

FARMACI ANTICOLINERGICI E RISCHIO DI DEMENZA

A cura del Dott. Corrado Liparoto

INTRODUZIONE

La demenza è una delle principali cause di disabilità e morte¹ nella popolazione anziana, tale condizione è causata da processi neurodegenerativi che contribuiscono al declino cognitivo irreversibile ed ai sintomi associati, come la progressiva perdita di indipendenza e l'incapacità di svolgere le normali funzioni quotidiane^{2,3}. I farmaci anticolinergici bloccano il neurotrasmettitore acetilcolina a livello del sistema nervoso centrale o periferico, e sono in grado di svolgere azioni diverse a seconda del sito d'azione. Tali composti sono indicati nel trattamento della depressione (amitriptilina, paroxetina) dei disturbi gastrointestinali, del morbo di Parkinson (amantadina), dell'incontinenza urinaria, dell'epilessia (carbamazepina) e nella gestione delle allergie (prometazina). È noto che gli anticolinergici influenzano le funzioni cognitive⁸, per cui le linee guida suggeriscono che dovrebbero essere evitati tra le persone anziane più fragili⁹. L'uso di tali farmaci, tra le persone con demenza, è stato riconosciuto inappropriato secondi i criteri "*Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions*" (STOPP)^{10,11}. Negli ultimi dieci anni, l'esposizione prolungata ai farmaci anticolinergici è stata associata al declino cognitivo a lungo termine o all'incidenza della demenza tra i pazienti residenti nelle case di cura¹²⁻¹⁷.

STUDIO CASO-CONTROLLO

I ricercatori hanno eseguito uno studio caso-controllo nidificato, utilizzando i dati del *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD), che includono dettagli demografici, informazioni sullo stile di vita, eventuali diagnosi e sintomi registrati dal medico di medicina generale, di oltre 11 milioni di pazienti sottoposti ad assistenza primaria nel Regno Unito. I dati del CPRD sono ampiamente rappresentativi della popolazione del Regno Unito in termini di sesso, età ed etnia¹⁸. Gli obiettivi dello studio erano tre: 1) stimare l'associazione tra l'uso cronico di farmaci anticolinergici e lo sviluppo di demenza; 2) valutare se qualche effetto osservato fosse specifico per una particolare classe di farmaci; 3) verificare come l'associazione variasse in funzione del tempo di incidenza della demenza e della quantità di esposizione all'interno di ciascuna classe. Sono stati inclusi pazienti di età compresa tra 65-99 anni con una diagnosi di demenza, effettuata tra aprile 2006 e luglio 2015. I criteri di esclusione sono stati: malattia del motoneurone, HIV, sclerosi multipla, sindrome di Down o abuso di alcool. Utilizzando la data di diagnosi della demenza come data indice, ogni caso è stato confrontato con un massimo di sette controlli a cui non era stata diagnosticata la malattia prima della data indice. È stato definito un periodo di esposizione al farmaco (DEP) per ciascun gruppo caso-controllo, iniziato almeno un

anno dopo la data standard (UTS) e terminato quattro anni prima della data indice. Le date di inizio e fine del DEP erano identiche all'interno dei gruppi dei casi e dei controlli. Le esposizioni nei quattro anni precedenti la data indice sono state escluse per evitare il bias protopatico, in base al quale il farmaco è stato somministrato per un segno o un sintomo di demenza prima di una diagnosi¹⁹. La stima dell'effetto anticolinergico dei singoli farmaci sul cervello umano risulta difficile; in questo studio, gli effetti anticolinergici dei composti, prescritti a ciascun paziente durante il DEP, sono stati classificati utilizzando la scala *Anticholinergic Cognitive Burden* (ACB)²⁰. Un punteggio di 1 viene assegnato ai farmaci con attività anticolinergica sierica o affinità in vitro per i recettori muscarinici, ma senza noti effetti negativi, clinicamente rilevanti, sui processi cognitivi (possibilmente anticolinergico). Ai farmaci con effetti anticolinergici stabiliti e clinicamente rilevanti viene attribuito un punteggio di 2, basato sulla loro capacità di attraversare la barriera ematoencefalica (decisamente anticolinergico). Ai farmaci con uno score di 2 che hanno anche riportato associazioni di delirium viene assegnato un punteggio di 3 (decisamente anticolinergico). Infine, a tutti gli altri farmaci viene attribuito un punteggio di 0. Per i farmaci disponibili nel Regno Unito negli ultimi 30 anni senza un punteggio ACB, sono state fatte le seguenti ipotesi: diuretici tiazidici, diuretici dell'ansa ed antistaminici score ACB pari a 1; antidepressivi triciclici score ACB di 3; creme, gocce oculari e gocce auricolari score ACB pari a 0. La dose definita giornaliera (DDD) è la dose giornaliera media di mantenimento ipotizzata per un farmaco in base alla sua indicazione principale in soggetti adulti. I valori delle DDD vengono aggiornati annualmente dal Centro collaborativo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per le statistiche sui farmaci. Per le prescrizioni di farmaci diversi con lo stesso punteggio ACB, sono state sommate le DDD. L'esposizione durante il DEP, quindi, è stata classificata come 0.1-13, 14-89, 90-364, 365-1459 o più di 1460 DDD.

RISULTATI

La popolazione originaria era composta da 66 136 pazienti con diagnosi di demenza tra aprile 2006 e luglio 2015. Dopo aver applicato i criteri di esclusione, l'analisi includeva 40 770 casi e 283 933 controlli (il più delle volte ad ogni caso sono stati associati sette controlli). La maggior parte dei pazienti (n= 254 083, 78%) proveniva da studi generali condotti in Inghilterra, il 9% (n= 30 817) dalla Scozia, il 9% (n= 29 575) dal Galles ed il 3% (n= 10 228) dall'Irlanda del Nord. L'età media dei pazienti alla data indice era di 83 anni (range interquartile 78-87) ed il 63% era di sesso femminile. Il periodo mediano di esposizione al farmaco è stato di 7.1 anni (range= intervallo interquartile 4.0-11.3, range= intervallo 1-16). Le diagnosi di condizioni correlate a demenza e le indicazioni per anticolinergici sono aumentate durante il DEP. Ad esempio, la proporzione di casi di demenza diagnosticata con depressione all'inizio del DEP era del 12% (n = 5071), tale valore è aumentato al 20% (n = 8030) nel corso del DEP. Durante il DEP, a 14 453 (35%) casi e 86 403 (30%) controlli è stato prescritto almeno un farmaco anticolinergico con un punteggio ACB di 3, per un totale di 1 793 505 prescrizioni. I cinque farmaci prescritti con maggiore frequenza sono stati amitriptilina (29%), dosulepina (nota anche come dotiepina, 16%), paroxetina (8%), ossibutinina (7%) e tolterodina (7%). Solo a 1429 (3.5%) casi e 7909 (2.8%) controlli sono stati prescritti farmaci con un punteggio ACB di 2 (la carbamazepina rappresenta l'87% di queste prescrizioni). La maggior parte dei pazienti (89% dei casi e 87% dei controlli) ha ricevuto, durante il DEP, almeno una prescrizione per un farmaco con un punteggio ACB pari a 1 (i farmaci cardiovascolari rappresentano il 63% di queste prescrizioni). La tabella 1 mostra l'esistenza di un'associazione positiva e significativa tra la prescrizione di qualsiasi farmaco con un punteggio ACB di 1, 2 o 3 e la demenza, con rapporti di probabilità corrispondenti di 1.10 (intervallo di confidenza del 95% da 1.06 a 1.15), 1.10 (1.03 a 1.16) e 1.11 (1.08-1.14). Questi valori sono stati adeguati per le covariate misurate alla fine del DEP. Un effetto dose-risposta è risultato evidente per le dosi prescritte di farmaci con un punteggio ACB di 2 o 3. Tuttavia, non è stato osservato alcun effetto dose-risposta per i farmaci con un punteggio ACB di 1 (il 63% di queste prescrizioni rappresentato da farmaci cardiovascolari).

Tabella 1. Associazione tra le prescrizioni di farmaci anticolinergici (score ACB) e la demenza

Esposizione durante il DEP	Numero di casi (%)	Numero di controlli (%)	Odds ratio (IC 95%)		
			Senza aggiustamenti	Aggiustamenti all'inizio del DEP	Aggiustamenti alla fine del DEP
Prescrizioni (score ACB)					
0	4 295 (10.5)	36 329 (12.8)	1.00	1.00	1.00
1	36 437 (89.4)	247 406 (87.1)	1.25 (1.21-1.29)	1.15 (1.07-1.15)	1.10 (1.06-1.15)
2	1 429 (3.5)	7 909 (2.8)	1.27 (1.20-1.35)	1.10 (1.03-1.17)	1.10 (1.03-1.16)
3	14 453 (35.5)	86 403 (30.4)	1.27 (1.24-1.30)	1.16 (1.13-1.19)	1.11 (1.08-1.14)

La tabella 2 mostra che, se analizzati per classe, vi era un'associazione significativa tra l'incidenza della demenza e antidepressivi, antiparkinsoniani o farmaci urologici con un punteggio ACB di 3, mentre nessuna associazione è stata riscontrata con farmaci antispasmodici, antipsicotici, antistaminici o altri farmaci con uno score ACB di 3. Le prescrizioni di farmaci con un punteggio ACB pari a 2 sono state relativamente rare, e quindi i risultati sono apparsi imprecisi in questo gruppo di composti; tuttavia, esistono alcune evidenze a supporto dell'associazione tra l'incidenza della demenza e la prescrizione di farmaci antiparkinsoniani. Infine, sono state riscontrate associazioni positive tra antidepressivi con un punteggio ACB di 1 ed un aumentato rischio di demenza, ma non per altri farmaci con uno score ACB di 1. L'uso, invece, di farmaci gastrointestinali con un punteggio ACB di 1 o di 3 e di farmaci cardiovascolari con score ACB di 1 è stato associato ad una minore riduzione del rischio di demenza.

Tabella 2. Associazione tra le prescrizioni di classi di farmaci anticolinergici (score ACB) e la demenza

Classe di farmaci	Numero di casi (%)	Numero di controlli (%)	Odds ratio (IC 95%)	
			Aggiustamenti all'inizio del DEP	Aggiustamenti alla fine del DEP
Score ACB = 1				
Analgesici	2 3871 (58.6)	158162 (55.7)	1.02 (1.00-1.05)	1.02 (0.99-1.04)
Antidepressivi	5 958 (14.6)	28 767 (10.1)	1.37 (1.32-1.42)	1.25 (1.20-1.30)
Antipsicotici	8 051 (19.7)	50 079 (17.6)	1.05 (1.02-1.08)	1.04 (1.01-1.07)
Cardiovascolari	27 926 (68.5)	191 895 (67.6)	0.97 (0.94-0.99)	0.98 (0.95-1.01)
Gastrointestinali	10 845 (26.6)	71 814 (25.3)	0.97 (0.94-0.99)	0.96 (0.93-0.99)
Respiratori	93 85(23.0)	62 787 (22.1)	0.99 (0.97-1.02)	0.99 (0.97-1.02)
Altri	11 521 (28.3)	77 345 (27.2)	0.95 (0.92-0.97)	0.95 (0.92-0.98)
Score ACB = 2				
Analgesici	385 (0.9)	2 337 (0.8)	1.03 (0.92-1.15)	1.03 (0.92-1.16)
Antipsicotici	22 (0.1)	69 (0.0)	1.44 (0.87-2.36)	1.35 (0.82-2.23)
Antiparkinsoniani	57 (0.1)	141 (0.0)	1.55 (1.12-2.14)	1.32 (0.96-1.82)
Respiratori	19 (0.0)	123 (0.0)	0.89 (0.55-1.45)	0.83 (0.51-1.36)
Altri	985 (2.4)	5 454 (1.9)	1.07 (1.00-1.15)	1.09 (1.01-1.17)
Score ACB = 3				
Antidepressivi	8 823 (21.6)	50 817 (17.9)	1.13 (1.10-1.16)	1.11 (1.08-1.14)
Antipsicotici	1 036 (2.5)	5 140 (1.8)	1.09 (1.02-1.18)	1.07 (1.00-1.16)
Gastrointestinali	1 817 (4.5)	12 057 (4.2)	0.94 (0.89-0.99)	0.94 (0.89-0.99)
Antiparkinsoniani	270 (0.7)	951 (0.3)	1.45 (1.25-1.68)	1.29 (1.11-1.50)
Respiratori	4 002 (9.8)	25 195 (8.9)	1.04 (1.00-1.08)	1.03 (1.00-1.07)
Urologici	3 261 (8.0)	16 873 (5.9)	1.23 (1.18-1.28)	1.18 (1.13-1.23)
Altri	284 (0.7)	1741 (0.6)	0.99 (0.87-1.13)	0.99 (0.87-1.13)

La tabella 3 mostra l'effetto dell'esposizione in tre diversi periodi (4-10, 10-15 e 15-20 anni) prima della data indice. Le associazioni con prescrizioni di farmaci con un punteggio ACB di 3 erano coerenti in tutto il DEP. Le associazioni con prescrizioni di composti con score ACB di 1 e 2 sono risultate più evidenti se effettuate in periodi vicini alla data indice. In particolare, la prescrizione di qualsiasi farmaco con uno score ACB di 3 nei 15-20 anni precedenti ad una diagnosi di demenza era significativamente associata ad una maggiore incidenza di malattia, con un rapporto di probabilità di 1.17 (intervallo di confidenza del 95% da 1.10 a 1.24). Le prescrizioni effettuate 15-20 anni prima una diagnosi di demenza per antidepressivi e farmaci urologici

con un punteggio ACB di 3 sono rimaste significativamente associate all'incidenza di demenza, con rapporti di probabilità, rispettivamente, di 1.19 (da 1.10 a 1.29) e 1.27 (da 1.09 a 1.48). Tuttavia, per gli antidepressivi con un punteggio ACB di 1, l'associazione con la malattia è aumentata per le prescrizioni effettuate in periodi più vicini alla data di diagnosi. Allo stesso modo, l'associazione negativa tra farmaci gastrointestinali e demenza non è stata osservata per le esposizioni avvenute 15-20 anni prima della data indice. Escludendo i pazienti con una prescrizione per un farmaco con un punteggio ACB di 2 o 3 nei 12 mesi precedenti il DEP, quindi limitando la ricerca ai nuovi utenti, sono stati esclusi 5215 casi e 62 161 controlli. Ciò ha comportato piccole riduzioni nell'associazione tra incidenza di demenza e qualsiasi farmaco con un punteggio ACB di 3 (rapporto di probabilità 1.07, intervallo di confidenza al 95% da 1.04 a 1.10) e qualsiasi farmaco con score ACB di 2 (1.12, 1.04-1.21). In particolare, antidepressivi ed urologici con un punteggio ACB di 3 ed antidepressivi con un punteggio ACB di 1 sono rimasti notevolmente associati alla demenza.

Tabella 3. Associazione tra demenza e farmaci anticolinergici (score ACB) prima della data indice

Classe di farmaci	Periodo di esposizione (anni prima della data indice)								
	15-20			10-15			4-10		
	Numero di casi (n=10684)	Numero di controlli (n=74145)	Odds ratio (IC 95%)	Numero di casi (n=23959)	Numero di controlli (n=166735)	Odds ratio (IC 95%)	Numero di casi (n=40770)	Numero di controlli (n=283933)	Odds ratio (IC 95%)
Prescrizioni (score ACB)									
0	3638	27905	1.00	5602	44790	1.00	4492	38579	1.00
1	6789	44564	1.05 (1.00-1.10)	17867	118973	1.06 (1.02-1.10)	35722	242210	1.06 (1.02-1.09)
2	193	1057	1.07 (0.91-1.25)	493	2556	1.14 (1.03-1.26)	1054	5734	1.11 (1.03-1.18)
3	1972	11321	1.17 (1.10-1.24)	5242	30303	1.15 (1.10-1.19)	12338	72335	1.13 (1.10-1.15)

CONCLUSIONI

Molte persone assumono farmaci anticolinergici ad un certo punto della loro vita, e molto spesso tali farmaci sono prescritti per gestire condizioni croniche che portano ad esposizioni potenzialmente lunghe. Esistono evidenze di probabile associazione tra i livelli di farmaci antidepressivi, anticolinergici, antiparkinsoniani, urologici ed il rischio di una diagnosi di demenza fino a 20 anni dopo l'esposizione. Altri anticolinergici sembrano non essere connessi all'insorgenza di demenza (antispasmodici, antipsicotici ed antistaminici), mentre per altri farmaci i rischi rimangono incerti. Pertanto, i medici dovrebbero prendere in considerazione il rischio di effetti sulle funzioni cognitive a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390:2673-734. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
2. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C, Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med* 2009;360:2302-9. doi:10.1056/NEJMoa0806142.
3. White LR, Edland SD, Hemmy LS, et al. Neuropathologic comorbidity and cognitive impairment in the Nun and Honolulu- Asia Aging Studies. *Neurology* 2016;86:1000-8. doi:10.1212/WNL.0000000000002480.
4. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, et al, Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Collaboration. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet* 2013;382:1405- 12. doi:10.1016/S0140-6736(13)61570-6.
5. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol* 2016;15:455-532. doi:10.1016/S1474- 4422(16)00062-4.
6. Gao L, Maidment I, Matthews FE, Robinson L, Brayne C, Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Medication usage change in older people (65+) in England over 20 years: findings from CFAS I and CFAS II. *Age Ageing* 2018;47:220-5. doi:10.1093/ageing/afx158.
7. Prescribing and Medicines Team. NHS Digital. Prescriptions Dispensed in the Community, Statistics for England - 2005-2016. NHS Digital 2017. <http://digital.nhs.uk/catalogue/PUB20664>
8. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging* 2012;29:639-58.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Urinary incontinence in women: management. NICE guideline CG171. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg171?unlid=> (accessed 10 Feb 2017).
10. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24. doi:10.1001/archinte.163.22.2716.
11. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008;37:673-9. doi:10.1093/ageing/afn197.
12. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al. Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015;175:401-7. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7663.
13. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 2009;169:1317-24. doi:10.1001/archinternmed.2009.229.
14. Fox C, Richardson K, Maidment ID, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1477-83. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03491.x.
15. Chatterjee S, Bali V, Carnahan RM, Johnson ML, Chen H, Aparasu RR. Anticholinergic Medication Use and Risk of Dementia Among Elderly Nursing Home Residents with Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016;24:485-95. doi:10.1016/j.jagp.2015.12.011.
16. Boustani M, Campbell N, Munger S, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Ageing Health* 2008;4:311-20. doi:10.2217/1745509X.4.3.311.
17. Cai X, Campbell N, Khan B, et al. Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimers Dement* 2013;9:377-85. doi:10.1016/j.jalz.2012.02.005.

Anticolinergici e rischio di demenza

18. Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K, et al. Data Resource Profile: Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Int J Epidemiol* 2015;44:827-36. doi:10.1093/ije/dyv098.
19. Horwitz RI, Feinstein AR. The problem of "protopathic bias" in case-control studies. *Am J Med* 1980;68:255-8. doi:10.1016/0002-9343(80)90363-0
20. Campbell NL, Maidment I, Fox C, et al. The 2012 Update to the Anticholinergic Cognitive Burden Scale. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:S142-3. doi:10.1111/jgs.12263.