa219
26. Veronese N, Custodero C, Cella A, et al. Prevalence of multidimensional frailty and pre-frailty in older people in different settings: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2021;72:101498. doi:10.1016/j.arr.2021.101498

27. Tay JH, Barros D, Wang W, Wazny VK, Maier AB. Biological age measured by DNA methylation clocks and frailty: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2025;6(10):100773. doi:10.1016/j.lanhl.2025.100773
28. Mathot E, Hemadeh A, Knoop V, et al. The effect of physical interventions in older adults on inflammatory markers (IL-6, IL-10, CRP, TNF- α): an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Innov Aging.* 2025;9(7):igaf072. doi:10.1093/geroni/igaf072
29. Wan R, Huang J, Wang K, et al. Effectiveness of Mind–Body Exercise in Older Adults With Sarcopenia and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2025;16(2):e13806. doi:10.1002/jcsm.13806
30. Dai T, Guo C, Gao L, et al. Effectiveness of Digital Health Interventions in Older Adults With Frailty and Sarcopenia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Med Internet Res.* 2026;28:e88374-e88374. doi:10.2196/88374
31. Bian J, Chen Z, Gao Y, et al. Prevalence of cognitive frailty, reversible and potentially reversible cognitive frailty among older adults without dementia: a systematic review and meta-analysis. Nguyen, AL, ed. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2026;81(1):gbaf228. doi:10.1093/geronb/gbaf228
32. Wang X, Hu J, Wu D. Risk factors for frailty in older adults. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(34):e30169. doi:10.1097/MD.00000000000030169
33. Poursalehi D, Lotfi K, Saneei P. Adherence to the Mediterranean diet and risk of frailty and pre-frailty in elderly adults: A systematic review and dose-response meta-analysis with GRADE assessment. *Ageing Res Rev.* 2023;87:101903. doi:10.1016/j.arr.2023.101903
34. Yuan C, Zhang Y. Modifiable risk factors of cognitive frailty in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Knowl.* 2024;35(2):177-185. doi:10.1111/2047-3095.12437

35. Randles MA, O'Mahony D, Gallagher PF. Frailty and Potentially Inappropriate Prescribing in Older People with Polypharmacy: A Bi-Directional Relationship? *Drugs Aging*. 2022;39(8):597-606. doi:10.1007/s40266-022-00952-z
36. Quek HW, Reus Perello X, Lee K, et al. Deprescribing in Older People: A Clinical Practice Guideline Summary. *Med J Aust*. 2026;224(4):e70174. doi:10.5694/mja2.70174

RINGRAZIAMENTI

Desidero innanzitutto ringraziare la Prof.ssa Chiara Mussi, relatrice di questa tesi, per la disponibilità, la professionalità e la gentilezza con cui mi ha accompagnata in questo intero percorso. La sua competenza, unita alla pazienza con cui ha saputo guidarmi in ogni fase del lavoro, è stata per me un punto di riferimento prezioso: la ringrazio di cuore per tutto ciò che mi ha insegnato, non solo dal punto di vista professionale.

Un ringraziamento altrettanto sentito va al Dott. Lorenzo Luppi, correlatore di questa tesi, che mi ha sostenuta in ogni fase della stesura con grande efficienza e disponibilità, rispondendo sempre con prontezza a ogni mio dubbio. Il suo contributo concreto e puntuale è stato fondamentale per la realizzazione di questo lavoro, e lo ringrazio sinceramente per il tempo e la pazienza che mi ha dedicato.

A entrambi va la mia più sincera gratitudine, per aver reso questo percorso non solo possibile, ma anche più semplice e stimolante.