Progetto: **Valutazione sull'uso e sulle reazioni avverse dei farmaci antipsicotici nel trattamento della demenza associata a disturbi comportamentali e psicotici (BPSD)**

Il progetto di valutazione sull'uso e sulle reazioni avverse dei farmaci antipsicotici nel trattamento della demenza associata a disturbi comportamentali e psicotici si inserisce in un programma di farmacovigilanza attiva, relativa agli antipsicotici di prima e di seconda generazione, nonché al ruolo svolto dalla terapia dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti affetti da demenza.

La demenza è una sindrome clinica caratterizzata da perdita delle funzioni cognitive; oltre ai sintomi cognitivi sono presenti sintomi non cognitivi che vanno comunemente sotto il nome di BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia). In Italia si possono stimare circa 925.000 pazienti prevalenti con diagnosi di demenza.

I farmaci antipsicotici di prima e seconda generazione, benché non autorizzati, ad esclusione dell'aloperidolo e del zuclopentixolo, per tale indicazione, sono ampiamente utilizzati nel trattamento della psicosi e dei disturbi del comportamento correlati alla demenza nei pazienti anziani.

A fronte di questo crescente utilizzo pochi sono gli studi controllati sull' efficacia e la tollerabilità di tali composti. Diversi trial clinici, finora condotti con antipsicotici atipici nel trattamento dei BPSD in pazienti istituzionalizzati e per brevi periodi (12 settimane), hanno evidenziato un notevole aumento del rischio di accidenti cerebrovascolari acuti ed un aumento della mortalità. Tali evidenze hanno indotto le autorità sanitarie ad intraprendere azioni regolatorie restrittive. E' stato necessario, pertanto, condurre uno studio osservazionale prospettico per contribuire a definire il profilo di rischio degli antipsicotici tipici e atipici, nel trattamento dei BPSD nei pazienti con demenza.

Pertanto, su disposizione dell'AIFA, il Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di Rilevanza Regionale della Seconda Università di Napoli sta conducendo uno studio di coorte, in un ampio campione di soggetti non istituzionalizzati provenienti da tutti i centri identificati dalla Regione Campania per il trattamento dei disturbi non cognitivi in pazienti affetti da demenza, per contribuire a definire il profilo di rischio/beneficio degli antipsicotici tipici e atipici, nel trattamento dei BPSD nei pazienti con demenza.

Gli obiettivi dello studio sono: a) confrontare il profilo di rischio degli antipsicotici comparando le diverse classi di farmaci utilizzati; b) definire i fattori di rischio associati all'incidenza degli eventi avversi e identificare gruppi specifici di pazienti a rischio più elevato di esiti sfavorevoli.

Sono inclusi nello studio tutti i soggetti con diagnosi di demenza e BPSD, assuntori di antipsicotici tipici o atipici. I soggetti sono stati reclutati presso i 91 Centri Specialistici (CS) identificati dalla Regione Campania come esperti nella diagnosi e cura dei pazienti affetti da demenza.

Attraverso un questionario vengono raccolti: dati sociodemografici, storia clinica, antipsicotico prescritto, durata del trattamento, dosaggi, tipo di demenza (morbo di Alzheimer, demenza vascolare o fronto-temporale nel morbo di Parkinson, corpi di Lewy, altre forme), presenza di fattori di rischio (in particolare di tipo cardiovascolare), presenza di patologie concomitanti e assunzione contemporanea di altri farmaci, descrizione dettagliata dei BPSD (aggressione verbale o fisica, agitazione, allucinazioni, delusioni, disturbi del sonno, disorientamento, depressione, delirio, inquietudine, apatia, aggressività). Gli eventi indesiderati e le reazioni avverse sono definite in accordo alle definizioni dell'OMS. I dati vengono acquisiti da monitors in modo da realizzare un monitoraggio attivo del flusso informativo.

Il progetto è stato strutturato secondo il modello organizzativo delle UVA (sec. circ. 2777 del 31/07/2000 e direttiva del DGRC n°347/06), che prevede che ciascuna struttura individui una UVA Capofila. Uno dei compiti affidati a queste strutture è la sorveglianza epidemiologica, che

si attua a tre livelli. I livello – UVA: compilazione e trasmissione delle schede previste dal comunicato AIFA del 21/07/2005 all'UVA capofila. II livello – UVA Capofila: trasmissione schede di monitoraggio all'Assessorato alla Sanità – Settore Farmaceutico e Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di Rilevanza Regionale che le trasmettono trimestralmente all'indirizzo Web dell'AIFA; III livello – AIFA-Ministero della Salute.

È stato identificato, durante la fase pilota dello studio, un investigatore locale per ogni centro partecipante a cui sono state illustrate le procedure per l'arruolamento dei pazienti. Tutti gli investigatori vengono contattati periodicamente dal centro coordinatore per ricevere informazioni di ritorno sull'attività, sulla raccolta dati e su qualsiasi altro problema dovesse insorgere durante il periodo di studio. Sono stati organizzati, presso il Centro Coordinatore, incontri periodici ogni 6 mesi per discutere dello stato di avanzamento dello studio in accordo al stesso protocollo.

Lo studio permetterà di correlare i risultati delle terapie adottate (sia per quanto attiene all'efficacia che all'insorgenza di reazioni avverse) con le diverse tipologie di demenza e comprendere meglio la storia naturale della malattia, il suo decorso, nonché l'esito, in un contesto assistenziale territoriale. Attraverso una valutazione prospettica del profilo di rischio degli antipsicotici, tale studio, inoltre, contribuirà ad una rimodulazione delle decisioni inerenti i percorsi assistenziali e ad una modificazione dell'atteggiamento delle autorità regolatorie per migliorare la gestione dei pazienti affetti da demenza con BPSD.

Nei primi tre mesi di attività ho contribuito, assieme con altri borsisti, sotto la guida di un ricercatore-capo e di un coordinatore dello studio, alla valutazione dei dati dopo un anno dall'inizio dello studio.

Tali dati preliminari indicano che i pazienti con demenza e BPSD, arruolati nello studio, sono 1105 (di cui 694 femmine, pari al 62,8%); l'età media dei pazienti è di 79,9 anni (DS: ± 8,3). Circa 583 pazienti (pari al 49,7%) sono affetti da demenza di Alzheimer. Aggressività (23,6%), irrequietezza (22,3%), allucinazioni (17,5%), e delirio (12,6%) sono i più comuni sintomi comportamentali e psichici dei pazienti arruolati. La maggior parte dei pazienti monitorati è in terapia con farmaci antipsicotici atipici (pazienti più anziani e di sesso femminile). Tra i farmaci antipsicotici più frequentemente prescritti ci sono la quetiapina (51%), il risperidone (21%) e l'olanzapina (19%). L'incidenza di eventi indesiderati è pari allo 0,4%. Durante il periodo di monitoraggio si sono verificati 7 decessi (0,7%) per cause ancora in fase di accertamento; tali pazienti assumevano tutti antipsicotici atipici.

I risultati di questo studio forniranno elementi utili alla determinazione del profilo rischio-beneficio dei farmaci antipsicotici in pazienti non istituzionalizzati affetti da demenza e BPSD e dovrebbero evidenziare la presenza di sottopopolazioni con un rischio superiore di sviluppare eventi avversi suggerendo, quindi, dosaggi e durata della terapia più sicuri.

Nel successivo trimestre della mia borsa di studio sarò impegnata all'inserimento delle schede di valutazione nel database, nonché al monitoraggio e valutazione dei dati che perverranno.

Dott.ssa Carmen Ferrajolo
II Università di Napoli