

Direzione: SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIO SANITARIA

Area: FARMACI E DISPOSITIVI

DETERMINAZIONE

N. G09022 del 03/07/2019

Proposta n. 11289 del 26/06/2019

Oggetto:

Recepimento della proposta della Commissione Regionale del Farmaco – Co.Re.Fa nella riunione del 11 giugno 2019 "Trattamenti potenzialmente inappropriati e interazioni farmacologiche a rischio di eventi avversi".

Proponente:

Estensore

GIULIANI MARCELLO

Responsabile del procedimento

GIULIANI MARCELLO

Responsabile dell' Area

L. LOMBARDOZZI

Direttore Regionale

R. BOTTI

Protocollo Invio

Firma di Concerto

Oggetto: recepimento della proposta della Commissione Regionale del Farmaco – Co.Re.Fa nella riunione del 11 giugno 2019 “Trattamenti potenzialmente inappropriati e interazioni farmacologiche a rischio di eventi avversi”.

Il Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria

Su proposta del responsabile dell'area Risorse Farmaceutiche;

VISTA la Legge Regionale del 18 febbraio 2002, n.6 e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n.1 “*Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale*” e successive modifiche ed integrazioni;

VISTA la Delibera di Giunta n. 271 del 05/06/2018 “*Conferimento dell'incarico di Direttore della Direzione regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria ai sensi del regolamento di organizzazione 6 settembre 2002, n. 1. Approvazione schema di contratto*” con cui è stato conferito al Dott. Renato Botti l'incarico di Direttore della Direzione regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria a decorrere dalla data di sottoscrizione del contratto;

CONSIDERATO che, ai fini di perseguire gli obiettivi di efficacia, di imparzialità, di pubblicità e di trasparenza propri della Legge 7 agosto 1990, n.241, il Responsabile della istruttoria del presente provvedimento è il dr. Marcello Giuliani, funzionario dell'Area Risorse Farmaceutiche della Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali;

VISTO il Decreto Commissariale U00352 del 18 settembre 2018 avente per oggetto “Commissione Regionale Farmaci –CoReFa” con cui è stata istituita la CoReFa con funzione di supporto alla Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria;

CONSIDERATO che nel Decreto Commissariale di cui al punto precedente è stato dato mandato al Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria di nominare con proprio provvedimento i componenti del CoReFa e della Segreteria Tecnico Scientifica - S.T.S.;

VISTA la Determinazione G13839 del 13 ottobre 2018 di “Nomina dei componenti, articolazione organizzativa e regolamento della Commissione Regionale del Farmaco –CoReFa, istituita con Decreto Commissariale U00352 del 18 settembre 2018”;

TENUTO CONTO che la Co.Re.Fa. nella riunione del 11 giugno 2019, ha approvato il documento “Trattamenti potenzialmente inappropriati e interazioni farmacologiche a rischio di eventi avversi”;

RITENUTO, necessario recepire le indicazioni fornite dalla Co.Re.Fa. in merito all'approvazione del documento di cui al punto precedente;

Per quanto sopra esposto, che si ritiene integralmente accolto,

DETERMINA

1. di recepire il documento “Trattamenti potenzialmente inappropriati e interazioni farmacologiche a rischio di eventi avversi” riportato in allegato al presente provvedimento di cui ne fa parte integrante;
2. di assicurare, attraverso i responsabili delle strutture sanitarie, che il contenuto del presente provvedimento sia portato a conoscenza dei sanitari direttamente coinvolti al fine di renderlo pienamente attuativo e in particolare:
 - le commissioni aziendali dovranno attivare iniziative atte al monitoraggio nei confronti dei prescrittori, specialisti e MMG, con particolare riferimento alla prescrizione di statine nella popolazione anziana;
 - individuare target specifici per gli interventi di audit clinico relativi a tutti i trattamenti potenzialmente inappropriati o a rischio interazione farmacologica da porre in essere nei confronti dei prescrittori;
 - sviluppare e misurare l'efficacia di programmi educativi/formativi finalizzati al miglioramento della prescrizione farmacologica;

La presente determinazione sarà portata a conoscenza delle Aziende UU.SS.LL. e Ospedaliere, dei Policlinici Universitari, degli IRCCS, delle strutture sanitarie accreditate, delle associazioni di categoria, degli Ordini Professionali dei Farmacisti e dei Medici.

Il presente provvedimento entrerà in vigore dal giorno della sua adozione e sarà pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio e reso disponibile anche sul sito web della Regione Lazio tra gli argomenti della Sanità –Farmaci, nel link dedicato a Commissione Regionale Farmaci – Co.Re.Fa.

Il Direttore
Renato Botti



D/EP/Lazio

Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio

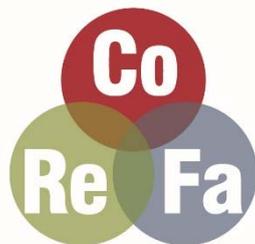


SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO



Trattamenti potenzialmente inappropriati e interazioni farmacologiche a rischio di eventi avversi

Documento del Gruppo di Lavoro
preparato per la **Commissione Regionale del Farmaco (CoReFa)**
Regione Lazio

Giugno 2019

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO (CoReFa) *

PRESIDENTE

Renato Botti - Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione socio-sanitaria, Regione Lazio

COMPONENTI

Lorella Lombardozi - Area Risorse Farmaceutiche, Direzione Regionale Salute e Integrazione socio-sanitaria, Regione Lazio

Roberto Ricci - Ospedale S. Spirito in Sassia, ASL Roma 1

Alessandro Andriani - ASL Frosinone

Marina Davoli - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Teresa Calamia - ASL Roma 1

Alessandra Mecozzi - ASL Latina

Loredano Giorni - Regione Piemonte

Nello Martini - Fondazione Ricerca e Salute, Roma

Enrico Girardi - IRCCS Lazzaro Spallanzani, Roma

Alberto Chiriatti - ASL Roma 3

Dario Manfellotto - Ospedale S. Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Roma

Antonio Addis - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Paolo Marchetti - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

Elisabetta Cortis - Ospedale S. Eugenio, ASL Roma 2, Roma

Roberta Di Turi - ASL Roma 3

Felice Musicco - IRCCS I.F.O., Roma

Gerardo Miceli Sopo - ASL Roma 2

Fulvio Ferrante - ASL Frosinone

SEGRETERIA TECNICO-SCIENTIFICA

Laura Amato - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Antonio Addis - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Ursula Kirchmayer - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Felice Musicco - IRCCS I.F.O., Roma

Alessandra Mecozzi - ASL Latina

Monica Pirri - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Marcello Giuliani - Area Risorse Farmaceutiche, Direzione Regionale Salute e Integrazione socio-sanitaria, Regione Lazio

* Decreto del Commissario ad acta della Regione Lazio n. U00352 del 18 settembre 2018

Il presente Documento è stato redatto in seguito alle indicazioni ed al lavoro svolto dal gruppo di lavoro su PDTA-Cronicità, composto da Marina Davoli, Nello Martini, Felice Musicco, Alberto Chiriatti, Dario Manfellotto, Enrico Girardi, Elisabetta Cortis, Fulvio Ferrante, già membri della COREFA, dal Dott. *Mirko Di Martino* (Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R. - Regione Lazio), dal Dott. *Graziano Onder* (Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma), con il supporto tecnico della Dott.ssa *Adele Lallo* (Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R. - Regione Lazio) e della Dott.ssa *Michela Alagna* (Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R. - Regione Lazio).

Sommario

Introduzione.....	4
Obiettivi.....	4
Materiali e metodi.....	4
Sezione I. Prescrizioni farmacologiche potenzialmente inappropriate.....	8
1.1 Proporzioni di pazienti che utilizzano statine sul totale degli assistiti con età ≥ 80 anni in prevenzione primaria.....	8
1.2 Proporzioni di pazienti che utilizzano ticlopidina sul totale degli assistiti con età ≥ 65 anni	12
1.3 Proporzioni di pazienti che utilizzano antidepressivi triciclici sul totale degli assistiti con età ≥ 65 anni	14
1.4 Proporzioni di pazienti che utilizzano digitale ad un dosaggio superiore ai 0.125 mg/die sul totale degli assistiti con età ≥ 65 anni	16
1.5 Proporzioni di pazienti che utilizzano citalopram ad un dosaggio superiore ai 20 mg/die o escitalopram ad un dosaggio superiore ai 20 mg/die sul totale degli assistiti con età ≥ 65 anni	18
1.6 Proporzioni di pazienti che utilizzano clorpropamide o glibenclamide sul totale degli assistiti con età ≥ 65 anni	20
1.7 Stima dei costi "evitabili"	21
Sezione II. Associazioni terapeutiche ad alto rischio di interazione e eventi avversi	22
2.1 Proporzioni di pazienti che utilizzano contemporaneamente 2 o più farmaci con effetto di allungamento del QT	22
2.2 Proporzioni di pazienti che utilizzano contemporaneamente 2 o più farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento	23
2.3 Proporzioni di pazienti che utilizzano contemporaneamente 2 o più farmaci che aumentano il rischio di insufficienza renale	26
2.4 Proporzioni di pazienti che utilizzano contemporaneamente cortisonici e chinolonici	28
2.5 Proporzioni di pazienti che utilizzano contemporaneamente PPI e clopidogrel	29
Sezione III. Indicatori compositi	31
3.1 Prevalenza delle patologie croniche nella popolazione	31
3.2 Proporzioni di pazienti con almeno una prescrizione farmacologica potenzialmente inappropriata.....	32
3.3 Proporzioni di pazienti con almeno un'associazione terapeutica a rischio di eventi avversi	33
3.4 Proporzioni di pazienti con almeno una prescrizione farmacologica potenzialmente inappropriata o un'associazione terapeutica a rischio di eventi avversi.....	35
Conclusioni e Raccomandazioni	37
Bibliografia	38

Introduzione

Il trattamento farmacologico dell'adulto e dell'anziano con patologie croniche è certamente un problema rilevante. I dati forniti dal rapporto OsMed mostrano che nella popolazione italiana ed in particolare negli anziani, è molto comune il ricorso alla poli-terapia, vale a dire all'utilizzo concomitante di molteplici farmaci. Tuttavia, non sempre la terapia farmacologica porta con sé dei benefici clinici, e talvolta essa è causa di reazioni avverse, anche severe, che possono portare ad aumentato rischio di ospedalizzazione e morte.

La letteratura internazionale segnala che in particolare l'utilizzo di farmaci inappropriati, definiti come quei farmaci i cui rischi superano i possibili benefici clinici, e le interazioni tra farmaci possono essere comunemente causa di reazioni avverse che determinano un peggioramento nelle condizioni cliniche dei pazienti. Lo sviluppo di indicatori per identificare questi due fenomeni nella popolazione italiana rappresenta un passo importante per misurare e monitorare la qualità della prescrizione farmacologica a livello nazionale [1, 2, 3, 4].

Obiettivi

- Identificare e quantificare le prescrizioni farmacologiche potenzialmente inappropriate e le associazioni terapeutiche ad alto rischio di interazione ed eventi avversi;
- analizzare la variabilità nella prevalenza di prescrizioni inappropriate e nella prevalenza di associazioni terapeutiche a rischio di interazione tra i medici prescrittori nelle ASL della regione Lazio e tra i medici di Medicina generale (MMG).

Materiali e metodi

Popolazione in studio: la popolazione in studio è costituita da tutti i soggetti assistiti e residenti nella regione Lazio al 31/12/2016 (*data indice*).

Periodo di follow-up: le prescrizioni farmacologiche sono state analizzate in un anno di osservazione, a partire dalla data indice. Sono stati considerati solo farmaci di fascia A. Complessivamente, la popolazione analizzata è costituita da **5 279 839** individui.

Esposizione al farmaco: l'esposizione **(1)** a farmaci potenzialmente inappropriate o **(2)** ad associazioni farmacologiche a rischio di interazione è stata espressa in termini di "prevalenza di prescrizione", misurata come segue:

1. numero di soggetti con almeno una prescrizione potenzialmente inappropriata nell'anno di *follow-up*, per 100 individui;

2. numero di soggetti con utilizzo concomitante di due o più farmaci ad alto rischio di interazione nell'anno di *follow-up*, per 100 individui.

Nel caso di frequenze estremamente basse, le prevalenze sono state espresse per 1000 individui.

Definizione di "utilizzo concomitante": l'utilizzo concomitante di 2 o più farmaci è stato definito come segue: sovrapposizione delle coperture terapeutiche (*overlapping*) per almeno un giorno di trattamento. Per ciascuna prescrizione, la copertura è stata stimata utilizzando le dosi definite giornaliere [5].

Per ciascun indicatore, sono state riportate le prevalenze di prescrizione per classe di età del paziente e per ASL di assistenza.

Analisi della variabilità: la variabilità tra MMG è stata misurata e descritta attraverso i grafici 'box-plot'. In questi grafici, l'unità statistica è il MMG. L'altezza del rettangolo, nota come differenza interquartile, è in indicatore di variabilità. Infatti, tra il primo e il terzo quartile della distribuzione sono contenute il 50% delle unità statistiche. Pertanto, all'aumentare dell'altezza del rettangolo aumenta la "dispersione" tra i MMG all'interno dei gruppi. Gli estremi del box-plot corrispondono al 5° e al 95° percentile della distribuzione delle prevalenze. Al tempo stesso, l'analisi "comparativa" dei valori mediani, rappresentati dalla linea continua all'interno del rettangolo, consente di effettuare confronti tra i gruppi oggetto di interesse, ad esempio, le ASL della regione Lazio. In estrema sintesi, questa rappresentazione grafica consente l'analisi della variabilità entro i gruppi (variabilità tra MMG afferenti alla medesima ASL) ma anche tra i gruppi (variabilità tra le ASL). Al fine di ottenere risultati consistenti, non condizionati dalla variabilità casuale, le analisi per MMG sono state ristrette ai medici con più di 400 assistiti. All'interno di ogni box-plot è indicato il numero di MMG. La valutazione delle prescrizioni riguarda la sola Medicina generale in quanto la percentuale di prescrizioni documentabili da parte delle strutture specialistiche delle ASL, Aziende Ospedaliere e Universitarie appare residuale per motivazioni che necessitano accurate riflessioni.

Gli indicatori compositi: sono stati sviluppati tre 'indicatori compositi':

1. proporzione di pazienti con almeno una prescrizione potenzialmente inappropriata;
2. proporzione di pazienti con almeno un'associazione terapeutica a rischio di eventi avversi;
3. proporzione di pazienti con almeno una prescrizione inappropriata o un'associazione terapeutica a rischio di eventi avversi.

Per ciascun indicatore composito, è stata misurata la variabilità tra MMG in funzione del numero di patologie croniche dei propri assistiti.

PRESCRIZIONI FARMACOLOGICHE POTENZIALMENTE INAPPROPRIATE

Vengono considerate potenzialmente inappropriate le seguenti prescrizioni farmacologiche:

1. Statine in pazienti con età ≥ 80 anni, in prevenzione primaria.
ATC: C10AA.
2. Ticlopidina in pazienti con età ≥ 65 anni.
ATC: B01AC05.
3. Antidepressivi triciclici in pazienti con età ≥ 65 anni.
ATC: N06AA.
4. Digitale ad un dosaggio > 0.125 mg/die in pazienti con età ≥ 65 anni.
ATC: C01AA05.
5. Citalopram ad un dosaggio > 20 mg/die o escitalopram ad un dosaggio > 10 mg/die in pazienti con età ≥ 65 anni.
ATC: N06AB04 o N06AB10.
6. Clorpropamide o glibenclamide in pazienti con età ≥ 65 anni.
ATC: A10BB02 o A10BB01.

Copia

ASSOCIAZIONI TERAPEUTICHE AD ALTO RISCHIO DI INTERAZIONE ED EVENTI AVVERSI

Vengono considerate associazioni terapeutiche ad alto rischio di eventi avversi:

1. Utilizzo concomitante di 2 o più farmaci con effetto di allungamento del QT.
 - Macrolidi. ATC: J01FA.
 - Chinolonici. ATC: J01MA.
 - Antiaritmici. ATC: C01B.
 - Sotalolo. ATC: C07AA07.
 - Citalopram o escitalopram. ATC: N06AB04 o N06AB10.
 - Fluconazolo. ATC: J02AC01.
 - Domperidone. ATC: A03FA03.
 - Clorpromazina. ATC: N05AA.
 - Aloperidolo. ATC: N05AD01.

2. Utilizzo concomitante di 2 o più farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento.
 - FANS o COX2-i. ATC: M01A o M01B.
 - Antiaggreganti (ASA inclusa). ATC: B01AC.
 - Anticoagulanti: Rivaroxaban. ATC: B01AF01.
Apixabam. ATC: B01AF02.
Dabigratan. ATC: B01AE07.
Warfarin. ATC: B01AA03.
Acenocoumarol. ATC: B01AA07.

3. Utilizzo concomitante di 2 o più farmaci che aumentano il rischio di insufficienza renale.
 - FANS o COX2-i. ATC: M01A o M01B.
 - Spironolattone. ATC: C03DA01.
 - ACE-inibitori. ATC: C09A o C09B.
 - Sartani. ATC: C09C o C09D.

4. Utilizzo concomitante di cortisonici e chinolonici.
 - Cortisonici. ATC: H02.
 - Chinolonici. ATC: J01M.

5. Utilizzo concomitante di PPI e clopidogrel.
 - PPI. ATC: A02BC.
 - Clopidogrel. ATC: B01AC04.

SEZIONE I

Prescrizioni farmacologiche potenzialmente inappropriate

1.1. Proporzione di pazienti che utilizzano statine sul totale degli assistiti con età ≥ 80 anni in prevenzione primaria

Razionale. Numerosi studi clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della terapia farmacologica con statine nella prevenzione primaria della malattia cardiovascolare aterosclerotica negli adulti di età compresa fra i 40 e i 75 anni. Al contrario, le informazioni circa il profilo rischio-beneficio della terapia nei grandi anziani sono del tutto insufficienti. Nei soggetti con età superiore ai 75 anni, inoltre, evidenze circa i benefici della terapia con statine in prevenzione primaria sono assenti, mentre aumentano i rischi associati all'uso del farmaco, ed i possibili effetti indesiderati dovuti alle interazioni con altri medicinali [6, 7, 8].

Popolazione in prevenzione primaria. Tutti i pazienti senza pregressi eventi ischemici cardio o cerebro vascolari nei 10 anni che precedono la prima prescrizione di statine, nel caso di soggetti utilizzatori, o nei 10 anni antecedenti alla data indice, nel caso di soggetti non utilizzatori.

Sono considerati *pregressi eventi cardiovascolari* tutti i ricoveri per acuti, in regime ordinario, con:

- codici di diagnosi ICD-9-CM: 410-414 (malattie ischemiche del cuore), in qualsiasi posizione;
- codici di procedura ICD-9-CM: 00.66 o 36.0 (angioplastica percutanea transluminale), in qualsiasi posizione;
- codice di procedura ICD-9-CM: 36.1 (by-pass aortocoronarico), in qualsiasi posizione.

Sono considerati *pregressi eventi cerebrovascolari* tutti i ricoveri per acuti, in regime ordinario, con:

- codici di diagnosi ICD-9-CM: 433.x1, 434.x1, 435, 436, 438 ("ictus ischemico"), in qualsiasi posizione;
- codici di procedura ICD-9-CM: 38.10, 38.11, 38.12 (endoarterectomia di vasi intracranici e di altri vasi del capo e del collo);
- codice di procedura ICD-9-CM: 00.63 (stenting carotideo);

- codice di procedura ICD-9-CM: 00.61 (angioplastica percutanea o aterectomia di vasi precerebrali extracranici);
- codice di procedura ICD-9-CM: 00.62 (angioplastica percutanea o aterectomia di vasi intracranici).

La tabella 1.1 mostra la prevalenza di pazienti ultra-ottantenni in prevenzione primaria con almeno una prescrizione di statine, per classe d'età.

Tabella 1.1 Proporzioni di pazienti che utilizzano statine nei soggetti con età ≥ 80 anni in prevenzione primaria, per classe d'età (Lazio, 2017)

Classe d'età	Popolazione	Popolazione in prevenzione primaria	Utilizzatori	Proporzioni (%)
80-84	177 448	147 792	46 822	31.68
85+	158 251	130 436	29 542	22.65
Totale (80+)	335 699	278 228	76 364	27.45

Il 27.45% dei pazienti con età uguale o superiore agli 80 anni è risultato in trattamento con statine pur essendo in prevenzione primaria. I soggetti maggiormente esposti al farmaco inibitore del colesterolo sono quelli con età compresa tra gli 80 e gli 84 anni.

La tabella 1.2 mostra la proporzione di pazienti utilizzatori, per ASL di assistenza.

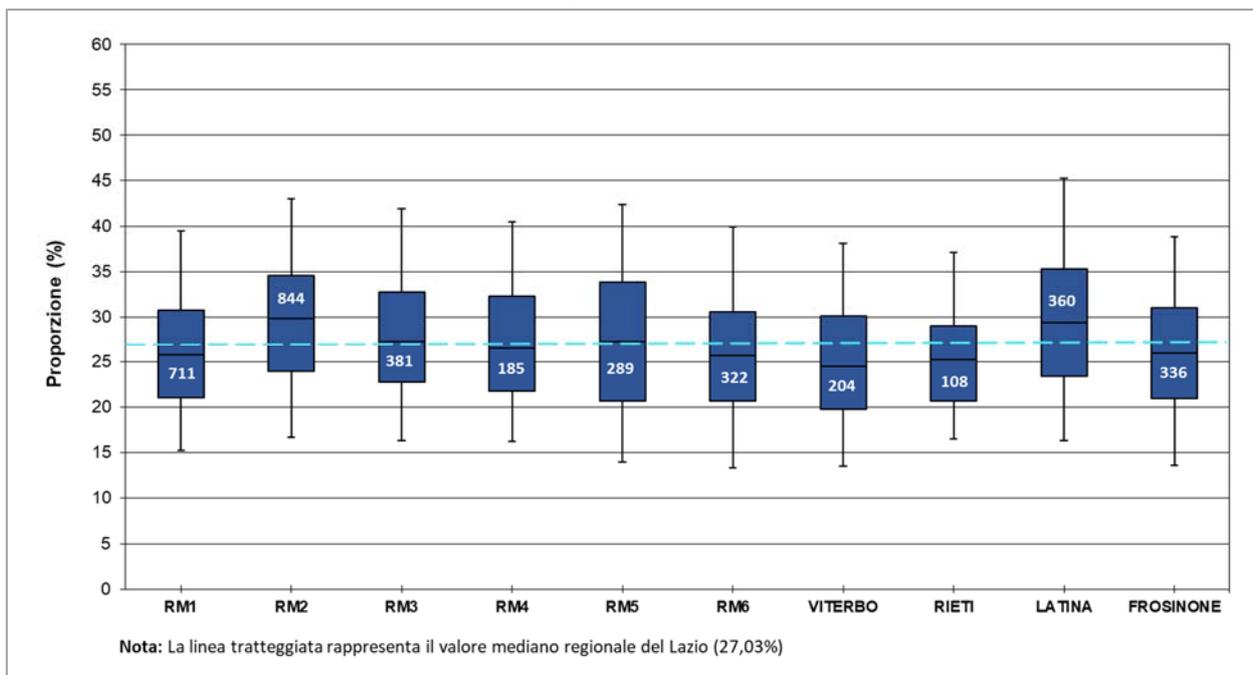
Tabella 1.2. Proporzioni di pazienti che utilizzano statine nei soggetti con età ≥ 80 anni in prevenzione primaria, per ASL di assistenza (Lazio, 2017)

ASL di assistenza	Popolazione	Popolazione in prevenzione primaria	Utilizzatori	Proporzioni (%)
RM1	69 467	58 332	15 352	26.32
RM2	76 989	63 733	18 898	29.65
RM3	34 301	28 738	7 974	27.75
RM4	14 910	12 384	3 377	27.27
RM5	23 443	19 666	5 401	27.46
RM6	26 228	21 263	5 582	26.25
Viterbo	19 857	17 056	4 181	24.51
Rieti	10 947	8 512	2 203	25.88
Latina	29 568	24 083	7 065	29.34
Frosinone	29 989	24 461	6 331	25.88
Totale (80+)	335 699	278 228	76 364	27.45

La proporzione di pazienti ultra-ottantenni senza pregressi eventi ischemici esposti alle statine varia in relazione alla ASL di assistenza, da un minimo del 24.51%, corrispondente alla ASL di Viterbo, ad un massimo del 29.65%, relativo alla ASL RM2.

Nella figura 1.1 è rappresentata la variabilità nella proporzione di pazienti con almeno una prescrizione di statine tra i medici di Medicina generale, per ASL di assistenza.

Figura 1.1. Proporzione di pazienti che utilizzano statine nei soggetti con età ≥ 80 anni in prevenzione primaria. Variabilità per MMG. (Lazio, 2017)



Lo stesso indicatore è stato calcolato considerando una differente e più stringente definizione di ‘soggetti in prevenzione primaria’, che esclude da tale popolazione, oltre ai soggetti con pregressi eventi ischemici, anche i soggetti diabetici, sulla base della Nota 13 dell’Agenzia Italiana del Farmaco. La tabella 1.3 mostra la prevalenza di pazienti ultra-ottantenni in prevenzione primaria con almeno una prescrizione di statine, per classe d’età, calcolata sul nuovo denominatore.

Tabella 1.3. Proporzione di pazienti che utilizzano statine nei soggetti con età ≥ 80 anni, non diabetici, in prevenzione primaria, per classe d’età (Lazio, 2017)

Classe d’età	Popolazione	Popolazione in prevenzione primaria	Utilizzatori	Proporzione (%)
80-84	177 448	118 230	33 383	28.24
85+	158 251	107 863	21 814	20.22
Totale (80+)	335 699	226 093	55 197	24.41



Con il nuovo algoritmo di calcolo, la prevalenza scende al 24.41%. La classe d'età 80-84 anni risulta ancora quella maggiormente esposta alle statine. Nella tabella 1.4 la proporzione di utilizzatori di statine in prevenzione primaria è riportata per ASL di assistenza.

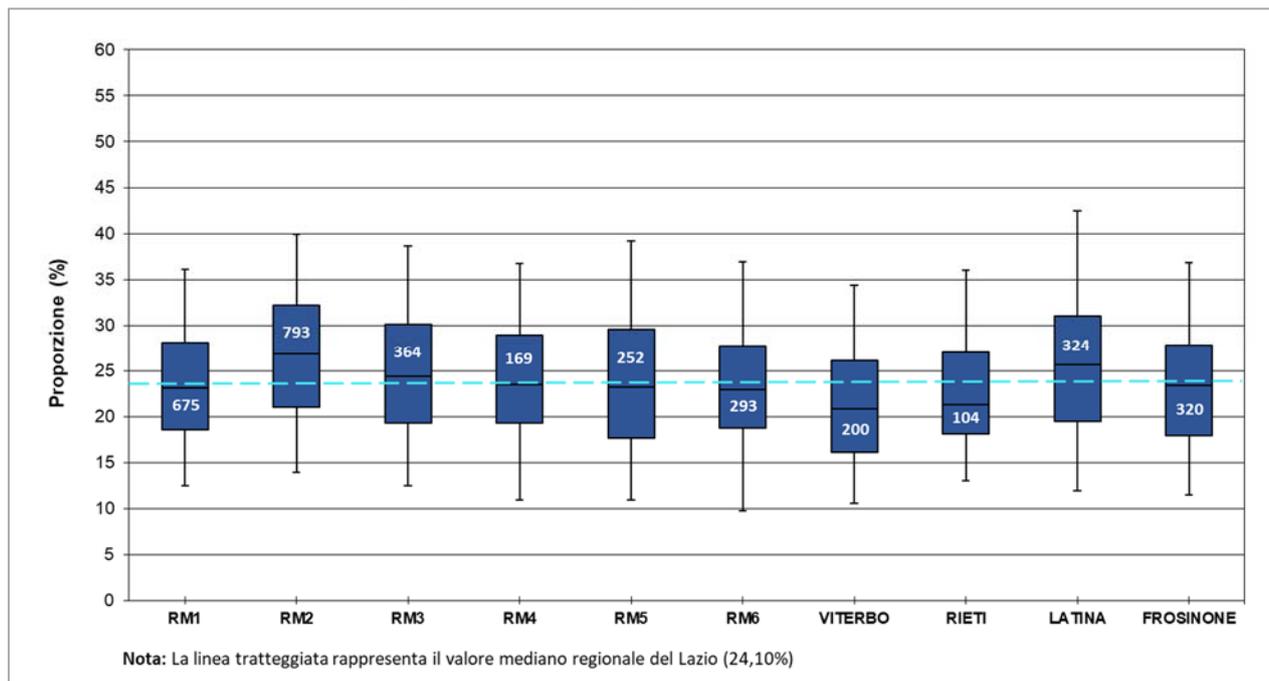
Tabella 1.4. Proporzione di pazienti che utilizzano statine nei soggetti con età ≥ 80 anni, non diabetici, in prevenzione primaria, per ASL di assistenza (Lazio, 2017)

ASL di assistenza	Popolazione	Popolazione in prevenzione primaria	Utilizzatori	Proporzione (%)
RM1	69 467	49 001	11 555	23.58
RM2	76 989	51 644	13 823	26.77
RM3	34 301	23 578	5 862	24.86
RM4	14 910	9 862	2 357	23.90
RM5	23 443	15 484	3 722	24.04
RM6	26 228	16 757	3 870	23.09
Viterbo	19 857	13 843	2 956	21.35
Rieti	10 947	6 867	1 566	22.80
Latina	29 568	19 256	4 874	25.31
Frosinone	29 989	19 801	4 612	23.29
Totale (80+)	335 699	226 093	55 197	24.41

La proporzione di soggetti esposti alle statine varia da un minimo del 21.35% ad un massimo del 26.77%. La ASL di Viterbo e la RM2, si confermano, rispettivamente, le ASL con la più bassa e la più alta prevalenza, anche in base a questo secondo "algoritmo" di calcolo.

La figura 1.2 mostra la variabilità tra MMG, per ASL di assistenza.

Figura 1.2. Proporzioe di pazienti che utilizzano statine nei soggetti con età ≥ 80 anni, non diabetici, in prevenzione primaria. Variabilità per MMG (Lazio, 2017)



1.2. Proporzioe di pazienti che utilizzano ticlopidina sul totale degli assistiti con età ≥ 65 anni

Razionale. La ticlopidina è un antiaggregante piastrinico ritenuto inappropriato in quanto non ne è dimostrata l'efficacia, se non in studi con campioni molto limitati. Vi sono numerosi altri farmaci della stessa tipologia che presentano un miglior profilo costo-beneficio. Il farmaco ha inizialmente rappresentato una valida alternativa nella cura delle sindromi coronariche acute nei pazienti che non potevano assumere aspirina ma, negli anni, sono stati commercializzati altri farmaci con effetto antiaggregante che presentavano un miglior rapporto rischi benefici. Inoltre, la ticlopidina ha limitazioni legate al lento meccanismo di azione ed ai possibili eventi avversi di natura ematologica [9, 10, 11].

Nella tabella 1.5 è riportata la proporzioe di pazienti con almeno una prescrizione di ticlopidina tra i soggetti con età ≥ 65 anni, per classe d'età.

Tabella 1.5. Proporzione di pazienti che utilizzano ticlopidina nei soggetti con età ≥ 65 anni, per classe d'età (Lazio, 2017)

Classe d'età	Popolazione	Utilizzatori	Proporzione (‰)
65-74	589 901	10 933	18.53
75-84	426 340	15 913	37.32
85+	158 251	8 086	51.10
Totale (65+)	1 174 492	34 932	29.74

La prevalenza di prescrizioni inappropriate è pari al 29.74‰ tra i soggetti con età uguale o superiore ai 65 anni e aumenta notevolmente con l'avanzare dell'età. La tabella 1.6 mostra la prevalenza di utilizzatori di ticlopidina per ASL di assistenza.

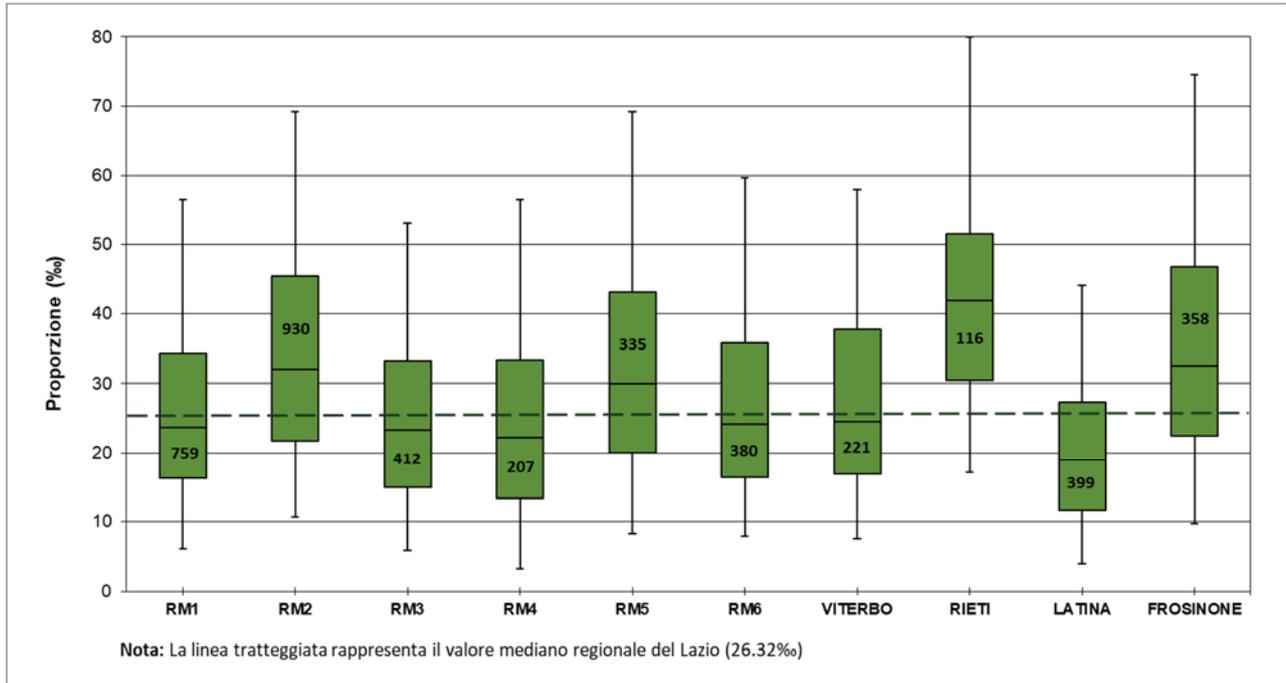
Tabella 1.6. Proporzione di pazienti che utilizzano ticlopidina nei soggetti con età ≥ 65 anni, per ASL di assistenza (Lazio, 2017)

ASL di assistenza	Popolazione	Utilizzatori	Proporzione (‰)
RM1	226 568	5 982	26.40
RM2	260 204	9 085	34.91
RM3	121 965	3 125	25.62
RM4	57 935	1 524	26.31
RM5	87 118	2 861	32.84
RM6	102 031	2 838	27.82
Viterbo	69 082	1 917	27.75
Rieti	35 630	1 552	43.56
Latina	110 885	2 282	20.58
Frosinone	103 074	3 766	36.54
Totale (65+)	1 174 492	34 932	29.74

La percentuale di soggetti utilizzatori di ticlopidina varia notevolmente rispetto alla ASL di assistenza: dal 20.58 al 43.56‰, corrispondenti, rispettivamente, alle ASL di Latina e Rieti.

In figura 1.3 viene rappresentata la variabilità tra i medici di Medicina generale, per ASL di assistenza.

Figura 1.3. Proporzioni di pazienti che utilizzano ticlopidina nei soggetti con età ≥ 65 anni. Variabilità per MMG (Lazio, 2017)



Dall'analisi dei box-plot emerge una notevole variabilità tra i MMG all'interno delle singole ASL di assistenza.

1.3. Proporzioni di pazienti che utilizzano antidepressivi triciclici sul totale degli assistiti con età ≥ 65 anni

Razionale. Nonostante la provata efficacia, gli antidepressivi triciclici sono considerati farmaci di seconda scelta nel trattamento della depressione nell'anziano a causa della loro azione anticolinergica. Prove crescenti in letteratura mostrano come i farmaci con attività anticolinergica contribuiscano ad alterare in vari ambiti le funzioni cognitive nel paziente anziano, svolgendo un ruolo rilevante nello sviluppo dello stato confusionale acuto e dei disturbi cognitivi, fino ad aumentare il rischio di demenza. La tossicità neurologica dei farmaci anticolinergici si traduce anche in un peggioramento della performance fisica del paziente anziano, agendo negativamente sulla mobilità, sulla forza muscolare e sull'equilibrio [12, 13, 14, 15].

Tabella 1.7. Proporzione di pazienti che utilizzano antidepressivi triciclici nei soggetti con età ≥ 65 anni, per classe d'età (Lazio, 2017)

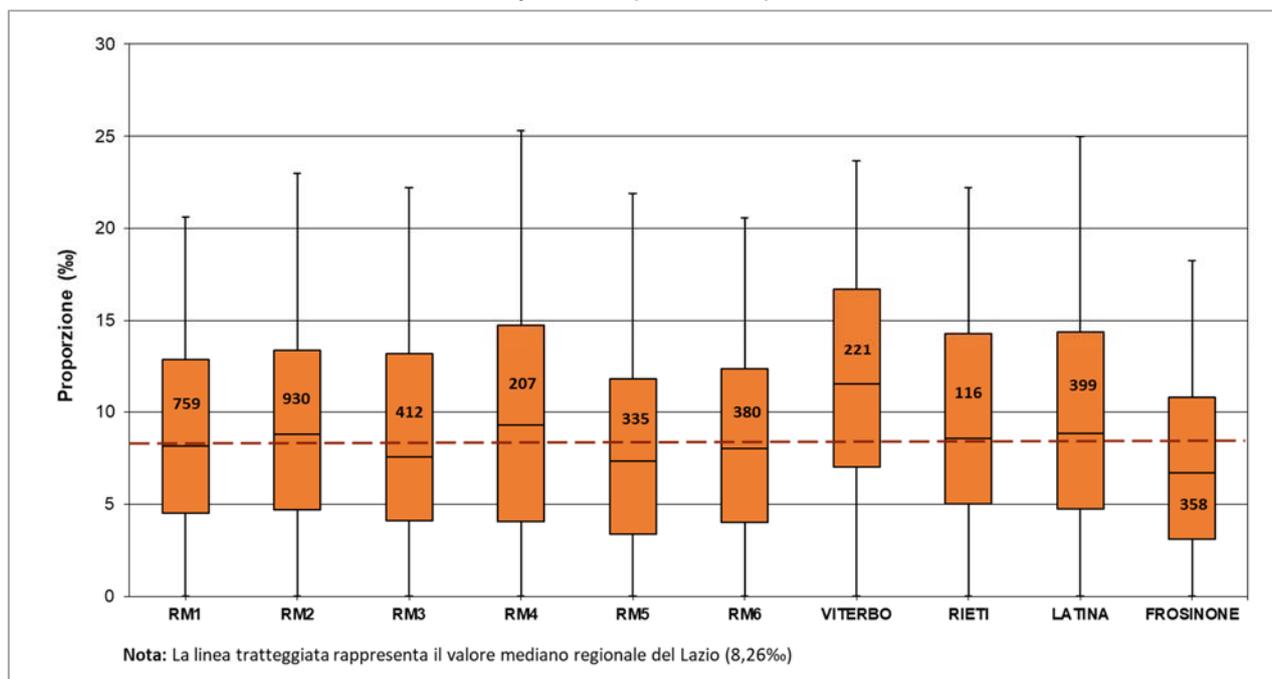
Classe d'età	Popolazione	Utilizzatori	Proporzione (%)
65-74	589 901	5 483	9.29
75-84	426 340	4 249	9.97
85+	158 251	1 321	8.35
Totale (65+)	1 174 492	11 053	9.41

Tabella 1.8. Proporzione di pazienti che utilizzano antidepressivi triciclici nei soggetti con età ≥ 65 anni, per ASL di assistenza (Lazio, 2017)

ASL di assistenza	Popolazione	Utilizzatori	Proporzione (%)
RM1	226 568	2 077	9.17
RM2	260 204	2 530	9.72
RM3	121 965	1 091	8.95
RM4	57 935	603	10.41
RM5	87 118	737	8.46
RM6	102 031	904	8.86
Viterbo	69 082	901	13.04
Rieti	35 630	354	9.94
Latina	110 885	1 086	9.79
Frosinone	103 074	770	7.47
Totale (65+)	1 174 492	11 053	9.41

La prevalenza di prescrizioni inappropriate di antidepressivi triciclici varia da un minimo del 7.47 al 13.04%, corrispondenti, rispettivamente, alle ASL di Frosinone e a quella di Viterbo.

Figura 1.4. Proporzione di pazienti che utilizzano antidepressivi Triciclici nei soggetti con età ≥ 65 anni. Variabilità per MMG (Lazio, 2017)



1.4. Proporzione di pazienti che utilizzano digitale ad un dosaggio superiore ai 0.125 mg/die sul totale degli assistiti con età ≥ 65 anni

Razionale. Nei pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale l'uso di digitale è indicato per ridurre la frequenza cardiaca. Tuttavia, nei pazienti con un ritmo sinusale, mancano prove chiare a supporto dell'uso di questo farmaco. Inoltre, se è stato dimostrato che l'uso di digitale riduce il tasso di re-ospedalizzazione, il suo utilizzo aumenta i tassi di mortalità a causa dello sviluppo di aritmie. Alcuni dati suggeriscono che questo effetto sulla mortalità sia dose-dipendente e si osservi particolarmente per livelli medio-alti di digitale in circolo. A causa di questa evidenza, la dose di 0.125 mg/die non dovrebbe essere superata. Questa indicazione deve essere osservata con particolare attenzione nella popolazione anziana, in cui si osserva una ridotta clearance renale e una bassa massa magra, fattori questi che aumentano le concentrazioni del farmaco [16, 17, 18].

Tabella 1.9. Proporzione di pazienti che utilizzano digitale ad un dosaggio > 0.125 mg/die nei soggetti con età ≥ 65 anni, per classe d'età (Lazio, 2017)

Classe d'età	Popolazione	Utilizzatori*	Proporzione (%)
65-74	589 901	412	0.70
75-84	426 340	820	1.92
85+	158 251	474	3.00
Totale (65+)	1 174 492	1 706	1.45

Nel 2017, l'1.45% dei pazienti risulta esposto a digitale ad un dosaggio > 0.125 mg/die. Nonostante la sua prescrizione sia controindicata nei soggetti anziani, la prevalenza cresce all'aumentare dell'età.

Tabella 1.10. Proporzione di pazienti che utilizzano digitale ad un dosaggio > 0.125 mg/die nei soggetti con età ≥ 65 anni, per ASL di assistenza (Lazio, 2017)

ASL di assistenza	Popolazione	Utilizzatori*	Proporzione (‰)
RM1	226 568	222	0.98
RM2	260 204	293	1.13
RM3	121 965	108	0.89
RM4	57 935	90	1.55
RM5	87 118	158	1.81
RM6	102 031	156	1.53
Viterbo	69 082	194	2.81
Rieti	35 630	73	2.05
Latina	110 885	174	1.57
Frosinone	103 074	238	2.31
Totale (65+)	1 174 492	1 706	1.45

* I pazienti sono stati considerati utilizzatori se presentavano almeno 2 prescrizioni in date distinte. Per il calcolo dei mg/die è stata utilizzata la formula:

$$\frac{N. \text{ di mg. "dispensati" tra la prima e la penultima prescrizione (comprese)}}{N. \text{ di giorni tra la prima e l'ultima prescrizione}}$$

1.5. Proporzione di pazienti che utilizzano citalopram ad un dosaggio superiore ai 20 mg/die o escitalopram ad un dosaggio superiore ai 10 mg/die sul totale degli assistiti con età ≥ 65 anni

Razionale. Il citalopram e l'escitalopram sono farmaci comunemente utilizzati per il trattamento della depressione. Recenti evidenze hanno segnalato che questi farmaci possono causare un allungamento del QT e pertanto aumentare il rischio di aritmie cardiache e di morte improvvisa. Tale effetto appare dose dipendente e per tale ragione l'European Medicines Agency (EMA) ha raccomandato di non utilizzare questi farmaci a dosaggio superiori ai 20 mg/die per citalopram e 10 mg/die per escitalopram nella popolazione anziana o con problemi epatici [19, 20].

Tabella 1.11. Proporzione di pazienti che utilizzano citalopram ad un dosaggio > 20 mg/die o escitalopram ad un dosaggio > 10 mg/die nei soggetti con età ≥ 65 anni, per classe d'età (Lazio, 2017)

Classe d'età	Popolazione	Utilizzatori*	Proporzione (%)
65-74	589 901	1 699	2.88
75-84	426 340	1 775	4.16
85+	158 251	714	4.51
Totale (65+)	1 174 492	4 188	3.57

Il 3.57% della popolazione con età ≥ 65 anni è esposto a dosaggi di citalopram o escitalopram superiori a quelli raccomandati. La proporzione di utilizzatori "inappropriati" aumenta sostanzialmente all'aumentare dell'età.

Tabella 1.12. Proporzione di pazienti che utilizzano citalopram ad un dosaggio > 20 mg/die o escitalopram ad un dosaggio > 10 mg/die nei soggetti con età ≥ 65 anni, per ASL di assistenza (Lazio, 2017)

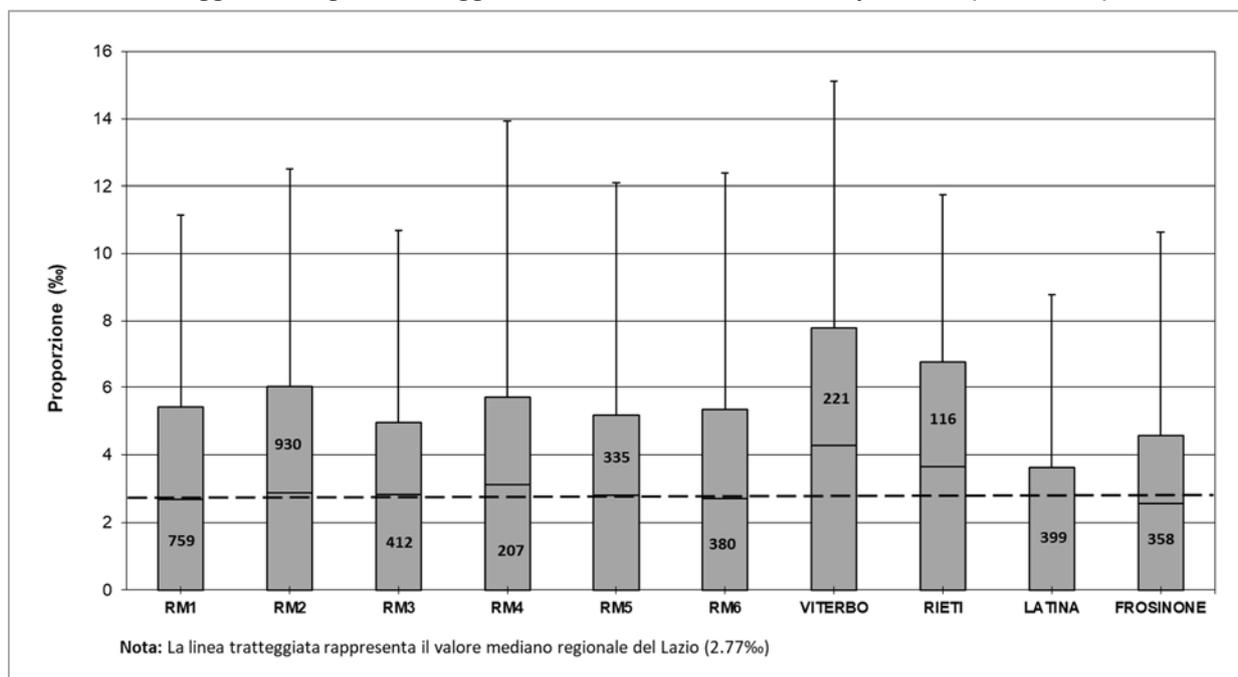
ASL di assistenza	Popolazione	Utilizzatori*	Proporzione (%)
RM1	226 568	791	3.49
RM2	260 204	990	3.80
RM3	121 965	396	3.25
RM4	57 935	248	4.28
RM5	87 118	303	3.48
RM6	102 031	355	3.48
Viterbo	690 82	369	5.34
Rieti	35 630	157	4.41
Latina	110 885	269	2.43
Frosinone	103 074	310	3.01
Totale (65+)	1 174 492	4 188	3.57

* I pazienti sono stati considerati utilizzatori se presentavano almeno 2 prescrizioni in date distinte.

Per il calcolo dei mg/die è stata utilizzata la formula:

$$\frac{N. \text{ di mg. "dispensati" tra la prima e la penultima prescrizione (comprese)}}{N. \text{ di giorni tra la prima e l'ultima prescrizione}}$$

Figura 1.5. Proporzioni di pazienti che utilizzano citalopram ad un dosaggio > 20 mg/die o escitalopram ad un dosaggio > 10 mg/die nei soggetti con età ≥ 65 anni. Variabilità per MMG (Lazio, 2017)



1.6. Proporzione di pazienti che utilizzano clorpropamide o glibenclamide sul totale degli assistiti con età ≥ 65 anni

Razionale. L'uso di sulfaniluree è associato ad un aumento del rischio di ipoglicemia. Questo rischio aumenta progressivamente all'aumentare dell'emivita del farmaco utilizzato. Tra le sulfaniluree, clorpropamide e glibenclamide hanno lunga emivita e sono associati a una maggiore incidenza di eventi ipoglicemici. Il rischio di tali eventi è particolarmente elevato nelle persone anziane, in quanto l'età avanzata è associata ad una riduzione della clearance renale. Inoltre, nella popolazione anziana gli effetti negativi dell'ipoglicemia sono più severi rispetto a quelli osservati nella popolazione adulta. Perciò, negli anziani l'uso di clorpropamide e glibenclamide andrebbe evitato e a questi farmaci si deve preferire l'uso di agenti antidiabetici a minor rischio di ipoglicemia [2, 21].

Tabella 1.13. Proporzione di pazienti che utilizzano clorpropamide o glibenclamide nei soggetti con età ≥ 65 anni, per classe d'età (Lazio, 2017)

Classe d'età	Popolazione	Utilizzatori	Proporzione (‰)
65-74	589 901	470	0.80
75-84	426 340	586	1.37
85+	158 251	281	1.78
Totale (65+)	1 174 492	1 337	1.14

La prevalenza di pazienti utilizzatori si attesta all'1.14‰. Tale prevalenza aumenta all'aumentare dell'età, passando dallo 0.80‰ per i pazienti al di sotto dei 75 anni, all'1.37‰ di coloro che si trovano nella classe d'età 75-84, fino all'1.78‰ dei pazienti con 85 anni e più.

Tabella 1.14. Proporzione di pazienti che utilizzano clorpropamide o glibenclamide nei soggetti con età ≥ 65 anni, per ASL di assistenza (Lazio, 2017)

ASL di assistenza	Popolazione	Utilizzatori	Proporzione (‰)
RM1	226 568	237	1.05
RM2	260 204	275	1.06
RM3	121 965	156	1.28
RM4	57 935	63	1.09
RM5	87 118	171	1.96
RM6	102 031	133	1.30
Viterbo	69 082	70	1.01
Rieti	35 630	42	1.18
Latina	110 885	82	0.74
Frosinone	103 074	108	1.05
Totale (65+)	1 174 492	1 337	1.14

La prevalenza di pazienti esposti ai farmaci varia da un minimo dello 0.74, relativo alla ASL di Latina, ad un massimo del 1.96% della ASL RM5.

1.7 Stima dei costi “evitabili” *

INDICATORE	Descrizione	N. pazienti	N. totale prescrizioni	N. medio di prescrizioni per paziente	N. medio di confezioni per paziente	Costo totale
1a	Statine in prevenzione primaria (età ≥ 80 anni)	76,364	425,008	5.6	9.7	€ 5,420,161
1b	Statine in prevenzione primaria, non diabetici (età ≥ 80)	55,197	300,185	5.4	9.6	€ 3,852,436
2	Ticlopidina (età ≥ 65)	34,932	195,391	5.6	10.4	€ 914,272
3	Antidepressivi triciclici (età ≥ 65)	11,053	45,073	4.0	7.0	€ 242,628
4	Digitale ad un dosaggio > 0.125 mg/die (età ≥ 65)	Non calcolabile				
5	Citolapram o Escitalopram ad un dosaggio > 20 / 10 mg/die, rispettivamente (età ≥ 65)	Non calcolabile				
6	Clorpropamide o Glibenclamide (età ≥ 65)	1,337	9,139	7.0	13.0	€ 35,192

Costi a carico del Servizio Sanitario.

* Per la valutazione dei costi, sono state considerate tutte le prescrizioni nell’anno. Nel caso dell’utilizzo di statine in prevenzione primaria, l’occorrenza di eventi cardio-cerebrovascolari durante l’anno di osservazione avrebbe comportato un cambio di *setting* assistenziale del paziente, dalla prevenzione primaria alla prevenzione secondaria. Pertanto, l’osservazione è stata ‘censurata’ al verificarsi del primo di questi eventi.

SEZIONE II

Associazioni terapeutiche ad alto rischio di interazione ed eventi avversi

2.1. Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente 2 o più farmaci con effetto di allungamento del QT

Razionale. La sindrome del QT lungo aumenta il rischio di sviluppare aritmia ventricolare ed il rischio di morte improvvisa. Una delle cause più comuni della sindrome è legata all'uso di farmaci, quali antiaritmici, antipsicotici, antibiotici e pro-cinetici. L'utilizzo contemporaneo di 2 o più farmaci appartenenti a queste classi è associato ad un incremento del rischio di aritmia ventricolare e di morte improvvisa [22, 23].

Tabella 2.1 Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente 2 o più farmaci con effetto di allungamento del QT, per classe d'età (Lazio, 2017)

Classe d'età	Popolazione	Utilizzatori	Proporzione (%)
0-17	823 774	18	0.02
18-34	880 771	93	0.11
35-64	2 400 802	1 091	0.45
65-74	589 901	969	1.64
75-84	426 340	1 153	2.70
85+	158 251	469	2.96
Totale	5 279 839	3 793	0.72

La proporzione di pazienti che utilizzano l'associazione farmacologica in esame non raggiunge l'1.00‰. La prevalenza cresce all'aumentare dell'età: rimane al di sotto dello 0.50‰ per i soggetti con meno di 65 anni, è pari all'1.64‰ per i pazienti con età compresa tra i 65 e i 74 anni, si attesta al 2.70‰ nella classe successiva e si incrementa nuovamente nella classe degli ultra-ottantacinquenni, tra i quali 3 soggetti su 1000 risultano esposti ad un rischio maggiorato di morte per aritmia.

Tabella 2.2. Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente 2 o più farmaci con effetto di allungamento del QT, per ASL di assistenza (Lazio, 2017)

ASL di assistenza	Popolazione	Utilizzatori	Proporzione (‰)
RM1	926 458	748	0.81
RM2	1 162 808	876	0.75
RM3	543 323	337	0.62
RM4	284 823	194	0.68
RM5	447 543	283	0.63
RM6	510 009	285	0.56
Viterbo	283 524	259	0.91
Rieti	140 360	108	0.77
Latina	524 800	330	0.63
Frosinone	456 191	373	0.82
Totale	5 279 839	3 793	0.72

La proporzione di pazienti in trattamento contemporaneo con almeno 2 farmaci con effetto di allungamento del QT varia da un minimo dello 0.56‰ relativo alla ASL RM6, ad un massimo dello 0.91‰, riscontrato nella ASL di Viterbo. La prevalenza rimane comunque al di sotto dell'1.00‰ in tutte le ASL della regione.

2.2 Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente 2 o più farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento (FANS, inibitori COX-2, antiaggreganti, anticoagulanti)

Razionale. L'uso contemporaneo di FANS o COX2-i, antiaggreganti e anticoagulanti aumenta il rischio di sanguinamento gastro-intestinale, di ospedalizzazioni per severi eventi emorragici ed il rischio di morte. Anche la combinazione anticoagulanti-antiaggreganti comporta un aumento del rischio di sanguinamento e non vi sono evidenze scientifiche sull'efficacia e la sicurezza di tale combinazione [24, 25].

Tabella 2.3. Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente 2 o più farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento, per classe d'età (Lazio, 2017)

Classe d'età	Popolazione	Utilizzatori	Proporzione (‰)
0-17	823 774	7	0.01
18-34	880 771	28	0.03
35-64	2 400 802	4 358	1.82
65-74	589 901	7 997	13.56
75-84	426 340	9 914	23.25
85+	158 251	3 218	20.33
Totale	5 279 839	25 522	4.83

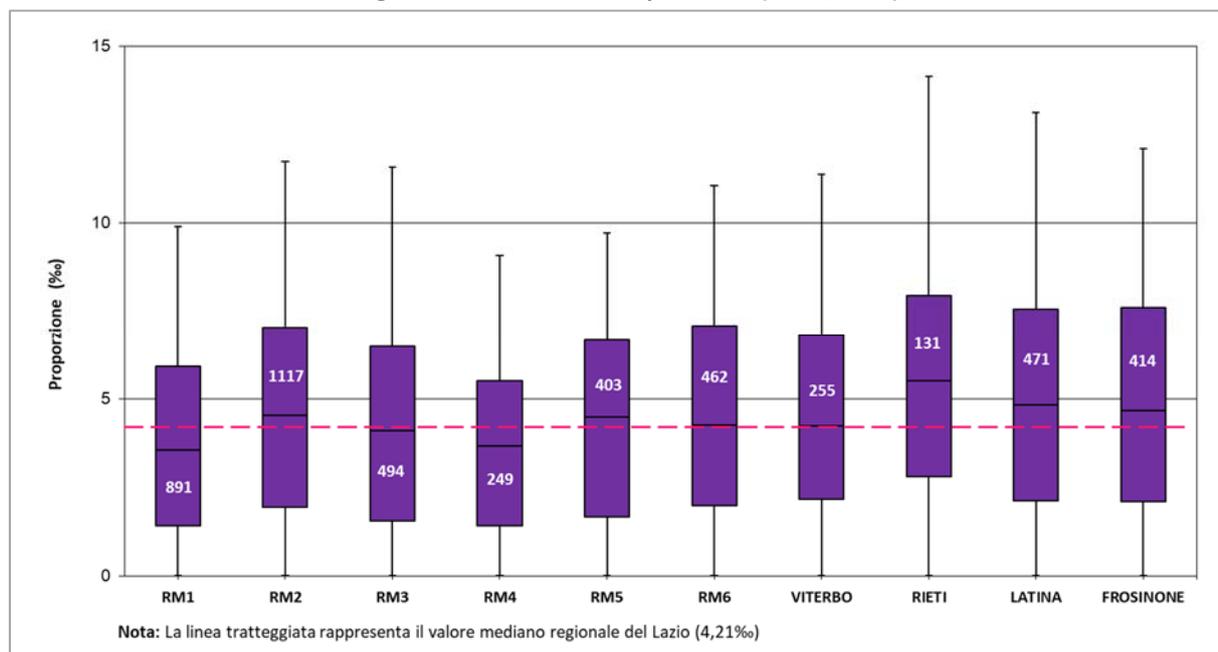
La proporzione di pazienti con l'associazione terapeutica in esame è pari al 4.83‰, ma aumenta drasticamente all'aumentare dell'età, con una lieve diminuzione riscontrata tra gli ultraottantacinquenni.

Tabella 2.4. Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente 2 o più farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento, per ASL di assistenza (Lazio, 2017)

ASL di assistenza	Popolazione	Utilizzatori	Proporzione (‰)
RM1	926 458	3 849	4.15
RM2	1 162 808	5 936	5.10
RM3	543 323	2 519	4.64
RM4	284 823	1 156	4.06
RM5	447 543	2 104	4.70
RM6	510 009	2 498	4.90
Viterbo	283 524	1 444	5.09
Rieti	140 360	819	5.83
Latina	524 800	2 865	5.46
Frosinone	456 191	2 332	5.11
Totale	5 279 839	25 522	4.83

La proporzione di pazienti in trattamento combinato con farmaci ad aumentato rischio emorragico varia da un minimo del 4.06‰, associato alla ASL RM4, ad un massimo del 5.83‰, relativo alla ASL di Rieti.

Figura 2.1. Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente 2 o più farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento. Variabilità per MMG (Lazio, 2017)



SOTTOANALISI. L'utilizzo congiunto di 2 o più farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento è stato analizzato rispetto a tutte le possibili combinazioni delle classi considerate:

- utilizzo congiunto di FANS o COX2-i e antiaggreganti;
- utilizzo congiunto di FANS o COX2-i e anticoagulanti;
- utilizzo congiunto di antiaggreganti e anticoagulanti.

La tabella 2.5 mostra la prevalenza di soggetti che utilizzano contemporaneamente 2 farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento nelle 3 combinazioni considerate, per classe d'età.

Tabella 2.5. Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente: "FANS o COX2-i e antiaggreganti"; "FANS o COX2-i e anticoagulanti"; "antiaggreganti e anticoagulanti", per classe d'età. (Lazio, 2017)

Classe d'età	FANS o COX2-i e antiaggreganti (‰)	FANS o COX2-i e anticoagulanti (‰)	Antiaggreganti e anticoagulanti (‰)
0-17	< 0.01	< 0.01	< 0.01
18-34	< 0.01	< 0.01	< 0.01
35-64	1.47	0.11	0.25
65-74	10.44	0.99	2.32
75-84	17.08	2.24	4.31
85+	15.48	2.07	3.08
Totale	3.68	0.40	0.82

Dalle analisi è emerso come, tra le varie classi farmaceutiche considerate, l'associazione terapeutica tra FANS o COX2-i e antiaggreganti rappresenti quella in assoluto più diffusa.

2.3. Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente 2 o più farmaci che aumentano il rischio di insufficienza renale (ACE inibitori, sartani, FANS, inibitori COX2, spironolattone)

Razionale. Gli ACE-i e i sartani sono agenti anti-ipertensivi indicati nel trattamento di numerose patologie. L'uso di tali farmaci in associazione con FANS o COX2-i e spironolattone potrebbe causare una seria compromissione della funzionalità renale e/o una iperkaliemia. Dato l'aumentato rischio di insufficienza renale, l'uso combinato di 2 o più di tali farmaci dovrebbe sempre essere evitato [26, 27, 28].

Tabella 2.6. Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente 2 o più farmaci che aumentano il rischio di insufficienza renale, per classe d'età (Lazio, 2017)

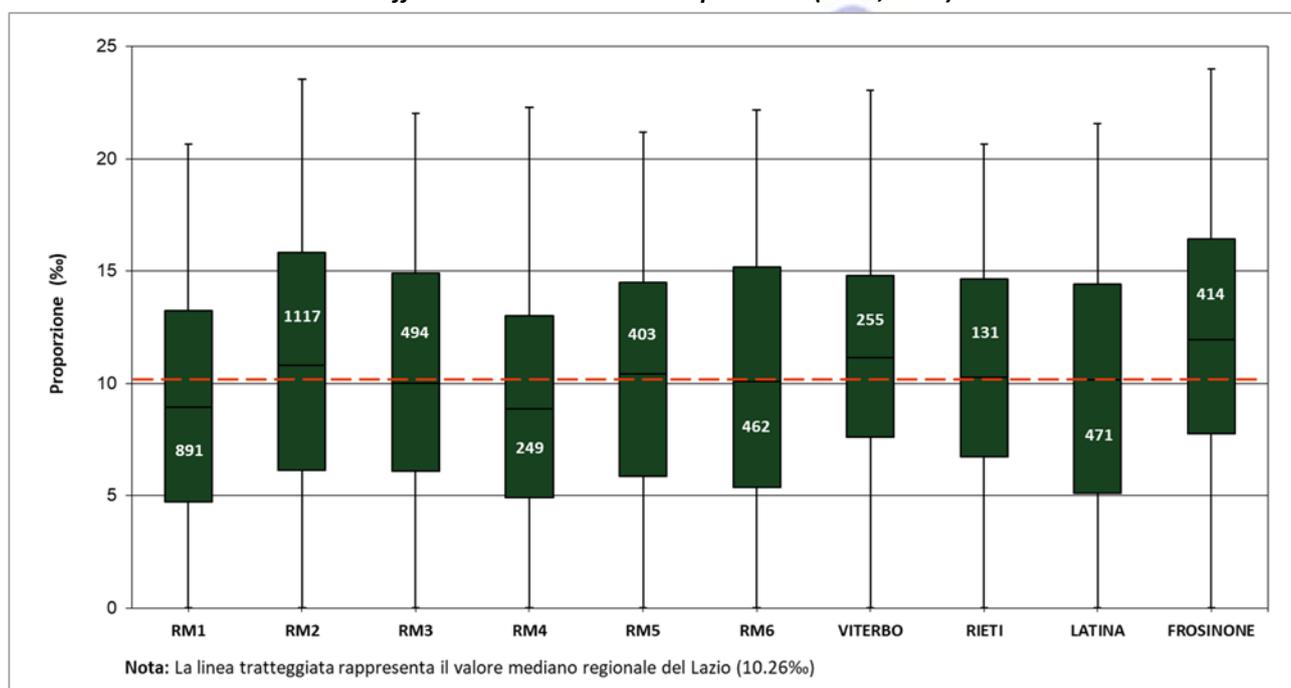
Classe d'età	Popolazione	Utilizzatori	Proporzione (%)
0-17	823 774	22	0.03
18-34	880 771	164	0.19
35-64	2 400 802	16 533	6.89
65-74	589 901	17 893	30.33
75-84	426 340	17 148	40.22
85+	158 251	5 351	33.81
Totale	5 279 839	57 111	10.82

Nel 2017, 11 pazienti su 1000 sono risultati esposti ad un aumentato rischio di insufficienza renale. A meno di una riduzione osservata nei grandi anziani, la prevalenza aumenta all'aumentare dell'età.

Tabella 2.7. Proporzioe di pazienti che utilizzano contemporaneamente 2 o più farmaci che aumentano il rischio di insufficienza renale, per ASL di assistenza (Lazio, 2017)

ASL di assistenza	Popolazione	Utilizzatori	Proporzioe (‰)
RM1	926 458	8 858	9.56
RM2	1 162 808	13 250	11.39
RM3	543 323	5 842	10.75
RM4	284 823	2 836	9.96
RM5	447 543	4 835	10.80
RM6	510 009	5 527	10.84
Viterbo	283 524	3 402	12.00
Rieti	140 360	1 532	10.91
Latina	524 800	5 474	10.43
Frosinone	456 191	5 555	12.18
Totale	5 279 839	57 111	10.82

Figura 2.2. Proporzioe di pazienti che utilizzano contemporaneamente 2 o più farmaci che aumentano il rischio di insufficienza renale. Variabilità per MMG (Lazio, 2017)



2.4. Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente cortisonici e chinolonici

Razionale. Secondo una vasta letteratura ed una recente nota EMA i chinolonici, una classe di antibiotici ad ampio spettro, possono causare gravi effetti indesiderati tra cui l'infiammazione e la rottura dei tendini. L'utilizzo congiunto di corticosteroidi e chinolonici aumenta notevolmente il rischio di rottura del tendine di Achille [29, 30, 31, 32].

Tabella 2.8. Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente cortisonici e chinolonici, per classe d'età (Lazio, 2017)

Classe d'età	Popolazione	Utilizzatori	Proporzione (‰)
0-17	823 774	17	0.02
18-34	880 771	124	0.14
35-64	2 400 802	1 002	0.42
65-74	589 901	526	0.89
75-84	426 340	492	1.15
85+	158 251	216	1.36
Totale	5 279 839	2 377	0.45

La prevalenza di soggetti esposti all'associazione terapeutica è pari allo 0.45‰ e cresce all'aumentare dell'età: la maggiore proporzione di pazienti in trattamento congiunto con farmaci cortisonici e chinolonici si ritrova fra i grandi anziani, dove si attesta intorno all'1.36‰.

Tabella 2.9. Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente cortisonici e chinolonici, per ASL di assistenza (Lazio, 2017)

ASL di assistenza	Popolazione	Utilizzatori	Proporzione (‰)
RM1	926 458	341	0.37
RM2	1 162 808	495	0.43
RM3	543 323	196	0.36
RM4	284 823	115	0.40
RM5	447 543	212	0.47
RM6	510 009	296	0.58
Viterbo	283 524	130	0.46
Rieti	140 360	101	0.72
Latina	524 800	248	0.47
Frosinone	456 191	243	0.53
Totale	5 279 839	2 377	0.45

La proporzione varia da un minimo dello 0.36‰, relativo alla ASL RM3, ad un massimo dello 0.72‰, registrato a Rieti.

2.5 Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente PPI e clopidogrel

Razionale. In seguito alla pubblicazione di diversi studi in cui emergeva una riduzione dell'attività antiaggregante del clopidogrel in pazienti trattati con PPI, nel 2009 l'EMA ha modificato le informazioni presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di tutti i medicinali contenenti clopidogrel, al fine di evitarne l'uso concomitante con i PPI se non in casi in cui l'associazione fosse assolutamente necessaria. I risultati di ricerche successive, invece, non depongono a favore di un'interazione clinicamente dannosa tra PPI e clopidogrel. La letteratura sulla potenziale interazione farmacologica tra clopidogrel e PPI offre tuttora un panorama di risultati eterogenei e controversi. Tuttavia, in base all'ultimo documento di consenso dalle società scientifiche cardiologiche e gastroenterologiche americane (ACCF/ACG/AHA), l'uso di inibitori di pompa protonica in associazione a clopidogrel è raccomandato nei soli pazienti ad alto rischio, con precedente emorragia gastrointestinale, alla più bassa dose di farmaco e limitatamente al periodo in cui il paziente assume il clopidogrel [33, 34, 35, 36].

Tabella 2.10. Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente PPI e clopidogrel, per classe d'età (Lazio, 2017)

Classe d'età	Popolazione	Utilizzatori	Proporzione (%)
0-17	823 774	1	0.00
18-34	880 771	19	0.02
35-64	2 400 802	3 667	1.53
65-74	589 901	6 711	11.38
75-84	426 340	8 728	20.47
85+	158 251	3 439	21.73
Totale	5 279 839	22 565	4.27

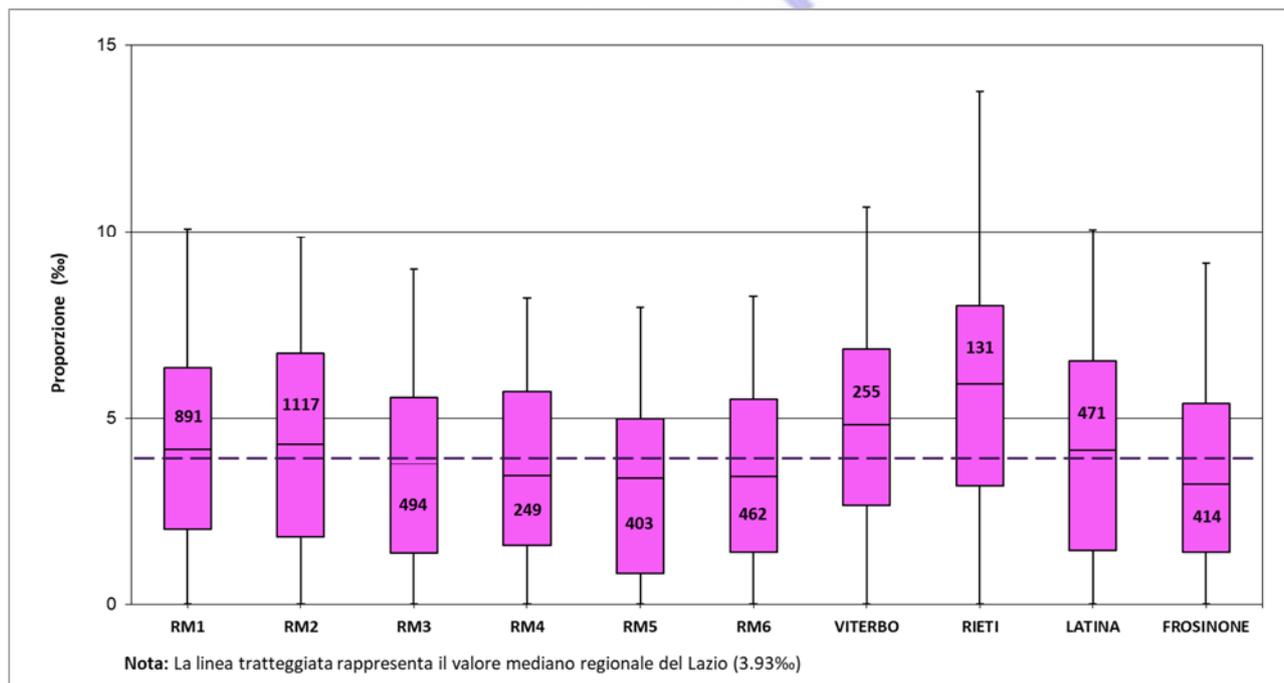
La proporzione di soggetti in associazione terapeutica è pari al 4.27%. La prevalenza cresce sostanzialmente all'aumentare dell'età.

Tabella 2.11. Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente PPI e clopidogrel, per ASL di assistenza (Lazio, 2017)

ASL di assistenza	Popolazione	Utilizzatori	Proporzione (‰)
RM1	926 458	4 132	4.46
RM2	1 162 808	5 379	4.63
RM3	543 323	2 128	3.92
RM4	284 823	1 121	3.94
RM5	447 543	1 543	3.45
RM6	510 009	1 934	3.79
Viterbo	283 524	1 489	5.25
Rieti	140 360	871	6.21
Latina	524 800	2 328	4.44
Frosinone	456 191	1 640	3.59
Totale	5 279 839	22 565	4.27

La prevalenza di pazienti esposti all'associazione terapeutica varia da un minimo del 3.45‰, relativo alla ASL RM5, ad un massimo del 6.21‰, misurato nella ASL di Rieti.

Figura 2.3. Proporzione di pazienti che utilizzano contemporaneamente PPI e clopidogrel. Variabilità per MMG (Lazio, 2017)



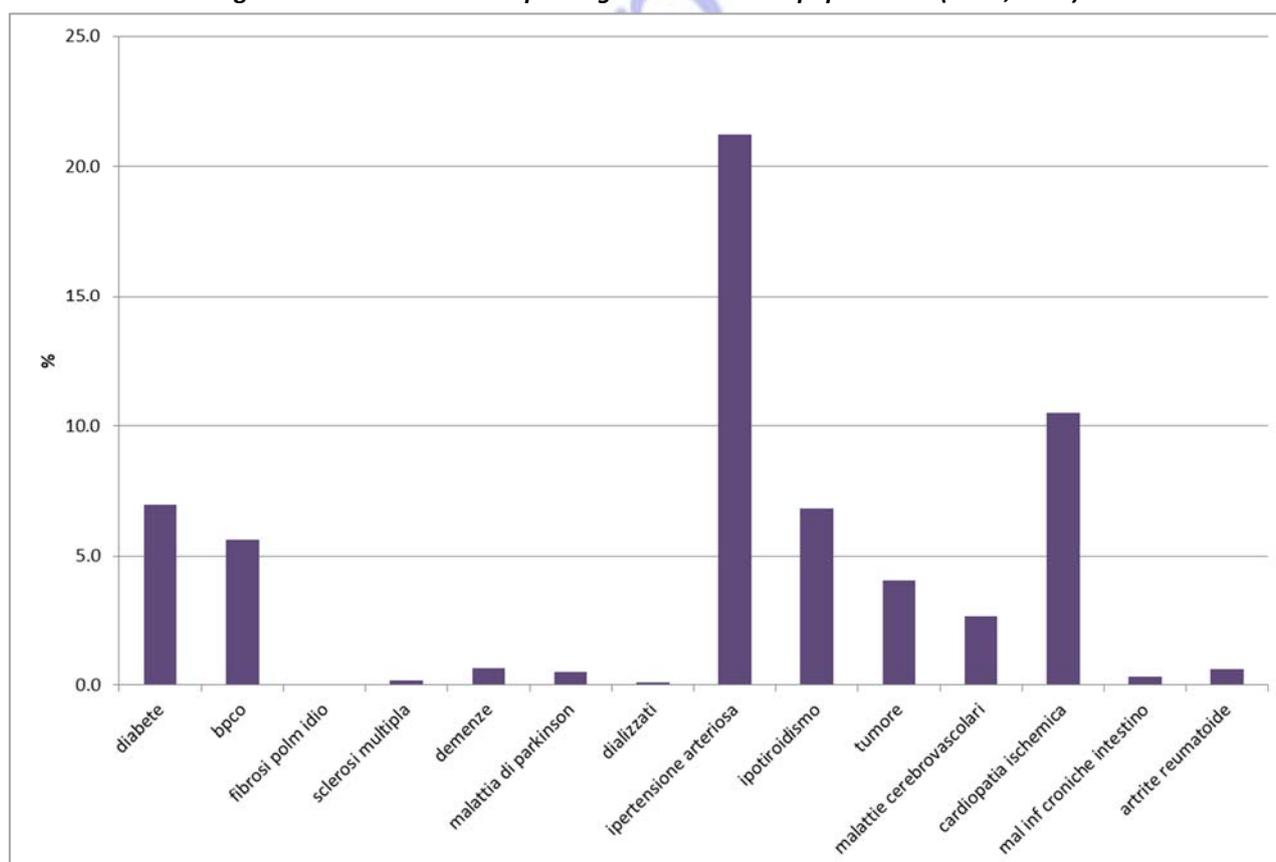
SEZIONE III

Indicatori compositi

3.1 Prevalenza delle patologie croniche nella popolazione

La figura 3.1 mostra la distribuzione, nell'intera popolazione, delle 14 patologie croniche considerate: diabete, broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO), fibrosi polmonare idiopatica, sclerosi multipla, demenze, malattia di Parkinson, dializzati, ipertensione arteriosa, ipotiroidismo, tumore maligno, malattie cerebrovascolari, cardiopatia ischemica, malattie infiammatorie croniche dell'intestino (MICI), artrite reumatoide.

Figura 3.1. Prevalenza delle patologie croniche nella popolazione (Lazio, 2017)



La tabella 3.1 riporta la distribuzione della popolazione in studio per numero di patologie croniche.

Tabella 3.1. Distribuzione della popolazione per numero di patologie croniche (Lazio, 2017)

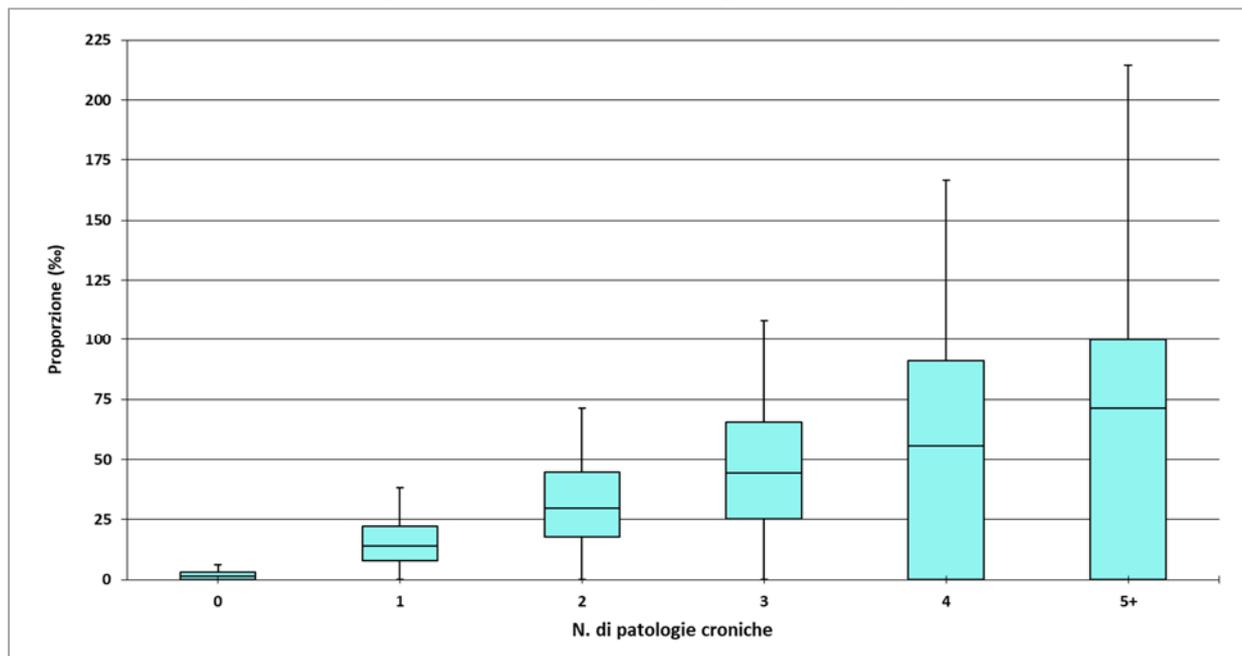
N. di patologie croniche	Popolazione	Proporzione (%)
0	3 632 374	68.80
1	769 253	14.57
2	494 401	9.36
3	252 942	4.79
4	96 987	1.84
5+	33 882	0.64
Totale	5 279 839	100.0

3.2 Proporzioni di pazienti con almeno una prescrizione farmacologica potenzialmente inappropriata

L'indicatore è stato costruito considerando tutti i pazienti esposti ad almeno una prescrizione potenzialmente inappropriata dei farmaci considerati. L'ordine medio di grandezza dell'indicatore relativo agli utilizzatori di statine di 80 anni e più in prevenzione primaria è molto più elevato rispetto agli altri. Le relative prescrizioni sono state escluse dal calcolo dell'indicatore composito, in quanto la loro variabilità avrebbe influenzato l'andamento dell'intero indicatore.

La figura 3.2 mostra, attraverso i box-plot la variabilità nella proporzione di pazienti esposti ad almeno un farmaco potenzialmente inappropriato in funzione del numero di patologie croniche, per medico di Medicina generale.

Figura 3.2. Proporzioe di pazienti con almeno una prescrizione farmacologica potenzialmente inappropriata. Variabilità per MMG, in funzione del numero di patologie croniche del paziente (Lazio, 2017)



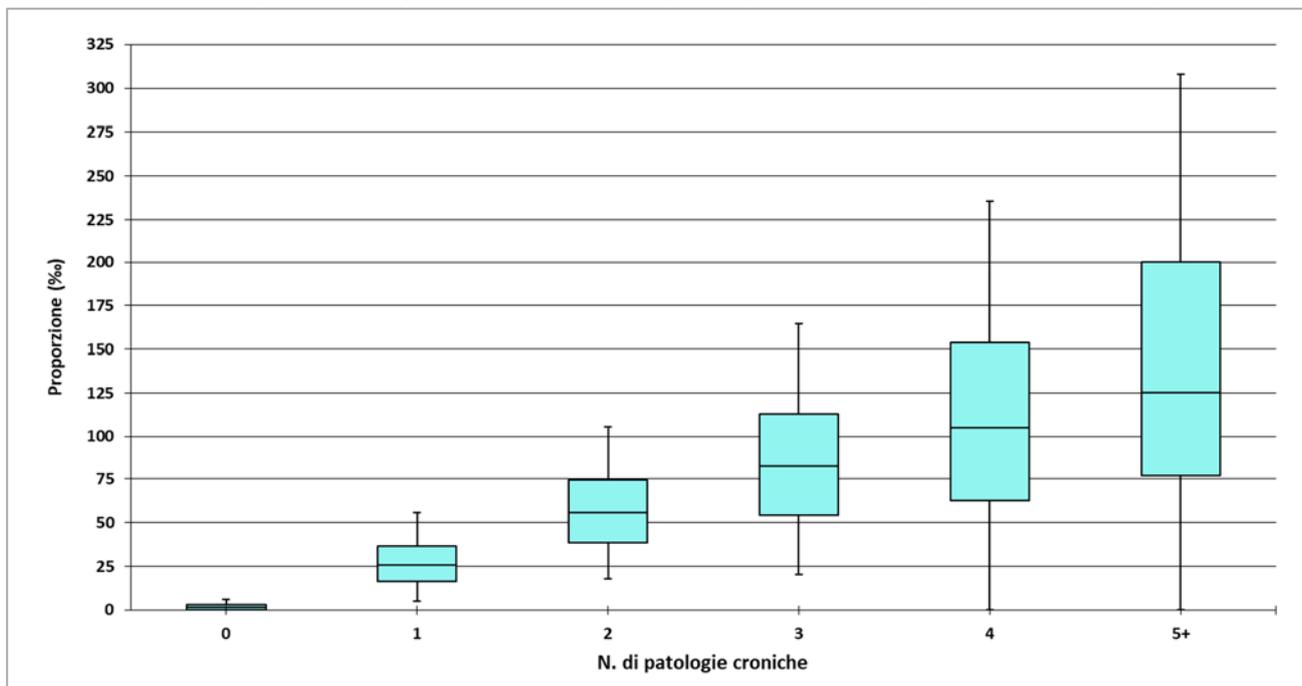
All'aumentare del numero di patologie croniche cresce sia l'ordine medio di grandezza della prevalenza di pazienti esposti ad almeno un farmaco potenzialmente inappropriato, che la variabilità tra medici di Medicina generale. È proprio sul paziente "complesso", verosimilmente esposto ad una molteplicità di trattamenti farmacologici, che emergono le differenze tra i medici prescrittori.

3.3 Proporzioe di pazienti con almeno un'associazione terapeutica a rischio di eventi avversi

L'indicatore è stato costruito considerando tutti i pazienti esposti ad almeno un'associazione terapeutica ad alto rischio di interazione ed eventi avversi, tra quelle considerate.

La figura 3.3 mostra, attraverso i box-plot la variabilità per medico di Medicina generale nella proporzioe di pazienti esposti ad almeno un'associazione farmacologica a rischio di eventi avversi, in funzione del numero di patologie croniche del paziente.

Figura 3.3. Proporzioe di pazienti con almeno un'associazione terapeutica a rischio di eventi avversi. Variabilità per MMG, in funzione del numero di patologie croniche del paziente (Lazio, 2017)



Nel caso delle associazioni farmacologiche a rischio di interazione ed eventi avversi, la relazione tra numero di patologie croniche, prevalenza di soggetti esposti e variabilità tra MMG risulta ancora più evidente.

3.4 Proporzione di pazienti con almeno una prescrizione farmacologica potenzialmente inappropriata o un'associazione terapeutica a rischio di eventi avversi

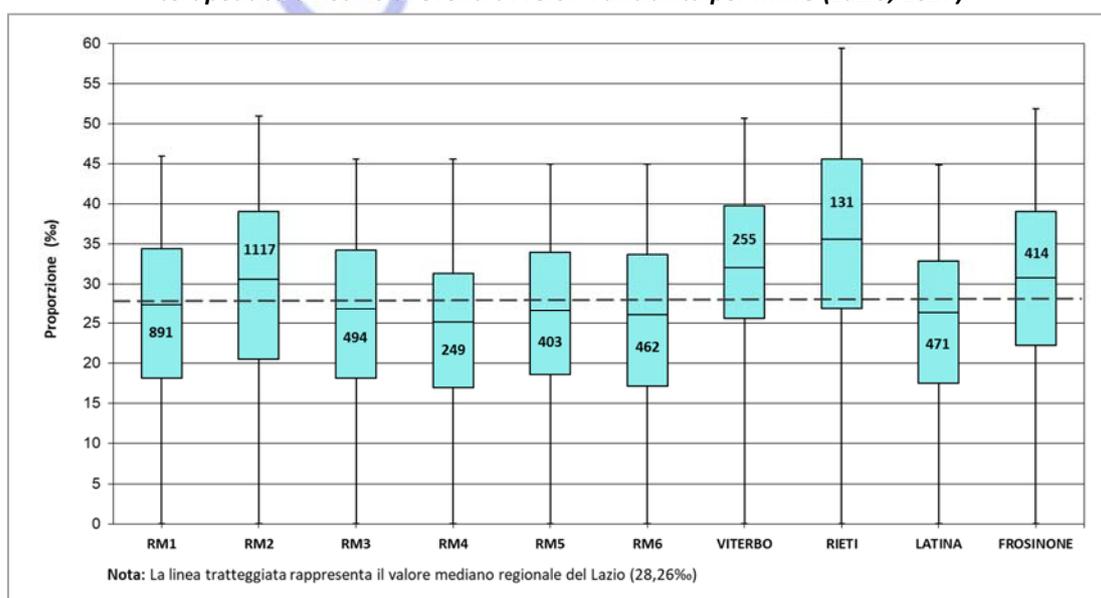
La tabella 3.2 riporta la prevalenza di pazienti con almeno una prescrizione potenzialmente inappropriata o un'associazione terapeutica a rischio di eventi avversi, per ASL di assistenza.

Tabella 3.2. Proporzione di pazienti con almeno una prescrizione potenzialmente inappropriata o un'associazione terapeutica a rischio di eventi avversi, per ASL di assistenza (Lazio, 2017)

ASL di assistenza	Popolazione	Utilizzatori	Proporzione (‰)
RM1	926 458	24 355	26.29
RM2	1 162 808	34 404	29.59
RM3	543 323	14 067	25.89
RM4	284 823	7 098	24.92
RM5	447 543	11 772	26.30
RM6	510 009	13 145	25.77
Viterbo	283 524	9 181	32.38
Rieti	140 360	4 984	35.51
Latina	524 800	13 183	25.12
Frosinone	456 191	13 593	29.80
Totale	5 279 839	145 782	27.61

La figura 3.4 mostra la variabilità tra MMG nella proporzione di pazienti che presentano almeno un "segnale" di inappropriata prescrizione, per ciascuna delle ASL della Regione Lazio.

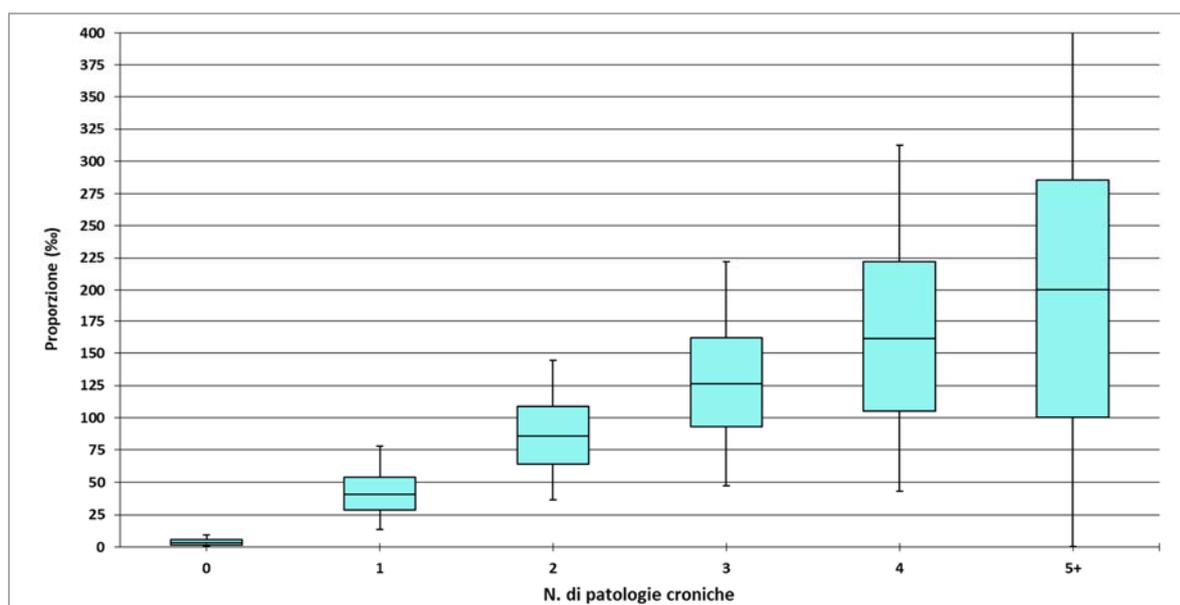
Figura 3.4. Proporzione di pazienti con almeno una prescrizione potenzialmente inappropriata o un'associazione terapeutica a rischio di eventi avversi. Variabilità per MMG (Lazio, 2017)



Rieti è la ASL con la più alta proporzione di pazienti esposti ad una prescrizione inappropriata o ad un'associazione terapeutica rischiosa, seguita da Viterbo e Frosinone. La variabilità tra MMG all'interno delle ASL della Regione risulta sempre molto rilevante.

La figura 3.5 mostra la variabilità tra i medici di Medicina generale nella proporzione di pazienti esposti ad almeno una prescrizione inappropriata o un'associazione farmacologica a rischio di eventi avversi, in funzione del numero di patologie croniche del paziente.

Figura 3.5. Proporzioni di pazienti con almeno una prescrizione inappropriata o un'associazione a rischio di eventi avversi. Variabilità per MMG, in funzione del numero di patologie croniche del paziente (Lazio, 2017)



Conclusioni e Raccomandazioni

Questo documento identifica alcune aree d'azione per migliorare l'appropriatezza prescrittiva. Si propongono una serie di indicatori che valutano la qualità della prescrizione farmacologica. Questi indicatori, sviluppati in base alle evidenze provenienti dalla letteratura nazionale ed internazionale, sono stati applicati a livello regionale in una popolazione di oltre 5 milioni di persone, mettendo in evidenza come comune sia l'uso inappropriato di alcuni farmaci ed il rischio di interazioni farmacologiche, particolarmente nella popolazione anziana¹. Inoltre, appare evidente come l'utilizzo di farmaci inappropriati possa avere un impatto sostanziale sulla spesa farmacologica a livello regionale. Un ulteriore elemento di interesse è costituito dalla notevole variabilità tra medici di Medicina generale nella "probabilità" di prescrivere farmaci inappropriati o a rischio di interazione, anche all'interno di una stessa ASL. È importante sottolineare che gli indicatori sviluppati non possono sostituire il giudizio del medico e che possano esistere delle situazioni per cui il ricorso a farmaci inappropriati o a combinazioni che causano interazioni farmacologiche siano necessari per particolari esigenze cliniche. Il set di indicatori sviluppati può rappresentare la base per guidare interventi di salute pubblica finalizzati a migliorare la qualità della prescrizione farmacologica e ridurre i costi farmaceutici. Resta il "problema" del dato molto basso relativo alle prescrizioni da parte delle strutture specialistiche, certamente di molto inferiore al dato della medicina generale ma che dovrebbe essere comunque analizzato, per individuare aree di inappropriatezza in grado di diffondere "a cascata" comportamenti errati.

Il Gruppo di lavoro propone di adottare le seguenti raccomandazioni:

- attivare iniziative di audit di concerto con le commissioni per l'appropriatezza prescrittiva nelle aree individuate nel presente documento, con particolare riferimento alla prescrizione di statine nella popolazione anziana;
- individuare target specifici per gli interventi di audit clinico. Ad esempio, si potrebbe "limitare" al 10%² l'esposizione al trattamento con statine nei soggetti anziani (età ≥ 80 anni), non diabetici, in prevenzione primaria;
- sviluppare e misurare l'efficacia di programmi educativi/formativi finalizzati al miglioramento della prescrizione farmacologica;

¹ Si sottolinea che il **94%** delle ricette considerate in questo rapporto sono state prescritte da MMG. Solo il **6%** delle ricette sono state prescritte da altri professionisti, ad esempio, medici specialisti o medici sostituti. A tal proposito, non sono state riscontrate differenze geografiche tra il centro e le "aree più periferiche" della regione.

² La soglia del 10% corrisponde al quinto percentile della distribuzione per medico di Medicina generale. La scelta del quinto percentile, una media di posizione relativamente bassa, è motivata dal fatto che in questa popolazione l'indicazione alla terapia farmacologica ipolipemizzante è estremamente limitata e da riservare a pazienti molto selezionati. Il Gruppo di lavoro suggerisce di applicare una "soglia di tolleranza" del 10% proprio per tenere in considerazione questi casi particolari, difficilmente documentabili attraverso i Sistemi Informativi "correnti", che saranno valutati e gestiti sulla base del giudizio del medico. **N.B.** Una soglia massima di esposizione pari al 10%, oltre a migliorare l'appropriatezza prescrittiva, consentirebbe al Servizio Sanitario di "risparmiare" circa **2 300 000** euro ogni anno.

- analizzare le motivazioni (tecniche, strutturali, culturali) che impediscono alla gran parte degli operatori di strutture specialistiche del S.S.R. di ottemperare alle disposizioni prescrittive, peraltro regolarmente normate, allargando l'audit e i programmi educativi/formativi precedentemente citati a tutte le figure professionali;
- sperimentare modalità più specifiche e selettive di segnalazione delle potenziali interazioni;
- effettuare un monitoraggio continuo della appropriatezza prescrittiva attraverso l'inserimento degli indicatori selezionati nel Programma Regionale per la Valutazione degli Esiti degli Interventi Sanitari (P.Re.Val.E.).

Bibliografia

- [1] Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, Folino-Gallo P, Lapi F, Marchionni N, Pani L, Pecorelli S, Sancarlo D, Scuteri A, Trifirò G, Vitale C, Zuccaro SM, Bernabei R, Fini M; Geriatrics Working Group of the Italian Medicines Agency. High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(4):430-437.
- [2] By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-694.
- [3] Onder G, Vetrano DL, Cherubini A, Fini M, Mannucci PM, Marengoni A, Monaco A, Nobili A, Pecorelli S, Russo P, Vitale C, Bernabei R. Prescription drug use among older adults in Italy: a country-wide perspective. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(7):531.e11-531.e15.
- [4] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2017. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2018.
- [5] World Health Organization (WHO). Introduction to drug utilization research, 2003.
- [6] Gurwitz JH, Go AS, Fortmann SP. Statins for primary prevention in older adults. Uncertainty and the need for more evidence. *Jama*. 2016;316(19):1971-1972.
- [7] Kazi DS, Penko JM, Bibbing-Domingo K. Statins for primary prevention of cardiovascular disease: review of evidence and recommendations for clinical practice. *Med Clin North Am*. 2017;101(04):689-699.
- [8] Leya M, Stone NJ. Statin prescribing in the elderly: special considerations. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(11):47.

- [9] Flores-Runk P. Ticlopidine and antiplatelet therapy .Ann Pharmacother. 1993;27(9):1090-1098.
- [10] Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. Cochrane Database Syst Rev. 2000;2: CD001246.
- [11] Riva L, Di Pasquale G, Casella G, Calabrese D, Zagnoni S, Pallotti MG. Antiaggreganti piastrinici nelle sindromi coronariche acute: stato attuale e prospettive future. G Ital Cardiol. 2010;11(3):27s-33s.
- [12] Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(2):198-203.
- [13] Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. BMJ. 2006;332(7539):455-459.
- [14] Gutiérrez-Valencia M, Martínez-Velilla N, Vetrano DL, Corsonello A, Lattanzio F, Ladrón-Arana S, Onder G. Anticholinergic burden and health outcomes among older adults discharged from hospital: results from the CRIME study. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73(11):1467-1474.
- [15] Vetrano DL, La Carpia D, Grande G, Casucci P, Bacelli T, Bernabei R, Onder G; Italian Group for Appropriate Drug Prescription in the Elderly (I-GrADE). Anticholinergic medication burden and 5-year risk of hospitalization and death in nursing home elderly residents with coronary artery disease. J Am Med Dir Assoc. 2016;17(11):1056-1059.
- [16] January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2019. pii:S0735-1097(19)30209-8.
- [17] Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, et al. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1063-1074.
- [18] Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. Eur Heart J. 2015;36:1831-1838.

- [19] Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) October 2011 EMA/CHMP/PhVWP/845939/2011 disponibile al sito https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/monthly-report-pharmacovigilance-working-party-phvwp-october-2011-plenary-meeting_en.pdf .
- [20] Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) November 2011 EMA/CHMP/PhVWP/909637/2011 disponibile al sito https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/monthly-report-pharmacovigilance-working-party-phvwp-november-2011-plenary-meeting_en.pdf .
- [21] Hanlon JT, Aspinall SL, Semla TP, Weisbord SD, Fried LF, Good CB, Fine MJ, Stone RA, Pugh MJ, Rossi MI, Handler SM. Consensus guidelines for oral dosing of primarily renally cleared medications in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(2):335-340.
- [22] Roden DM. Drug-induced prolongation of QT interval. *N Engl J Med.* 2004;350:1013-1022.
- [23] Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, et al. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA.* 2003;289:2120-2127.
- [24] Hauta-Aho M, Tirkkonen T, Vahlberg T, et al. The effect of drug interactions on bleeding risk associated with warfarin therapy in hospitalized patients. *Ann Med.* 2009;41:619-628.
- [25] Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, et al. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med.* 2005;163:189-192.
- [26] Adhiyaman V, Asghar M, Oke A, et al. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med.* 2001;94:512-514.
- [27] Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004;351:543-551.
- [28] Wrenger E, Müller R, Moesenthin M, et al. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ.* 2003;327:147-149.
- [29] Wise B, Peloquin C, Choi H, Lane N, Zhang Y. Impact of age, sex obesity and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *Am J Med.* 2012;125(12):1228.e23-1228.e28.
- [30] van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HG, Stricker BH. Fluroquinolones and risk of Achilles tendon disorder: case-control study. *BMJ.* 2002;324(7349):1306-1307.
- [31] Morales DR, Slattery J, Pacurariu A, et al. Relative and absolute risk of tendon rupture with fluoroquinolone and concomitant fluoroquinolone/corticosteroid therapy: population-based nested case-control study. *Clin Drug Investig.* 2019;39(2):205-213.

- [32] European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restriction of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. EMA/795349/2018.
- [33] Gilard M et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. J Am Coll Cardiol, 2008; 51(3):256-260.
- [34] Ho PM et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA, 2009;301(9):937-944.
- [35] O'Donoghue ML et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. Lancet, 2009, 374(9694): 989-997.
- [36] Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. Circulation, 2010; 122(24): 2619-2633.