

POLITERAPIA NELL'ANZIANO COME FATTORE DI RISCHIO NEL DETERIORAMENTO COGNITIVO LIEVE

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- ✓ Il deterioramento cognitivo lieve è una condizione caratterizzata da deficit cognitivo, non abbastanza grave da compromettere l'indipendenza funzionale dell'individuo;
- ✓ Nel paziente anziano vi è una stretta correlazione tra un regime terapeutico, con almeno 3 farmaci, e accelerazione verso la demenza della condizione di MCI;
- ✓ Un elemento, che svolge un ruolo importante nel rapporto tra politerapia e progressione alla demenza dell'MCI, è il carico anticolinergico.

INTRODUZIONE

Il deterioramento cognitivo lieve (MCI - Mild Cognitive Impairment) è una condizione caratterizzata da deficit cognitivo non abbastanza grave da compromettere l'indipendenza funzionale dell'individuo¹. Può essere definito come una sorta di stato di transizione tra la cognizione normale e la demenza, e risulta spesso sotto-diagnosticato, in quanto i pazienti con tale deficit cognitivo tendono a ricorrere al medico solo quando hanno effettive difficoltà nell'espletare le comuni attività quotidiane. Il MCI, inoltre, non necessariamente sfocia in una condizione di demenza. Sebbene, infatti, le persone con MCI presentino un rischio più elevato di sviluppare tale condizione rispetto a quelli con uno stato cognitivo normale, molti soggetti si mantengono stabili o addirittura possono recuperare². La potenziale reversibilità dell'MCI sottolinea, pertanto, l'importanza della diagnosi precoce di tale deficit cognitivo, per poter in tempo identificare i fattori che influenzano la progressione verso la demenza ed individuare, così, adeguate strategie per un efficace intervento terapeutico.

In generale, nella scelta della terapia, è importante tenere in considerazione molti aspetti, specie la comorbilità, lo stato funzionale e cognitivo, gli obiettivi terapeutici e l'aspettativa di vita. L'inappropriatezza prescrittiva è, infatti, uno dei principali fattori di rischio che può determinare nell'anziano gravi conseguenze tali da richiedere il ricovero ospedaliero, con conseguente dispendio a livello economico – sanitario, e, nei casi peggiori, può causarne il decesso. Considerando che la gran parte degli eventi avversi ai farmaci è evitabile, uno strumento di rilevazione delle inappropriatezze prescrittive nel paziente anziano è

fondamentale per migliorare la qualità di assistenza del paziente. Per valutare il potenziale rischio correlato all' inappropriato utilizzo dei farmaci, nel corso degli anni sono stati messi a punto diversi criteri.

Tra questi i più utilizzati nella pratica clinica sono quelli di Beers e di STOPP/START³. Nello specifico, i criteri di Beers comprendono singoli farmaci o i gruppi di farmaci ritenuti potenzialmente inappropriati per la mancata efficacia degli stessi, per un non bilanciato rapporto rischio-beneficio o per la disponibilità di terapie alternative più sicure.

Possono essere suddivisi in due gruppi:

- Farmaci da prescrivere con la massima cautela perché di uso potenzialmente inappropriato nel paziente anziano indipendentemente dalla diagnosi;
- Farmaci di uso potenzialmente inappropriato nel paziente anziano in specifiche situazioni cliniche.

I criteri di STOPP/START si possono distinguere, invece, in due tipologie:

- I criteri STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) identificano farmaci da sospendere nell'anziano perché sbagliati per posologia e/o durata della terapia, oppure ingiustificati perché mancanti di indicazione clinica.
- I criteri START (START: Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) identificano farmaci con potenziale beneficio per il trattamento o per la prevenzione di una malattia.

È importante dunque effettuare soprattutto per i pazienti anziani, a maggior rischio di effetti indesiderati, un'attenta applicazione di tali criteri.

Diversi studi hanno mostrato come nel paziente anziano la politerapia farmacologica e la comorbidità siano tra i più importanti fattori di rischio per lo sviluppo di diverse condizioni patologiche tra cui la demenza⁴⁻⁷. È nota inoltre una stretta associazione tra l'utilizzo di farmaci con attività anticolinergica e aumento del decadimento cognitivo⁸⁻¹². Sebbene alcuni lavori abbiano dimostrato che la politerapia sembri essere associata a un rischio più elevato di MCI e a un declino cognitivo più rapido,^{13,14} ad oggi è limitato il numero di studi che prende in esame in modo specifico l'MCI. A tale scopo uno studio¹⁵, svolto presso l'Università di Padova e pubblicato nel 2019 su *Aging clinical and experimental research*, ha approfondito, nei pazienti anziani, la correlazione esistente tra regimi terapeutici con più farmaci e la progressione/regressione dell'MCI, valutando, in particolare, gli effetti delle interazioni farmaco-farmaco e l'influenza del carico anticolinergico.

PROGETTAZIONE E METODI DELLA RICERCA

Popolazione di studio

È stato condotto uno studio di coorte, tra il febbraio 2002 e il febbraio 2004, utilizzando dati sanitari raccolti di routine nei registri delle unità sanitarie locali di quattro città italiane del Nord (Brescia, Schio, Vicenza e Bologna) e del centro Italia (Fermo e Ascoli Piceno). Tra i partecipanti inizialmente iscritti, sono stati considerati solo i dati relativi a 342 anziani di età ≥ 65 anni, con diagnosi di MCI. Le caratteristiche socio-demografiche dei partecipanti sono state raccolte tramite interviste frontali effettuate da parte di medici. In particolare, sono stati raccolti i dati relativi al livello professionale, all'abitudine al fumo e all'alcool. I criteri di esclusione hanno preso in esame: diagnosi di demenza, gravi condizioni di salute (ad es. ictus, morbo di Parkinson avanzato, malattie terminali) e presenza di disturbi sensoriali/linguistici in grado di inficiare la valutazione dello stato cognitivo dei pazienti. La presenza di sintomi depressivi è stata valutata utilizzando un questionario sviluppato dal Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). Per la raccolta dei dati è stata effettuata una valutazione al momento di ingresso nella coorte (basale) ed una valutazione a distanza di 1 anno (follow up).

Valutazioni cognitive e funzionali

Lo stato cognitivo dei partecipanti è stato valutato utilizzando l'indice di dipendenza nelle attività della vita quotidiana (scala ADL- Activities of Daily Living)¹⁶ e l'indice di dipendenza nelle attività strumentali della vita quotidiana (scala IADL- Instrumental ADL).¹⁷

La diagnosi di MCI è stata effettuata in conformità ai criteri stabiliti da Petersen,¹⁸ in base ai seguenti parametri:

- Deficit cognitivo non così grave da essere definito demenza;
- Normale funzionalità cognitiva, stabilita tramite il test Mini-Mental State Examination (MMSE), con punteggio > 23.8 ;
- Nessuna compromissione nella scala ADL;
- Compromissione a livello delle aree di memoria e di quelle non strettamente associate ai processi mnemonici (funzioni esecutive, attenzione, linguaggio e competenze visuo-spaziali).

Per l'ampia varietà dei sintomi associati, l'MCI è stato suddiviso in diverse categorie¹⁹:

- MCI amnesico a singolo dominio, in cui è presente la compromissione della sola memoria (è la forma più rara e quella che più frequentemente sfocia nel morbo di Alzheimer);
- MCI amnesico a multiplo dominio, in cui è presente la compromissione sia della memoria che di altre funzioni cognitive (la più frequente);

- MCI non amnesico a singolo dominio, in cui è presente la compromissione di un singolo ambito cognitivo senza che sia intaccata la memoria;
- MCI non amnesico a multiplo dominio, in cui è presente la compromissione di due o più ambiti cognitivi senza che sia intaccata la memoria.

La condizione di demenza è stata definita con i seguenti criteri²⁰:

- Funzione cognitiva generale compromessa, definita come punteggio MMSE ≤ 23.8 o come punteggio Clock Drawing Test ≤ 5 (corretti in base all'età e al grado di istruzione dei pazienti);
- Valori di ADL (< 6) o di IADL (< 5);
- Compromissione a livello dell'area di memoria, delle funzioni esecutive, dell'attenzione, del linguaggio e delle competenze visuo-spaziali.

Uso di farmaci

S'intende per politerapia l'assunzione di almeno 3 farmaci/die. Tale valore-soglia è stato scelto in quanto rappresenta la media del numero dei farmaci che ogni paziente, della coorte in esame, assume abitualmente. Rispetto ad altri studi, che hanno esaminato gli effetti della politerapia farmacologica sulle performance cognitive, si tratta però di un valore-soglia piuttosto basso (politerapia lieve)^{21,22}. Diversi autori, infatti, utilizzano generalmente come valore-soglia un numero di farmaci compreso tra 5 e 10; tuttavia, come osservato da Lai e dai suoi collaboratori¹², sono sufficienti 2-4 farmaci per provocare un aumento del rischio di demenza.

Analisi dei dati

Per analizzare le interazioni farmaco-farmaco e il carico anticolinergico, è stato utilizzato il Computerized Prescription Support System "INTERcheck[®]", sviluppato dall'istituto Mario Negri²³. Le interazioni farmaco-farmaco sono state classificate in base al loro impatto clinico in quattro classi di gravità (lieve, moderata, maggiore e grave). Le caratteristiche dei partecipanti, in relazione alla politerapia lieve, sono state valutate usando, a seconda dei casi, il "test t di Student" e il "test esatto di Fisher". L'effetto anticolinergico dei farmaci, utilizzati dai partecipanti allo studio, è stato valutato attraverso due diversi sistemi di punteggio: la scala del carico cognitivo anticolinergico (ACB- anticholinergic cognitive burden)⁸ e la scala di rischio anticolinergico (ARS-Anticholinergic Risk Scale)²⁴. La relazione esistente tra politerapia lieve, interazioni farmacologiche ed effetto anticolinergico da un lato, e la diagnosi di MCI dall'altro, è stata valutata utilizzando modelli di regressione logistica multinomiale. È stata, in particolare, considerata la relazione diretta tra politerapia, progressione allo stato di MCI e presenza di altri fattori confondenti. I pazienti, con diagnosi di MCI stabile, durante tutto il periodo dello studio, sono stati considerati come categoria di riferimento.

Al contrario, il ritorno al normale stato cognitivo o la progressione verso la demenza sono stati considerati come risultati alternativi. È stata effettuata, inoltre, un'ulteriore suddivisione in due modelli di sensibilità: il modello 1 ha preso in esame l'età, il sesso ed il livello d'istruzione dei partecipanti allo studio; il modello 2, tutte le altre potenziali confondenti.

RISULTATI

I partecipanti allo studio (133 uomini, 209 donne) avevano un'età media di 76 anni e un punteggio medio al test neuropsicologico MMSE (Mini-Mental State Examination) di 26, valore limite tra la normalità cognitiva e il deficit. La maggior parte dei partecipanti presentava MCI amnesico a multiplo dominio (63.2%) o non amnesico a multiplo dominio (22.8%). Tra i pazienti inclusi nella coorte, il 53.5% (183 partecipanti) assumeva un numero di farmaci ≥ 3 , mentre solo il 9.1% (31 partecipanti) non ne faceva alcun uso. I farmaci più frequentemente utilizzati erano antiipertensivi (58.8%), antiaggreganti/anticoagulanti (32.2%) e farmaci antiaritmici (28.4%). Per i due terzi dei partecipanti allo studio (35.7%), le interazioni farmacologiche, a gravità differente, sono state relative a farmaci con effetto anticolinergico.

I dati sopra citati sono riportati in modo dettagliato nella Tabella 1.

Tabella 1: Sostanze attive e interazioni farmaco-farmaco riscontrate nel campione in esame	
Sostanze attive (%)	Interazioni farmaco-farmaco (%)
Acido Acetilsalicilico (17.8)	Digossina- Furosemide (4.7)
Digossina (11.1)	Acido Acetilsalicilico- Idroclorotiazide (3.5)
Ticlopidina (7.6)	Acido Acetilsalicilico- Ramipril (2.9)
Enalapril (7.3)	Acido Acetilsalicilico- Amlodipina (2.6)
Idroclorotiazide e diuretici risparmiatori di potassio (7.0)	Acido Acetilsalicilico – Furosemide (2.6)
Furosemide (6.7)	Digossina- Idroclorotiazide (2.3)
Ramipril (6.1)	Glibenclamide- Metformina (2.3)
Doxazosina (4.7)	Acido Acetilsalicilico – Enalapril (1.8)
Trinitrato di glicerolo (4.7)	Furosemide- Ramipril (1.8)
Atenololo (4.7)	Acido Acetilsalicilico- Nitroglicerina (1.5)
Nifedipina (4.7)	Acido Acetilsalicilico- Quinapril (1.5)
Lorazepam (4.7)	Furosemide- Quinapril (1.2)

Note: I valori riportati sono relativi alla frequenza dell'uso di farmaci e alle interazioni farmaco-farmaco riscontrate nel campione esaminato (n=342)

Al momento del follow-up, dei 342 partecipanti con diagnosi di MCI al basale, 253 (74%) presentavano MCI anche al follow-up, 34 (9.9%) sono tornati ad un normale stato cognitivo, 41 (12%) sono stati classificati come CIND (Cognitive Impairment No Dementia), e 14 (4.1%) sono progrediti da una condizione di MCI a demenza. In particolare, la probabilità di sviluppare la demenza era sei volte più elevata in coloro che avevano assunto almeno 3 farmaci/die (OR = 6.04, IC 95% 1.19-30.74), otto volte più alta in quelli con almeno 1 interazione

farmaco-farmaco (OR = 8.45, IC 95% 1.70-41.91) e cinque volte più alta in quelli con ARS ≥ 1 (OR = 5.10, IC 95% 1.04-24.93). Considerando, inoltre, il numero totale di farmaci assunti, è stato riscontrato che l'aggiunta di ogni farmaco determinava un 23% di maggiore probabilità, per il paziente, di essere classificato come CIND al follow-up, e un 54% di maggiore probabilità di progredire verso lo stato di demenza. I risultati ottenuti hanno dimostrato, per di più, che la politerapia è stata responsabile per il 70.4% dell'associazione tra il numero di farmaci e la progressione dell'MCI alla demenza ($p = 0.07$).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

L'analisi di questi dati ha dimostrato, dunque, come nel paziente anziano vi sia una stretta correlazione tra un regime terapeutico, con almeno 3 farmaci, e accelerazione della condizione di MCI verso la demenza. L'effetto sembra essere mediato soprattutto dalle interazioni farmaco-farmaco, spesso presenti nella politerapia farmacologica. Il 45% dei pazienti della coorte ha presentato, infatti, almeno un'interazione farmaco-farmaco che, nel 20% dei pazienti, ha causato un evento clinicamente rilevante. La probabilità di incorrere in interazioni farmacologiche cresce, in modo lineare o esponenziale, con il numero dei farmaci assunti⁷. Inoltre, se l'interazione non è riconosciuta come tale, ma è erroneamente diagnosticata come patologia, è probabile che vengano prescritti ulteriori farmaci, innescando così un circolo vizioso e aumentando ulteriormente il rischio di insorgenza di reazioni avverse o interazioni farmacologiche. Diverse evidenze scientifiche suggeriscono, infatti, che interazioni farmacocinetiche, in particolare, tra antipsicotici, antiaritmici, antidepressivi e farmaci anticolinergici, possono influenzare notevolmente le funzioni cognitive²⁵. Dai dati ottenuti in tale studio, in particolare, si può notare come anche una singola interazione farmacologica possa causare un aumento di 8 volte del rischio di progressione della condizione di MCI a demenza. Un altro elemento, che svolge un ruolo importante nel rapporto tra politerapia e progressione del MCI alla demenza, è il carico anticolinergico. È noto, infatti, come l'effetto cumulativo di più farmaci con proprietà anticolinergiche sia associato, nei pazienti anziani, al rischio di cadute, fratture, alterazioni cognitive, demenza e morbo di Alzheimer²⁶⁻²⁹. In linea con tali affermazioni, i risultati suggeriscono come l'ARS potrebbe essere un più forte fattore predittivo di declino cognitivo nel corso del tempo. Tuttavia, nei pazienti esaminati è stato riscontrato un uso minore di farmaci con effetti anticolinergici definiti, e tale aspetto, insieme al piccolo campione, potrebbe aver influito sui dati ottenuti nello studio, che non individuano il carico anticolinergico come principale mediatore tra il numero di farmaci prescritti e la progressione da MCI a demenza. Un possibile limite dello studio, oltre al numero ridotto di pazienti del campione, potrebbe essere il tempo troppo breve intercorso tra il suo inizio ed il follow-up; questo aspetto, in particolare, potrebbe spiegare il numero ridotto di pazienti che sono passati da una condizione di MCI alla demenza. Inoltre, la presenza di dati incompleti sul dosaggio e la frequenza dei farmaci (soprattutto quelli da

banco utilizzati in modo intermittente), insieme all'assenza di informazioni sulla data di inizio di ogni trattamento e sul tipo di casi di demenza incidente, non hanno permesso di pervenire a conclusioni più complete. I risultati, dunque, di questo studio suggeriscono che, nella politerapia, anche un numero relativamente basso di farmaci concomitanti può influire negativamente sulle prestazioni cognitive dei pazienti con MCI e provocare un'accelerazione della progressione verso la demenza. L'effetto sembra essere mediato principalmente dalle interazioni farmaco-farmaco, che spesso si verificano in condizioni di politerapia. Questi risultati supportano dunque lo sviluppo di strumenti, che possano fornire ai medici informazioni pertinenti sulle interazioni farmaco-farmaco e sul carico anticolinergico della politerapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al (2004) Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the international working group on mild cognitive impairment. *J Intern Med* 256:240–246.
2. Canevelli M, Grande G, Lacorte E et al (2016) Spontaneous reversion of mild cognitive impairment to normal cognition: a systematic review of literature and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 17:943–948.
3. Pasina, Luca, Sarah Astuto, and Alessandro Nobili. "LA VALUTAZIONE DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NELL'ANZIANO: PUBBLICATI I NUOVI CRITERI DI BEERS The evaluation of appropriateness of drug prescribing in older adults: the update of the Beers criteria." *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 8.1 (2016): 5-15.
4. Fabbri E, An Y, Zoli M et al (2015) Aging and the burden of multimorbidity: associations with inflammatory and anabolic hormonal biomarkers. *J Gerontol Ser A* 70:63–70.
5. Melis RJF, Marengoni A, Rizzuto D et al (2013) The influence of multimorbidity on clinical progression of Dementia in a population-based cohort. *PLoS One* 8:e84014.
6. Larson EB, Kukull WA, Buchner D et al (1987) Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons.
7. Johnell K, Klarin I (2007) The relationship between number of drugs and potential drug–drug interactions in the elderly. *Drug Saf* 30:911–918.
8. Boustani M, Campbell N, Munger S et al (2008) Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 4:311–320.
9. Fox C, Richardson K, Maidment ID et al (2011) Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 59:1477–1483.
10. Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P et al (2011) Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 20:514–522.
11. Park H-Y, Park J-W, Song HJ et al (2017) The association between polypharmacy and dementia: a nested case-control study based on a 12-year longitudinal cohort database in South Korea. *PLoS One* 12:e0169463.
12. Lai S-W, Lin C-H, Liao K-F et al (2012) Association between polypharmacy and dementia in older people: a population-based case-control study in Taiwan. *Geriatr Gerontol Int* 12:491–498.
13. Oyarzun-Gonzalez XA, Taylor KC, Myers SR et al (2015) Cognitive decline and polypharmacy in an elderly population. *J Am Geriatr Soc* 63:397–399.
14. Cheng C-M, Chang W-H, Chiu Y-C et al (2018) Association of polypharmacy with mild cognitive impairment and cognitive ability: a nationwide survey in Taiwan. *J Clin Psychiatry*.
15. Trevisan, Caterina, et al. (2019) "Mild polypharmacy and MCI progression in older adults: the mediation effect of drug–drug interactions." *Aging clinical and experimental research*.
16. Katz S, Downs TD, Cash HR et al (1970) Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 10:20–30
17. Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people: selfmaintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9:179–186

18. Petersen, Ronald C., et al. "Mild cognitive impairment: a concept in evolution." *Journal of internal medicine* 275.3 (2014): 214-228.
19. Limongi F, Siviero P, Noale M et al (2017) Prevalence and conversion to dementia of mild cognitive impairment in an elderly Italian population. *Aging Clin Exp Res* 29:361–370.
20. American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)*, 4th edn. American Psychiatric Association, Washington, DC
21. Alic A, Pranjic N, Ramic E (2011) Polypharmacy and decreased cognitive abilities in elderly patients. *Med Arh* 65:102–105
22. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L et al (2017) What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 17:230.
23. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M et al (2009) Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther* 34:377–386.
24. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC et al (2008) The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 168:508.
25. Pasqualetti G, Tognini S, Calsolaro V et al (2015) Potential drugdrug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms. *Clin Interv Aging* 10:1457–1466.
26. Fox C, Richardson K, Maidment ID et al (2011) Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 59:1477–1483.
27. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F et al (2009) Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 169:1317–1324.
28. Gray SL, Anderson ML, Dublin S et al (2015) Cumulative use of strong anticholinergics and incident Dementia. *JAMA Intern Med* 175:401.
29. Perry EK, Kilford L, Lees AJ et al (2003) Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol* 54:235–238.