Sincope nella demenza trattata con inibitori delle colinesterasi

Data 06 marzo 2010
Categoria neurologia

L'uso di inibitori delle colinesterasi è stato associato ad aumento dell'incidenza di sincope, bradicardia, impianto di pacemaker e fratture dell'anca nei pazienti anziani con demenza.

Gli inibitori delle colinesterasi, donepezil, galantamina e rivastigmina, sono comunemente prescritti per il trattamento dei sintomi cognitivi della malattia di Alzheimer e delle demenze correlate (*). Nonostante l'ampio utilizzo, la loro reale efficacia ed il rapporto costo-efficacia è ancora controverso. Inoltre, il profilo di sicurezza di questa classe di farmaci, non ha ricevuto un adeguato livello di attenzione. In particolare, molti clinici non sono al corrente che gli inibitori delle colinesterasi potrebbero indurre sincope.

La sincope è un sintomo abbastanza comune che si manifesta con breve perdita di coscienza a risoluzione spontanea, spesso accompagnata da cadute. Gli episodi di sincope possono originare da molteplici fattori ed in alcuni casi la causa non è facilmente riconoscibile.
Gli inibitori delle colinesterasi in genere aumentano le influenze vagali sul cuore e causano bradicardia che può esitare in sincope neuro-cardiogenica. Se il rapporto di causalità farmaco-evento non viene riconosciuto precocemente, la sintomatologia può peggiorare fino a richiedere l'inserimento di un pacemaker permanente. La sincope può anche causare traumi da cadute, tra cui la frattura dell'anca.
Nella pratica clinica la frequenza della sincope farmaco-indotta negli anziani con demenza e le sue conseguenze non sono note; molti di questi pazienti inoltre non sono eleggibili negli RCT sugli inibitori delle colinesterasi. I pochi studi post-marketing disponibili non sono tra l'altro attendibili a causa del numero troppo esiguo di partecipanti.

L'obiettivo di questo studio di coorte basato sulla popolazione era valutare la relazione tra inibitori delle colinesterasi ed eventi correlati alla sincope, utilizzando i database sanitari dell'Ontario (Canada). Le misure di esito primarie sono state le visite ospedaliere per: (1) sincope, (2) bradicardia, (3) impianto di pacemaker permanente, (4) frattura dell'anca. Sono state condotte analisi secondarie per eliminare alcuni fattori di confondimento (es. comorbidità) tra gli utilizzatori dei farmaci in studio ed i controlli.

Sono stati utilizzati cinque database amministrativi contenenti le prescrizioni farmaceutiche ricavate dall'Ontario Drug Benefit program (ODB), gli accessi ai Pronto Soccorsi dal National Care Reporting System (NACRS), i ricoveri ospedalieri dal Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract Database (DAD), le prestazioni mediche rese ai pazienti in servizi ospedalieri ed extraospedalieri dall'Ontario Health Insurance Plan (OHIP) ed il registro dei dati demografici della popolazione dal Registered Persons Database (RPDB).
Sono stati inclusi nello studio tutti gli anziani (≥66 anni) residenti in Ontario con diagnosi di demenza effettuata tra l'1 aprile 2002 al 31 marzo 2004. Sono stati identificati i nuovi utilizzatori di tre inibitori delle colinesterasi (donepezil, galantamina e rivastigmina). Durante il periodo di studio, non erano stati ancora commercializzati in Canada altri farmaci per la demenza, quali tacrina (tuttora non approvata) e memantina (approvata nel 2004).
Al momento dell'inclusione nello studio, i partecipanti dovevano possedere i seguenti tre requisiti: (1) diagnosi di demenza registrata negli ultimi 5 anni; (2) residenza in comunità; (3) nessuna ospedalizzazione per sincope nell'ultimo anno. Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti che ricevevano cure residenziali a lungo termine.

Per l'analisi primaria, sono stati identificati 19.803 nuovi utilizzatori di inibitori delle colinesterasi (13641 trattati con donepezil, 3448 con galantamina, 2714 con rivastigmina) e 61.499 controlli (pazienti che non erano mai stati trattati con questi farmaci nell'anno precedente). Le due coorti sono risultate sovrapponibili per caratteristiche basali, tasso di impianti di pacemaker effettuati nei 5 anni precedenti ed accessi al pronto soccorso nell'ultimo anno.
Rispetto ai controlli, nei pazienti trattati con inibitori delle colinesterasi, è stata osservata una maggiore incidenza di visite ospedaliere per sincope (31,5 vs 18,6 eventi per 1000 anni-persona; HR aggiustato 1,76; IC 95% 1,57-1,98) e di altri eventi correlati alla sincope: visite ospedaliere per bradicardia (6,9 vs 4,4 eventi per 1000 anni-persona; 1,69; 1,32-2,15), impianto di pacemaker permanente (4,7 vs 3,3 eventi per 1000 anni-persona; 1,49; 1,12-2) e fratture dell'anca (22,4 vs 19,8 eventi per 1000 anni-persona; 1,18; 1,04-1,34). Le analisi secondarie, che hanno preso in considerazione alcuni fattori di confondimento tra le due coorti (comorbidità, propensity score), hanno confermato i risultati ottenuti nell'analisi primaria.

Lo studio presenta tuttavia alcuni potenziali limiti. Come per tutte le analisi di tipo osservazionale, i risultati possono essere alterati dall'esistenza di fattori di confondimento residui, talvolta non conosciuti o non misurabili. Inoltre, in questo studio non sono state determinate le frequenze degli eventi in correlazione ai singoli inibitori delle colinesterasi né è stata valutata la relazione dose-risposta. Tra i traumi da cadute, è stata considerata unicamente la frattura dell'anca.
Sarebbero necessarie ulteriori ricerche per determinare l'associazione tra esposizione ad inibitori delle colinesterasi ed altre misure di esito, quali fratture ad altri siti, traumi cranici ed incidenti stradali. Infine, essendo stati esclusi dall'analisi i soggetti con storia recente di sincope, bisognerebbe in futuro definire la sicurezza dei farmaci in questa categoria di pazienti.

In conclusione, l'uso di inibitori delle colinesterasi è stato associato ad aumento dell'incidenza di sincope, bradicardia, impianto di pacemaker e fratture dell'anca nei pazienti anziani con demenza.

Sarebbe opportuno valutare attentamente il rischio di insorgenza di questi gravi eventi avversi, finora poco noti ai medici, rispetto ai benefici generalmente modesti apportati dal trattamento con gli inibitori delle colinesterasi.

(*) *In Italia, la prescrizione a carico del SSN di donepezil, galantamina e rivastigmina, su diagnosi e PT delle UVA individuate dalle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano, è regolamentata dalla nota AIFA 85. Le condizioni di rimborsabilità previste dalla nota sono la Malattia di Alzheimer di grado lieve, con MMSE tra 21 e 26 o moderato con MMSE tra 10 e 20.*

Conflittod'interesse

Nessunodichiarato.

DottoressaPaolaCutroneo

Riferimentobibliografico

Gill SS et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. Arch Intern Med 2009; 169: 867-73.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]