

Elena Tragni, Manuela Casula

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

PREVALENZA E DETERMINANTI DELLA POLIFARMACIA

AN OVERVIEW OF PREVALENCE, DETERMINANTS AND HEALTH OUTCOMES OF POLYPHARMACY

Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK
Ther Adv Drug Saf 2020; 11: 1–10

Introduzione

L'aumento dei soggetti in 'polifarmacia' (5-9 medicinali) e 'polifarmacia eccessiva' (≥ 10 medicinali) rappresenta una conseguenza dell'invecchiamento della popolazione a livello mondiale e, quindi, dell'aumento del tasso di multimorbilità.

Attualmente, lo studio dell'efficacia, della sicurezza e delle reazioni avverse dei nuovi farmaci si realizza principalmente attraverso trial controllati randomizzati, da cui i pazienti con condizioni croniche multiple o fragilità sono solitamente esclusi. Pertanto, la possibilità di comprendere il potenziale danno dell'assunzione di più medicinali nella popolazione anziana e con multimorbilità, che probabilmente è sottoposta a polifarmacia, è limitata. Il miglioramento delle evidenze a supporto della comprensione della relazione tra polifarmacia e risultati sanitari dovrebbe essere una priorità per ottimizzare il trattamento nelle persone anziane fragili con più condizioni croniche.

Per diversi motivi, recentemente la polifarmacia ha attirato molta attenzione. Essa è considerata come il principale fattore di rischio di una prescrizione potenzialmente inappropriata (*potentially inappropriate prescribing*, PIP), con conseguenze molto importanti sui costi sanitari.

Prevalenza di polifarmacia negli anziani

La prevalenza di polifarmacia riportata in letteratura varia tra il 10% fino a circa il 90%, a seconda della fascia di età, della definizione d'uso, del setting sanitario e del contesto geografico dello studio. Un'analisi trasversale del database *Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe* (SHARE) ha evidenziato una prevalenza di polifarmacia tra il 26,3% e il 39,9% in 17 paesi europei.

Il progetto '*Stimulating Innovation Management of Polypharmacy and Adherence in the Elderly*' (SIMPATY), finanziato dall'Unione Europea (UE) con l'obiettivo di gestire la polifarmacia entro il 2030, sostiene che a circa il 20% dei soggetti con età compresa tra i 70-74 anni sono prescritti 10 o più medicinali, con un tasso di polifarmacia significativamente più alto nella popolazione economicamente più svantaggiata.

Negli Stati Uniti, le analisi dei dati sulle prescrizioni dei medicinali hanno mostrato che il tasso di polifarmacia nella popolazione è aumentato dal 6,3% al 10,7%, dal

1999-2000 al 2007-2008. Un'analisi da un database di assicurazione sanitaria ha confrontato i cambiamenti del tasso di polifarmacia in 10 anni per diversi gruppi di età e per sesso. Si è osservato che la proporzione di pazienti con polifarmacia era superiore nella fascia d'età 75-84 anni (32,5%); tuttavia, il cambiamento nel numero di medicinali assunti era maggiore tra i pazienti di età compresa tra i 65 e i 74 anni (+2,14%) rispetto ai gruppi di età superiore. Inoltre, lo studio ha mostrato un maggior incremento nel numero di farmaci assunti negli uomini rispetto alle donne durante il periodo di follow-up.

Determinanti di polifarmacia

Molti studi hanno riportato che le cattive condizioni di salute sono il motivo principale della polifarmacia negli anziani. In uno studio di coorte basato sulla popolazione realizzato in Finlandia, tra tutte le condizioni croniche, la malattia polmonare cronica ostruttiva è risultata essere il fattore maggiormente associato alla polifarmacia. Diabete, depressione, malattie cardiache, ipertensione, mancanza di fiato e dolore erano le altre condizioni e sintomi significativamente correlati con la polifarmacia e la polifarmacia eccessiva in diversi studi osservazionali. Secondo la *Belgian Health Interview Survey*, i fattori più associati a un'eccessiva polifarmacia erano l'aver almeno un contatto con il medico di medicina generale negli ultimi due mesi e il manifestare depressione auto-riferita nell'ultimo anno. Gli studi hanno mostrato che anche i fattori demografici, le circostanze socioeconomiche e le condizioni di salute auto-valutate potevano essere indipendentemente associati alla polifarmacia. Uno studio di coorte sugli anziani in assistenza primaria in Germania ha valutato l'uso dei medicinali riportato dai pazienti e lo ha confrontato con i regimi terapeutici indicati dal medico per gli stessi soggetti. Lo studio ha mostrato che la presenza di un disaccordo tra medici e pazienti in termini di assunzione regolare dei farmaci prescritti era un determinante significativo della polifarmacia. Una scarsa autovalutazione della salute, la dipendenza dalle attività della vita quotidiana e la bassa percezione della salute erano altri predittori significativi della polifarmacia.

Conclusioni

L'invecchiamento della popolazione è un fenomeno diffuso in tutto il mondo e lo studio della polifarmacia sta assumendo un ruolo di grande rilevanza negli ultimi anni. Essa rappresenta una delle sfide più significative per la salute pubblica negli anziani e il suo onere è destinato ad incrementare man mano che aumenterà il numero di persone affette da malattie croniche. La necessità di una gestione immediata ed efficace della polifarmacia è diventata una priorità per ridurre il rischio e i costi

associati alla prescrizione inappropriata. Sono necessari studi più ampi che seguano i pazienti nel corso di tutta la loro vita per migliorare la comprensione dei fattori predittivi della polifarmacia e per individuare i soggetti più fragili nelle fasi iniziali. Gli esiti negativi associati alla polifarmacia dovrebbero essere considerati in modo particolare nei pazienti anziani più vulnerabili.

L'associazione tra polifarmacia ed esiti clinici avversi potrebbe semplicemente identificare la politerapia come un marcatore di un aumento del rischio, e non la causa primaria di esso. Pertanto, è importante considerare un corretto aggiustamento delle terapie farmacologiche per le malattie croniche al fine di evitare bias di indicazione. Anche se la maggior parte degli studi ha tenuto conto dell'effetto delle condizioni croniche, i diversi indici di comorbidità non coprono tutti le condizioni di salute comuni e la gravità delle malattie croniche.

È infine importante ricordare che la polifarmacia va considerata nel contesto clinico del singolo paziente, allo scopo di distinguere tra una polifarmacia appropriata o meno, e sono richiesti più studi per applicare questo approccio. L'appropriatezza della polifarmacia potrebbe essere identificata con indicatori *ad hoc* e ridotta attraverso diversi interventi come quelli educativi e quelli normativi. Tuttavia, l'efficacia e il rapporto costo-efficacia di questi interventi sono ancora poco chiari. Ottimizzare la gestione della polifarmacia con misure valide e affidabili, rilevanti per tutti i pazienti, migliorerà gli esiti e ridurrà sostanzialmente i costi sanitari nella popolazione anziana.

EFFETTI NEUROCOGNITIVI ASSOCIATI AGLI INIBITORI DI PCSK9

NEUROCOGNITIVE EFFECTS ASSOCIATED WITH PROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN-KEXIN TYPE 9 INHIBITOR USE: A NARRATIVE REVIEW

Yuet WC, Ebert D, Jann M

Ther Adv Drug Saf, pubblicato on line a gennaio 2021

Introduzione

Gli agenti ipolipemizzanti sono tra i farmaci più comunemente prescritti al mondo. Nel 2011, un adulto su quattro negli Stati Uniti (USA) ha riferito di aver utilizzato un farmaco ipolipemizzante prescritto negli ultimi 30 giorni e nella maggior parte dei casi si trattava di una statina. Tuttavia, l'uso diffuso di statine è stato associato a diversi eventi avversi, tra cui sintomi muscolari, diabete incidente e deficit cognitivi. La correlazione tra un'intensiva riduzione del colesterolo LDL (c-LDL) e gli eventi avversi neurocognitivi rimane poco chiara, ma è stato proposto che l'inibizione della sintesi del colesterolo possa influenzare le funzioni essenziali dei neuroni, essendo le membrane cellulari e la mielina costituite da colesterolo ed altri lipidi. Come le statine, gli inibitori di PCSK9 alirocumab ed evolocumab consentono una massiva riduzione del c-LDL. Questi agenti sono prescritti principalmente a pazienti con ipercolesterolemia severa (ad esempio, ipercolesterolemia familiare), pazienti con anamnesi di malattia aterosclerotica clinica che richiedono un'ulteriore riduzione del c-LDL, e pazienti che non tollerano le statine o altre terapie ipolipemizzanti.

Gli inibitori di PCSK9 sono generalmente ben tollerati e privi degli eventi avversi comunemente osservati nelle altre terapie ipolipemizzanti, come la miopatia. Tuttavia, vi è un interesse significativo nell'associazione tra inibitori di PCSK9 e deterioramento cognitivo, viste le segnalazioni di eventi avversi con statine e l'effetto consistente sul c-LDL. Nel 2014, l'FDA (*Food and Drug Administration*) ha perciò ordinato ai produttori dei due farmaci presenti sul mercato di monitorare gli eventi avversi neurocognitivi e di considerare test specifici.

Il meccanismo preciso di eventuali eventi avversi neurocognitivi associati all'uso degli inibitori di PCSK9 è sconosciuto. Le dimensioni molecolari degli anticorpi monoclonali contro PCSK9 sono notevolmente maggiori delle piccole molecole che penetrano facilmente la barriera ematoencefalica. Tuttavia, concentrazioni basse e sostenute di c-LDL possono portare a problemi a livello neurocognitivo attraverso una varietà di possibili meccanismi.

Incidenza di effetti neurocognitivi con gli inibitori di PCSK9: alirocumab

Due primi studi hanno confrontato alirocumab (SAR 236533/REGN727) con placebo nei pazienti in terapia con statine. Non sono stati riportati effetti avversi neurocognitivi nello studio di McKenney et al. sulla sicurezza e sull'efficacia di SAR236553 in pazienti con ipercolesterolemia familiare primaria che assumevano

atorvastatina (N=183). Stein e colleghi hanno confrontato l'efficacia di riduzione del c-LDL di SAR236553 con placebo in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote in terapia con o senza ezetimibe in uno studio di fase II (N=77). Nove (20%) pazienti del braccio di trattamento hanno riportato disturbi del sistema nervoso rispetto a nessun caso nel braccio con placebo, ma il tipo o la gravità dei disturbi del sistema nervoso non è stato discusso.

Successivamente, i ricercatori di ODYSSEY LONG TERM hanno confrontato alirocumab con placebo in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e/o malattia cardiovascolare aterosclerotica (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*, ASCVD) clinica ad una dose ottimizzata di statina (N=2341). L'esposizione media al farmaco in studio è stata di 70 settimane e l'età media dei partecipanti era di 60 anni. Gli effetti avversi neurocognitivi sono stati segnalati per 18 (1,2%) pazienti trattati con alirocumab e per quattro (0,5%) pazienti in placebo. Di questi 18 pazienti, 3 hanno riportato almeno due volte consecutive livelli di c-LDL inferiori a 25 mg/dL. Gli eventi neurocognitivi più comuni nel braccio con alirocumab includevano amnesia (N=5), compromissione della memoria (N=4) e stato confusionale (N=4). Comunque, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i gruppi di intervento e di controllo per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi neurocognitivi.

Lo studio ODYSSEY COMBO I di 52 settimane ha confrontato alirocumab con placebo in pazienti con iperlipidemia o malattia coronarica conclamata o rischio di malattia coronarica equivalente, in trattamento con dose ottimizzata di statina con o senza altra terapia ipolipemizzante (N=316). Nessun paziente nel braccio alirocumab e solo un paziente nel braccio placebo (0,9%) ha riportato eventi neurocognitivi. Nel complesso, l'incidenza di eventi avversi è stata paragonabile tra i due bracci, ad eccezione delle reazioni al sito di iniezione.

ODYSSEY FH I (N=486) e FH II (N=249) hanno confrontato alirocumab con placebo in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e con controllo inadeguato del c-LDL con terapia ipolipemizzante a 78 settimane. All'interno di FH I e FH II combinati, 2 pazienti che assumevano alirocumab e 3 pazienti che assumevano placebo hanno riportato disturbi neurocognitivi.

Lo studio sugli esiti cardiovascolari ODYSSEY OUTCOMES ha osservato un'incidenza simile di disturbi neurocognitivi tra i gruppi in trattamento con alirocumab (1,5%) e con placebo (1,8%). Per gli studi ODYSSEY, l'incidenza complessiva degli eventi avversi è stata simile tra i due gruppi, ad eccezione delle reazioni al sito di iniezione.

Incidenza di effetti neurocognitivi con gli inibitori di PCSK9: evolocumab

La sicurezza e l'efficacia di evolocumab sono state valutate negli studi randomizzati in aperto OSLER-1 e OSLER-2 per pazienti con fattori di rischio cardiovascolare in terapia standard. L'incidenza combinata di eventi avversi (69,2% contro 64,8%) ed eventi avversi gravi

(7,5% contro 7,5%) è risultata comparabile tra i gruppi di trattamento e di confronto. Dei pazienti inclusi nel braccio evolocumab, 27 (0,9%) hanno manifestato eventi avversi neurocognitivi che non erano associati a differenze nei livelli minimi di c-LDL post-basale. Nell'estensione dello studio OSLER-1, solo lo 0,4% dei pazienti che ricevevano evolocumab (N=1.255) ha manifestato eventi avversi neurocognitivi rispetto a nessun paziente in terapia standard.

Più recentemente, lo studio FOURIER ha confrontato evolocumab con placebo per la prevenzione della malattia aterosclerotica cardiovascolare clinica in pazienti in terapia ottimizzata con statine con o senza ezetimibe (N=27.564). Eventi avversi neurocognitivi sono stati riportati rispettivamente nell'1,6% e nell'1,5% dei gruppi evolocumab e placebo.

I pazienti arruolati nel trial FOURIER sono stati valutati anche per l'idoneità allo studio EBBINGHAUS (N=1.204), uno studio randomizzato controllato con placebo che ha valutato la funzione cognitiva dei pazienti che assumevano evolocumab in associazione con la terapia con statine. L'età media dei pazienti era di 63 anni e il periodo mediano di studio di 19 mesi. La variazione (media±DS) nel punteggio grezzo per l'indice di memoria di lavoro spaziale del *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) era $-0,21 \pm 2,62$ per evolocumab e $-0,29 \pm 2,81$ per placebo rispetto al basale ($p < 0,001$ per non inferiorità; $p = 0,85$ per superiorità). Gli autori non hanno riportato differenze significative tra i due gruppi per la memoria di lavoro, la memoria episodica o la velocità psicomotoria. Alla maggior parte dei pazienti del braccio evolocumab era stata prescritta anche una statina ad alta intensità (N=399; 68,1%), con il 5,5% di questi pazienti in trattamento concomitante con ezetimibe. Un'analisi *post-hoc* non ha rivelato alcuna relazione diretta tra i livelli di c-LDL e i cambiamenti neurocognitivi. Inoltre, non sono state osservate differenze significative nei risultati del questionario ECog tra i due gruppi né per i singoli domini né per il punteggio totale. Eventi avversi cognitivi, classificati in base ai termini MedDRA, sono stati riportati nell'1,9% dei pazienti trattati con evolocumab e nell'1,6% dei pazienti trattati con placebo.

Conclusioni

Vi è una scarsità di studi prospettici che hanno valutato specificamente gli eventi avversi neurocognitivi associati agli inibitori di PCSK9.

Tra gli articoli inclusi in questa revisione, l'incidenza di eventi avversi neurocognitivi con l'uso di alirocumab o evolocumab variava dallo 0% al 15,4%. Tuttavia, non vi erano differenze significative nei tassi di eventi avversi neurocognitivi tra i gruppi di intervento e i gruppi placebo. Risultati simili sono stati notati in un articolo di revisione di Robinson e collaboratori, che ha raggruppato i dati di 14 studi relativi ad alirocumab. Gli autori hanno concluso che livelli di c-LDL inferiori a 25 mg/dL o inferiori a 15 mg/dL nei pazienti trattati con alirocumab non erano associati a un aumento del rischio di eventi neurocognitivi. Al contrario, una metanalisi di Lipinski e

colleghi ha riportato un'aumentata incidenza di eventi avversi neurocognitivi associati agli inibitori di PCSK9 rispetto a placebo (OR 2,34; IC 95% 1,11–4,93; $I^2=4\%$; $p=0,02$). Gli autori hanno notato che questo risultato era largamente influenzato dai risultati degli studi ODYSSEY LONG TERM e OSLER.

Viste le segnalazioni di eventi avversi neurocognitivi osservate con precedenti terapie ipolipemizzanti, il ruolo sempre più importante degli inibitori di PCSK9 per la prevenzione di eventi cardiovascolari, e il continuo sviluppo di agenti all'interno di questa nuova classe di farmaci, i risultati descritti in questo articolo sono rilevanti per i medici. Nel complesso, gli eventi avversi neurocognitivi associati agli inibitori di PCSK9 sembrano essere rari. Ulteriori studi prospettici che valutino il deterioramento cognitivo possono essere utili, soprattutto per determinare la sicurezza a lungo termine di questi farmaci.