

Fragilità e Valutazione Geriatrica Multidimensionale: trattare o non trattare

*Dott. Giuseppe Galetti
Direttore Medico RSA Istituto Palazzolo*

FRAGILITA'

Scrive Hazzard W.R.
nella sua introduzione
ad un famoso trattato di geriatria:
“...alla domanda:
chi è il tipico paziente geriatrico? ...
la risposta è: pensa al **più anziano**, al **più
malato**, al **più complicato** ed al **più fragile**
dei tuoi pazienti”.

Alberto Cester

FRAGILITA'

**perdita di riserve fisiologiche
che rende un soggetto suscettibile di
invalidità per stress minori**

*“Eccesso di domanda
in condizioni di capacità ridotte”*

*“Un equilibrio precario che può essere perso
facilmente”*

FRAGILITA'

FRAGILI sono quei soggetti di età avanzata o molto avanzata, cronicamente affetti da patologie multiple, con stato di salute instabile, frequentemente disabili, in cui gli effetti dell'invecchiamento e delle malattie sono spesso complicati da problematiche di tipo socio-economico.

Da: Linee-Guida sull'Utilizzazione della Valutazione Multidimensionale per l'Anziano Fragile nella Rete dei Servizi - S.I.G.G.

ANZIANI

3 categorie:

- Anziani **sani** (**65 - 70 %**)
- Anziani **con patologie** (**5 %**)
- Anziani **“fragili”** (**25 - 30 %**)

su popolazione di età maggiore di 65 anni

“ **FRAIL ELDERLY** ”

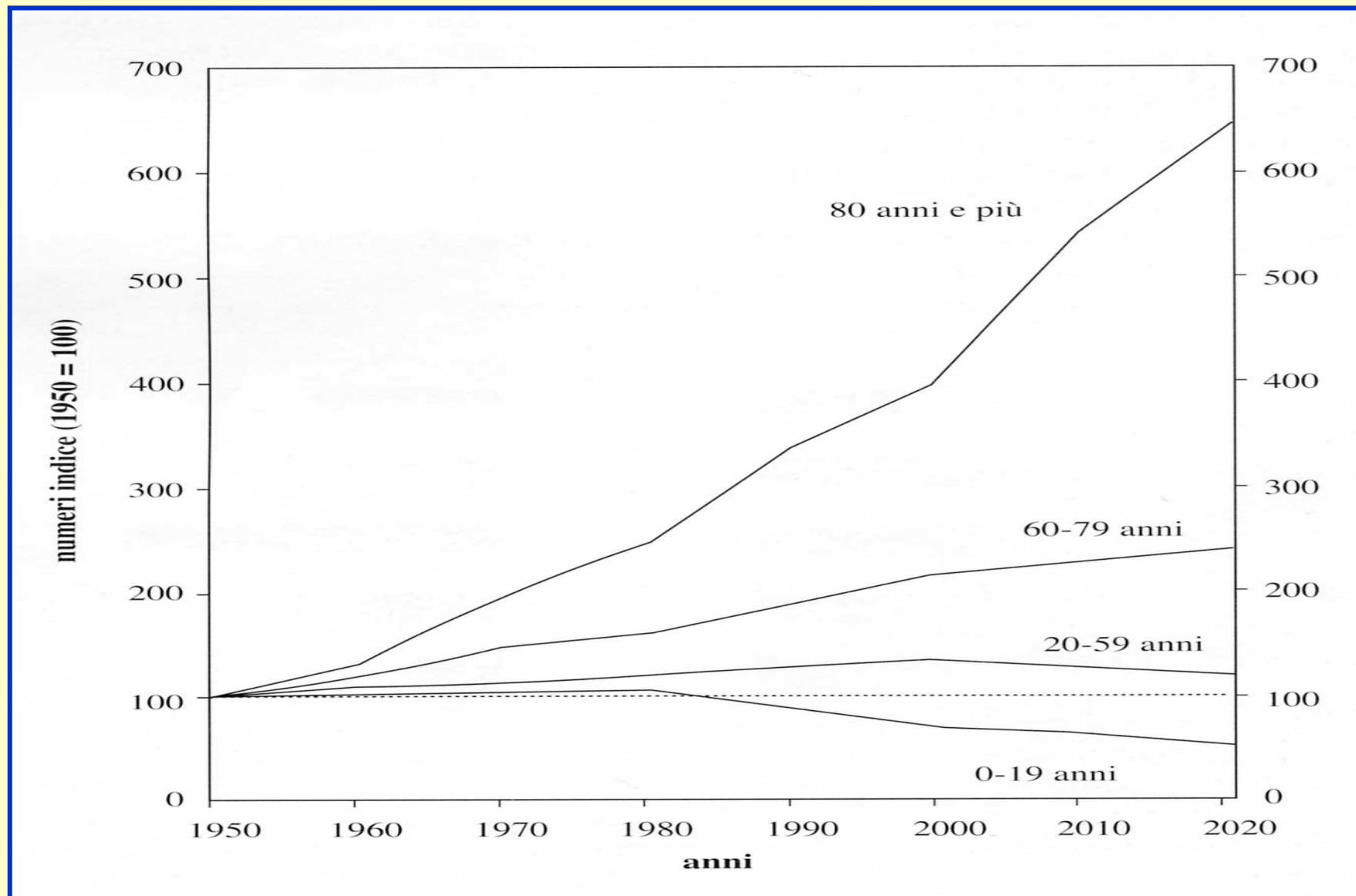
Senin – Paziente anziano e paziente geriatrico 1999

- **Invecchiamento avanzato**
- **Alto rischio di ospedalizzazione o istituzionalizzazione**
- **Coesistenza di malattie croniche (comorbidità)**
- **Ridotta autonomia funzionale**
- **Polifarmacoterapia complessa**
- **Stato socio-ambientale critico**

“ **FRAIL ELDERLY** ”

Senin – Paziente anziano e paziente geriatrico 1999

- **Invecchiamento avanzato**
- Alto rischio di ospedalizzazione o istituzionalizzazione
- Coesistenza di malattie croniche (comorbidità)
- Polifarmacoterapia complessa
- Ridotta autonomia funzionale
- Stato socio-ambientale critico

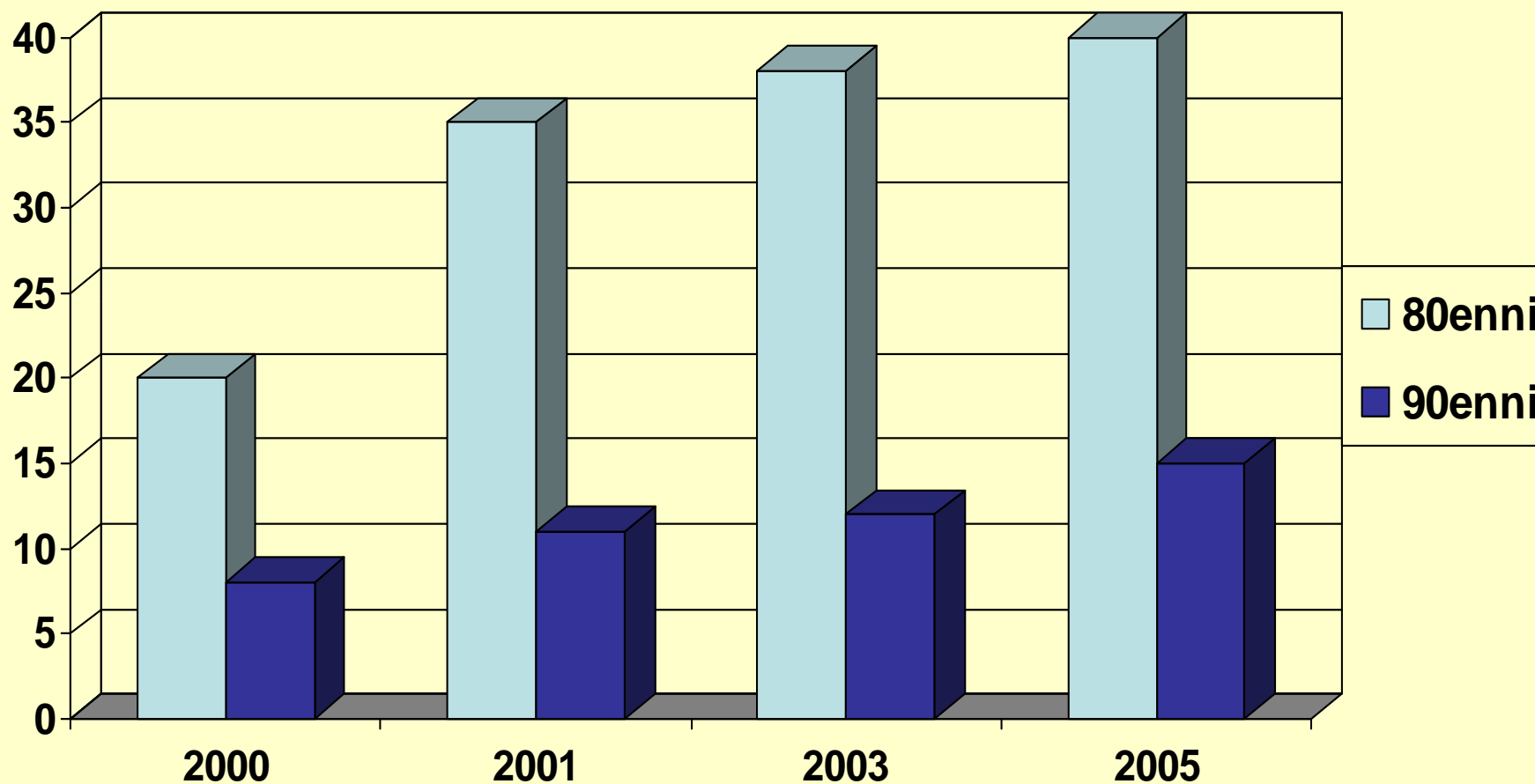


“ **FRAIL ELDERLY** ”

Senin – Paziente anziano e paziente geriatrico 1999

- Invecchiamento avanzato
- **Alto rischio di ospedalizzazione o istituzionalizzazione**
- Coesistenza di malattie croniche (comorbidità)
- Polifarmacoterapia complessa
- Ridotta autonomia funzionale
- Stato socio-ambientale critico

% di ospedalizzazione degli ultra ottantenni

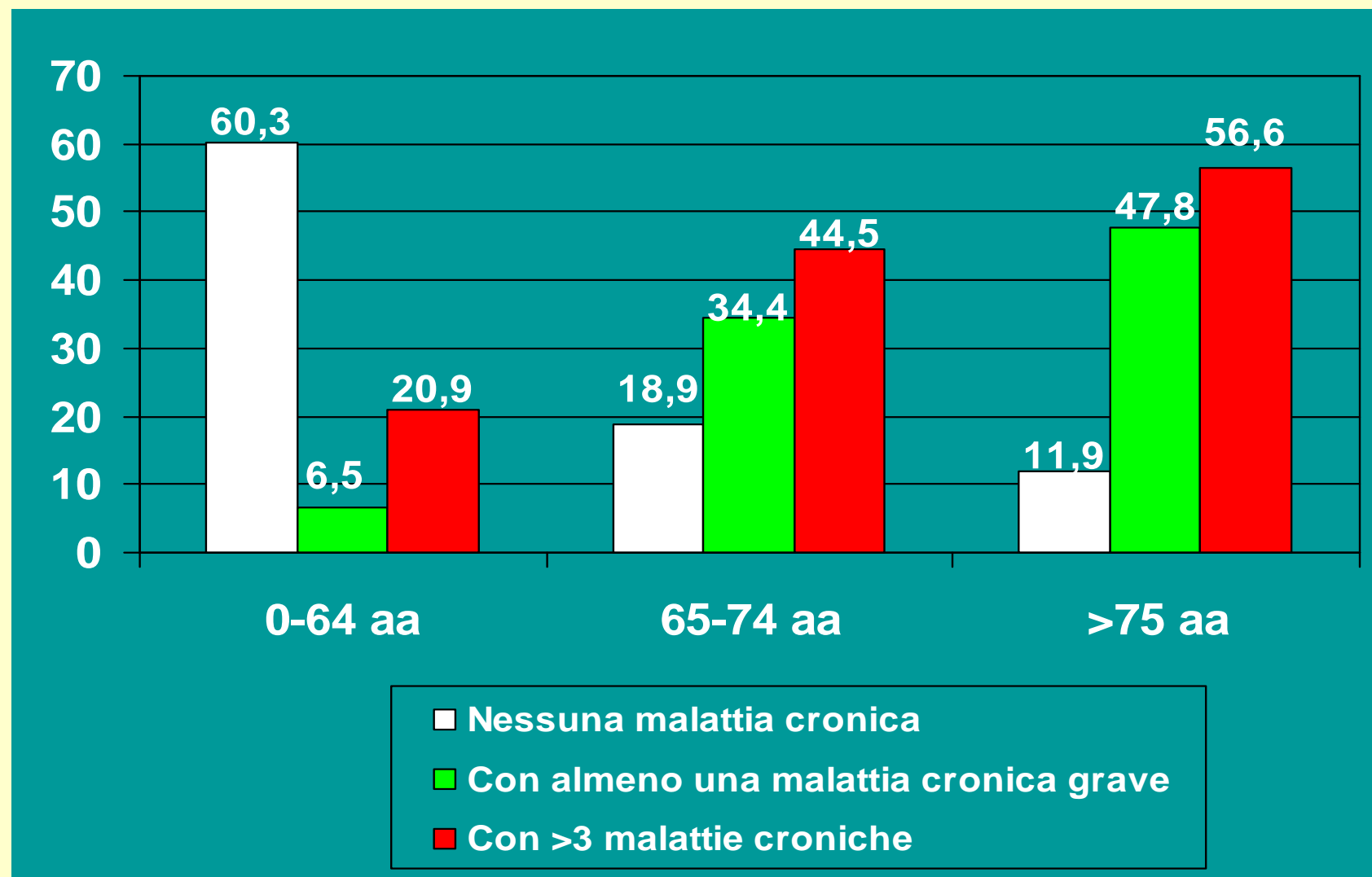


“ **FRAIL ELDERLY** ”

Senin – Paziente anziano e paziente geriatrico 1999

- Invecchiamento avanzato
- Alto rischio di ospedalizzazione o istituzionalizzazione
- **Coesistenza di malattie croniche (comorbidità)**
- Polifarmacoterapia complessa
- Rischio o presenza di dipendenza funzionale
- Stato socio-ambientale critico

Presenza e n° di malattie dichiarate e classe di età Anni 1999-2000 (per 100 persone)



comorbilità' *da prof. Carlo Vergani*

100525 Galetti.ppt

Popolazione residente per condizioni di salute, malattie croniche, classe di età e sesso Anno 2009 (per 100 persone della stessa età e sesso)

	Maschi		Femmine	
	65-74 aa.	? 75 aa.	65-74 aa.	? 75 aa.
Stato di buona salute (a)	41,2	24,3	31,1	18,2
1 malattia cronica o più	71,9	83,6	78,5	88,9
2 malattie cronica o più	43,5	60,0	56,1	73,1
Cronici in buona salute (b)	32,0	20,3	24,0	14,5
Diabete mellito	14,2	19,0	12,7	18,9
Ipertensione arteriosa	40,9	47,0	42,7	53,8
Bronchite cronica (c)	14,6	25,6	11,9	17,6
Artrosi, artrite	34,2	49,4	53,8	69,7
Osteoporosi	4,8	9,5	34,2	46,4
Malattie del cuore	12,1	19,5	7,8	13,5
Malattie allergiche	7,8	6,4	10,4	9,6
Disturbi nervosi	6,0	9,2	9,8	13,3
Ulcera gastrica e duodenale	7,0	7,9	6,8	6,2

(a) Esprimono un voto 4 o 5 in una scala da 1 a 5 ove 1 indica lo stato peggiore e 5 quello migliore

(b) Per 100 persone affette da almeno una malattia cronica

(c) Inclusa asma bronchiale

ISTAT-Annuario Statistico Italiano, 2009

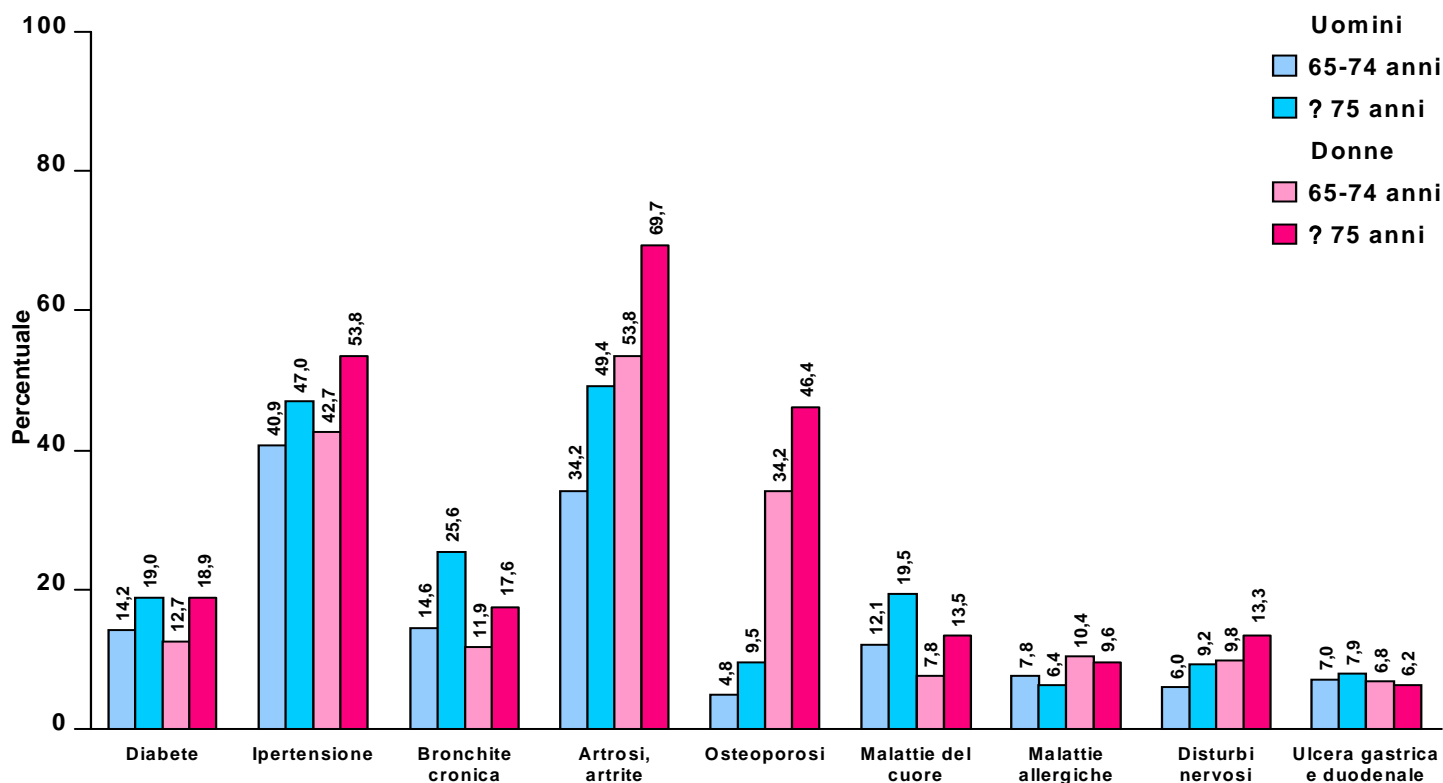


comorbilita' = complessita'

da prof. Carlo Vergani

100428M.pps

Malattie croniche. Italia, 2009



ISTAT-Annuario Statistico Italiano, 2009



“ **FRAIL ELDERLY** ”

Senin – Paziente anziano e paziente geriatrico 1999

- Invecchiamento avanzato
- Alto rischio di ospedalizzazione o istituzionalizzazione
- Coesistenza di malattie croniche (comorbidità)
- **Polifarmacoterapia complessa**
- Rischio o presenza di dipendenza funzionale
- Stato socio-ambientale critico

la popolazione anziana

**rappresenta il 20%
dell'intera popolazione**

**assorbe il 50%
dell'intera spesa farmaceutica**

Modificazioni farmacocinetiche nell'anziano

Fasi Farmacocinetiche

Possibili modificazioni nell'anziano

Assorbimento os

↓
Superficie di assorbimento
↓
Flusso splancnico
↑
pH gastrico
↑↓
Alterazioni motilità GI

Distribuzione

↓
Massa magra
↓
Acqua corporea
↓
Albumina sierica
↑
Tessuto adiposo

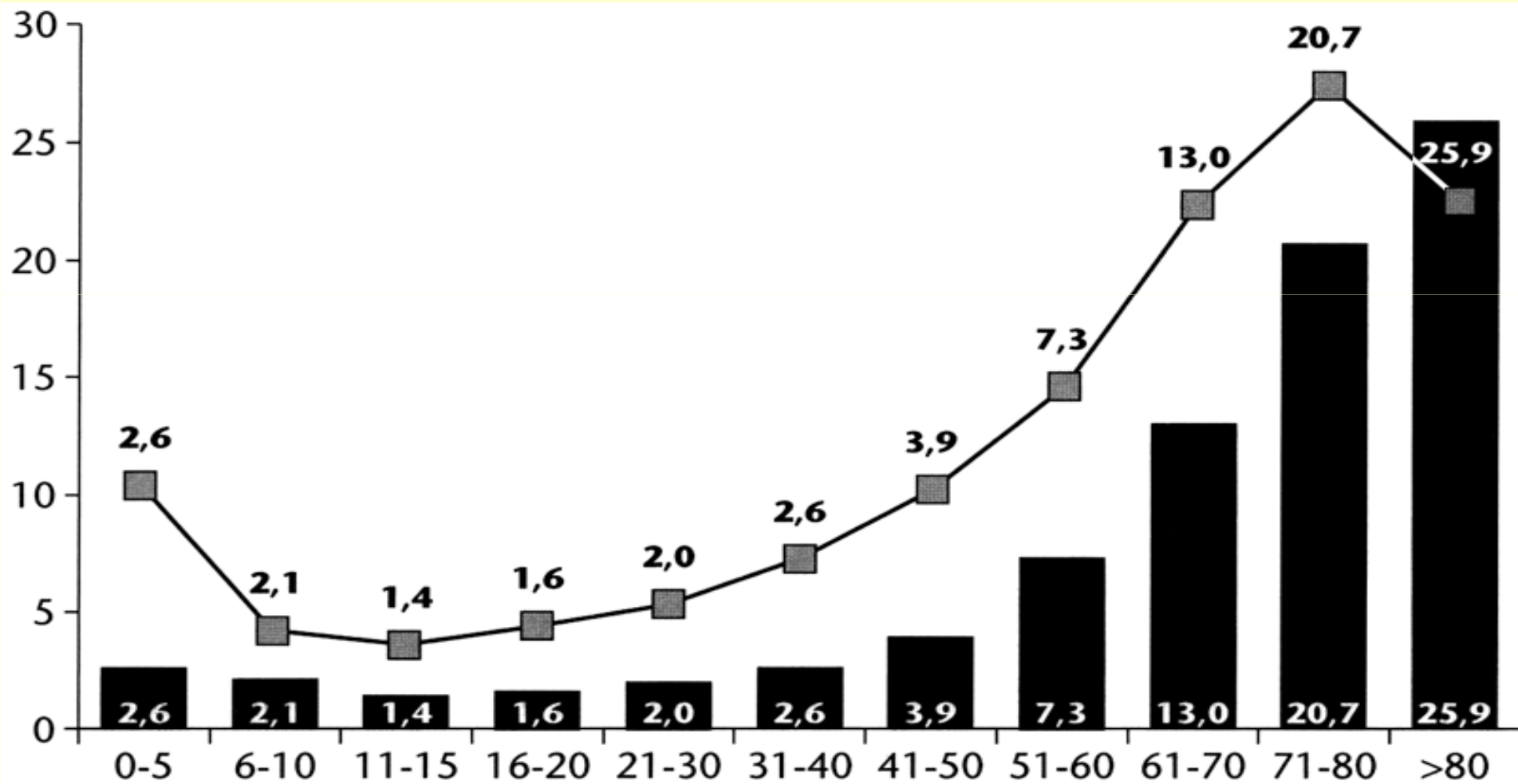
Metabolismo

↓
Volume epatico
↓
Flusso ematico epatico
↓
Attività enzimatica (Fase I)

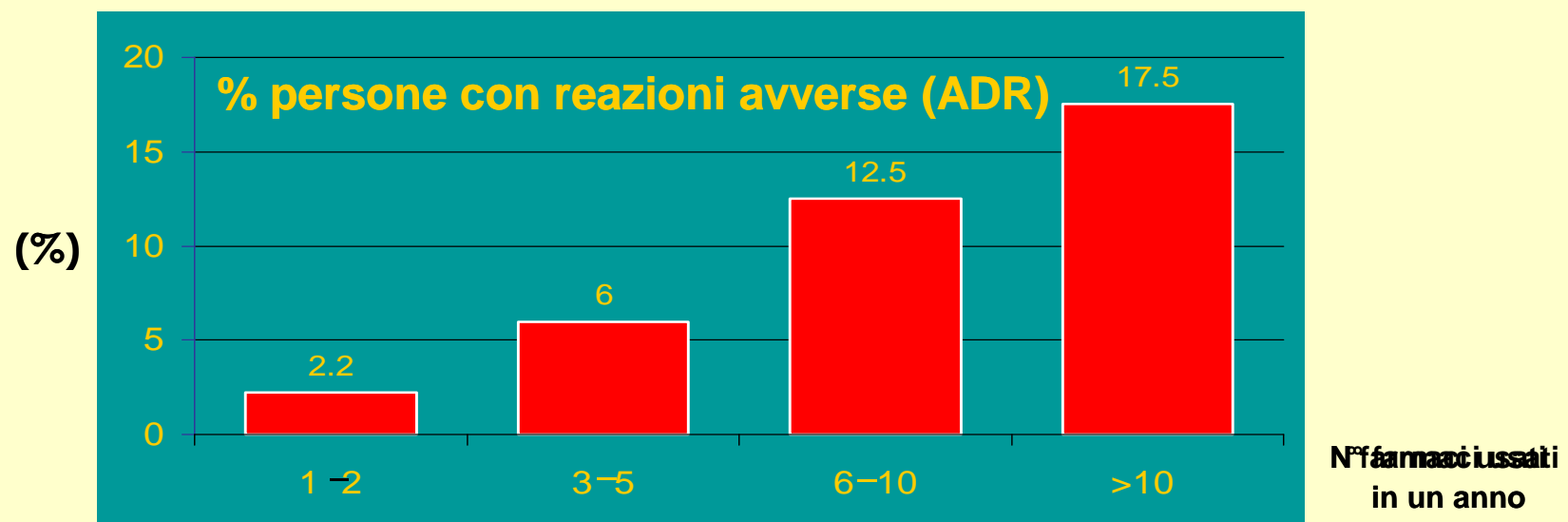
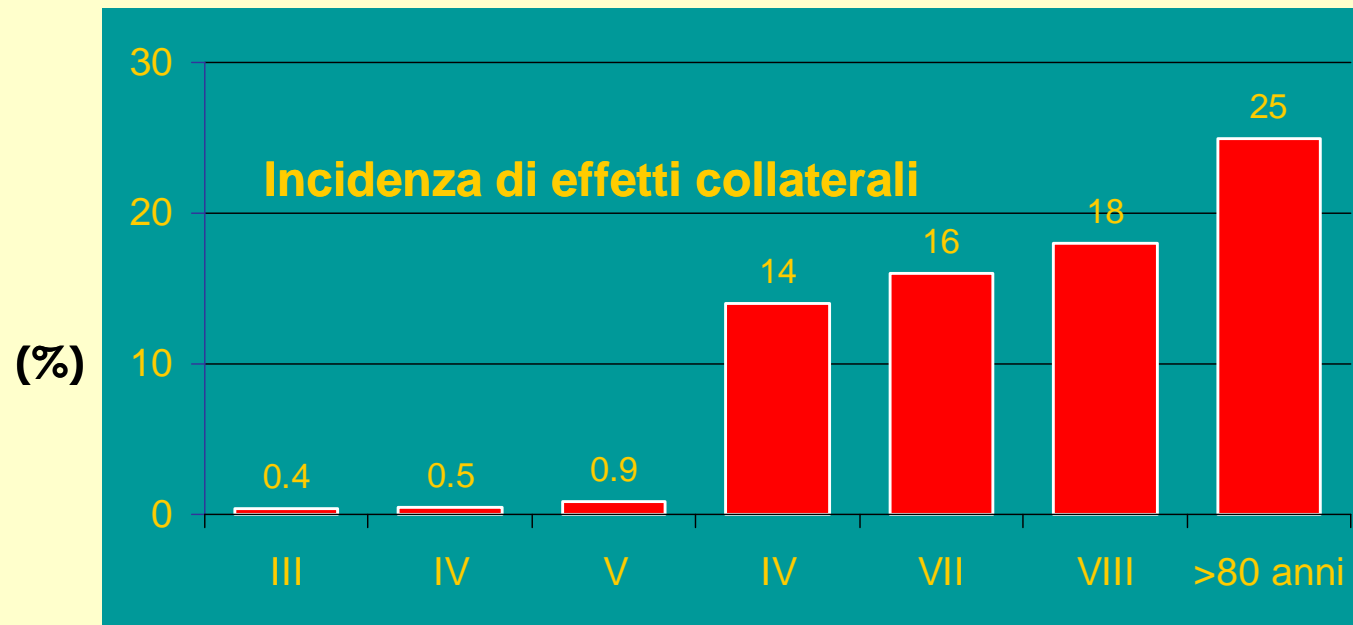
Escrezione

↓
Vascolarizzazione renale
↓
Filtrazione glomerulare

Tassi di sospetta A.D.R. per classi di età - Anno 2001 -



Relazione tra classi di età R/ n° farmaci assunti e rischio di reazioni avverse (A.D.R.)



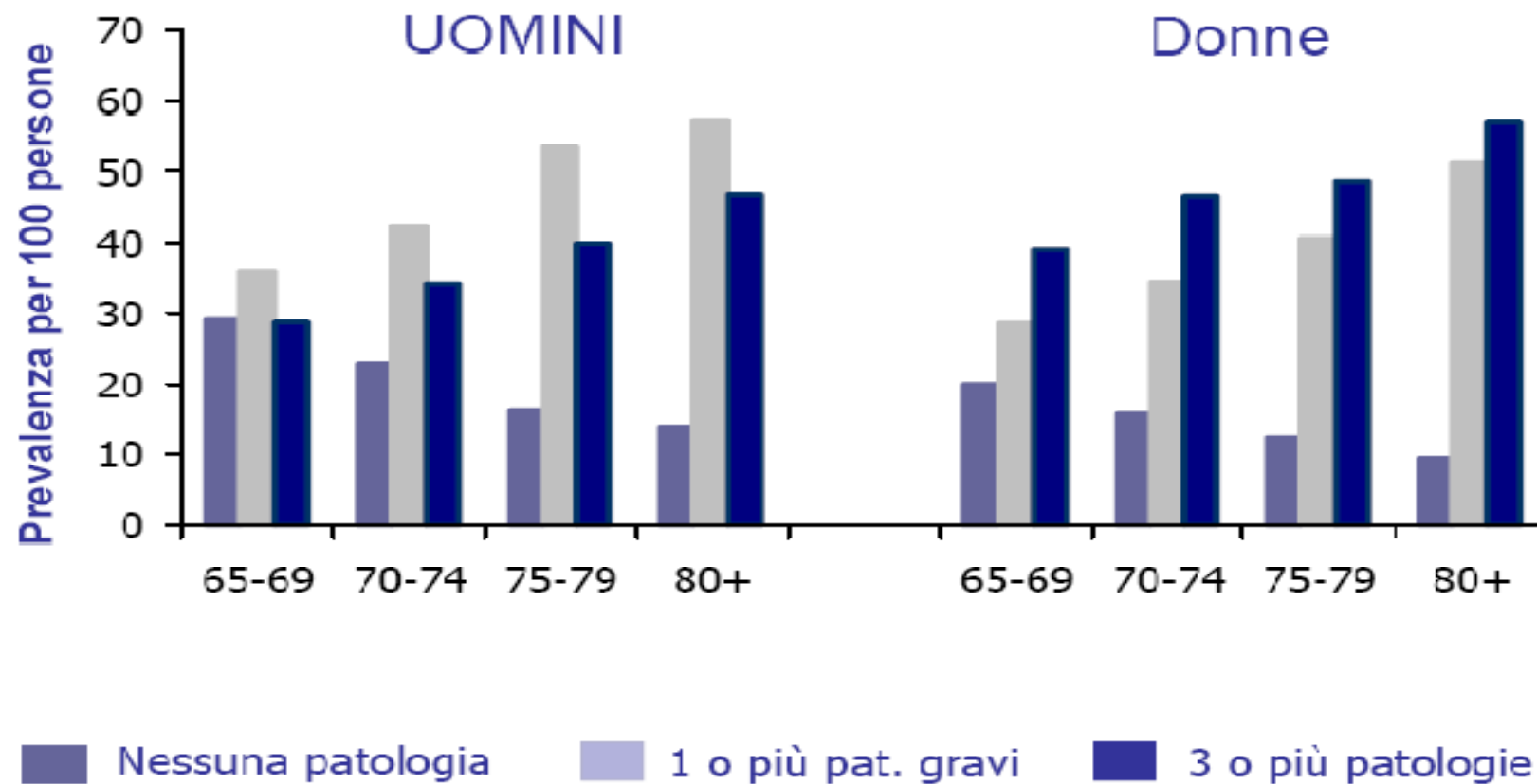
Hutchinson TA.; 1992

“ **FRAIL ELDERLY** ”

Senin – Paziente anziano e paziente geriatrico 1999

- Invecchiamento avanzato
- Alto rischio di ospedalizzazione o istituzionalizzazione
- Coesistenza di malattie croniche (comorbidità)
- Polifarmacoterapia complessa
- **Rischio o presenza di dipendenza funzionale**
- Stato socio-ambientale critico

Numero e gravità delle patologie croniche in base al sesso e all'età (ISTAT 2004-2005)

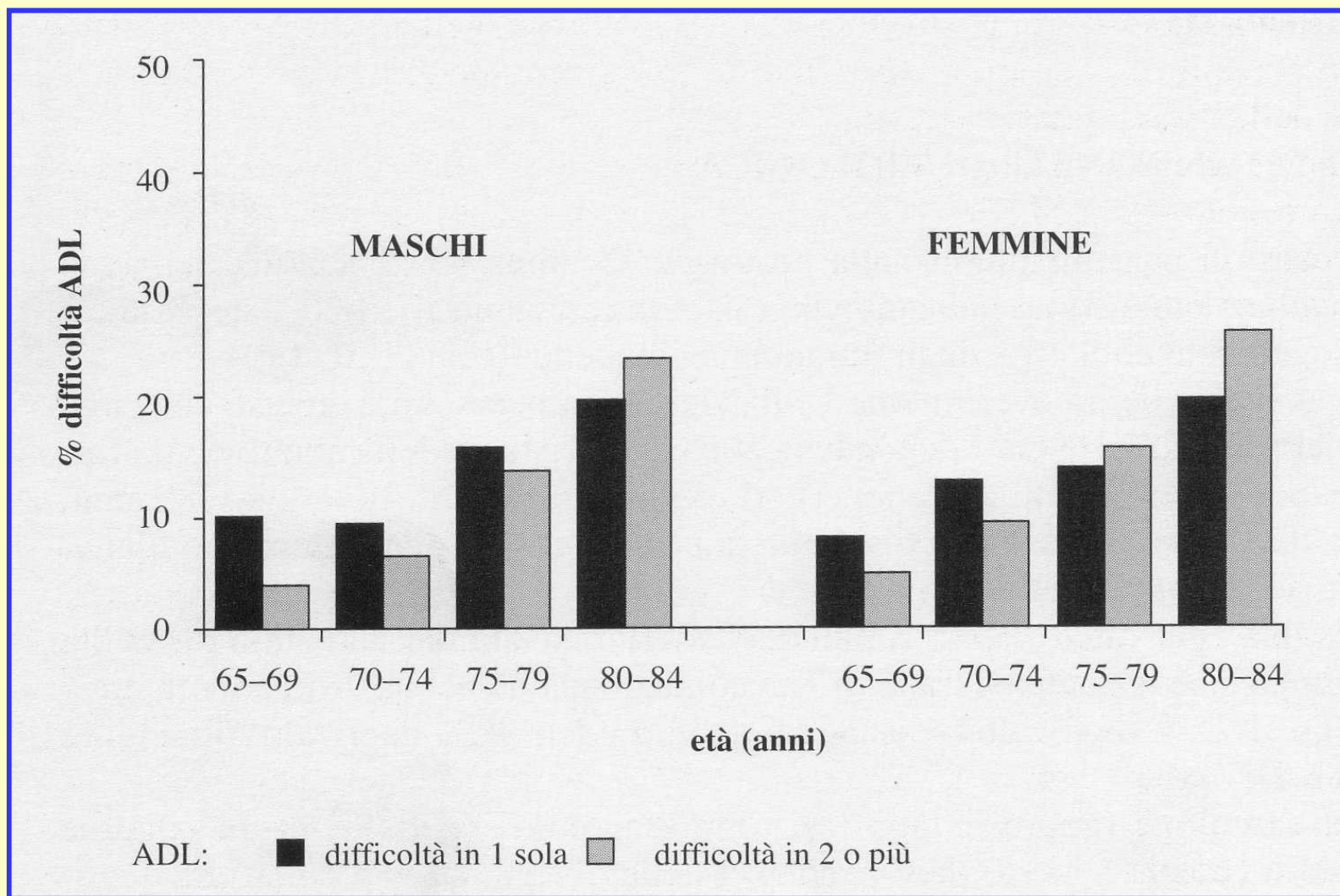


**gli ultra settantacinquenni
rappresentano il 6,5%**

ma

**costituiscono l' 80 %
dei soggetti non autosufficienti
dell'intera popolazione**

Dipendenza funzionale



“ **FRAIL ELDERLY** ”

Senin – Paziente anziano e paziente geriatrico 1999

- Invecchiamento avanzato
- Alto rischio di ospedalizzazione o istituzionalizzazione
- Coesistenza di malattie croniche (comorbidità)
- Polifarmacoterapia complessa
- Rischio o presenza di dipendenza funzionale
- **Stato socio-ambientale critico**

La sindrome clinica da fragilità

Fried L. P. 1994

fattori causali

- estrema precarietà omeostatica da invecchiamento accelerato o estremo
- comorbilità importante
- stile di vita scorretto

La sindrome clinica da fragilità

Fried L. P. 1994

indicatori clinici

- debolezza
- affaticabilità
- anoressia
- instabilità
- sarcopenia
- osteopenia
- dimagrimento
- denutrizione
- immobilità

La sindrome clinica da fragilità

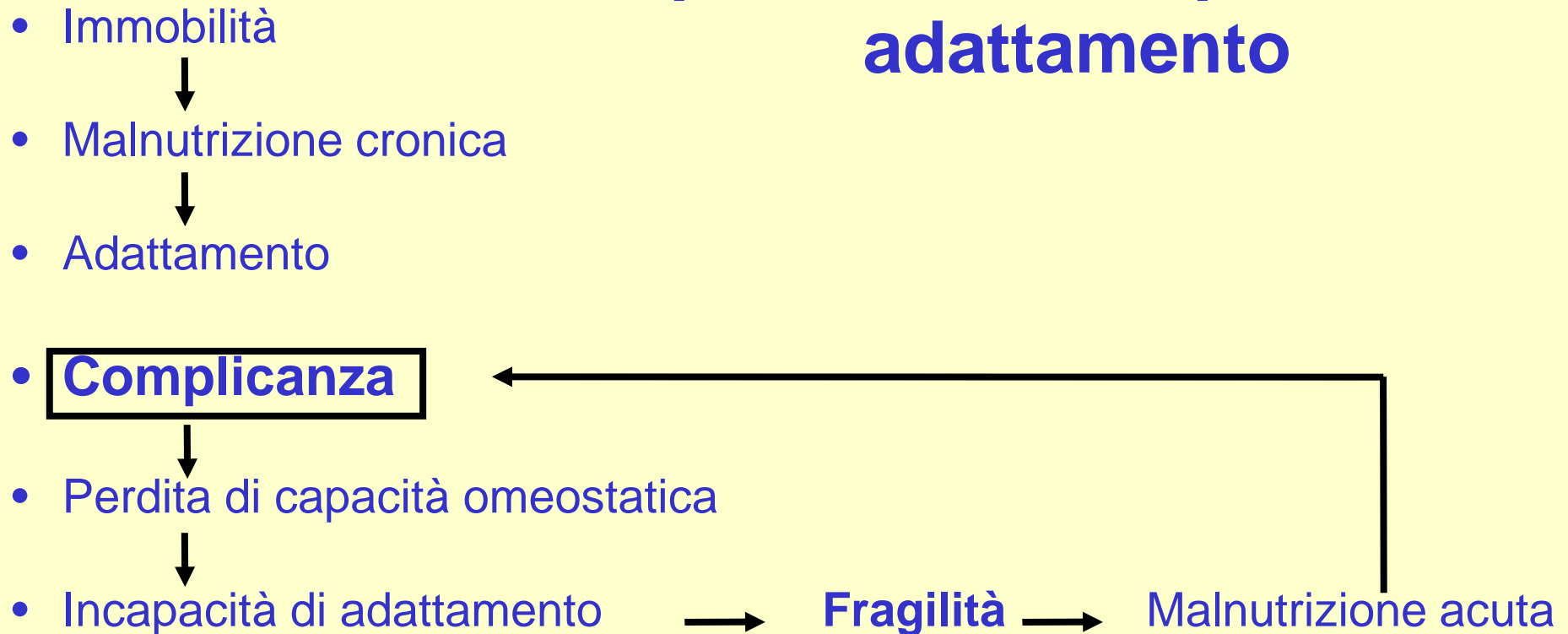
Fried L. P. 1994

conseguenze

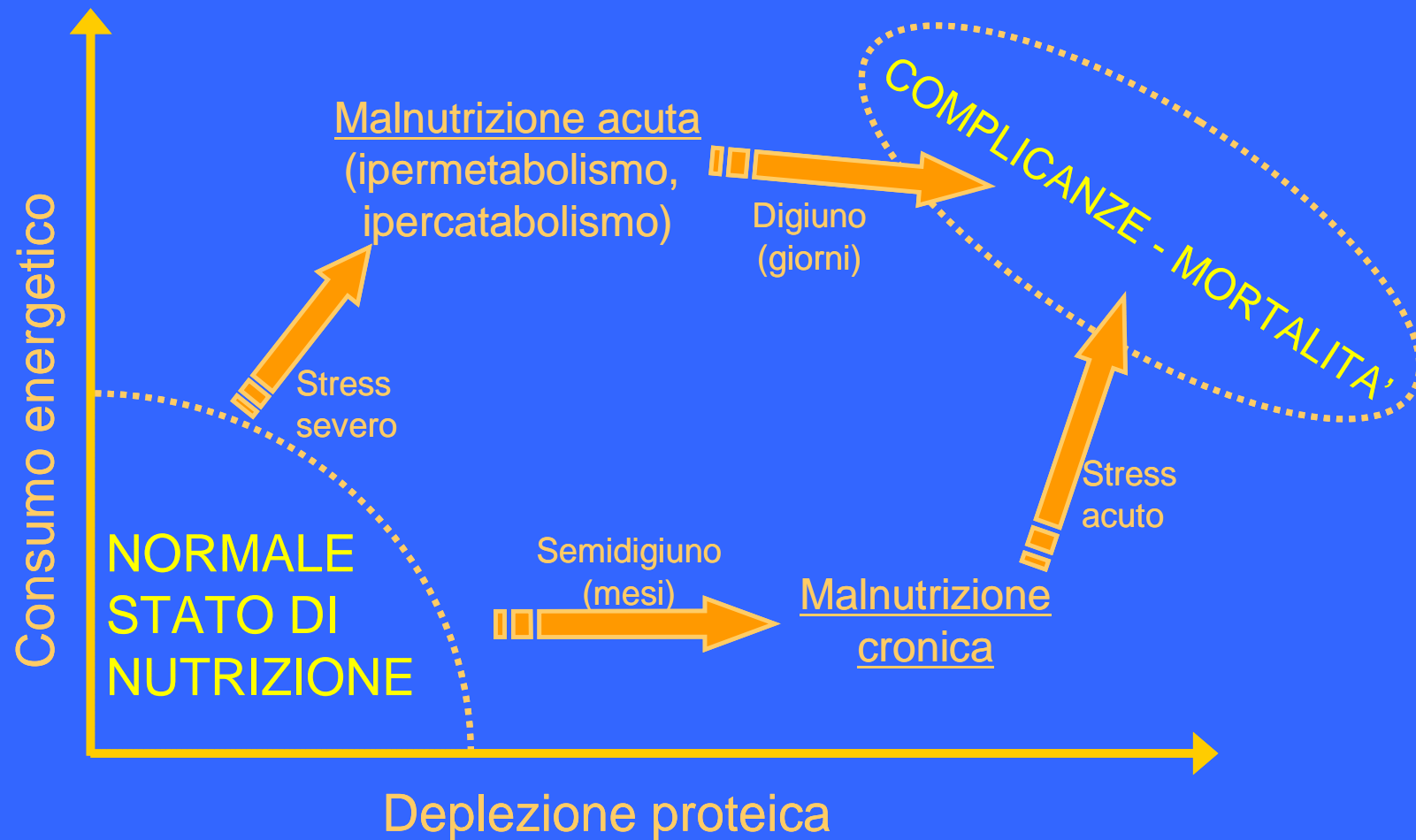
- cadute
- traumi
- malattie acute
- ospedalizzazione
- dipendenza
- istituzionalizzazione
- morte

BASI BIOLOGICHE DELLA FRAILTY


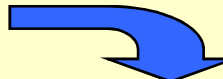
Malnutrizione, immobilità perdita della capacità di adattamento



SOVRAPPOSIZIONE DI MALNUTRIZIONE ACUTA O CRONICA E STRESS METABOLICO E LORO SIGNIFICATO PROGNOSTICO



Modificata da Pettigrew RA, Clin Gastroenterol, 1988

 **Alterazione della bilancia metabolica** 

osteoporosarcopenia

depressione

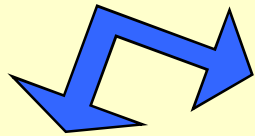
**Anorexia
Cachexia
Syndrome**

**Ridotto introito
calorico**

Alterazione della bilancia metabolica

Citochine

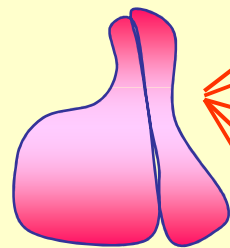
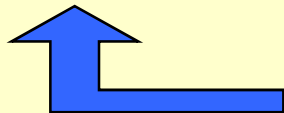
↑ interleuchina - 6 e 1
↑ tumor necrosis factor α



osteoporosarcopenia

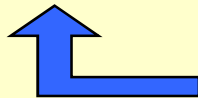
depressione

Anorexia
Cachexia
Syndrome



Asse ipotalamo
ipofisi - surreni

Ridotto introito
calorico



Mediatori ormonali

Menopausa: ↓ Estrogeni

Andropausa: ↓ Testosterone

Somatopausa: ↓ GH/IGF1

Adrenopausa: ↓ DHEA

Leptine ↑ produzione nel grasso
addominale: la massa grassa ↑ con l'età

ANZIANO FRAGILE

W. HAZZARD Principi di Geriatria e Gerontologia –1996

una o più di:

- Età molto avanzata
- ➔ Disabilità
- ➔ Comorbilità
- Sindromi geriatiche



ANZIANO FRAGILE

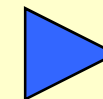
W. HAZZARD Principi di Geriatria e Gerontologia –1996

una o più di:

- Età molto avanzata

-  Disabilità
-  Comorbilità

} { **indicatori
non criteri**



procedure
protocolli
di
valutazione

- Sindromi geriatiche

V. D. M. in Geriatria

momento valutativo diagnostico
strumento operativo gestionale
valore predittivo

“valutazione multidisciplinare,
con la quale vengono
identificati e spiegati i molteplici problemi dell’individuo
anziano,
valutate le sue limitazioni e risorse,
definite le necessità assistenziali,
coordinato il programma di cura complessiva
per commisurare gli interventi alle necessità”

Solomon D. H. 1988

V. M. D.

Valutazione MultiDimensionale

The Comprehensive Geriatric Assessment

momento valutativo diagnostico

strumento operativo gestionale



valore predittivo

Solomon D. H. 1988

V. M. D. in Geriatria

DOMINI

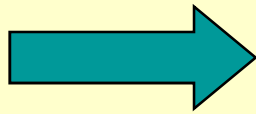
- Stato funzionale di organi ed apparati
- Funzioni cognitive
- Tono dell'umore
- Funzionalità motoria
- Comorbilità
- Autosufficienza
- Risorse ambientali
- Risorse economiche

Valutazione Multi Dimensionale The Comprehensive Geriatric Assessment

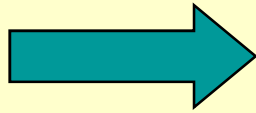
- Mini Mental Scale Examination
- Geriatric Depression Scale
- Instrumental, Activities of Daily Living
- Barthel Index
- Global Evaluation Functional Index
- Mini Nutritional Assessment
- Scala di Equilibrio di Tinetti
- Scala di polipatologia di Marigliano-Cacciafesta
- Cumulative Illness Rating Scale, Kaplan-Feinstein
- Geriatric Index of Comorbidity
- ecc. ecc.

V. M. D. in Geriatria

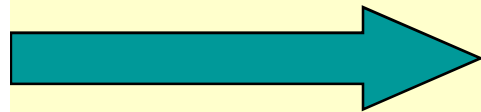
PROBLEMI



Selezione dei soggetti
Setting di applicazione
Qualificazione professionale



Multidisciplinarietà



Parametri validati e condivisi
Tempo necessario x effettuazione

INVECCHIAMENTO
CEREBRALE
DI SUCCESSO

USUALE

DETERIORAMENTO
SENZA DEMENZA

DEMENZA

Amnesia senile benigna (1962)

Limited dementia (1982)

Simple senile dementia (1983)

Aged associated memory impairment (1986)


Mild cognitive disorder (1983)

Aging associated cognitive decline (1994)

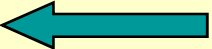
Mild cognitive impairment (MCI)(1999)

V. M. D. in Geriatria

- **OBIETTIVI
non clinici**

- - Ottimizzazione delle risorse
- - Riduzione dei costi
- - Studi e trials 

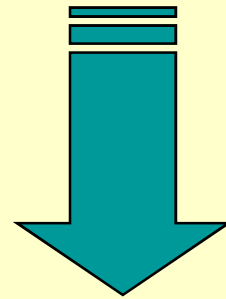
- **OBIETTIVI
clinici**

- Garantire accuratezza diagnostica
- - Individuare possibilità di trattamento 
- - Sviluppare **Piano
Terapeutico
Assistenziale
Individualizzato (PAI)**

trattare

o

non trattare



EBM, linee guida

EBM e Linee Guida - UTILITA'?

Schema terapeutico giornaliero basato sulle linee-guida di pratica clinica

Donna di 79 anni
affetta da:

- artrosi
- ipertensione
- diabete
- osteoporosi
- BPCO

Time	Medications†	Other
7:00 AM	Ipratropium metered dose inhaler 70 mg/wk of alendronate	Check feet Sit upright for 30 min on day when alendronate is taken Check blood sugar
8:00 AM	500 mg of calcium and 200 IU of vitamin D 12.5 mg of hydrochlorothiazide 40 mg of lisinopril 10 mg of glyburide 81 mg of aspirin 250 mg of naproxen 20 mg	Est breakfast 2.4 g/d of sodium 90 mmol/d of potassium Low intake of dietary saturated fat and cholesterol Adequate intake of magnesium and calcium (diabetic)
12:00 PM		Low intake of dietary saturated fat and cholesterol Adequate intake of magnesium and calcium (diabetic)
1:00 PM	Ipratropium metered dose inhaler 500 mg of calcium and 200 IU of vitamin D	
7:00 PM	Ipratropium metered dose inhaler 850 mg of metformin 500 mg of calcium and 200 IU of vitamin D 40 mg of lovastatin 250 mg of naproxen	Est dinner 2.4 g/d of sodium 90 mmol/d of potassium Low intake of dietary saturated fat and cholesterol Adequate intake of magnesium and calcium Medical nutrition therapy for diabetes; UACB‡
11:00 PM	Ipratropium metered dose inhaler	
As needed	Albuterol metered dose inhaler	

13 diverse molecole
18 somministrazioni
+ terapia al bisogno

The Effect of Comorbid Illness and Functional Status on the Expected "

Elbert S. Huang, MD, MPH; Qi Zhang, PhD; Niren Gandra, BA; Marshall H. Chin, MD, MPH; and David O. Meltzer, MD, PhD

.Ann Intern Med. 2008;149:11-19

Effetto delle comorbidità e dello stato funzionale sui benefici attesi dal controllo intensivo della glicemia nei pazienti anziani con diabete mellito tipo 2: una analisi decisionale

La simulazione ha reso evidente un beneficio in termini sia di incidenza di complicanze che di aspettativa di vita nei pazienti in controllo metabolico "intensivo", rispetto ai pazienti con controllo "moderato". **Tale beneficio, però, è apparso fortemente condizionato dalla età (tabella 1) e dalla presenza di comorbidità o di compromissione dello stato funzionale (tabella 2).**

Età (anni)	Aspettativa di vita (anni) con controllo metabolico "moderato" (IC 95%)	Giorni di vita guadagnati con controllo metabolico "intensivo" (IC 95%)
60-64	14.6 (14.4-14.7)	106 (95-117)
65-69	12.1 (11.9-12.2)	82 (73-91)
70-74	9.8 (9.6-9.9)	63 (56-70)
75-79	7.8 (7.7-7.9)	52 (46-58)

Tabella 1: beneficio ottenibile con controllo metabolico "intensivo" **in funzione dell'età**

Stato funzionale	Aspettativa di vita (anni) con controllo metabolico "moderato" (IC 95%)	Giorni di vita guadagnati con controllo metabolico "intensivo" (IC 95%)
0	14.6 (14.4-14.7)	106 (95-117)
+3	9.7 (9.6-9.9)	44 (38-50)
+7	4.8 (4.7-4.9)	8 (5-10)

- Tabella 2: beneficio ottenibile con un controllo metabolico "intensivo" **in funzione dello stato funzionale e delle comorbidità**
- (soggetti di 60-64 anni con diabete all'esordio).

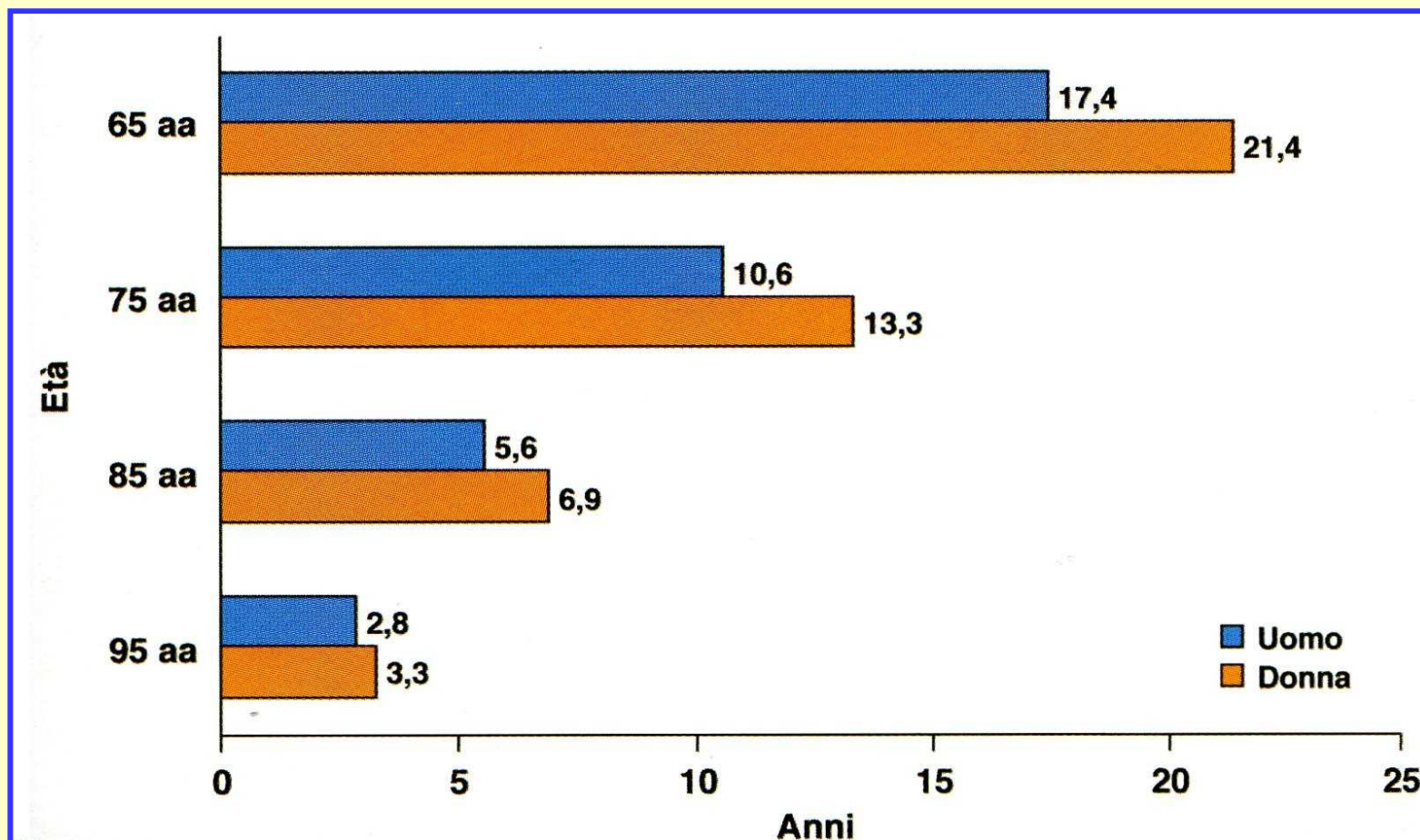
EBM e Linee Guida - UTILITA'?

Principali limitazioni delle attuali Linee-guida

- **Orientate su una specifica patologia**
- **Basate su RCT altamente selezionati raramente dedicati al paziente anziano con comorbidità**
- **Non sono basate su studi condotti su pazienti complessi e “fragili”**
- **Le raccomandazioni sono limitate al paziente “ideale”**
- **Le raccomandazioni non contemplano l’eterogeneità del paziente geriatrico in termini di:**
 - **Comorbidità**
 - **Polifarmacoterapia**
 - **Stato funzionale e cognitivo**
 - **Stato socio-familiare**

trattare
o
non trattare

1) Attesa di vita a 65, 75, 85, 90 anni



2) Frailty is not inevitable process of aging

The American Journal of Medicine

Volume 120, Issue 9, Pages 748-753 (September 2007)

Frailty is a new and emerging syndrome in the field of geriatrics. The study of frailty may provide an explanation for the downward spiral of many elderly patients after an acute illness and hospitalization. The fact that frailty is not present in all elderly persons suggests that it is associated with aging but not an inevitable process of aging and may be prevented or treated. The purpose of this article is to review what is known about frailty, including the definition, epidemiology, and pathophysiology, and to examine potential areas of future research.

3)

Indicatori di fragilità

in follow-up a 3 anni

Zuthen Elderly Study

Inattività + scarso introito calorico

Inattività + perdita di peso

Inattività + basso BMI

4)

Autosufficienza

allungamento della vita
e svecchiamento della popolazione

la % dei soggetti in “buona condizione” aumenta

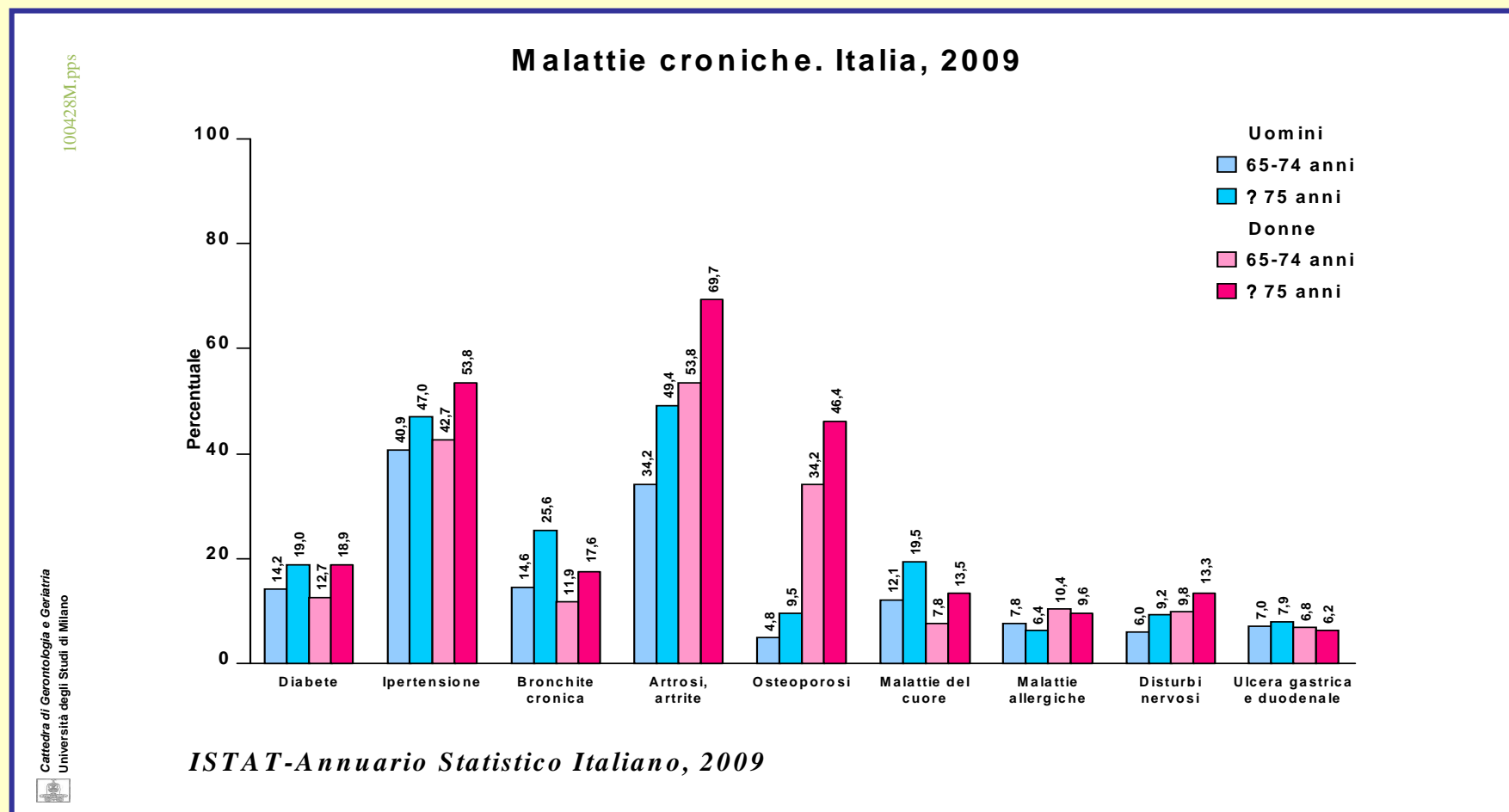
futuro di vita **in autosufficienza**, a 65 anni:

- Il 65 % delle donne per i successivi 20 “
- l' 85 % degli uomini “ “ 16 “

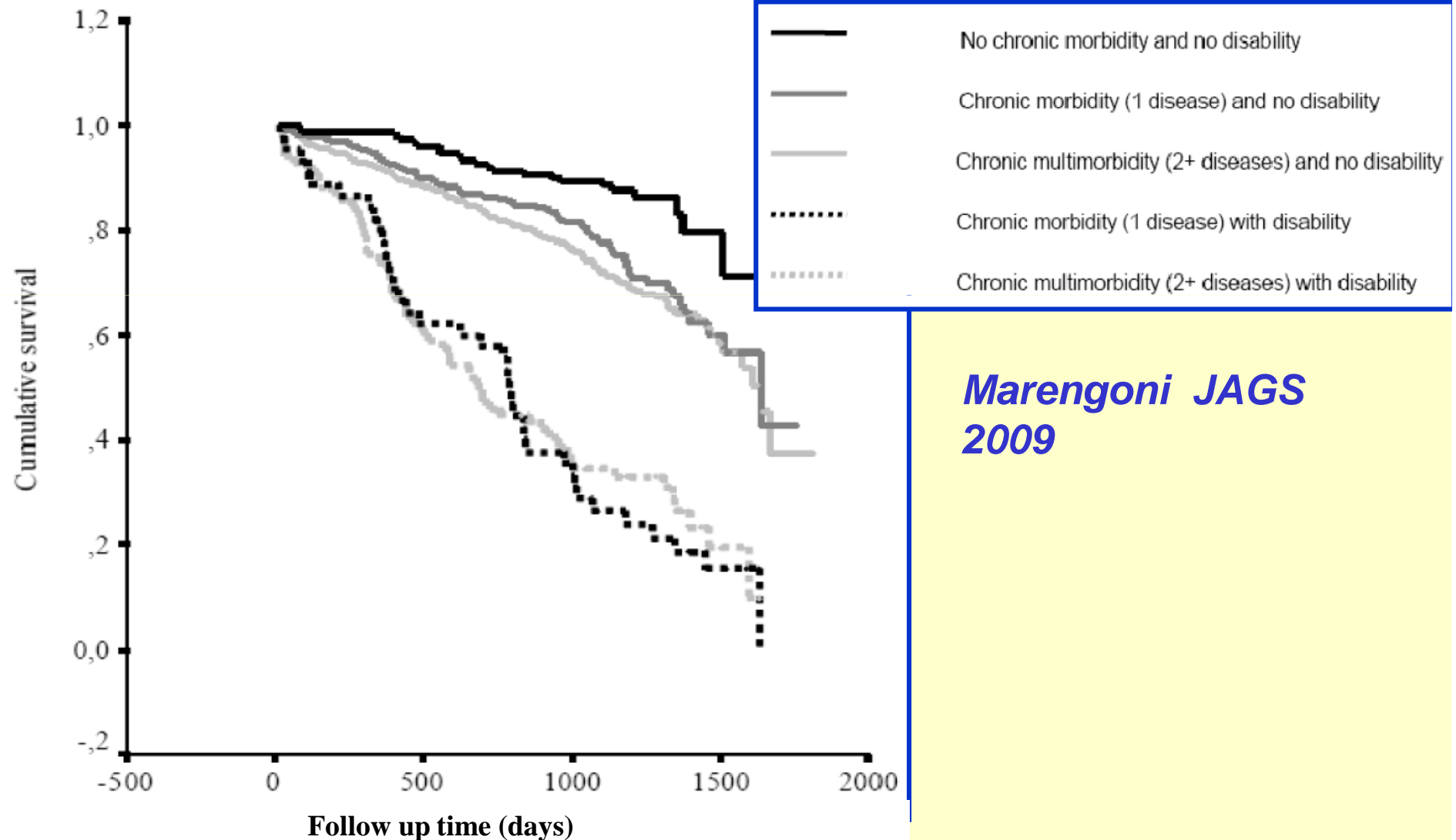
5)

comorbilità' = complessita'

da prof. Carlo Vergani



6) Survival curves for subjects affected by different numbers of chronic disease with or without disability



**Anticancer Drug Therapy in the Older Cancer Patient:
Pharmacology and Polypharmacy**
Stuart M. Lichtman, Manpreet K. Boparai

7)

Current Treatment Options in Oncology

Volume 9, Numbers 2-3 / June, 2008

- The studies can be performed in the older group by using progressive degrees of functional impairment and increasing comorbidity as a surrogate for dose limiting toxicity.
- Functional independence as a clinical benefit of cancer treatment in older individuals should be considered as an endpoint.
- Overall survival may not be an appropriate endpoint in clinical trials in the oldest group.

onco

onco

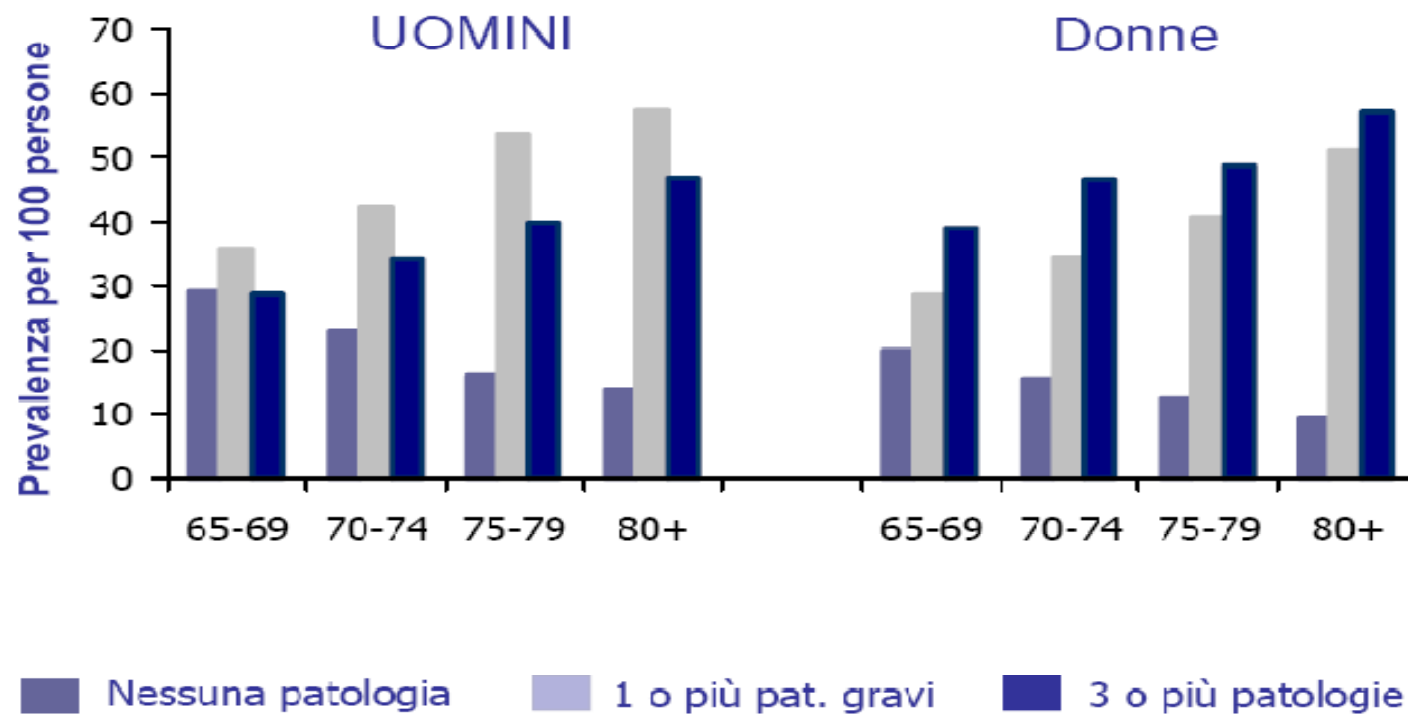
EBM e Linee Guida - UTILITA' !!!

S. VOLPATO 53° Congresso Naz. SIGG. Nov. 2008

Tab. I. Caratteristiche fondamentali delle Linee Guida di Pratica Clinica per pazienti anziani con comorbidità.

- | | |
|---|---|
| - Indicazioni di trattamento specifiche in base a: | - età |
| | - comorbidità |
| | - stato funzionale (fisico e cognitivo) |
| - Valutazione della forza dell'evidenza in rapporto alle caratteristiche del paziente: | - età |
| | - comorbidità |
| | - stato funzionale (fisico e cognitivo) |
| - Indicazioni della forza dell'evidenza descritte in termini di effetti positivi ed effetti negativi | |
| - Indicazioni della forza dell'evidenza presentate in termini di rischio assoluto piuttosto che di rischio relativo | |
| - Raccomandazioni differenziate in base al tipo di comorbidità | - 1 patologia associata |
| | - 2 o più patologie associate |
| - Prioritarizzazione delle raccomandazioni in relazione al livello e al tipo di comorbidità | |
| - Valutazione del rapporto tra tempo necessario per ottenere il beneficio clinico atteso e la speranza di vita stimata del paziente | |

Numero e gravità delle patologie croniche in base al sesso e all'età (ISTAT 2004-2005)



V. M. D. in Geriatria

ASSESSMENT

- Fisico
- Funzionale
- Cognitivo e affettivo
- Socio – economico
- Ambientale

**Invecchiamento della popolazione
in Italia, 1951 – 2001, 2006-2020
(Istat 1/1/2006)**

VMD

**Valutazione multidimensionale
(DH - Ambulatorio - Domicilio)**

**Intervento
preventivo**

- visita ambulatoriale
- visite specialistiche
- programmi di prevenzione

**Intervento
curativo**

- ricovero ordinario
- ricovero in DH
- intervento in ADI
- intervento in ADP

**Intervento
riabilitativo**

- ricovero in reparto di riabilitazione
- programmi ambulatoriali o in DH individuali o di gruppo

**Intervento di
mantenimento**

**RSA
Casa di Riposo**

Valutazione
fragilità

Piano di
assistenza

Erogazione
Gestione

Monitoraggio
risultati

IL PERCORSO DELLA FRAGILITA'

Cause predisponenti

- 1) Polipatologia
- 2) Polifarmacoterapia
- 3) Declino delle funzioni psico-fisiche
- 4) Declino della riserva funzionale

Aspetti clinici della fragilità

Sintomi

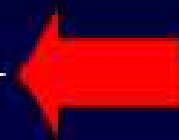
- debolezza
- affaticabilità
- anoressia
- malnutrizione
- perdita di peso

Segni

- ridotta forza muscolare
- ridotta massa ossea
- andatura ed equilibrio compromessi
- decondizionamento cardiocircolatorio

Conseguenze della fragilità

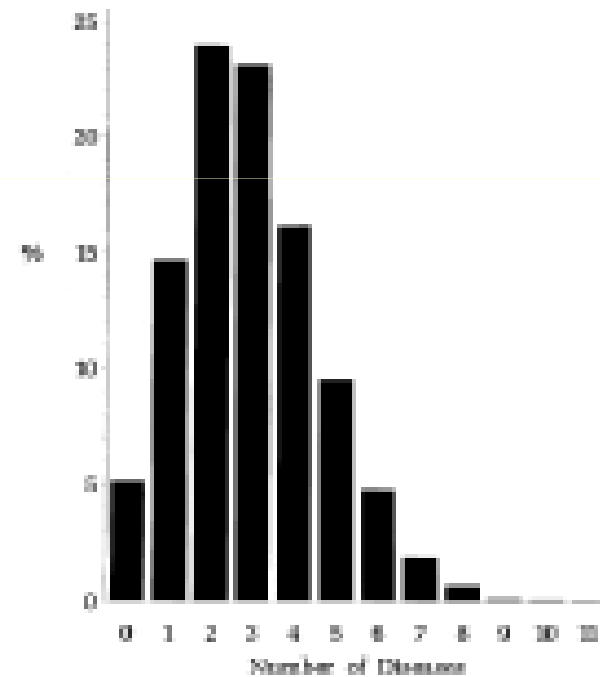
- cadute
- fratture
- ferite
- malattie acute
- ospedalizzaz.
- disabilità
- dipendenza
- istituzionaliz.
- morte



Comorbidity

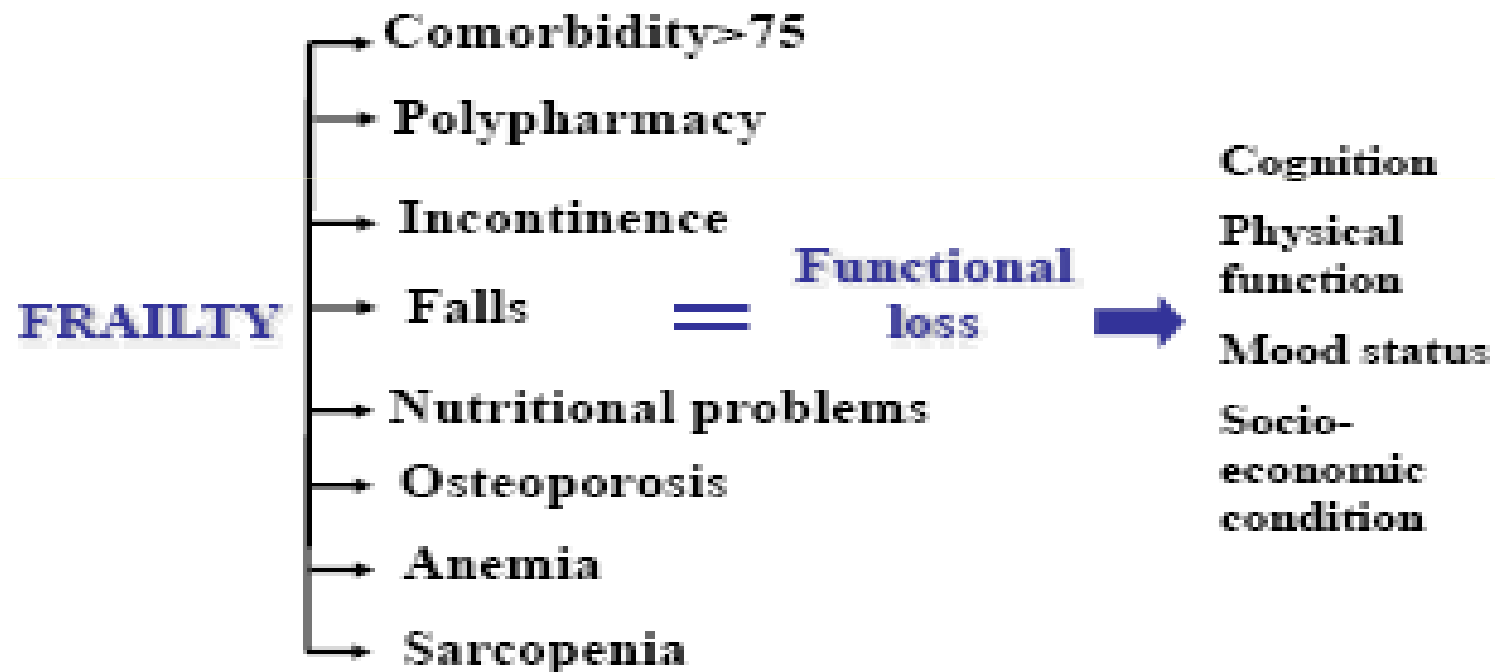
Age	Number of patients	Prevalent multi-morbidity (%)	Mean number of prevalent diseases
0-19	6994	10.7	0.51
20-39	9317	16.0	0.68
40-59	8243	33.6	1.27
60-79	4596	60.9	2.42
≥80	490	74.1	3.24
0-19	6723	9.1	0.46
20-39	9804	18.8	0.78
40-59	7821	35.9	1.35
60-79	5739	64.9	2.61
≥80	1140	79.9	3.57

Van den Akker M, et al. J Clin Epi 1998



Fried LP et al. J Clin Epi 1999

Geriatric patient



Patterns of Chronic Multimorbidity in the Elderly Population

Comorbidity: combination of additional diseases beyond an index disorder.

Multimorbidity: any co-occurrence of two or more chronic or acute diseases and medical conditions within one person, whether coincidental or not, indicating a shift of interest from a given index condition to individuals who suffer from multiple disorders.

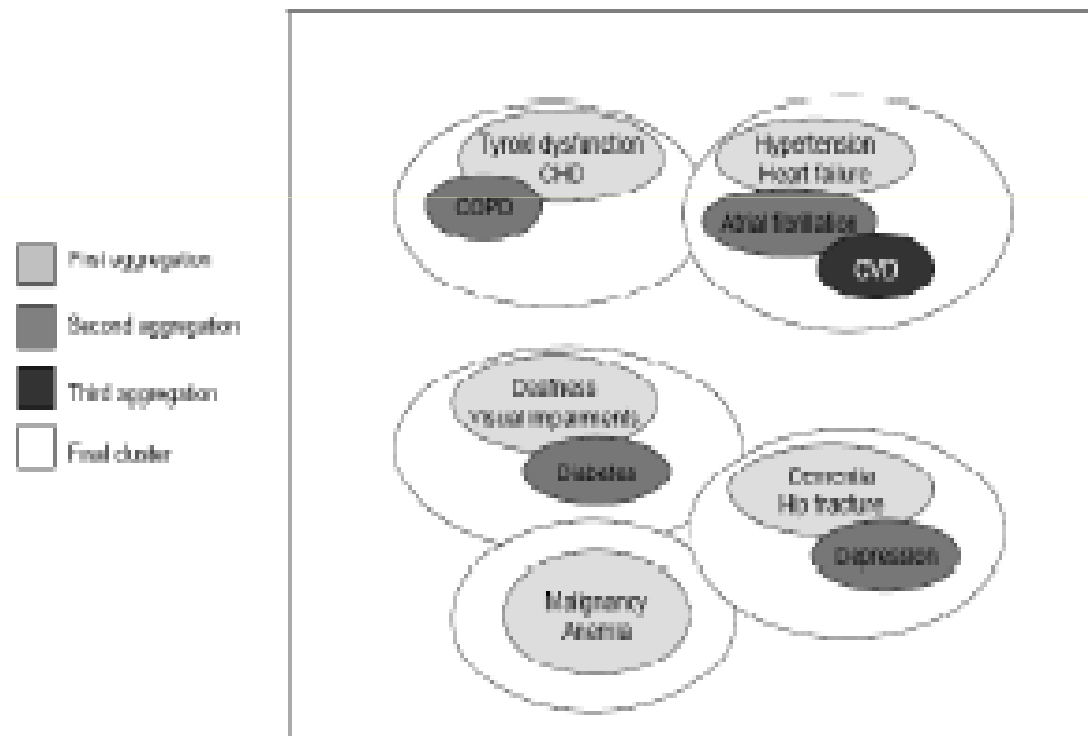
Disease based
perspective



Individual based
perspective

A. Marengoni J Am Geriatr Soc 57:226-230, 2009.

Cluster analysis testing the distribution of chronic diseases



FRAGILITA'

Criteri di L. Fried:

- Perdita di peso (10 libbre nell'ultimo anno - pari a 4,5 kg)
- Affaticamento (*self-reported*) (fatica in almeno 3 giorni/settimana)
- Riduzione della forza muscolare (*hand-grip*) (meno di 13 e 7,5 libbre nel M e F – sono 5,85 e 3,37 kg nel M e F, rispettivamente)
- Ridotta attività fisica (valutabile con *PASE-Physical Activity Scale for the Elderly*)
- Riduzione della velocità del cammino (percorso noto: più di 7 sec. a percorrere 4,57 metri)

C'è fragilità quando sono presenti almeno 3 dei 5 item riportati. Quando sono presenti meno di 3 item si può parlare di pre-frail. M: maschio; F: femmina

FRAGILITA'

... E il significato dei possibili marker
flogistico-coagulativi ? Proteina C reattiva,
fibrinogeno, IL-6, D-dimeri ... e
metabolico-endocrini ? Glicemia, insulina,
IGF-1, cortisolo, DHEA-S..

***... la possibilità del loro impiego a scopo
diagnostico ha dubbie evidenze cliniche***

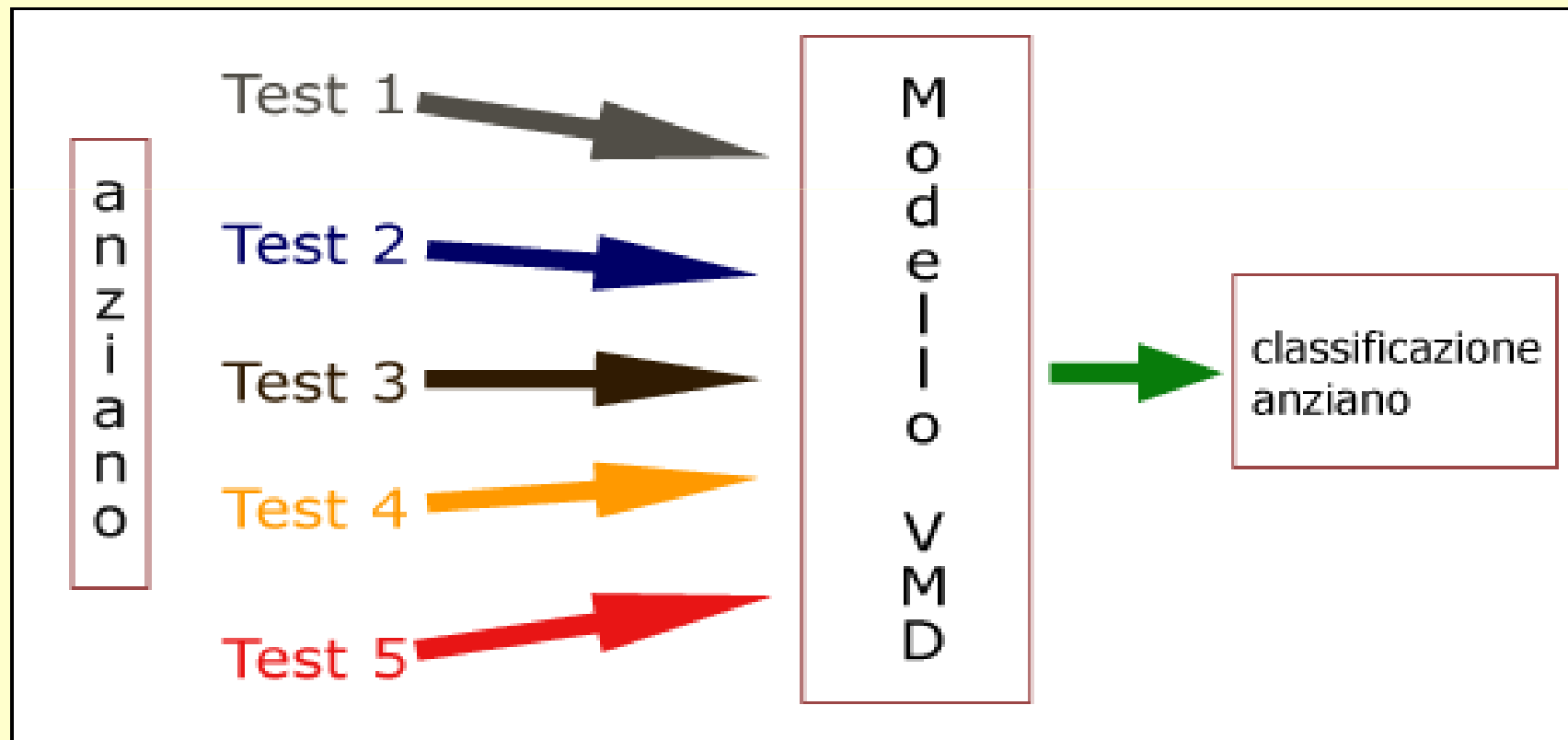
...

V. M. D. in Geriatria

SCOPI

- Misurare analiticamente differenti performances
- Comporre un giudizio obiettivo
- Monitorare nel tempo il paziente
- Stimare oggettivamente i risultati conseguiti
- Rivedere il programma di trattamento

Valutazione Multi Dimensionale The Comprehensive Geriatric Assessment



V. M. D. in Geriatria

OBIETTIVI clinici

- Garantire accuratezza diagnostica
- Individuare possibilità di trattamento
- Sviluppare **Piano Terapeutico
Assistenziale Individualizzato (PAI)**

V. M. D. in Geriatria

OBIETTIVI non clinici

- Ottimizzazione delle risorse
- Riduzione dei costi
- Studi e trials

**Società Italiana Gerontologia e Geriatria 53° Congresso Nazionale
Firenze 26-29 Novembre 2008**

FARMACI E ANZIANI: AMICI O NEMICI?

**Linee guida nell'anziano con
polipatologia: utili o dannose?**

Stefano Volpato

Principali limitazioni delle attuali Linee-guida

- **Orientate su una specifica patologia**
- **Basate su RCT altamente selezionati raramente dedicati al paziente anziano con comorbidità**
- **Non sono basate su studi condotti su pazienti complessi e “fragili”**
- **Le raccomandazioni sono limitate al paziente “ideale”**
- **Le raccomandazioni non contemplano l’eterogeneità del paziente geriatrico in termini di:**
 - **Comorbidità**
 - **Polifarmacoterapia**
 - **Stato funzionale e cognitivo**
 - **Stato socio-familiare**