

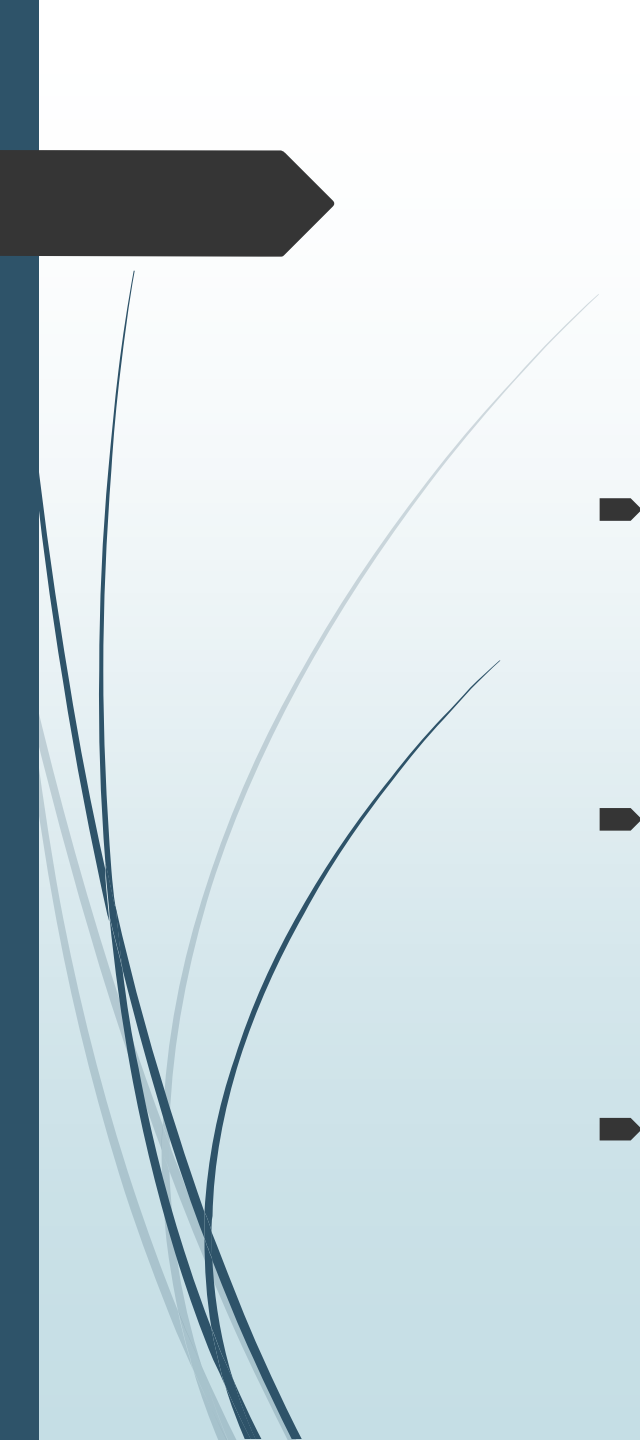


FarmaNews n.4

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

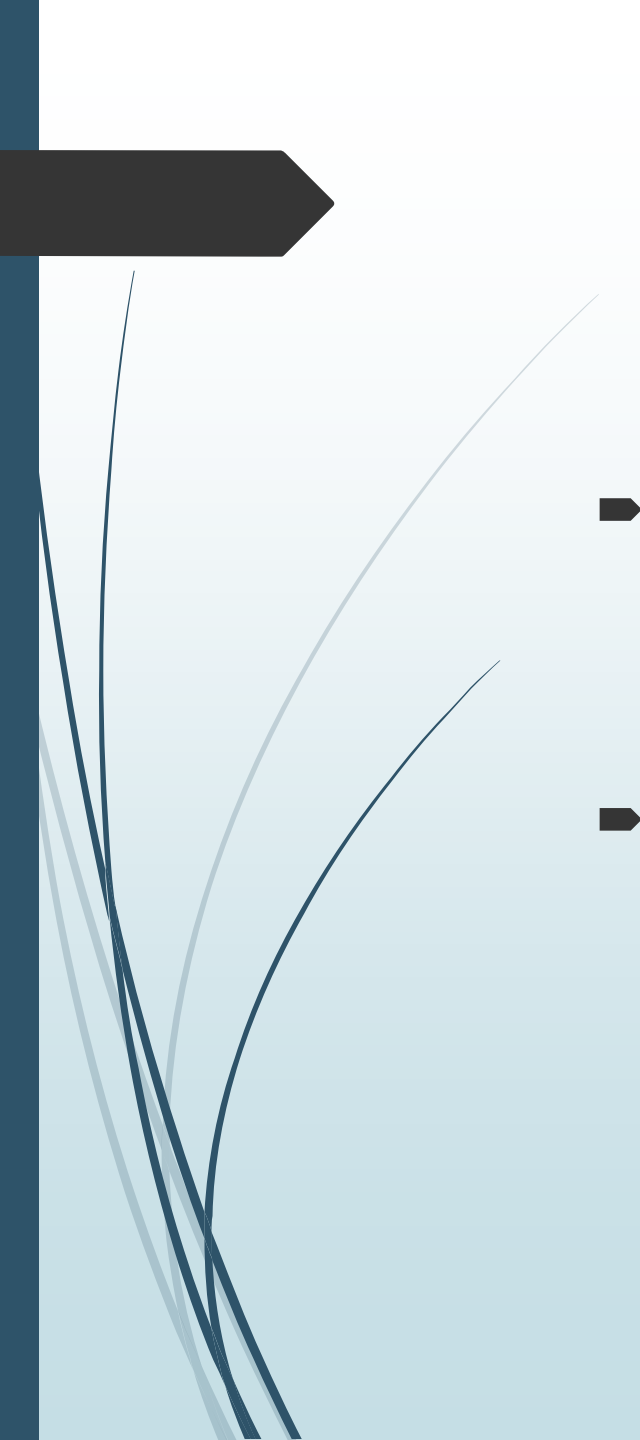
LUGLIO-AGOSTO 2024

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo



NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- **Glatiramer acetato:** insorgenza di reazioni anafilattiche che possono verificarsi da mesi fino ad anni dopo l'inizio del trattamento.
- **Ocaliva (acido obeticolico):** raccomandazione per la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea a causa di un beneficio clinico non confermato.
- **L'EMA informa dei rischi derivanti dall'uso concomitante del medicinale per la perdita di peso Mysimba con gli oppioidi**



NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- **Medicinali a base di manidipina: rischio di sviluppo di effluente peritoneale torbido associato all'uso di manidipina nei pazienti in dialisi peritoneale**
- **Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus e Yescarta (terapie cellulari CAR-T anti-CD19 o anti-BCMA): rischio di neoplasie secondarie maligne originate da cellule T**

21-08-2024 Glatiramer acetato: insorgenza di reazioni anafilattiche che possono verificarsi da mesi fino ad anni dopo l'inizio del trattamento

Glatiramer acetato approvato per l'iniezione sottocutanea in soluzione da 20 mg/ml (una volta al giorno) e in soluzione da 40 mg/ml (tre volte alla settimana) per il trattamento delle forme recidivanti di sclerosi multipla, può causare reazioni dopo l'iniezione e reazioni anafilattiche.

Una revisione a livello europeo ha evidenziato che le reazioni anafilattiche possono verificarsi da mesi fino ad anni dopo l'inizio del trattamento. Sono stati segnalati casi con esito fatale.

I pazienti in trattamento con glatiramer acetato e chi si prende cura di loro devono essere informati su quali siano i segni e sintomi delle reazioni anafilattiche e devono essere istruiti sul fatto di richiedere immediatamente cure mediche di emergenza in caso di reazione anafilattica.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024.08.21_NII_Glatiramer_acetato_IT.pdf

31-07.2024 Ocaliva (acido obeticolico): raccomandazione per la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea a causa di un beneficio clinico non confermato.

L'acido obeticolico (OCA) è stato autorizzato nell'Unione Europea (UE) nel dicembre 2016 per il trattamento della colangite biliare primitiva (PBC, primary biliary cholangitis) in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti con risposta inadeguata all'UDCA o come monoterapia negli adulti che non tollerano l'UDCA, a condizione che l'azienda fornisse ulteriori dati dallo studio COBALT per confermarne l'efficacia e la sicurezza. Lo studio COBALT, con il 67% degli eventi previsti (una porzione non trascurabile), non ha mostrato alcuna differenza tra i due bracci di trattamento per l'endpoint primario composito di morte, trapianto di fegato o scompenso epatico per la popolazione ITT: HR 1,01 (95%CI: 0,68, 1,51), valore p: 0,954. Nel sottogruppo di pazienti con PBC compensata, attualmente incluso nell'indicazione autorizzata, i risultati sono stati quasi identici in entrambi i bracci di trattamento (21,3% vs 21,7% di OCA e placebo, rispettivamente, HR 0,98 [95% CI:0,58, 1,64]).

Lo studio non è, quindi, riuscito a dimostrare l'efficacia del trattamento con Ocaliva sugli esiti clinici rilevanti e in tutto lo spettro di pazienti affetti da PBC, compresa una sottopopolazione di pazienti con PBC in fase iniziale di malattia, e non è stato quindi in grado di confermare il beneficio clinico di Ocaliva.

Pertanto, il CHMP ha concluso che il rapporto beneficio/rischio di Ocaliva non è più favorevole e ha raccomandato la revoca dell'AIC. Se la raccomandazione sarà confermata dalla Commissione Europea il medicinale Ocaliva non sarà più autorizzato nell'UE.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024.07.31_NII_Ocaliva_IT.pdf

29.07.2024_ **L'EMA informa dei rischi derivanti dall'uso concomitante del medicinale per la perdita di peso Mysimba con gli oppioidi**

A seguito di una revisione di routine dei dati di sicurezza del medicinale Mysimba (naltrexone/bupropione) indicato per la perdita di peso, l'EMA avverte di rafforzare le raccomandazioni d'uso esistenti al fine di minimizzare i rischi derivanti dall'interazione tra Mysimba e i medicinali a base di oppioidi (compresi antidolorifici come morfina e codeina, altri oppioidi utilizzati negli interventi chirurgici, e alcuni medicinali contro la tosse, il raffreddore o la diarrea).

In particolare, l'EMA segnala che gli antidolorifici oppioidi potrebbero non essere efficaci nei pazienti che assumono Mysimba, poiché uno dei principi attivi di Mysimba, il naltrexone, blocca gli effetti degli oppioidi. Se un paziente necessita di un trattamento con oppioidi mentre sta assumendo Mysimba, ad esempio a causa di un intervento chirurgico programmato, deve pertanto interrompere l'assunzione di Mysimba per almeno tre giorni prima di iniziare il trattamento con oppioidi.

Inoltre, l'EMA informa pazienti e operatori sanitari che esiste un rischio di reazioni rare ma gravi e che potenzialmente potrebbero mettere a rischio la vita, quali convulsioni e sindrome serotoninergica (una condizione potenzialmente pericolosa per la vita causata da un eccesso di serotonina nel corpo), nei soggetti che assumono Mysimba insieme a oppioidi.

Per minimizzare tali rischi, l'EMA raccomanda che Mysimba non debba essere utilizzato nei soggetti in trattamento con medicinali a base di oppioidi. La raccomandazione si aggiunge alle controindicazioni già esistenti, secondo cui Mysimba non deve essere utilizzato nei pazienti in fase di dipendenza da oppioidi a lungo termine, nei pazienti in trattamento con agonisti degli oppioidi, come metadone, o nei pazienti che stanno attraversando una fase di astinenza da oppioidi.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/l-ema-informa-dei-rischi-derivanti-dall-uso-concomitante-del-medicinale-per-la-perdita-di-peso-mysimba-con-gli-oppioidi>



18.07.2024_Medicinali a base di manidipina: rischio di sviluppo di effluente peritoneale torbido associato all'uso di manidipina nei pazienti in dialisi peritoneale

Manidipina è un calcio-antagonista diidropiridinico ad attività antiipertensiva, con proprietà nefroprotettive, autorizzato per il trattamento dell'ipertensione essenziale da lieve a moderata e, in associazione con delapril, nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con solo delapril o manidipina.

La manidipina è associata alla comparsa di effluente peritoneale torbido in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, pertanto, l'EMA ha raccomandato che il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e Foglio Illustrativo (FI) dei medicinali a base di manidipina debbano essere aggiornati per includere questo rischio come reazione avversa con una frequenza non nota e le relative avvertenze sull'importanza di considerare tale associazione ai fini della diagnosi differenziale.

E' importante riconoscere tale associazione in quanto l'effluente peritoneale torbido, dovuto ad un aumento della concentrazione di trigliceridi, potrebbe essere confuso con una peritonite infettiva, che potrebbe portare a ospedalizzazione e somministrazione di terapia antibiotica empirica non necessarie.

La torbidità tende a risolversi dopo la sospensione della manidipina.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024.07.18_NII_manidipina_IT.pdf

18.07.2024_Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus e Yescarta (terapie cellulari CAR-T anti-CD19 o anti-BCMA): rischio di neoplasie secondarie maligne originate da cellule T

Le terapie cellulari CAR-T anti-CD19 o anti-BCMA attualmente approvate coprono una serie di indicazioni che vanno dalla leucemia acuta a cellule B, a sottotipi specifici di linfoma a cellule B e al mieloma multiplo.

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha valutato 38 casi di neoplasie maligne delle cellule T che sono stati segnalati come occorsi dopo il trattamento con terapie cellulari CAR-T fino ad aprile 2024. Questi casi si riferivano a diversi tipi di linfoma a cellule T e di leucemia linfocitica a cellule T e sono stati osservati da alcune settimane fino a diversi anni dopo la somministrazione. Sono stati registrati anche esiti fatali.

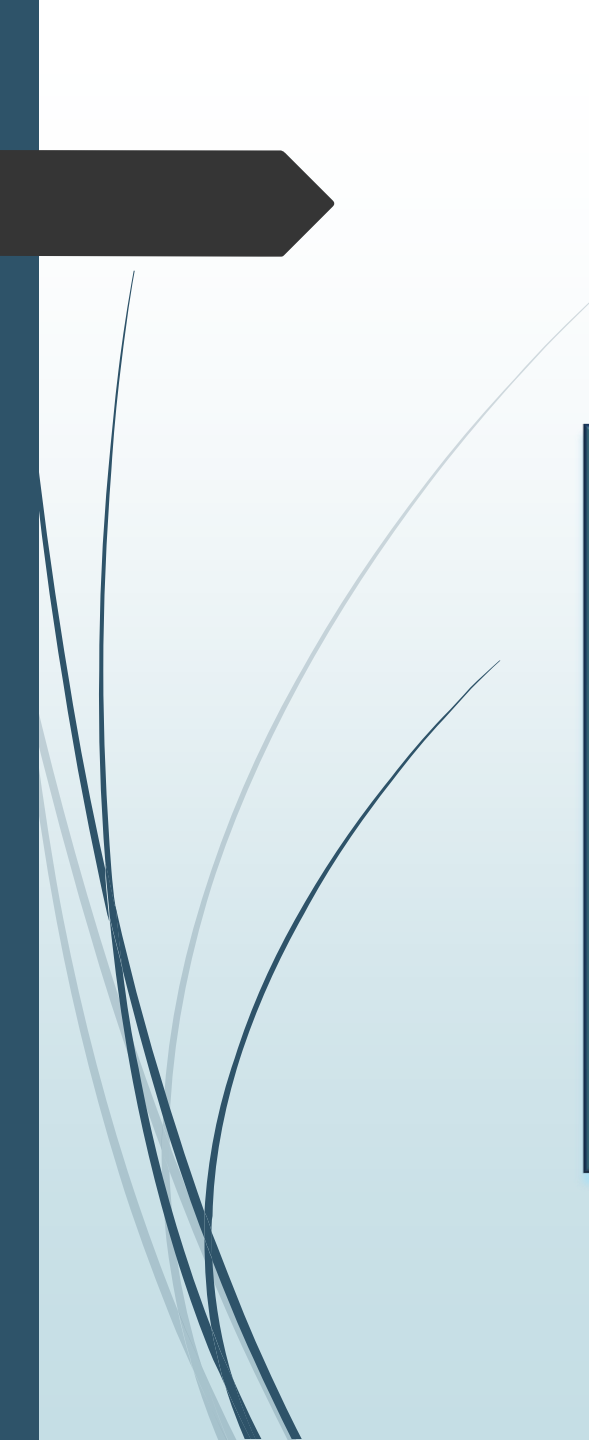
A partire dall'approvazione, le informazioni di prodotto riportano un'avvertenza in merito alla possibilità che i pazienti trattati con questi prodotti sviluppino neoplasie secondarie maligne. Le informazioni di prodotto saranno aggiornate per includere le nuove informazioni relative alle neoplasie secondarie maligne originate da cellule T. I pazienti trattati con prodotti a base di cellule CAR-T devono essere monitorati per tutta la vita per l'eventuale sviluppo di neoplasie secondarie maligne.

Gli Operatori Sanitari devono segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta associata all'uso di prodotti a base di cellule CAR-T, in accordo con quanto predisposto ed indicato da AIFA tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. Si prega di indicare il nome del prodotto e i dettagli del lotto. Questi medicinali sono soggetti a monitoraggio aggiuntivo.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/NII_CAR-T_IT.pdf



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Santandreu J, Caballero FF, Gómez-Serranillos MP, González-Burgos E.
Risk of dementia among antidepressant elderly users: A population-based cohort analysis in Spain.

J Affect Disord. 2024 Mar 15;349:54-61. doi: 10.1016/j.jad.2024.01.002. Epub 2024 Jan 7. PMID: 38195007.

A cura di Ilenia De Carlo

Rischio di demenza negli anziani utilizzatori di antidepressivi: studio di popolazione in Spagna

In sintesi

Nella popolazione anziana la terapia con SSRI comporta un rischio di demenza significativamente più elevato rispetto alla terapia con TCA (HR = 1,792; IC 95% = 1,557–2,061; $p < 0,001$).

Anche gli utilizzatori di altri antidepressivi hanno presentato un rischio maggiore di sviluppare demenza (HR = 1,958; IC 95% = 1,687–2,271; valore $p < 0,001$). Tuttavia, questi dati non sono definitivi per la popolazione anziana e richiedono ulteriori studi per implementare strategie terapeutiche più appropriate per questo gruppo.

La demenza è una sindrome cronica e progressiva che colpisce le funzioni cognitive e il comportamento (cioè perdita di memoria, agnosia, aprassia, menomazioni del linguaggio) portando a disabilità e mortalità del paziente, e con un grande impatto economico ed emotivo per la famiglia e per il sistema sanitario.

Il rischio di demenza aumenta esponenzialmente nelle persone di età superiore ai 60 anni e in questa popolazione la depressione è un disturbo mentale comune che colpisce circa il 5,7% dei soggetti.

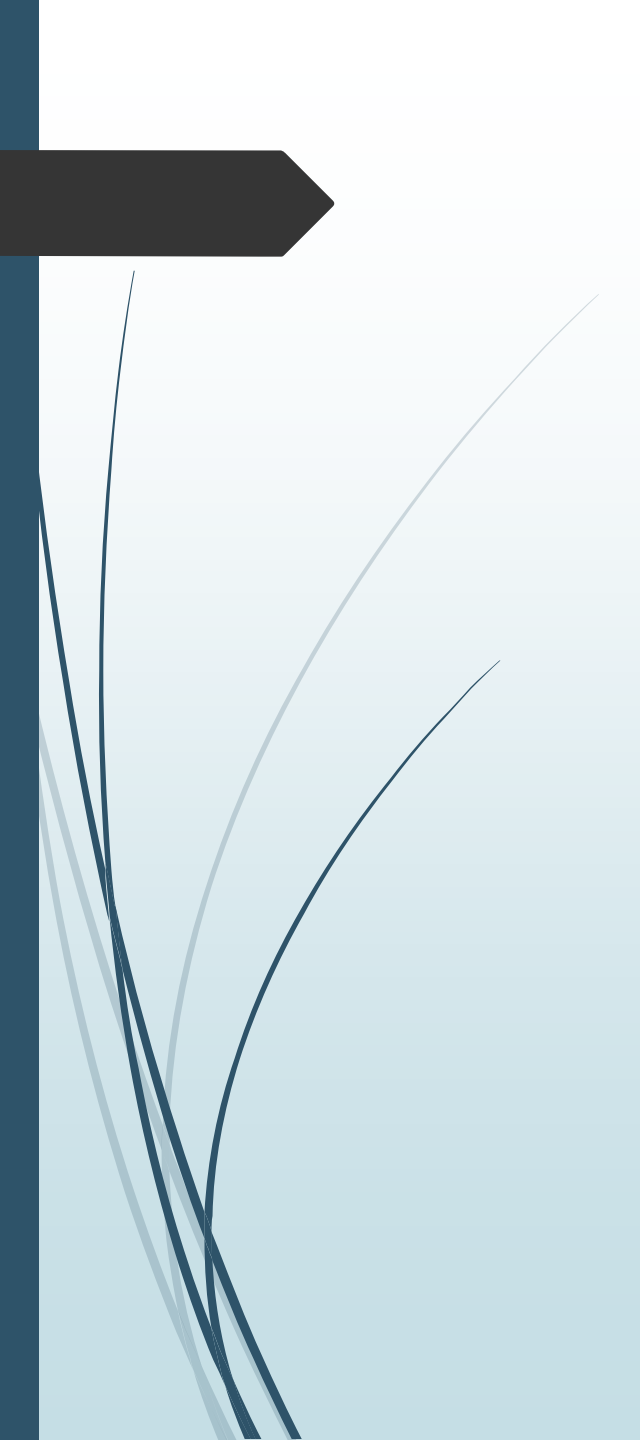
I farmaci antidepressivi sono usati per il trattamento della depressione, ma alcuni antidepressivi sono usati anche per trattare altri disturbi mentali e fisici come disturbo da attacchi di panico, disturbo ossessivo compulsivo (DOC), disturbo da deficit di attenzione e iperattività, bulimia o alcuni tipi di dolore.

Gli antidepressivi possono essere associati a un effetto neuroprotettivo o a un deterioramento cognitivo o demenza.

L'effetto neuroprotettivo è correlato all'attività antinfiammatoria e alle proprietà di neurogenesi dell'ippocampo, mentre l'aumento del rischio di demenza dipende dalle proprietà anticolinergiche.

Le prove sono controverse e molto limitate per l'uso a lungo termine di antidepressivi nelle persone anziane con funzioni cognitive intatte. Pertanto, identificare i trattamenti antidepressivi che potrebbero aumentare il rischio di demenza nelle persone anziane è fondamentale per stabilire strategie terapeutiche più adatte a questo gruppo di popolazione.

Lo studio di coorte prospettico di Santandreu e coll. è stato disegnato per indagare l'incidenza della demenza nei pazienti anziani esposti a diversi antidepressivi utilizzando il database spagnolo di farmacoepidemiologia e ricerca nelle cure primarie (BIFAP). Questo è il primo studio realizzato in Spagna e supporta la necessità rilevata in altri studi di confermare il potenziale rischio di demenza dovuto all'uso di alcuni antidepressivi in altre popolazioni.



Il campione di studio eleggibile era costituito da pazienti di età ≥ 60 anni senza demenza all'ingresso nello studio e a cui è stato prescritto per la prima volta un antidepressivo in monoterapia.

Il farmaco antidepressivo doveva essere prescritto per almeno 90 giorni (trattamento a lungo termine). I pazienti avevano almeno 1 anno di follow-up precedente prima dello studio.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti trattati con diversi farmaci antidepressivi (consecutivamente o simultaneamente), utilizzatori di antipsicotici e litio o con precedente abuso di sostanze, pazienti con una precedente diagnosi di qualche tipo di demenza, schizofrenia e/o bipolarità e i pazienti con diagnosi di demenza entro un periodo ≤ 12 mesi dall'ingresso nello studio. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti che utilizzavano farmaci per il trattamento della demenza comprendente donepezil, rivastigmina, galantamina, o memantina, prima dell'arruolamento nello studio.

L'endpoint primario era l'incidenza di demenza durante lo studio.

Per il follow-up, è stata considerata la prima prescrizione di antidepressivo come data di inizio all'interno dello studio. Tutti i pazienti sono stati seguiti dall'inizio fino allo sviluppo della demenza o fino all'interruzione del follow-up. Il follow-up è stato interrotto per morte del paziente, fine del periodo di studio e output del database.

La popolazione dello studio è stata divisa in cinque coorti di esposizione in base al sistema di classificazione Anatomico Terapeutico Chimico (ATC):

- (1) N06AA Inibitori non selettivi della ricaptazione delle monoamine (antidepressivi triciclici, TCA): imipramine (N06AA02), clomipramine (N06AA04), trimipramine (N06AA06), amitriptyline (N06AA09), nortriptyline (N06AA10), doxepin (N06AA12), maprotiline (N06AA21);
- (2) N06AB Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): fluoxetine (N06AB03), citalopram (N06AB04), paroxetine (N06AB05), sertraline (N06AB06), fluvoxamine (N06AB08) and escitalopram (N06AB10);
- (3) N06AF Inibitori non selettivi dell'ammino ossidasi (IMAO NS);
- (4) N06AG inibitori della monoammino ossidasi A (IMAO A): moclobemide (N06AG02);
- (5) N06AX altri antidepressivi: mianserin (N06AX03), trazodone (N06AX05), mirtazapine (N06AX11), bupropion (N06AX12), venlafaxine (N06AX16), reboxetine (N06AX18), duloxetine (N06AX21), agomelatine (N06AX22), desvenlafaxine (N06AX23), St. John's Wort (N06AX259) and vortioxetine (N06AX26).



Il primo gruppo comprendeva pazienti a cui erano stati prescritti antidepressivi triciclici (TCA) (coorte di controllo), il secondo gruppo gli utilizzatori di antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), mentre il terzo era composto da utilizzatori di altri antidepressivi. Durante il periodo di studio non sono stati identificati pazienti a cui erano stati prescritti inibitori non selettivi dell'aminoossidasi (MAOI NS) o inibitori della monoaminossidasi A (MAOI A).

L'analisi ha incluso un totale di 62.928 pazienti che soddisfacevano tutti i criteri di inclusione. L'età media era 64,82 (SD = 8,835) e la percentuale di donne e uomini era rispettivamente del 63,4% e del 36,6%. Dei pazienti eleggibili, 6962 individui erano utilizzatori di TCA (11,0%) di cui 6.666 utilizzavano amitriptilina (95,75%). Il resto dei pazienti erano utilizzatori degli altri antidepressivi del gruppo. Di tutti i pazienti che hanno utilizzato farmaci TCA, hanno sviluppato demenza nel corso del follow up un totale di 268 individui (3,85%).

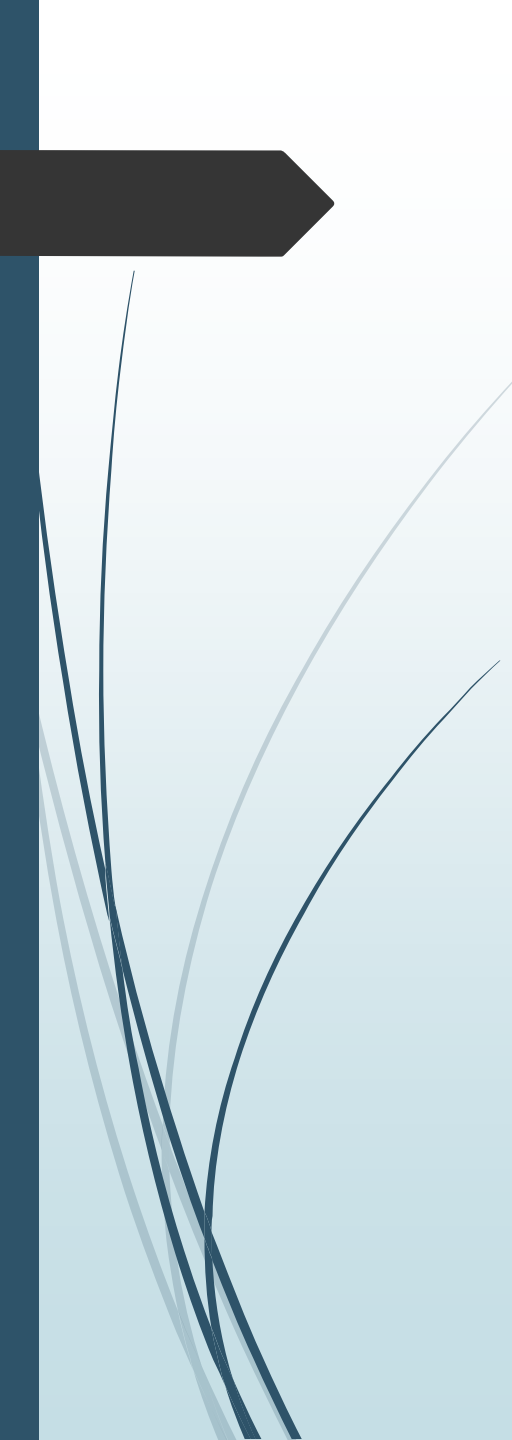
Nella coorte SSRI, che consisteva di 36.645 pazienti (58,2%), 3.000 hanno sviluppato demenza (8,2%). Infine, ci sono stati 19.321 pazienti che erano utilizzatori di altri antidepressivi (30,7%), tra questi hanno sviluppato demenza 1.526 soggetti (7,9%).

Nel complesso, sono state identificate differenze significative in età e sesso tra gli utilizzatori di SSRI e altri antidepressivi rispetto alla coorte di TCA. In particolare, le donne hanno mostrato un rischio maggiore di sviluppare demenza rispetto agli uomini (HR= 1101; valore $p = 0,007$). Per le comorbidità è stato osservato che l'aritmia cardiaca, i danni cerebrali e l'obesità rappresentavano fattori di rischio nello sviluppo di demenza nel gruppo degli utilizzatori di SSRI e nella coorte degli altri antidepressivi.

L'incidenza è stata maggiore nel gruppo SSRI (7,15%) e nel gruppo altri antidepressivi (6,0%) rispetto al gruppo TCA (controllo) (3,6%).

Dopo l'aggiustamento per le covariate considerate, gli utilizzatori di SSRI avevano un rischio di demenza significativamente più elevato rispetto agli utilizzatori di TCA (HR = 1,792; IC 95% = 1,557–2,061; $p < 0,001$).

Anche gli utilizzatori di altri antidepressivi presentavano un rischio maggiore di sviluppare demenza (HR = 1.958; IC 95% = 1.687–2.271; valore $p < 0,001$).



L'ipotesi iniziale degli autori era che il rischio di demenza sarebbe stato maggiore in coloro che facevano uso di antidepressivi con proprietà anticolinergiche come gli antidepressivi triciclici (Allora et al., 2017).

Il morbo di Alzheimer (AD) e la demenza sono caratterizzati da un deficit colinergico in vari neuroni. Il trattamento di queste malattie si basa sull'uso degli inibitori dell'acetilcolinesterasi, che aumentano il contenuto di acetilcolina nella fessura sinaptica. È stato osservato che nei pazienti con lieve deterioramento cognitivo (MCI) l'attività dell'enzima acetilcolinesterasi risulta diminuita, ma per altri enzimi come la colina acetiltransferasi l'attività risulta aumentata.

Questa sovraregolazione dell'enzima appare solo nella fase MCI (primo stadio di demenza). Tuttavia, quando la demenza progredisce, l'attività di questo enzima diminuisce. Ciò si verifica perché all'inizio della malattia, il corpo stesso tenta di stabilizzare i livelli di acetilcolina nella giunzione sinaptica.

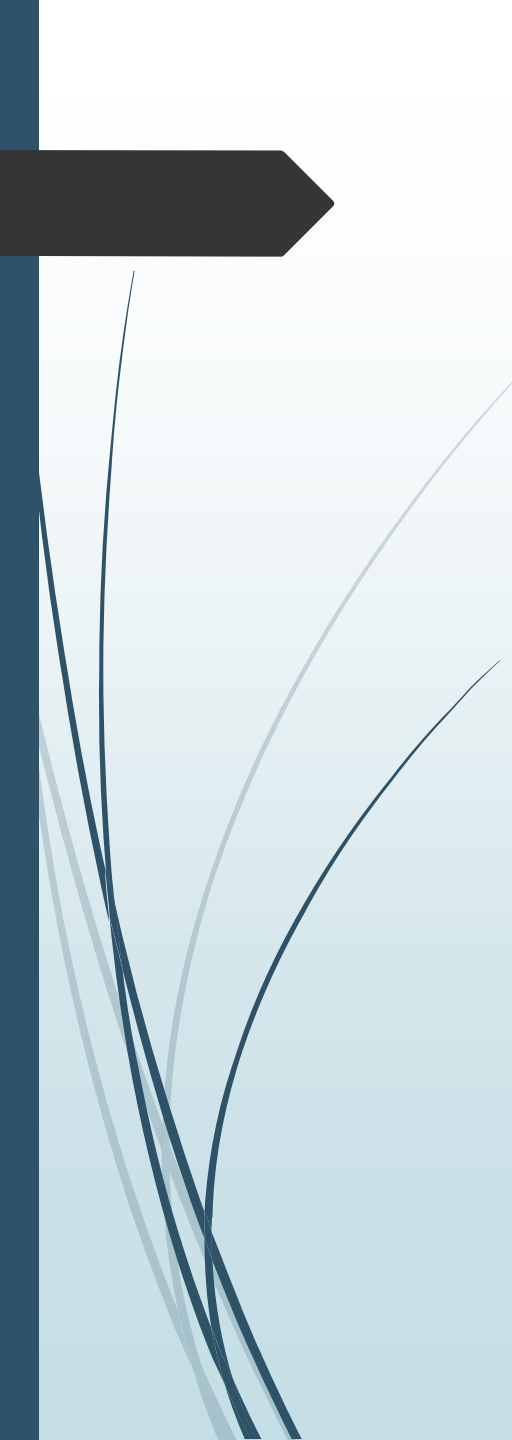
Pertanto, sarebbe atteso che l'uso di farmaci con proprietà anticolinergiche come i TCA acceleri il deterioramento cognitivo nei pazienti in una fase iniziale di MCI perché il corpo non sarebbe in grado di mantenere livelli adeguati di acetilcolina. Tuttavia, i risultati di questo studio mostrano che il rischio di sviluppare demenza è raddoppiato e il tempo per manifestare l'evento di interesse è ridotto negli utilizzatori di SSRI e di altri antidepressivi rispetto agli utilizzatori di TCA.

In particolare, l'utilizzo di altri antidepressivi impiega dieci anni per ridurre del 14% la sopravvivenza dei pazienti all'esito, mentre gli utilizzatori di SSRI e TCA avrebbero bisogno rispettivamente di quattordici anni e più di quattordici anni per raggiungere lo stesso risultato.

Sebbene il meccanismo d'azione dei TCA nell'aumentare il rischio di demenza sia noto e ci sono numerosi studi che confermano che il loro uso aumenti il rischio rispetto ad altri gruppi di antidepressivi, i risultati non sono chiari.

Kessing e colleghi (2011) hanno trovato che la monoterapia con TCA aumenta il rischio di demenza, ma solo nel trattamento a breve termine. Quando il trattamento con TCA in monoterapia era a lungo termine, il rischio di demenza risultava diminuito. Inoltre, Then e coll. (2017) hanno riscontrato un rischio più elevato di demenza tra gli utilizzatori di antidepressivi SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) rispetto agli utilizzatori di antidepressivi TCA (amitriptilina, imipramina e doxepina).

E' stato anche osservato che gli utilizzatori di venlafaxina avevano un rischio maggiore di sviluppare demenza rispetto agli utilizzatori di SSRI. In un altro studio Lee e coll.. (2016) sono giunti alla stessa conclusione.



Schmitt e coll. (2006) hanno trovato che gli utilizzatori di SSRI avevano un rischio maggiore di sviluppare demenza rispetto agli utilizzatori di TCA e utilizzatori di IMAO. Inoltre, lo studio ha dimostrato che il rischio di demenza aumenta quando la dose di antidepressivo si accumula, tale rischio risulta maggiore negli utilizzatori di SSRI. Infatti, le dosi cumulative di TCA hanno mostrato una diminuzione del rischio di demenza (Kessing et al., 2011; Schmitt et al., 2006).

Anche nello studio di Wang e coll. (2016) è stato osservato un maggior rischio di demenza negli utilizzatori di SSRI rispetto agli utilizzatori di altri antidepressivi e ai non trattati.

Il processo biologico che spiega l'aumento del rischio di demenza con i farmaci SSRI non è ancora chiaro. La prima ipotesi suggerisce che possa essere dovuto all'alterazione dei processi regolati dalla serotonina in diverse aree del cervello (Lee et al., 2016). La serotonina è coinvolta in diverse funzioni cerebrali come la regolazione dell'umore, l'attenzione o la memoria (Lavrador et al., 2021). Quindi l'alterazione della serotonina innesca una diminuzione del metabolismo cerebrale e accelera la progressione della demenza (Wang et al., 2018).

Un'altra ipotesi è legata alla via dello zinco; un livello eccessivo o basso di zinco nel cervello può portare alla formazione di grovigli neurofibrillari. Lo squilibrio nei livelli di zinco deriva dalla sovraregolazione del recettore GPR39 Zn²⁺proteina. Questa sovraregolazione è stata osservata in modelli animali dopo la somministrazione di farmaci SSRI, ma non dopo la somministrazione di farmaci TCA (Wang et al., 2016).

D'altra parte, il gruppo degli altri antidepressivi è costituito da farmaci con diversi meccanismi d'azione: ci sono gli antidepressivi che bloccano l'autorecettore 2 e/o i recettori serotoninergici come mianserina, mirtazapina e trazodone, noradrenalina e inibitori della ricaptazione della dopamina come il bupropione, modulatori dei recettori della serotonina come vortioxetina, inibitori della ricaptazione della noradrenalina come la reboxetina, modulatori di alcuni neurotrasmettitori come noradrenalina o serotonina (desvenlafaxina, venlafaxina e duloxetina) e, infine, l'agomelatina che è un agonista dei recettori della melatonina. Questa complessità di meccanismi spiega il più alto rischio di demenza osservato in questo gruppo rispetto agli utilizzatori di TCA.



Il carico anticolinergico è l'effetto cumulativo dell'esposizione a diversi farmaci con effetti anticolinergici contemporaneamente (Heser et al., 2018). È importante notare che il carico anticolinergico degli antidepressivi TCA è maggiore del carico anticolinergico degli antidepressivi con azione inibitoria non selettiva del reuptake. In particolare, sei dei sette farmaci TCA inclusi nello studio di Santandreu e coll. sono classificati come farmaci potenzialmente inappropriati.

E' anche importante considerare che diverse condizioni patologiche rappresentano un fattore di rischio per demenza. Per esempio, diverse patologie vascolari sono fattori di rischio per la demenza. Altre covariate che hanno mostrato rischio di demenza sono le malattie croniche ostruttive polmonari, il diabete mellito, le lesioni cerebrali e il morbo di Parkinson e parkinsonismo.

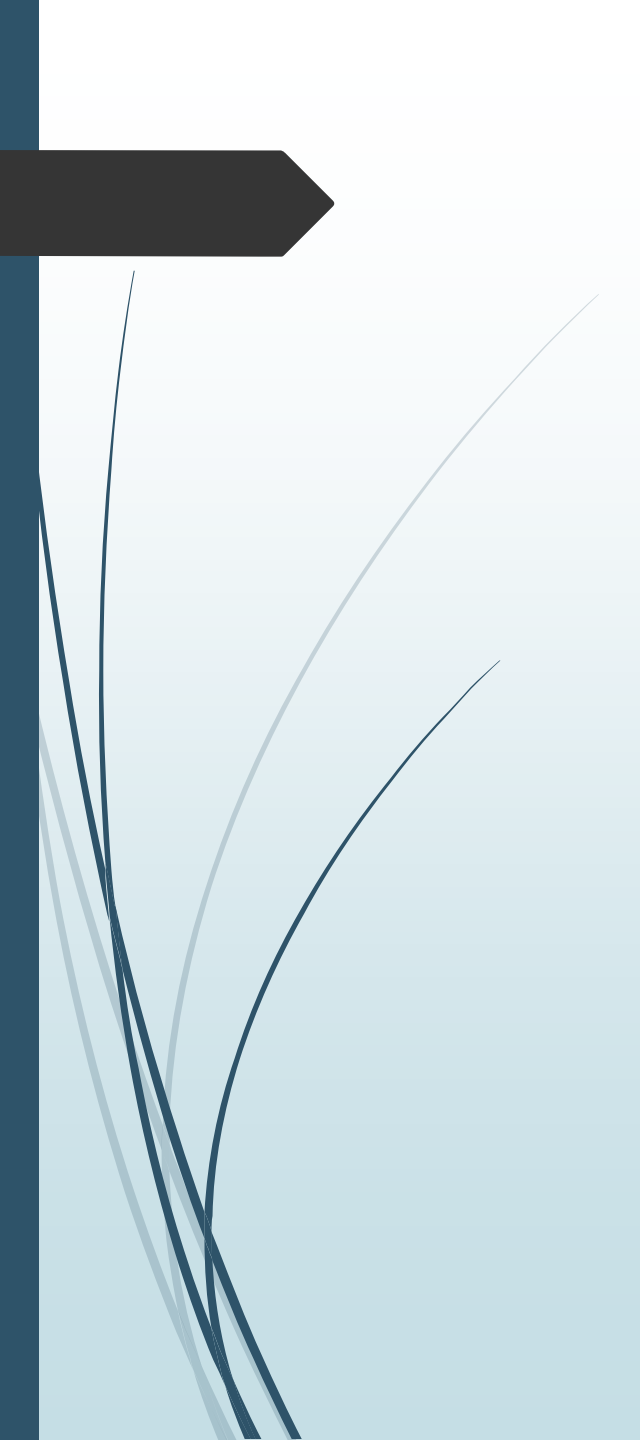
I principali punti di forza del presente studio sono la durata del follow-up e il numero totale di pazienti (rappresentativo della popolazione spagnola).

Tuttavia, vi sono anche diversi limiti: durante l'intero studio (dal 2005 al 2018) l'andamento della prescrizione di antidepressivi è stata variabile; alcuni antidepressivi sono sul mercato solo da pochi anni (come la vortioxetina che è stata commercializzata in Spagna dal 2014) e il numero di pazienti che li hanno utilizzati è inferiore o è ristretto il tempo di follow-up nello studio per la breve durata della prescrizione. Inoltre, mancano informazioni relative a dose, reazioni avverse, caratteristiche socioeconomiche o efficacia dei trattamenti.

Un'altra limitazione è che i farmaci antidepressivi vengono utilizzati per patologie diverse dalla depressione come l'insonnia o alcuni tipi di dolore. Pertanto, poiché la depressione potrebbe essere un fattore di rischio per la demenza, dato che ci sono altre indicazioni per l'uso degli antidepressivi, la depressione potrebbe essere un fattore confondente.

Tuttavia, tutti i farmaci antidepressivi di questo studio hanno il trattamento della depressione come prima indicazione d'uso. Pertanto, si prevede che la maggior parte dei pazienti di questo studio che hanno utilizzato antidepressivi per diversi anni e in trattamenti a lungo termine, li abbiano utilizzati per il trattamento della depressione.

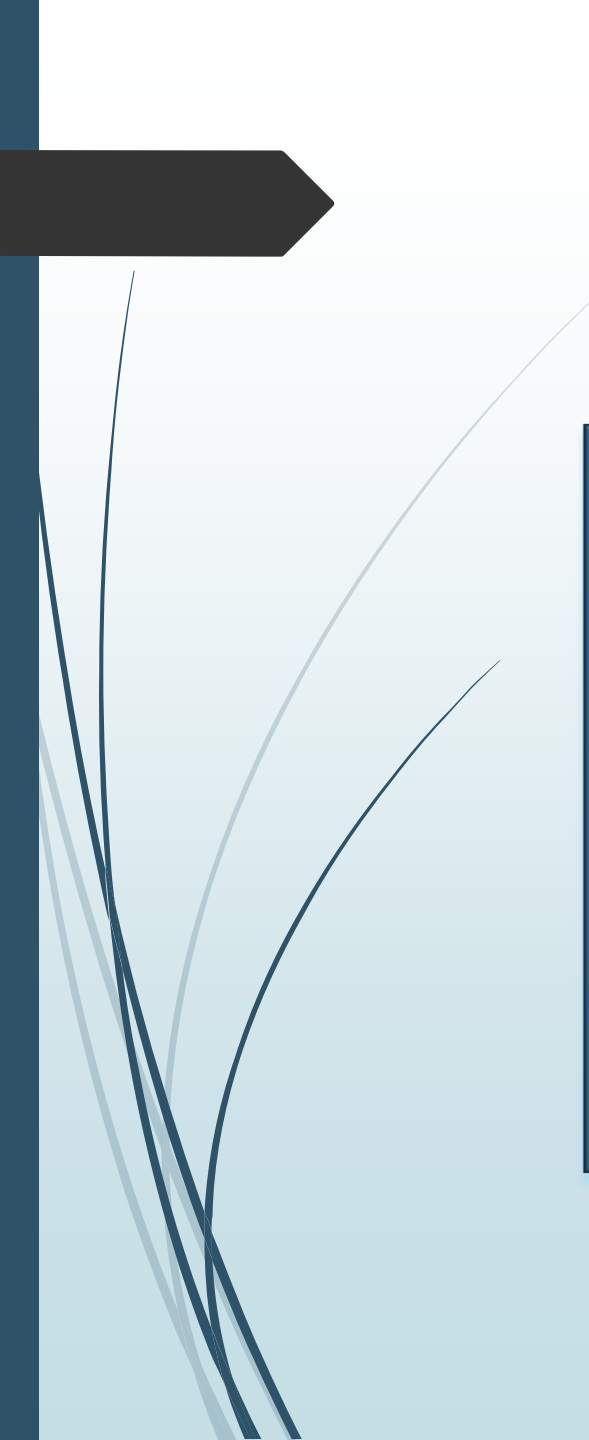
Inoltre, alcuni antidepressivi come la doxepina o nortriptilina (entrambi TCA), sono indicati solo per il trattamento della depressione e dei sintomi depressivi. Tutto ciò, insieme con il gran numero di pazienti, la durata del follow-up e l'approccio successivo utilizzato per eseguire i tre modelli di regressione di Cox contribuisce a controllare i bias di indicazione menzionati.



La terza limitazione è legata alla compliance terapeutica, poiché nello studio è stato considerato che tutti i pazienti assumessero adeguatamente il farmaco prescritto. D'altra parte, è noto che la demenza è sotto diagnosticata, quindi è possibile che i pazienti a cui non viene diagnosticata la demenza potrebbero avere un declino cognitivo.

Infine, il numero di donne è diverso in ciascun gruppo di antidepressivi; poiché il sesso potrebbe essere un fattore di rischio, il rischio di demenza potrebbe essere sovrastimato.

In conclusione, i risultati di questo studio hanno mostrato che gli utilizzatori anziani di SSRI e altri antidepressivi hanno un rischio maggiore di sviluppare demenza rispetto agli utilizzatori anziani di TCA. Tuttavia, questi dati non sono definitivi per la popolazione anziana e richiedono ulteriori studi per implementare strategie terapeutiche più appropriate per questo gruppo.



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Braithwaite E. et al.
Interventions for reducing anticholinergic medication burden in older
adults—a systematic review and meta-analysis

Age and Ageing 2023; 52: 1–9
<https://doi.org/10.1093/ageing/afad176>

A cura di Ilenia De Carlo

Interventi per la riduzione del carico anticolinergico negli anziani: una revisione sistematica con meta-analisi

In sintesi

Le prove provenienti da un piccolo numero di RCT di intervento non hanno identificato alcun impatto su punteggio di carico AC, sulla cognizione, sulle cadute o sulla qualità della vita. Gli interventi futuri dovrebbero concentrarsi sui componenti chiave dell'intervento necessari per ridurre il carico AC, affrontando gli ostacoli noti al raggiungimento di una deprescrizione di successo.

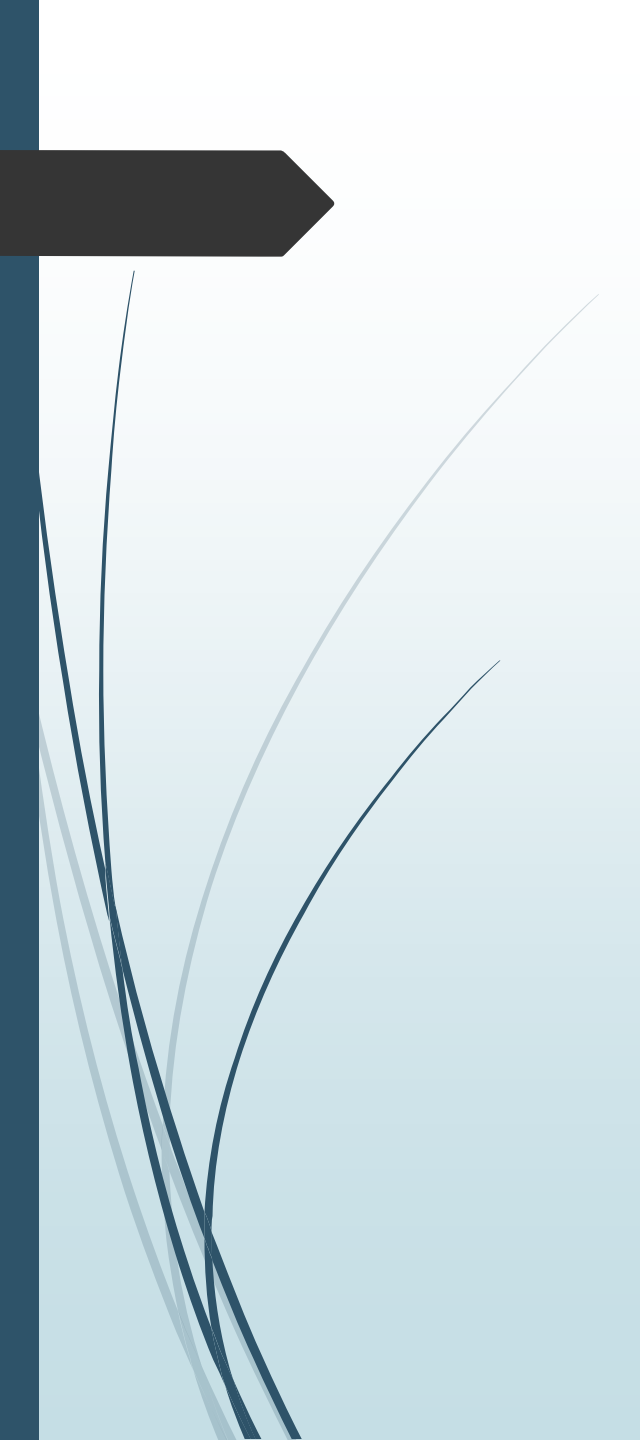
I farmaci anticolinergici (AC) bloccano il neurotrasmettitore acetilcolina nel cervello e nel sistema nervoso periferico, riducendo le contrazioni muscolari involontarie nelle diverse aree del corpo, compreso il tratto gastrointestinale, la vescica e i polmoni. Come tali, vengono comunemente utilizzati per gestire sintomi di ampia portata, tra cui intestino irritabile, vescica iperattiva, dolore e problemi respiratori. Tuttavia, i loro effetti possono portare a stitichezza, secchezza delle fauci, visione offuscata, ritenzione urinaria e incidere sulla memoria e sul pensiero.

Inoltre, molti farmaci utilizzati per altre indicazioni cliniche come dolore, allergie e condizioni di salute mentale hanno proprietà anticolinergiche (AC) che potrebbero non essere riconosciute dai prescrittori. Questi effetti avversi sono particolarmente fastidiosi per le persone anziane, specialmente quelle con condizioni preesistenti di fragilità o demenza.

Le stime di prevalenza disponibili indicano che a circa il 20% degli anziani vengono prescritti farmaci AC. Prove crescenti indicano che i farmaci AC sono associati a declino cognitivo e fisico in età avanzata. L'effetto avverso cumulativo di più farmaci AC e farmaci con proprietà AC viene definito "carico anticolinergico" ed è associato a potenziali danni.

Il carico anticolinergico è associato a un aumento del rischio di delirio (confusione acuta) e di cadute, entrambi motivi comuni di ricovero ospedaliero. Gli effetti avversi a lungo termine comprendono demenza, perdita della funzione fisica e perdita di indipendenza. Questi esiti sono particolarmente problematici per gli anziani, le loro famiglie e dei caregiver e sono associati a costi considerevoli per i sistemi sanitari e di assistenza sociale in tutto il mondo.

Per valutare l'effetto legato all'esposizione cumulativa a tali farmaci, negli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi strumenti come la Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB), la Anticholinergic Risk Scale (ARS) e la Anticholinergic Drug Scale (ADS).



Tali strumenti consentono di identificare le persone a rischio di effetti avversi da carico AC e coloro che potrebbero trarre beneficio da una revisione mirata dei farmaci, ma non esiste una guida chiara su quali utilizzare di routine nella pratica clinica. Sono state sviluppate terapie con l'obiettivo di ridurre il carico anticolinergico sui pazienti con l'intento di prevenire esiti avversi.

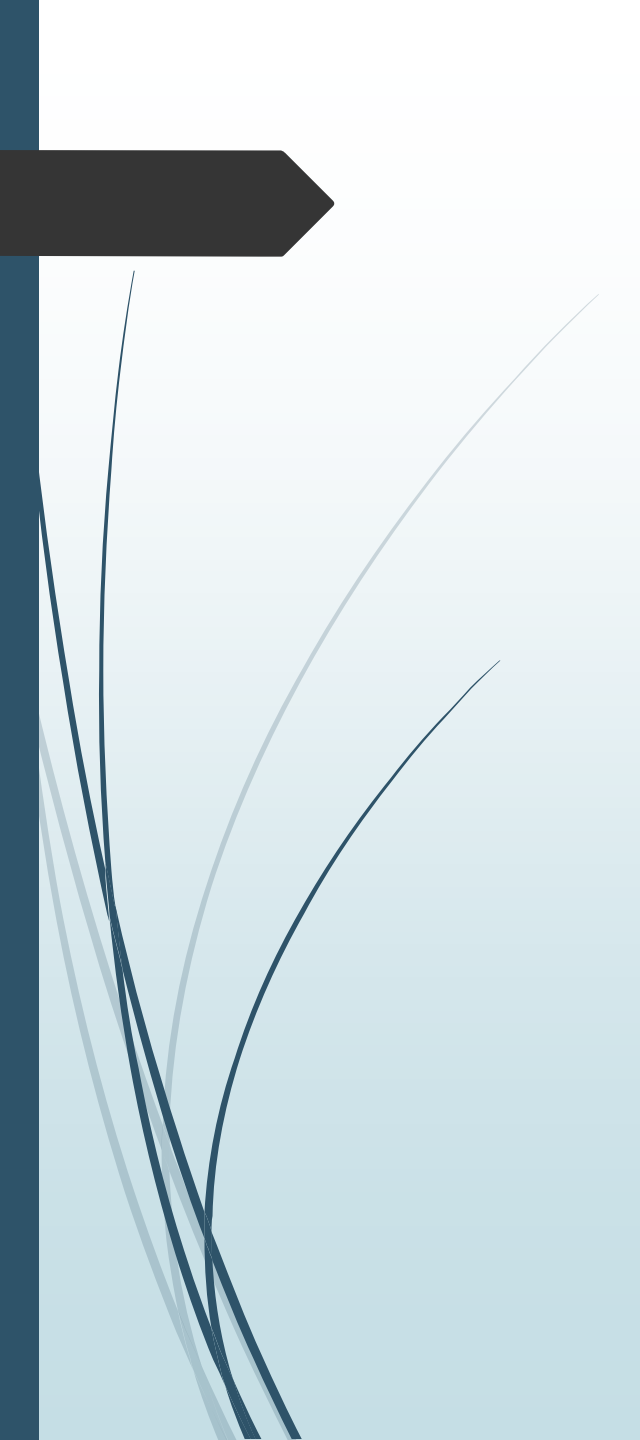
Gli interventi si basano tipicamente sul calcolo iniziale del carico di AC, per indurre i prescrittori a una revisione delle terapie in atto con l'obiettivo della sospensione supervisionata di eventuali farmaci inappropriati (deprescrizione o *deprescribing*).

In questa revisione sistematica, disegnata con l'obiettivo di sintetizzare le evidenze provenienti da RCT internazionali condotti per valutare la riduzione del carico anticolinergico e gli esiti avversi correlati negli anziani di età ≥ 65 anni, sono stati inclusi sette studi (4 RCT e 3 cluster di RCT) per un totale di 1,774 partecipanti con un follow-up medio di 38 settimane (range da 8 settimane a 4 anni). Due studi sono stati condotti nei Paesi Bassi, due in Australia, uno in Finlandia, uno in Norvegia e uno nel Regno Unito. La media era di 80,8 anni (intervallo medio 76,2–85,5 anni) e per il 70% (intervallo 61–79%) erano donne. Dove segnalato (in quattro studi), i tassi di demenza diagnosticati variavano dal 10 al 70%. Il tasso di abbandono degli studi variava dal 2 al 22%.

Gli studi inclusi erano trial di intervento di comunità (*community intervention trial*), con due studi condotti in case di cura.

Per gli esiti primari di questa revisione, sono state segnalate cadute in tre studi, ma non erano disponibili dati per una nuova diagnosi di demenza o episodi di delirio. Per gli esiti secondari, il carico anticolinergico è stato misurato in tutti gli studi, le capacità cognitive in cinque studi, la qualità della vita in tre studi, i ricoveri ospedalieri in uno studio, gli effetti collaterali relativi alla secchezza delle fauci in uno studio e il rapporto costo-efficacia in uno studio; i dati non erano disponibili per altri esiti secondari prespecificati.

I risultati ottenuti in questa revisione non hanno fornito prove chiare che gli interventi mirati alla valutazione del carico AC negli anziani riducano il punteggio complessivo del carico di AC, migliorino la cognizione, abbiano un impatto sulla qualità degli esiti legati alla qualità di vita o alle cadute.



Non sembra esserci un chiaro effetto dell'intervento sui punteggi del carico anticolinergico misurati post-intervento. Questo è importante poiché è improbabile che effetti a valle sulle misure cognitive o su altri risultati possano essere generati, o attribuiti all'intervento, in assenza di una riduzione dei punteggi del carico anticolinergico.

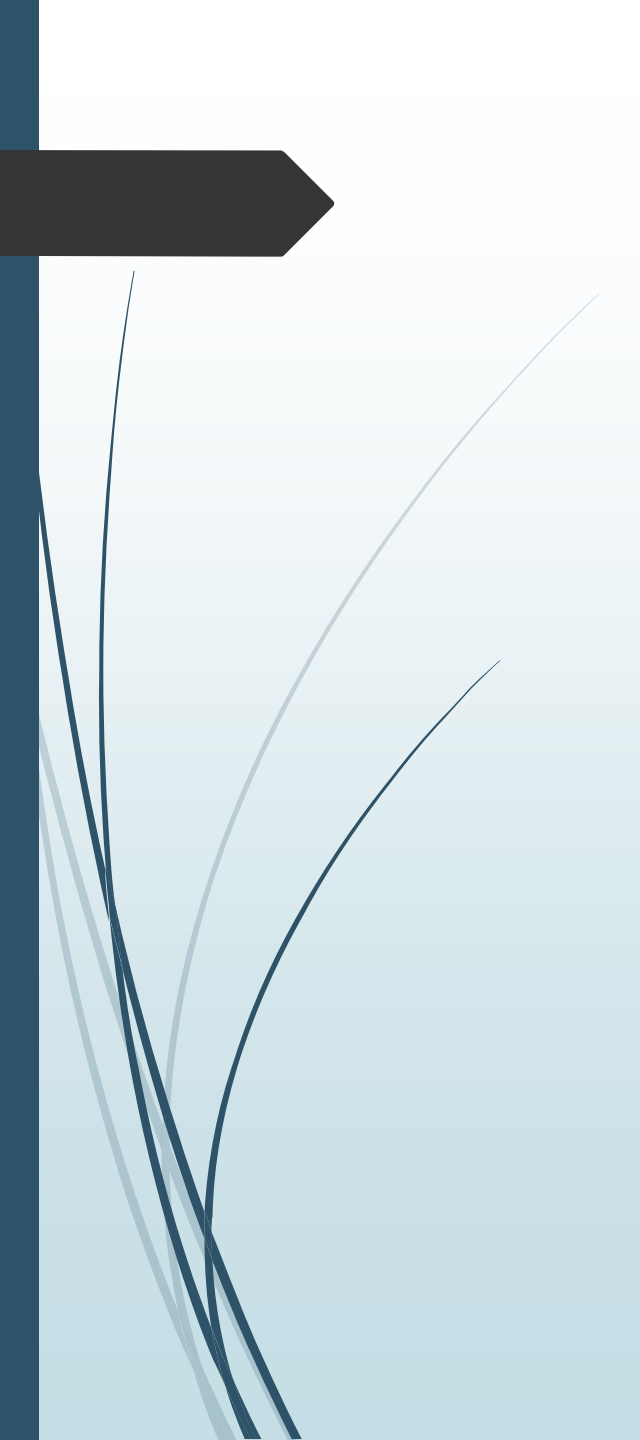
Le sfide associate alla deprescrizione di medicinali negli anziani sono ben note. Tra queste figurano la mancanza di continuità nell'assistenza sanitaria, i limiti di tempo durante le consultazioni, la paura delle conseguenze della deprescrizione e, in particolare, in relazione al carico anticolinergico, la complessità degli interventi di deprescrizione su molteplici classi di farmaci. Accanto a questo, è nota l'esitazione tra gli operatori sanitari a interrompere la prescrizione se i farmaci sono stati prescritti da un altro medico ed è stato riconosciuto anche che i pazienti e i parenti possono essere riluttanti a interrompere i farmaci prescritti seguendo una linea guida stabilita.

Uno studio (Sheppard JP., Burt J., Lown M. et al. JAMA 2020; 323:2039–51.) che ha riportato il successo della deprescrizione di farmaci antipertensivi negli anziani ha utilizzato un chiaro algoritmo di deprescrizione insieme a un algoritmo di monitoraggio della sicurezza per supportare i medici nel processo. Ciò suggerisce che linee guida più chiare per i prescrittori possono supportare la deprescrizione come l'uso dei criteri STOPP (Strumento di screening delle prescrizioni per persone anziane) e START (Strumento di screening per avvisare i medici di trattamenti appropriati). Inoltre, il processo decisionale condiviso, l'assistenza centrata sulla persona e una maggiore comunicazione possono facilitare il successo della deprescrizione.

Inoltre, ci sono prove che alcuni farmaci con effetti AC sono più semplici da prescrivere rispetto ad altri, con il maggiore successo nella deprescrizione di antistaminici e un minore successo nella deprescrizione di farmaci antipsicotici e antidepressivi.

Tutti gli studi hanno utilizzato gli interventi esclusivamente all'inizio dello studio, cosa che probabilmente ha influenzato il successo della deprescrizione, come precedentemente dimostrato. Il coinvolgimento continuo medico-paziente migliorerebbe anche l'efficacia della deprescrizione e la successiva riduzione dei punteggi di carico AC.

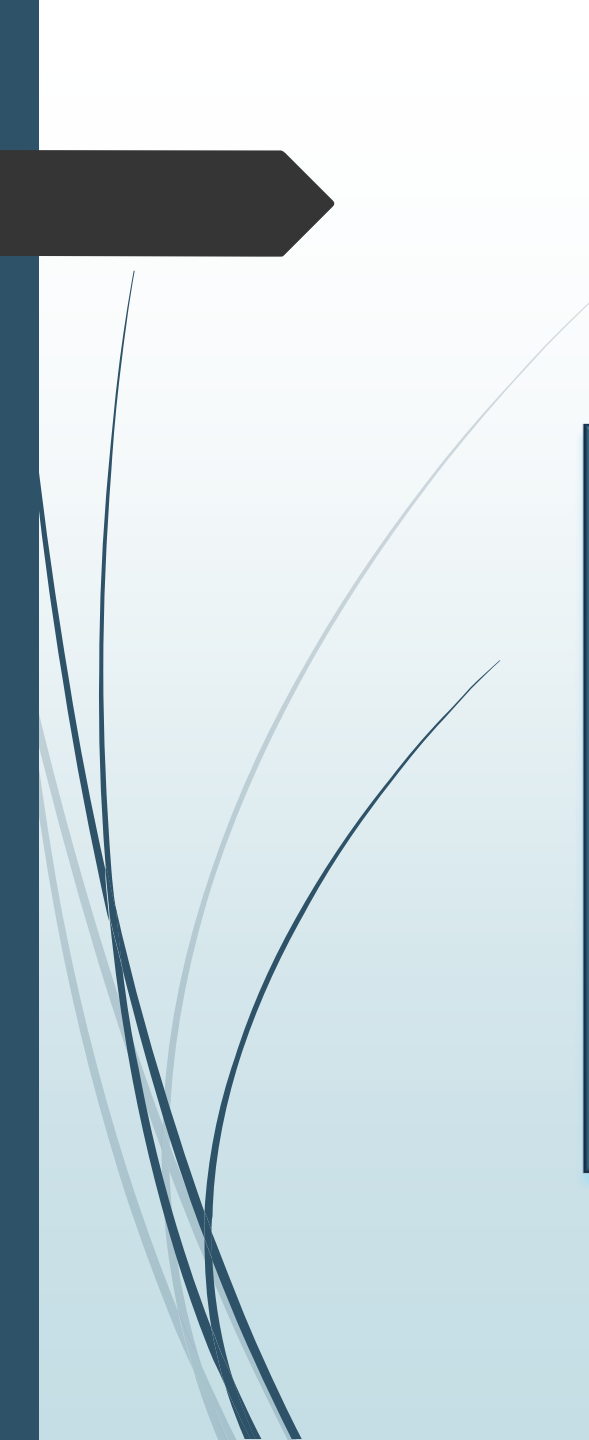
Il lavoro futuro per sviluppare e valutare gli interventi per ridurre il carico anticolinergico nelle persone anziane dovrebbe mirare ad affrontare questi fattori come passaggi chiave nello sviluppo dell'intervento.



Solo in uno studio la formazione sull'intervento è stata fornita al personale che doveva eseguire l'intervento. Negli altri studi inclusi nella revisione la mancanza di formazione di coloro che eseguono gli interventi potrebbe aver influenzato i risultati finali.

Nello sviluppo e valutazione degli interventi futuri si dovrebbe prestare molta attenzione allo sviluppo di pacchetti di formazione che supportino l'erogazione, includendo gli approcci di cambiamento comportamentale necessari per ottenere una deprescrizione di successo.

I test iniziali di fattibilità dell'intervento dovrebbero includere un focus sulla conformità (assiduità) della formazione, erogazione dell'intervento, ricezione e attuazione e idealmente procedere alla valutazione definitiva solo una volta che la riduzione complessiva del punteggio AC può essere dimostrata poiché è improbabile che gli effetti attribuibili all'intervento possano altrimenti essere generati.



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Wehran T. et al.

Development and Pilot Testing of an Algorithm-Based Approach to Anticholinergic Deprescribing in Older Patients

Drugs & Aging (2024) 41:153–164

<https://doi.org/10.1007/s40266-023-01089-3>

A cura di Ilenia De Carlo

Sviluppo e test pilota di un approccio basato su algoritmi per la deprescrizione di anticolinergici nei pazienti anziani

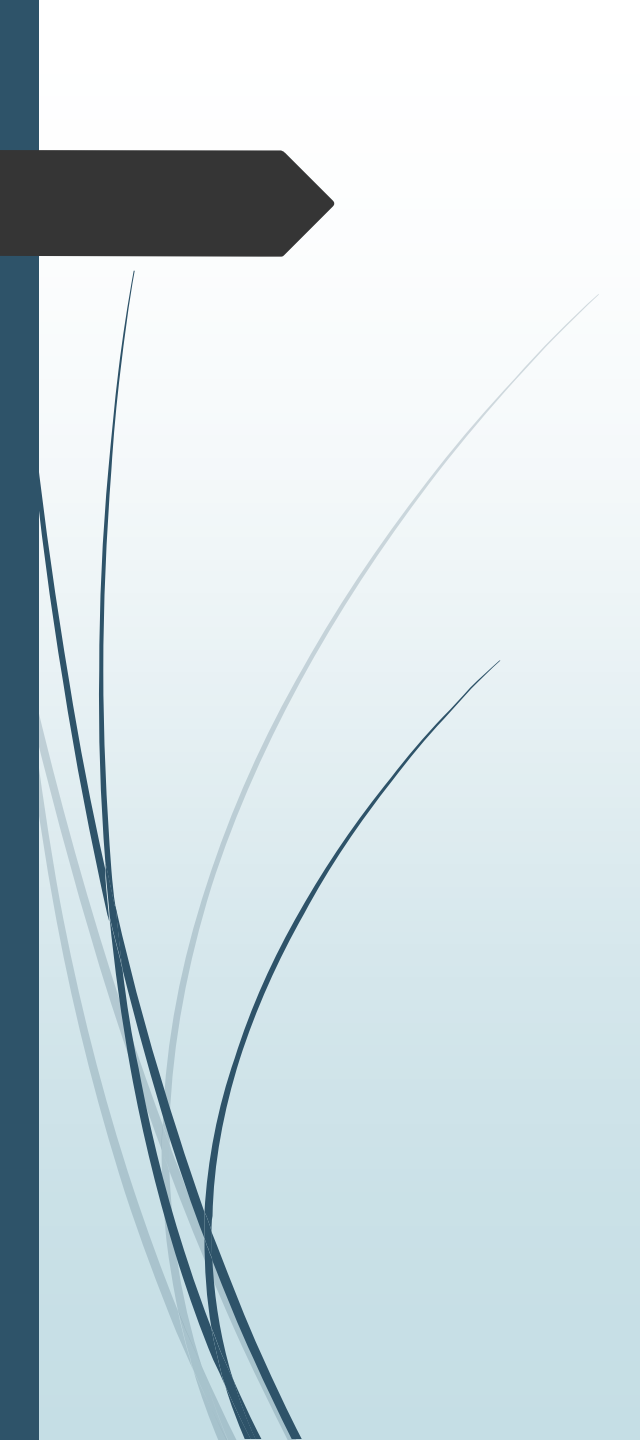
In sintesi

Il carico anticolinergico e il deterioramento cognitivo sono stati collegati in molti studi di associazione, ma raramente sono stati riportati miglioramenti in associazione agli interventi testati. In questo lavoro è stato sviluppato e testato in fase pilota un approccio semplice e standardizzabile che è stato ben accettato dai medici curanti e che ha realmente comportato modifiche del trattamento.

Come già evidenziato nella revisione sistematica di Braithwaite E. e coll. il reale beneficio derivante dalla riduzione (completa) del carico anticolinergico rimane poco chiaro, dal momento che gli studi effettuati hanno interrotto solo singoli farmaci o non sono riusciti a mostrare un miglioramento significativo a livello degli *outcome* cognitivi.

Tenuto conto che gli interventi devono essere adatti a identificare i pazienti a rischio, cioè pazienti con un elevato carico anticolinergico le cui condizioni generali non sono ancora così irreversibilmente compromesse da non poter più beneficiare di una riduzione del carico anticolinergico; che la semplice identificazione dei farmaci anticolinergici potrebbe non portare a conseguenze cliniche significative in quei pazienti che percepiscono come necessario un farmaco specifico e per la difficoltà di identificare un farmaco alternativo idoneo; che i test applicati per la misurazione dei relativi endpoint dovrebbero essere adeguati per rilevare miglioramenti nella funzione cognitiva dopo la deprescrizione; che gli interventi possono fallire perché i pazienti potrebbero non essere d'accordo con il cambio di farmaci e anche i medici di base potrebbero rifiutarsi di prescrivere alternative non anticolinergiche cambiando di fatto la prescrizione di uno specialista; questo studio è stato condotto per sviluppare un approccio algoritmico partendo dall'assunto che il successo dell'intervento proposto dovrebbe essere favorito da un approccio personalizzato e orientato alla pratica affinché possa essere ben accolto dai medici curanti.

Lo scopo dello studio pilota era valutare la fattibilità del nuovo approccio e testare se le raccomandazioni di deprescrizione potevano essere apprezzate dai medici curanti. Come endpoint secondari, sono stati valutati i cambiamenti nel carico anticolinergico e nei sintomi anticolinergici dei pazienti.



L'intervento è stato progettato per pazienti anziani con deficit cognitivi assenti o solo lievi e senza deterioramento medico acuto o demenza manifesta, curati in un ambiente come un'unità di riabilitazione che consentiva un monitoraggio attento e continuo dei cambiamenti clinici.

Per un'efficace deprescrizione è stato definito un elenco di farmaci anticolinergici basato sulla lista di Durán e collaboratori che hanno selezionato i farmaci in base alla concordanza nelle diverse scale di valutazione del carico anticolinergico. In caso di discrepanze tra i punteggi si è fatto ricorso come fonte di riferimento al Martindale (The Complete Drug Reference®) per prendere una decisione finale sull'attività anticolinergica del farmaco. (Durán CE, Azermay M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Jul;69(7):1485-96. doi: 10.1007/s00228-013-1499-3. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23529548.)

Questo elenco è stato utilizzato con successo in studi precedenti per definire i farmaci con attività anticolinergica. In questi precedenti studi, l'elenco di Durán et al. è stato esteso per includere farmaci anticolinergici con approvazione nazionale assunti da coorti più anziane. Allo stesso modo, nell'articolo di Wehran T. et al. la lista è stata revisionata escludendo i farmaci privi di AIC sul territorio tedesco e introducendo quelli con lo stesso ATC se dotati di attività anticolinergica. I farmaci inclusi dovevano essere sistemicamente attivi e avere attività anticolinergica determinata mediante valutazione della modalità d'azione del farmaco (legame con i recettori muscarinici), dati in vitro (attività anticolinergica sierica [SAA]) e/o tipici effetti anticolinergici (avversi) riportati. A tal fine è stata effettuata una ricerca bibliografica non sistematica nel database PubMed.

La lista è stata progettata per essere particolarmente sensibile nell'identificare i pazienti a rischio di effetti avversi a livello cognitivo da farmaci anticolinergici. Pertanto, i farmaci sono stati classificati come forti anticolinergici in presenza di una forte attività anticolinergica e capacità di attraversare la barriera ematoencefalica.

La capacità di penetrare la barriera ematoencefalica è stata verificata utilizzando il database di Doniger e collaboratori (Doniger S, Hofmann T, Yeh J. Predicting CNS permeability of drug molecules: comparison of neural network and support vector machine algorithms. J Comput Biol. 2002;9:849-64.) o (implicitamente) utilizzando i rispettivi RCP (riassunto delle caratteristiche del prodotto) con notazione di effetti avversi sul sistema nervoso centrale, come delirio o confusione.

I farmaci anticolinergici deboli sono stati definiti come aventi una debole attività anticolinergica secondo l'elenco di Durán et al. o una forte attività anticolinergica, ma non in grado di attraversare la barriera emato-encefalica.

La decisione se includere o meno i farmaci nell'elenco finale degli anticolinergici è stata discussa con gli esperti della rispettiva indicazione (uno psichiatra, un esperto del dolore, un urologo, un medico di medicina generale, un internista e due farmacisti). In caso di discrepanze nella valutazione, è stato consultato un gruppo di ricerca indipendente esperto nel campo della valutazione del carico anticolinergico (Wouters H, van der Meer H, Taxis K. Quantification of anticholinergic and sedative drug load with the Drug Load Index: a review of outcomes and methodological quality of studies. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73:257–66.) per discutere la selezione prima che venisse presa la decisione finale.

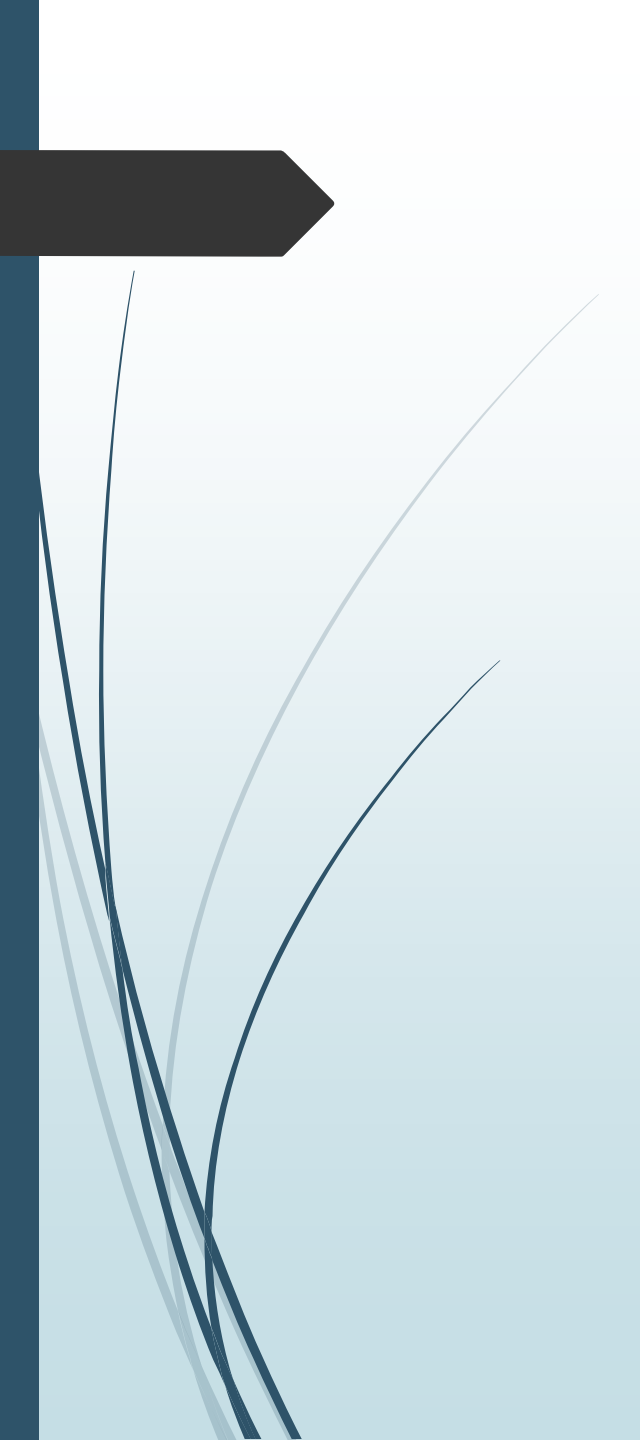
L'elenco finale dei farmaci anticolinergici comprendeva 85 farmaci, di cui 39 sostanze con effetto anticolinergico forte e 46 con effetto debole (Tabella 1)

Table 1 Drugs considered as strong ($n = 39$) or weak ($n = 46$) anticholinergic drugs

Pharmacological group	Individual compound		
<i>Drugs with strong anticholinergic activity</i>			
Antidepressants	Amitriptyline	Imipramine	Nortriptyline
	Clomipramine	Maprotiline	Trimipramine
	Doxepin		
Antipsychotics	Chlorprothixene	Levomepromazine	Perazine
	Clozapine	Loxapine	Thioridazine
Drugs for Parkinson's disease	Biperiden	Procyclidine	Trihexyphenidyl
	Bornaprine		
Urological spasmolytics	Darifenacin	Oxybutynin	Solifenacin
	Fesoterodine	Propiverine	Tolterodine
Antihistamines	Chlorphenamine	Dimetindene	Hydroxyzine
	Clemastine	Diphenhydramine	Promethazine
	Cyproheptadine	Doxylamine	Triprolidine
	Dimenhydrinate		
Muscle relaxants	Orphenadrine	Pridinol	
Others	Atropine	Scopolamine	Tropicamide
	Cyclopentolate		
<i>Drugs with weak anticholinergic activity</i>			
Antidepressants	Mianserin	Opipramol	Paroxetine
Antipsychotics	Flupentixol	Perphenazine	Quetiapine
	Fluphenazine	Pimozide	Sulpiride
	Fluspirilene	Prothipendyl	Zuclopenthixol
	Olanzapine		
Drugs for Parkinson's disease	Amantadine	Budipine	
Urological spasmolytics	Flavoxate	Trospium	
Opioids ^a for pain treatment	Buprenorphine	Meptazinol	Pethidine
	Dihydrocodeine	Methadone	Piritramide
	Fentanyl	Morphine	Tapentadol
	Hydromorphone	Nalbuphine	Tramadol
	Levomethadone	Oxycodone	
Benzodiazepines	Diazepam	Temazepam	
Drugs for chronic obstructive pulmonary disease	Aclidinium	Ipratropium	Umeclidinium
	Glycopyrronium	Tiotropium	
Gastrointestinal drugs	Butylscopolamine	Pirenzepine	Ranitidine ^b
Anticonvulsants	Carbamazepine	Oxcarbazepine	
Others	Codeine ^a	Loperamide ^a	Methanthelinium

^aWeak anticholinergic effects are suspected but remain unclear (probably class effect via inhibition of acetylcholine release; see [46–48])

^bApproval of ranitidine was suspended by the European Medicines Agency in April 2020



Gli elementi centrali dell'intervento erano gli algoritmi con strategie deprescrittive (interruzione, riduzione della dose o passaggio a un farmaco alternativo) sviluppati per tutte le indicazioni per i quali i farmaci anticolinergici elencati erano comunemente usati. Lo stesso gruppo di esperti consultato per lo sviluppo dell'elenco dei farmaci anticolinergici è stato coinvolto anche nello sviluppo degli algoritmi.

Gli esperti hanno contribuito a definire l'indicazione più comune di ciascun farmaco anticolinergico e le possibili alternative. Tutti gli algoritmi sono stati progettati per avere una struttura simile.

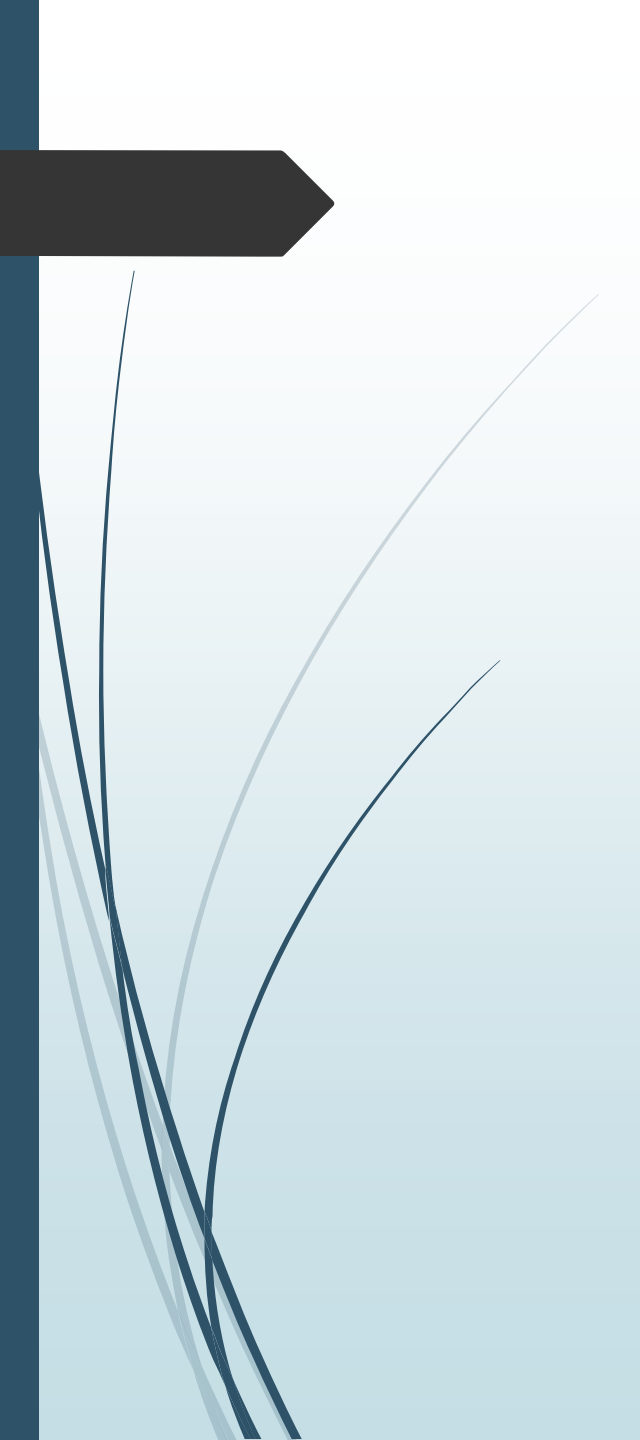
Innanzitutto, l'algoritmo raccomanda di deprescrivere i farmaci anticolinergici. Per farmaci con rischio noto di dipendenza (ad esempio, benzodiazepine) o per evitare sintomi di astinenza (ad esempio, antidepressivi triciclici), è stato adottato uno schema di riduzione graduale. In caso di impossibilità a interrompere il trattamento secondo il parere del medico, sono state raccomandate alternative ritenute idonee per la rispettiva indicazione, ma con meno effetti anticolinergici.

Per ogni alternativa, sono state fornite ulteriori informazioni (raccomandazioni per il monitoraggio, avvisi di interazione o raccomandazioni sul dosaggio in base alla funzionalità renale individuale del paziente).

In assenza di alternative adeguate, è stata considerata una riduzione del dosaggio.

Sono stati sviluppati un totale di 21 algoritmi e sono state definite alternative terapeutiche per 12/21 indicazioni (dolore addominale, agitazione, allergia, disturbo d'ansia, depressione, diarrea, dolore generale, insonnia, tensione muscolare, nausea, incontinenza urinarie e vertigini/capogiri).

Per le altre nove indicazioni, non è stato possibile sviluppare algoritmi perché non sono state identificate alternative terapeutiche prive di effetti anticolinergici (AC) o con minor effetto AC (per la malattia polmonare cronica ostruttiva e per l'iperidrosi ascellare) o perché i trattamenti sono complessi e molto individuali e non è opportuno cambiarli nel contesto di studio (unità di riabilitazione), ma piuttosto dovrebbe essere valutato solo durante una visita specialistica per un periodo di tempo più lungo (come nel caso del disturbo bipolare, epilessia, morbo di Parkinson e schizofrenia), o perché il farmaco anticolinergico viene generalmente utilizzato solo per il trattamento a breve termine (come nel caso di tosse secca, midriasi con finalità diagnostica e ulcera gastrointestinale).



Per identificare le misure di valutazione più appropriate per catturare gli effetti avversi anticolinergici sia periferici che centrali, in questo studio esplorativo è stata eseguita una ricerca non sistematica nella letteratura e i suoi risultati sono stati valutati da un gruppo di esperti comprendente farmacisti, farmacologi clinici, geriatri, psichiatri e uno psicologo. Gli esperti hanno concordato sugli strumenti da utilizzare nella discussione.

Il complesso di misurazioni selezionate comprendeva i seguenti test per valutare i sintomi correlati al paziente:

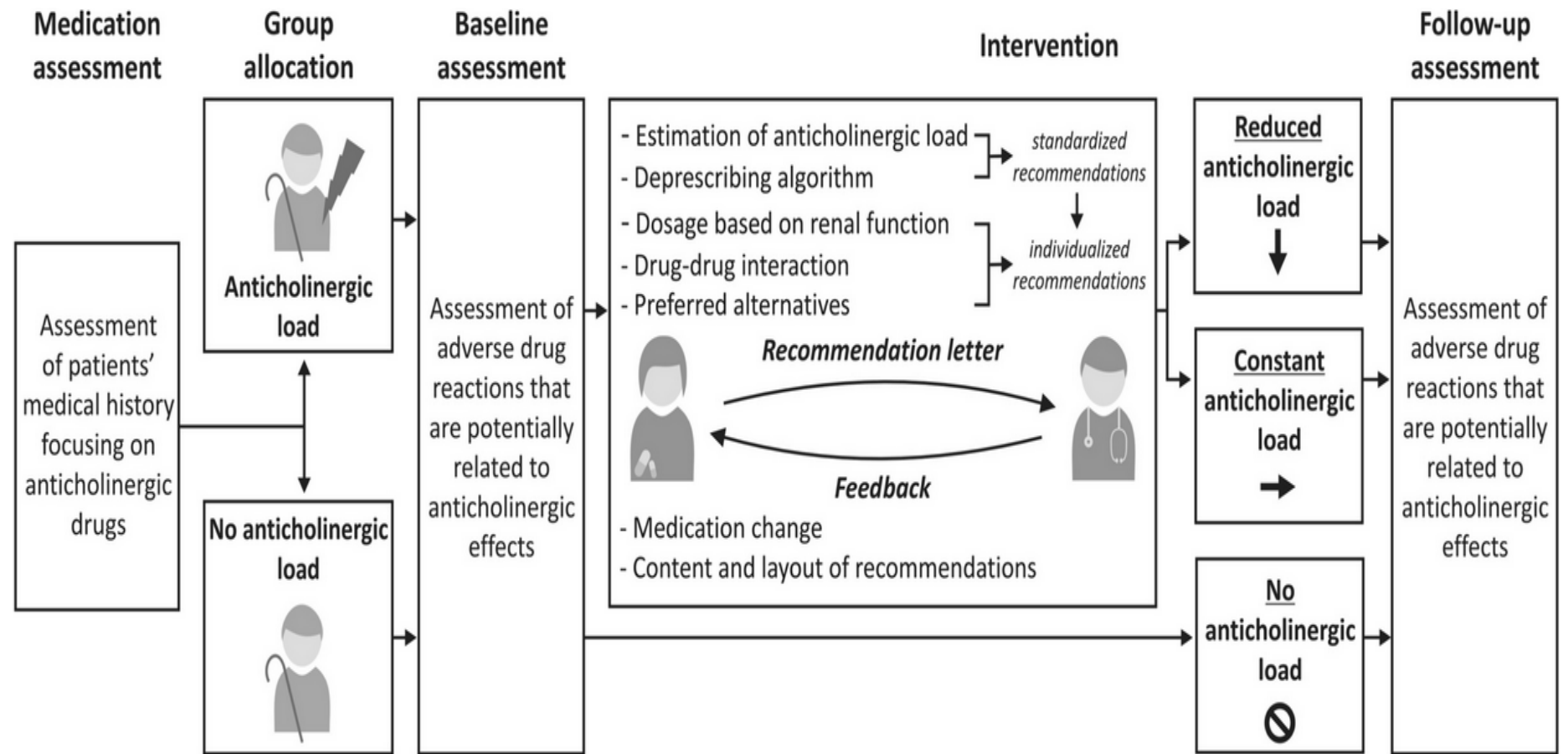
1. criteri di valutazione neuropsicologica per misurare la memoria e attenzione;
2. tre questionari convalidati relativi a stitichezza, sintomi urinari e xerostomia;
3. una prova pratica per misurare la xerostomia;
4. dosaggio specifico dei radiorecettori per valutare l'attività della butirrilcolinesterasi e dell'acetilcolinesterasi;
5. test di valutazione neuropsicologica adatti per l'analisi dei diversi aspetti del deterioramento cognitivo (soprattutto attenzione e memoria).

Il nuovo approccio è stato sperimentato in uno studio monocentrico, controllato e non randomizzato, condotto presso un centro di riabilitazione geriatrica. I pazienti ricoverati sono stati invitati a partecipare se avevano 65 anni o più ed erano in grado di effettuare le misure di valutazione selezionate.

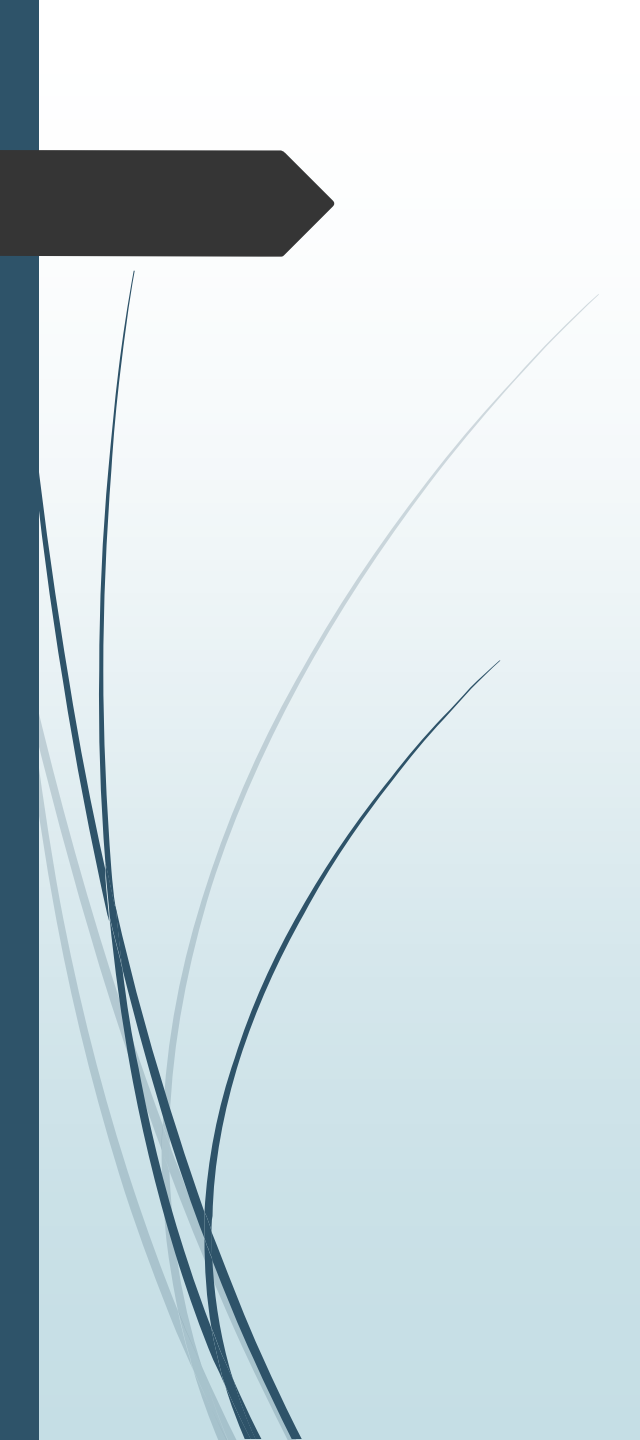
Per valutare i potenziali effetti dei cambiamenti terapeutici, i pazienti che stavano assumendo almeno un farmaco con forte attività anticolinergica ("pazienti con carico anticolinergico") sono stati assegnati al gruppo di intervento, e pazienti che non assumevano alcun farmaco anticolinergico ("pazienti senza carico anticolinergico") sono stati assegnati al gruppo di controllo.

I pazienti che assumevano solo farmaci anticolinergici deboli secondo l'elenco stilato non sono stati inclusi in questo studio pilota per concentrarsi prevalentemente sui pazienti con maggiori probabilità di compromissione da effetti avversi anticolinergici.

Gli algoritmi per ridurre il carico anticolinergico sono stati utilizzati per generare lettere di raccomandazioni personalizzate per i medici curanti dei partecipanti al gruppo d'intervento.



Study procedure

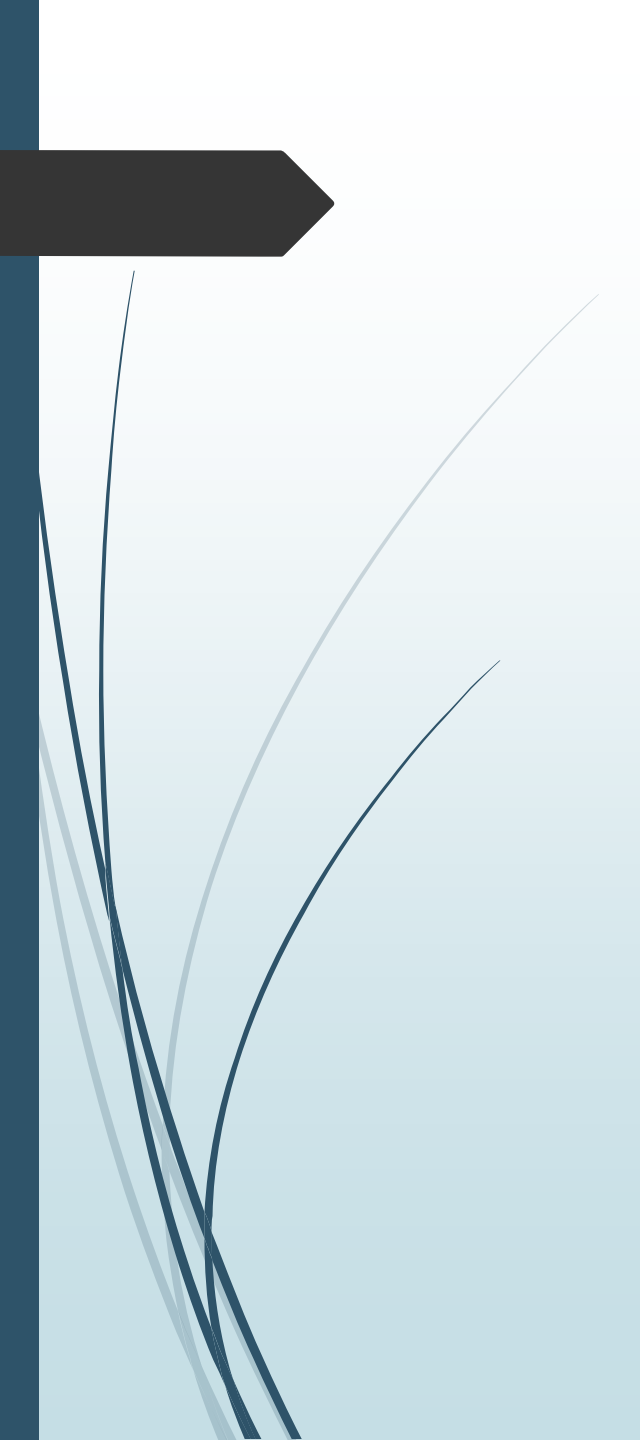


Le lettere di raccomandazioni che, sono state preparate in modo standardizzato e con qualità garantita (doppio controllo da parte di un farmacista clinico e un farmacologo clinico), adattavano gli algoritmi standardizzati alla storia medica del singolo paziente rispondendo alle seguenti domande:

1. Se un farmaco anticolinergico viene sospeso, è necessario adattare il farmaco rimanente (ad esempio a causa dell'interazione farmaco-farmaco che non è più rilevante)? In caso affermativo, adattare la (dose del) farmaco concomitante.
2. Se è necessario un farmaco alternativo, il farmaco alternativo è stato precedentemente utilizzato senza successo nella storia del paziente (non-responder)? Se sì, considerare alternative più appropriate.
3. Se è necessario un farmaco alternativo, si prevede che si verifichino nuove interazioni farmacologiche con i farmaci assunti dal paziente? Se sì, considerare altre alternative o adattare la (dose del/dei) farmaco/i concomitante/i.
4. Se è necessaria una riduzione della dose, è disponibile sul mercato una formulazione adatta per ottenere questo dosaggio? Si prega di considerare forme di dosaggio adeguate o di valutare ulteriori alternative.

Se necessario per qualsiasi individualizzazione della lettera di raccomandazioni, era possibile estrarre i dati sulla velocità di filtrazione glomerulare effettiva stimata e altri valori di laboratorio appropriati (ad es. sodio plasmatico). Inoltre, la lettera di raccomandazioni è stata integrata con informazioni sui risultati dei test di valutazione che riportavano le condizioni del paziente e le comorbidità che potevano essere esacerbate da farmaci anticolinergici (come ad esempio, sindrome di Sjögren associata con xerostomia).

Ciascuna lettera riportava le informazioni in tre diversi formati (diagramma di flusso, tabella e testo semplice) per determinare le preferenze dei medici curanti per un particolare formato del rapporto. Durante il soggiorno riabilitativo del paziente, i medici curanti avevano le seguenti opzioni: interrompere il farmaco senza sostituirlo con un farmaco alternativo, sostituire il farmaco con un'alternativa consigliata o un'altra alternativa o mantenere il regime terapeutico invariato. Nessun incentivo è stato utilizzato per promuovere alcuna scelta.



I medici dell'unità di riabilitazione sono stati informati dello studio e gli è stato richiesto di fornire il proprio consenso informato scritto per esprimere un feedback sulla lettera di raccomandazioni. La lettera di raccomandazioni è stata consegnata al medico curante dell'unità di riabilitazione tramite un contatto personale, ovvero un farmacista clinico.

Per valutare gli effetti a breve termine, i test di valutazione venivano ripetuti 2 settimane dopo la valutazione di base. Se il farmaco anticolinergico o la dose venivano modificati in base alla lettera di raccomandazioni, la valutazione di follow-up veniva effettuata 2 settimane dopo il regime di cambiamento anziché 2 settimane dopo la valutazione di base.

Se il paziente veniva dimesso prima delle 2 settimane successive alle modifiche terapeutiche, la valutazione di follow-up poteva essere effettuata presso il domicilio del paziente. Per la valutazione dei risultati è stata utilizzata la differenza intraindividuale tra la valutazione di base e quella di follow-up, con valori positivi che indicano un miglioramento nel tempo e valori negativi che indicano deterioramento.

L'esito primario dello studio di fattibilità era il feedback del medico sulla lettera di raccomandazioni, mentre l'esito secondario era la caratterizzazione degli effetti anticolinergici e la fattibilità delle strategie di deprescrizione.

Dopo l'intervento, il gruppo di pazienti con carico anticolinergico è stato diviso in pazienti il cui carico anticolinergico poteva essere ridotto e pazienti il cui carico anticolinergico non poteva essere modificato.

Le risposte dei medici alla lettera di raccomandazioni sono state valutate in base al loro feedback scritto ed è stato contato il numero di raccomandazioni accettate.

Per caratterizzare la coorte di studio, sono state riportate le medie con deviazioni standard per i dati continui dei pazienti e i numeri assoluti con proporzioni percentuali per i dati categorici. Le differenze tra i gruppi di pazienti sono state calcolate con un test t a doppia coda per gruppi indipendenti (per dati continui) e un test Chi-quadrato (test di Fisher esatto) per la valutazione dei dati categorici.

Gli endpoint erano basati sulla differenza intraindividuale tra il basale e la valutazione di follow-up di ciascun paziente e valutati solo nei pazienti che avevano partecipato a entrambe le valutazioni (analisi per protocollo).

Lo studio ha reclutato un totale di 20 pazienti di cui 4, due nel gruppo di intervento e due nel gruppo di controllo, sono stati esclusi dall'analisi per mancanza di valutazione al baseline in quanto dimessi o trasferiti in terapia intensiva o per interruzione del farmaco anticolinergico. L'analisi finale ha quindi incluso 11 partecipanti nel gruppo di intervento (in trattamento con farmaci a forte attività anticolinergica) e 5 nel gruppo di controllo (senza carico anticolinergico).

Le lettere di raccomandazioni sono state consegnate per 9 su 11 pazienti del gruppo di intervento, mentre non sono state proposte per due pazienti perché per modificare il trattamento è stata ritenuta necessaria la valutazione specialistica.

Dei 22 farmaci anticolinergici utilizzati dagli 11 pazienti nel gruppo di intervento, sette farmaci a forte attività anticolinergica e un farmaco a debole attività sono stati ridotti o sostituiti dai medici curanti, comportando una riduzione del carico anticolinergico per 7 partecipanti del gruppo di intervento (63,6%).

I medici curanti hanno modificato il trattamento con sei farmaci anticolinergici forti come da raccomandazioni (Tabella 3), mentre un potente farmaco anticolinergico (clozapina) è stato interrotto indipendentemente dalla lettera di raccomandazioni dopo la rivalutazione dell'indicazione.

Table 3 Implemented interventions and feedback from the attending physicians on the suggested recommendations

Patient	Anticholinergic drug	Intervention	Chosen alternative drug	Reasons for not implementing change					Recommendation		Information text ^a		Preferred layout		
				Wrong indication	Patient refused change	Change not reasonable	GP unavailable for further information	Other (free text)	Helpful	Not helpful	Helpful	Not helpful	Flowchart	Table	Text
1	Dimenhydrinate	↓	None						x		x		x		
2	Dimenhydrinate	↓	Granisetron	x ^b						x	x		x		
3	Doxepin	↓	None						x		x			x	
4	Doxepin	↓	Mirtazapine						x		x			x	
5	Fesoterodine	↓	Trospium ^c						x		x		x		
6	Solifenacin	↓	Trospium ^c						x		x			x	
	Diazepam ^c	=						x ^d	x		x			x	
	Quetiapine ^c	=							x		x			x	
7	Amitriptyline	=			x					x	x			x	x
8	Doxepin	=			x				x		x		x		
9	Doxepin	=					x		x		x		x		

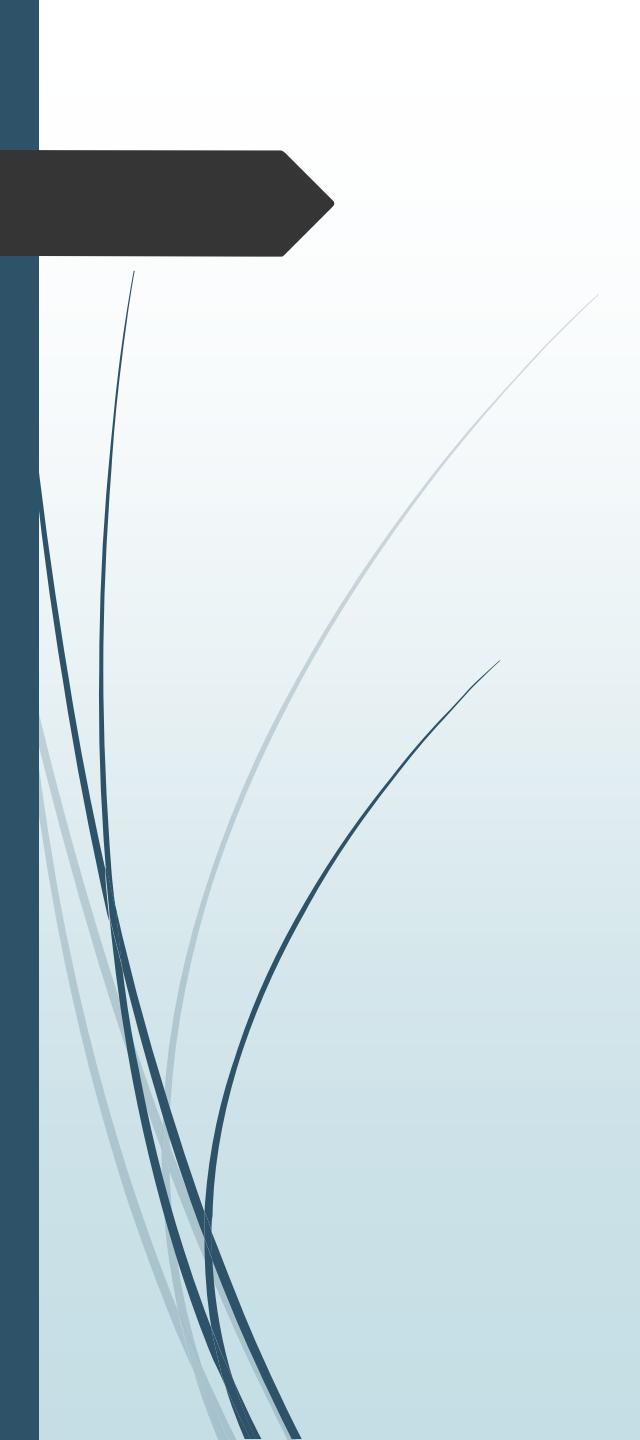
↓ indicates stopped, = indicates no change, x indicates appropriate, GP general practitioner

^aThe information text included notes, for example, on drug–drug interactions with the patient's co-medication and on how to monitor therapeutic alternatives

^bThe corresponding recommendation letter proposed alternatives for the indication vertigo/dizziness; however, it was later found that the patient suffered from nausea

^cWeak anticholinergic co-medication

^dDrug was not stopped and no alternative drug was chosen due to known benzodiazepine abuse/possible withdrawal symptoms



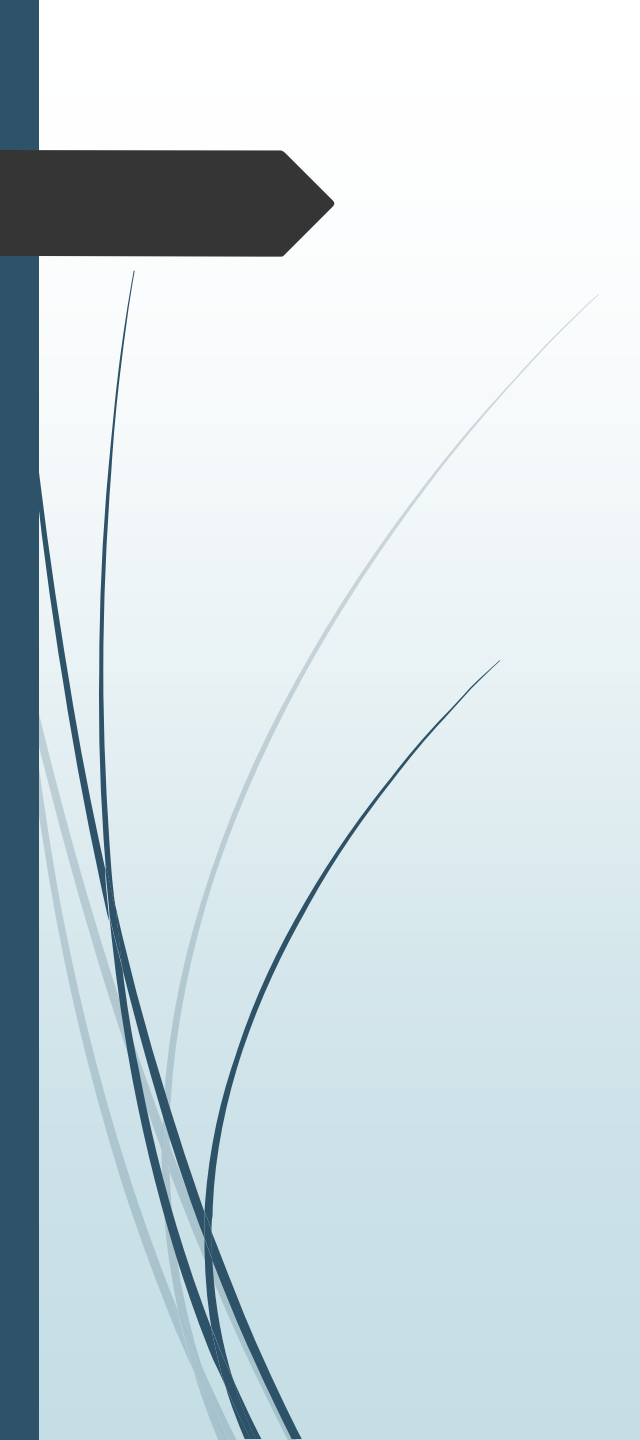
I medici curanti (n = 6) hanno fornito il loro feedback scritto su tutte e nove le lettere di raccomandazioni (Tabella 3). La maggior parte delle lettere di raccomandazioni si è rivelata utile (n = 7, 77,8 %). Il motivo più comune per rifiutare i cambiamenti terapeutici proposti (40%) era il rifiuto del paziente di cambiare il farmaco. I diagrammi di flusso (n = 5) o le tabelle (n = 4) erano i formati di layout preferiti nella lettera di raccomandazioni.

I dati di follow-up erano disponibili per 14 pazienti: sei pazienti con carico anticolinergico ridotto (per interruzione o sostituzione dei farmaci anticolinergici), tre pazienti con carico anticolinergico invariato (nessuna modifica della terapia) e cinque pazienti di controllo senza carico anticolinergico.

Nei pazienti con carico anticolinergico ridotto è stato osservato un miglioramento significativo nel test di valutazione neuropsicologica di memoria tra la valutazione al basale e quella di follow-up rispetto ai pazienti con terapia invariata (6 ± 3 vs. -1 ± 6 punti). Inoltre, i punteggi del test mostravano correlazione statisticamente significativa con le misurazioni di attività anticolinergica sierica. Non sono state osservate differenze negli altri test di valutazione (test cognitivi e eventi avversi periferici) o biomarker.

In conclusione, l'approccio utilizzato in questo studio pilota è stato ben accettato dai medici curanti e ha realmente comportato modifiche del trattamento. L'intervento si è basato su un approccio di squadra in cui la responsabilità di condurre la revisione del farmaco e di determinare il carico anticolinergico del paziente è stata assegnata a un farmacista clinico, mentre la responsabilità generale della deprescrizione rimaneva in carico al medico curante.

Gli operatori sanitari hanno precedentemente indicato una preferenza per tale approccio interdisciplinare di cooperazione nella prescrizione degli anticolinergici [Cunningham Y, Wood K, Stewart C, et al. Understanding stakeholder views regarding the design of an intervention trial to reduce anticholinergic burden: a qualitative study. *Front Pharmacol.* 2021;12: 608208.], che ha ridotto con successo il carico anticolinergico causato dagli antimuscarinici urinari in un recente studio. [Ha M, Furman A, Al Rihani SB, et al. Pharmacist-driven interventions to de-escalate urinary antimuscarinics in the Programs of All-Inclusive Care for the Elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2022;70:3230–8.]



Oltre a queste strategie consolidate, l'approccio di questo studio ha incluso diversi parametri di monitoraggio incentrati sul paziente che sono nuovi nel contesto degli studi sulla deprescrizione degli anticolinergici. Ad esempio, la maggior parte degli studi precedenti prevedeva solo il calcolo del carico anticolinergico dei pazienti in base alla loro terapia e indipendentemente dalle caratteristiche rilevanti del paziente come l'età e il deterioramento cognitivo (preesistente). Inoltre, sono state considerate le comorbidità dei pazienti che possono peggiorare durante il trattamento con farmaci anticolinergici e la condizione al basale del paziente misurando il cambiamento intraindividuale tra basale e follow-up (invece di confrontare i valori assoluti tra gruppi di pazienti).

Pertanto, non solo l'erogazione dell'intervento in team, ma anche l'inclusione di informazioni personalizzate su misura per il singolo paziente potrebbe aver contribuito all'apprezzamento dei medici curanti della lettera di raccomandazioni e della loro dipendenza da essa nel prendere ulteriori decisioni cliniche.

Nel feedback qualitativo i medici hanno particolarmente apprezzato le informazioni aggiuntive sulle potenziale interazioni farmacologiche e i consigli sul monitoraggio, che potrebbero spiegare l'elevato tasso di adesione rispetto a uno studio precedente che suggeriva solo farmaci alternativi senza ulteriori informazioni.

Precedenti ricerche qualitative hanno evidenziato come ostacolo alla riduzione del carico anticolinergico il conflitto nell'attribuzione della responsabilità di deprescrizione tra medici curanti e specialisti. Pertanto, la scelta di consegnare la lettera di raccomandazioni solo per indicazioni in cui gli specialisti non sono altamente necessari potrebbe anche aver contribuito al risultato soddisfacente.

In questo studio esplorativo, i pazienti il cui carico anticolinergico è stato ridotto con successo hanno mostrato punteggi significativamente migliori nei test di valutazione neuropsicologica della memoria. Questa osservazione supporta un approccio di attenta selezione delle misure per le valutazioni della prestazione cognitiva e della popolazione senza deterioramento cognitivo avanzato per la deprescrizione anticolinergica, e promuove l'idea di affrontare la deprescrizione di anticolinergici come misura per prevenire piuttosto che invertire la demenza.

Tuttavia, data la piccola dimensione del campione, tali indicazioni necessitano di essere confermate in un studio controllato e prospettico.



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Farmacista	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	ilaria.dicesare@aslteramo.it
Farmacista	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	sabrina.capodifoglio@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
	CRFV		crfv@aslteramo.it