



5° CONVEGNO  
NAZIONALE  
SUI CENTRI  
DIURNI  
ALZHEIMER



FONDAZIONE  
CASSA DI RISPARMIO  
DI PISTOIA E PESCIA

Centro Monteoliveto

"Casa dell'Anziano"

# **I successi e i limiti della terapia con anticolinesterasici: i risultati clinici**

**Dott. Enrico Mossello**

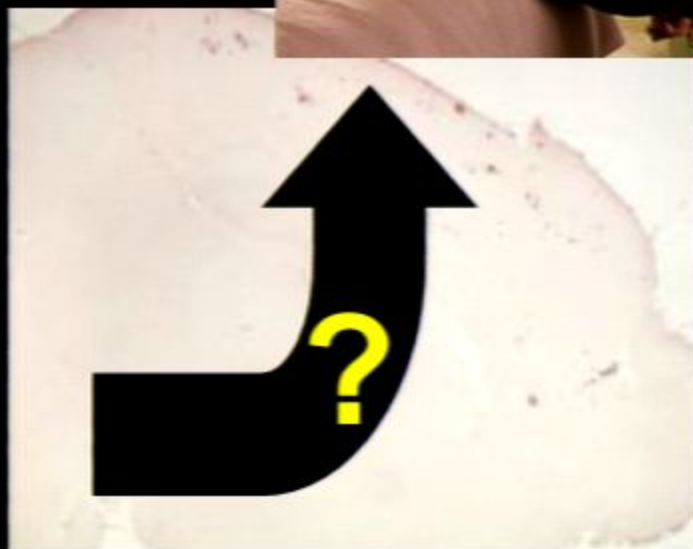
*Unità di Ricerca in Medicina dell'Invecchiamento  
Università degli Studi di Firenze  
e A.O.U. Careggi, Firenze*



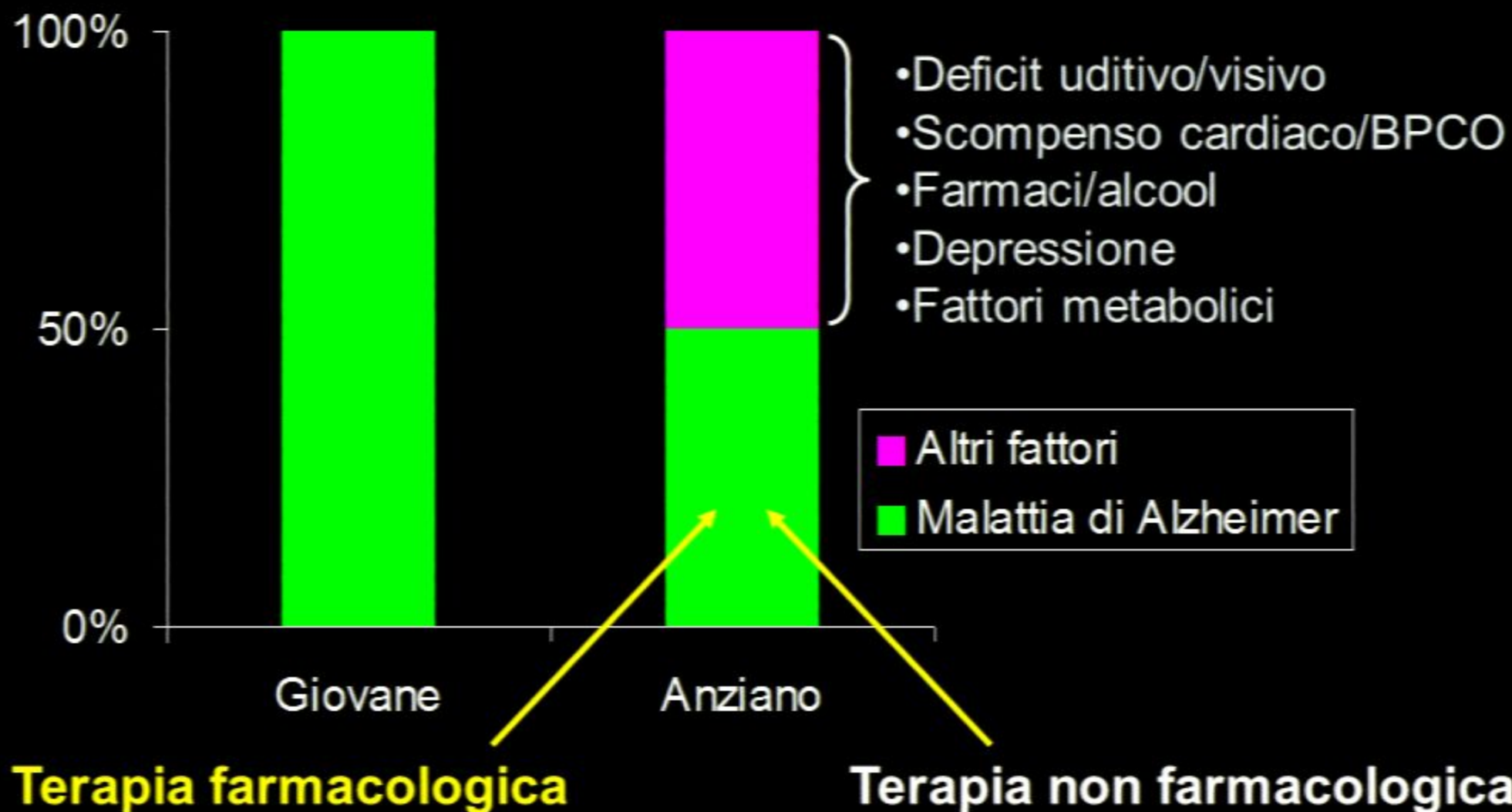
*Henri Matisse, La serpentina, 1909*



**...ancora in attesa del vaccino...**



# Determinanti del deficit cognitivo nell'anziano



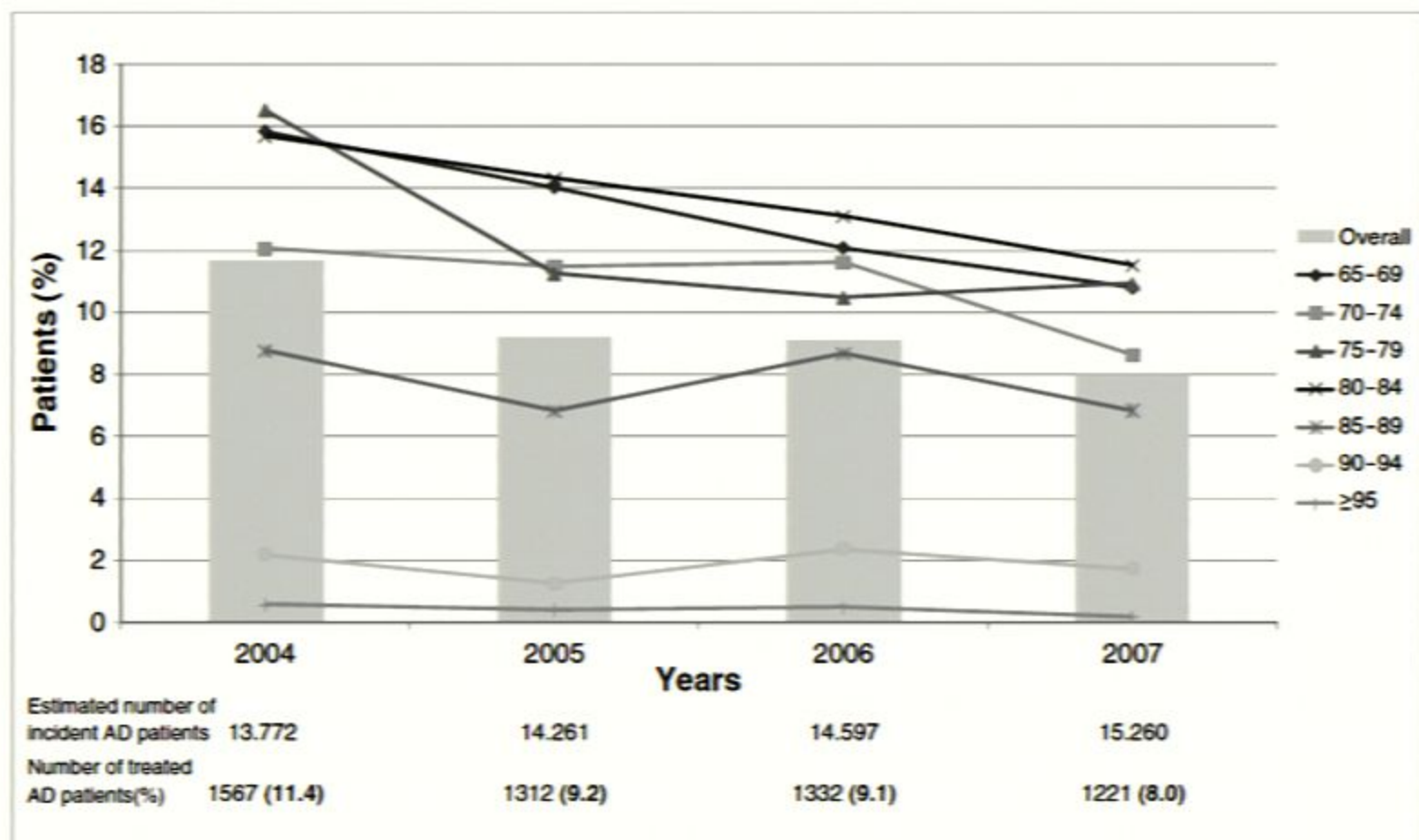
# Trattamento farmacologico della Malattia di Alzheimer (AD): obiettivi

1. Gli anticolinesterasici servono?
2. Come possiamo ottenere la massima efficacia? L'individualizzazione della cura
3. Quali sono i problemi di sicurezza?



# Riduzione negli anni delle nuove prescrizioni di ChEI in Lombardia

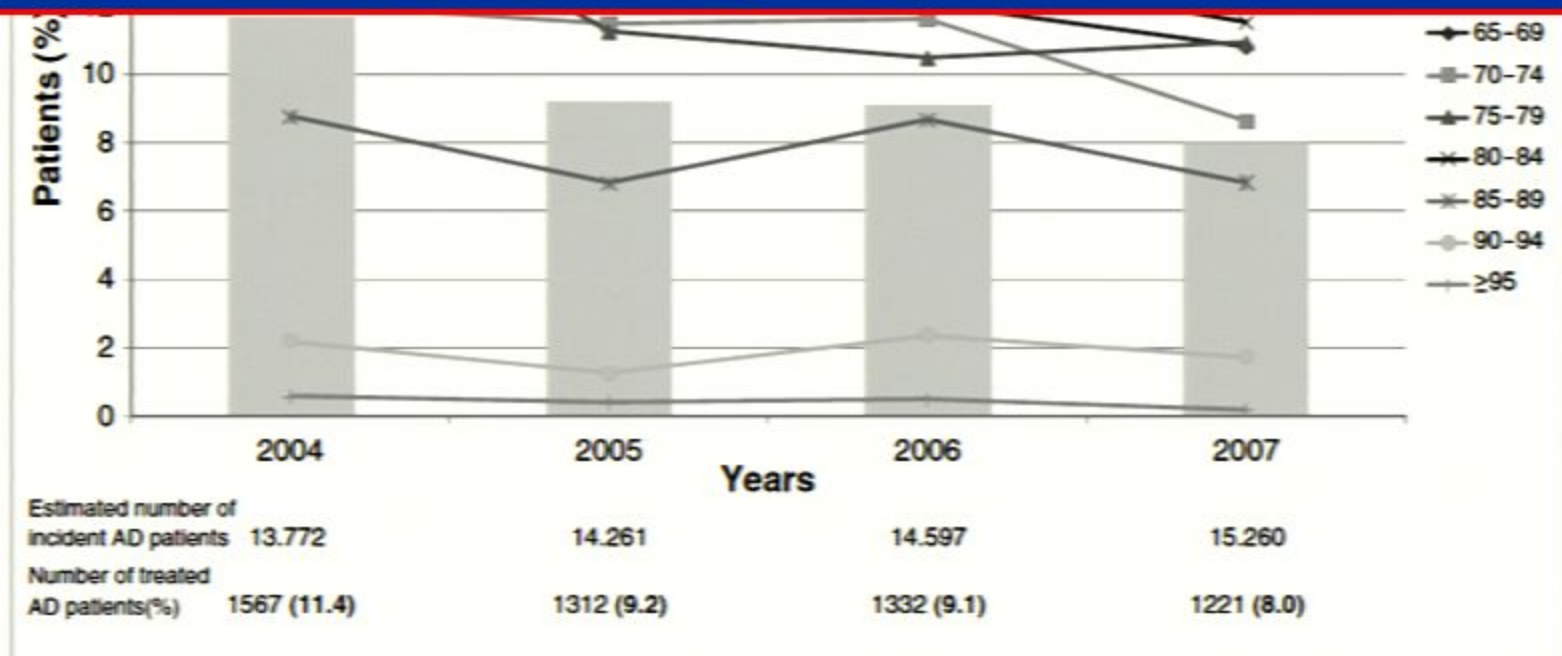
Studio di farmaco-utilizzazione prospettico (anni 2002-2007).  
Rapporto tra nuove prescrizioni di ChEI e stima dei casi incidenti



# Riduzione negli anni delle nuove prescrizioni di ChEI in Lombardia

Studio di farmaco-utilizzazione prospettico (anni 2002-2007).  
Rapporto tra nuove prescrizioni di ChEI e stima dei casi incidenti

*This might reflect the practical response of physicians and patients to the controversy and uncertainty surrounding the clinical value of these expensive drugs for the treatment of AD.*



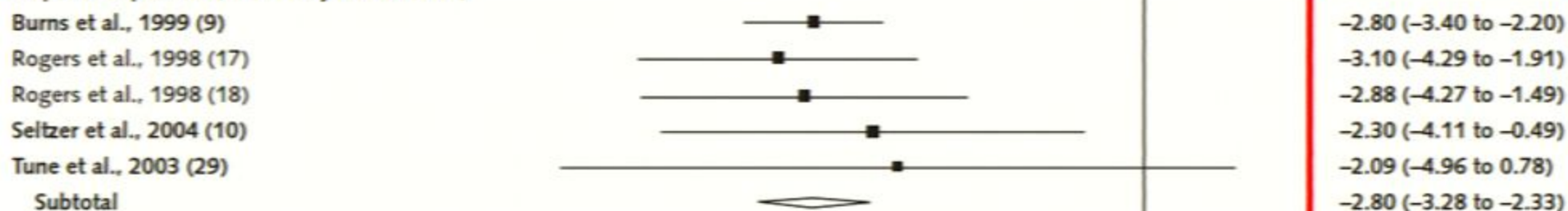


# Inibitori della colinesterasi (ChEI): effetto sui disturbi cognitivi

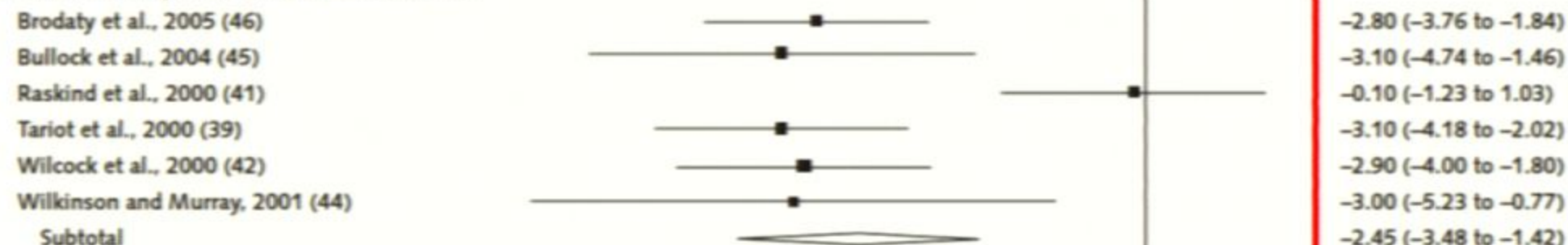
Meta-analisi dell'effetto dei diversi farmaci sull'ADAS-Cog  
dopo 6 mesi

$\Delta$ ADAS-Cog (95%CI)

## Donepezil vs. placebo (all severity levels in AD)



## Galantamine vs. placebo (mild to moderate AD)



## Rivastigmine vs. placebo (all severity levels in AD)



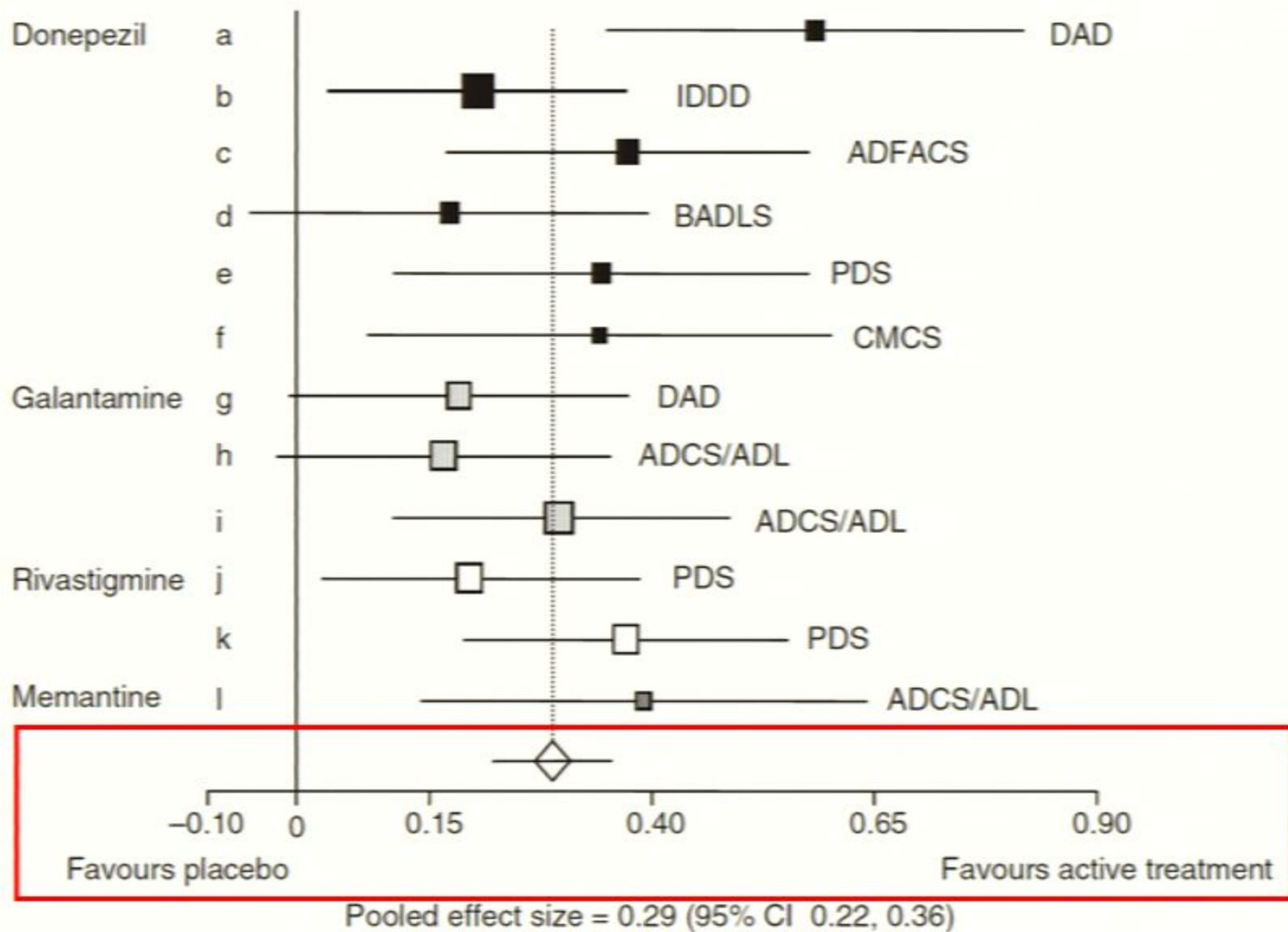
**MMSE: 1.4 (1.1-1.6) vs. placebo**

Raina P et al., *Ann Intern Med*, 2008



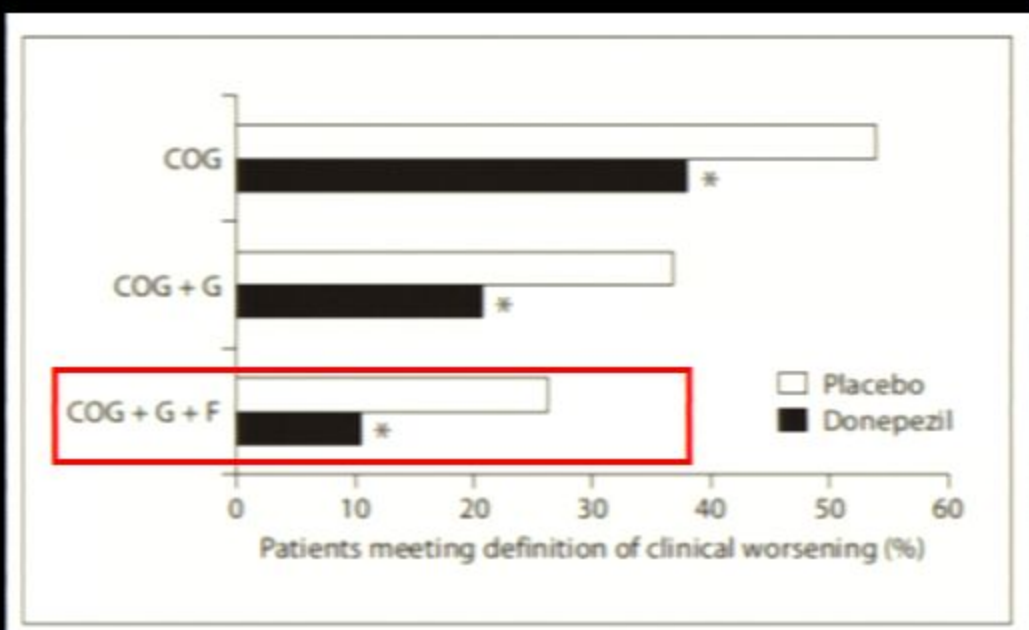
# ChEI: effetto sulla disabilità

Meta-analisi di RCT vs. placebo (6-12 mesi)

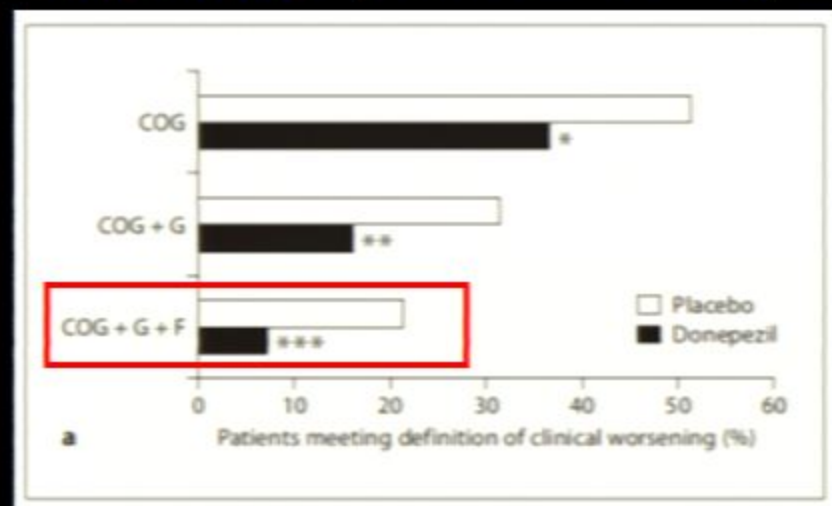


# ChEI: riduzione della probabilità di declino clinicamente rilevante

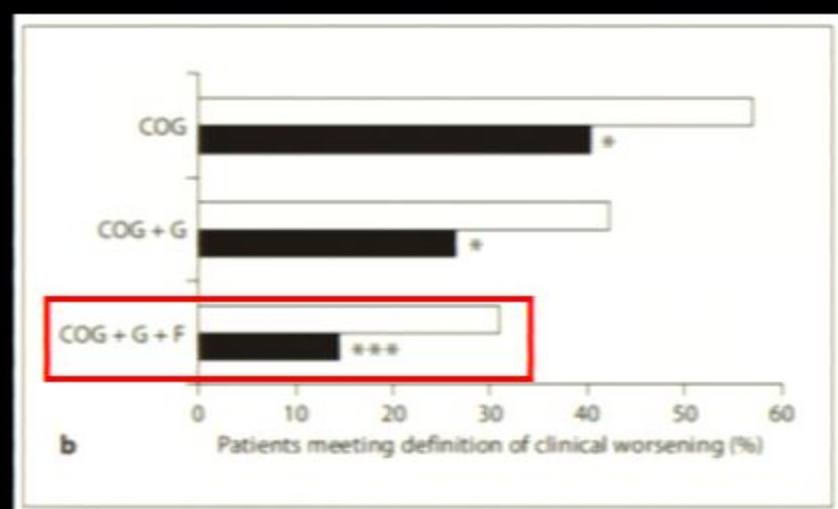
906 pazienti con AD lieve-moderata arruolati in 3 RCT donepezil vs. placebo (durata 6 mesi)



## AD lieve (MMSE 18-26)



## AD moderata (MMSE 10-17)

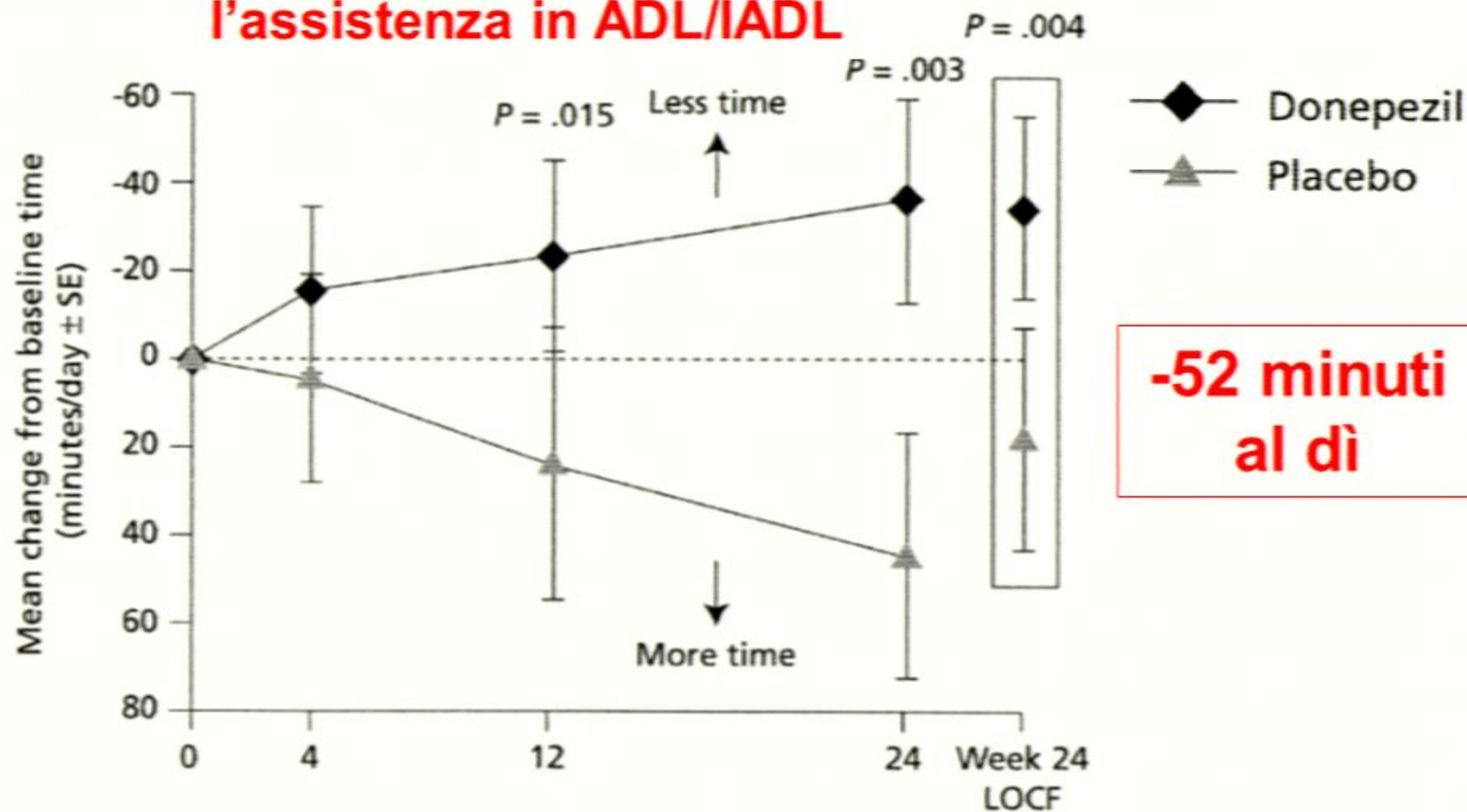


COG = declino cognitivo (ADAS-Cog)  
G = declino clinico globale (CIBIC)  
F = declino funzionale (ADL)

# Impatto sul caregiver della terapia con ChEI

RCT: 219 pazienti con AD moderata-grave (MMSE 5-17)

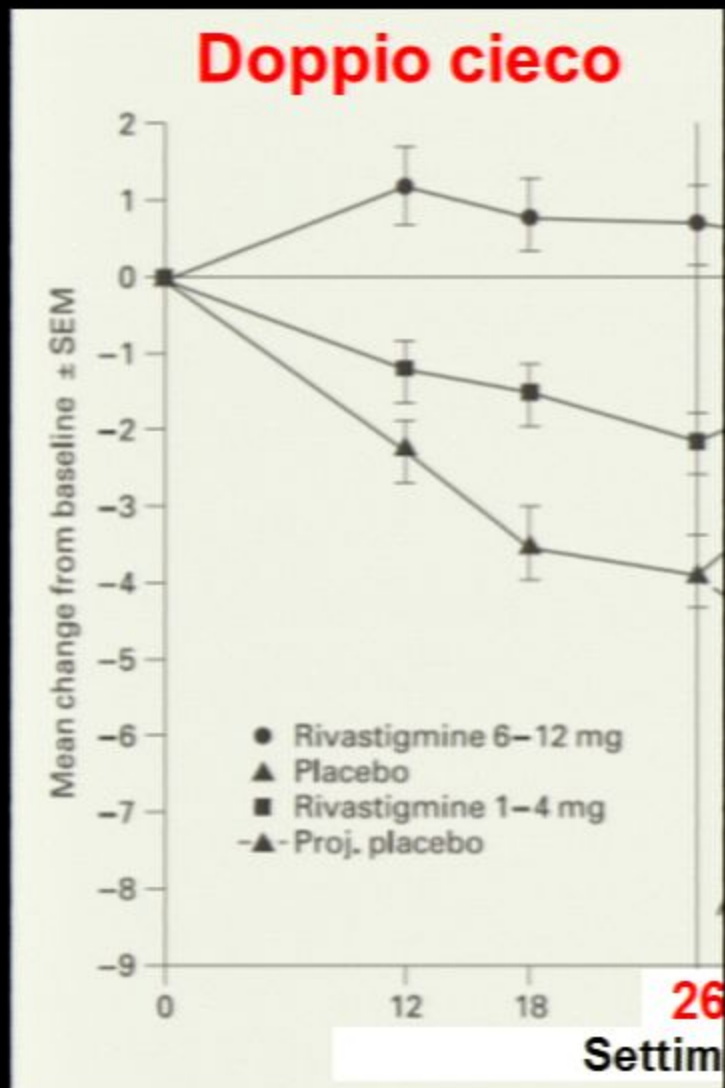
## Tempo impiegato per l'assistenza in ADL/IADL





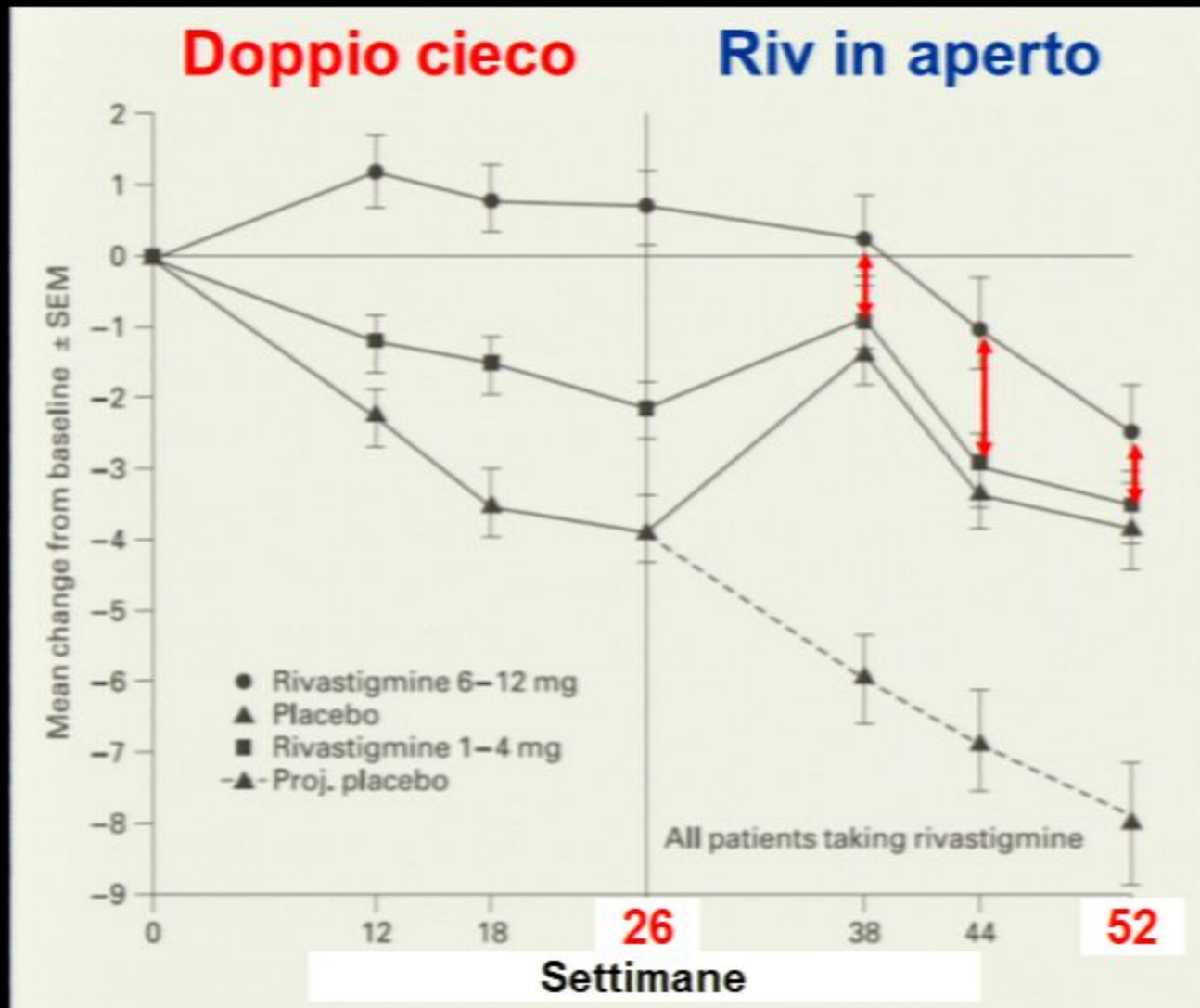
# Effetti a lungo termine della cura (1): benefici dell'inizio più precoce a distanza di 1 anno...

N=532. Doppio cieco 26 settimane + rivastigmina 26 settimane



# Effetti a lungo termine della cura (1): benefici dell'inizio più precoce a distanza di 1 anno...

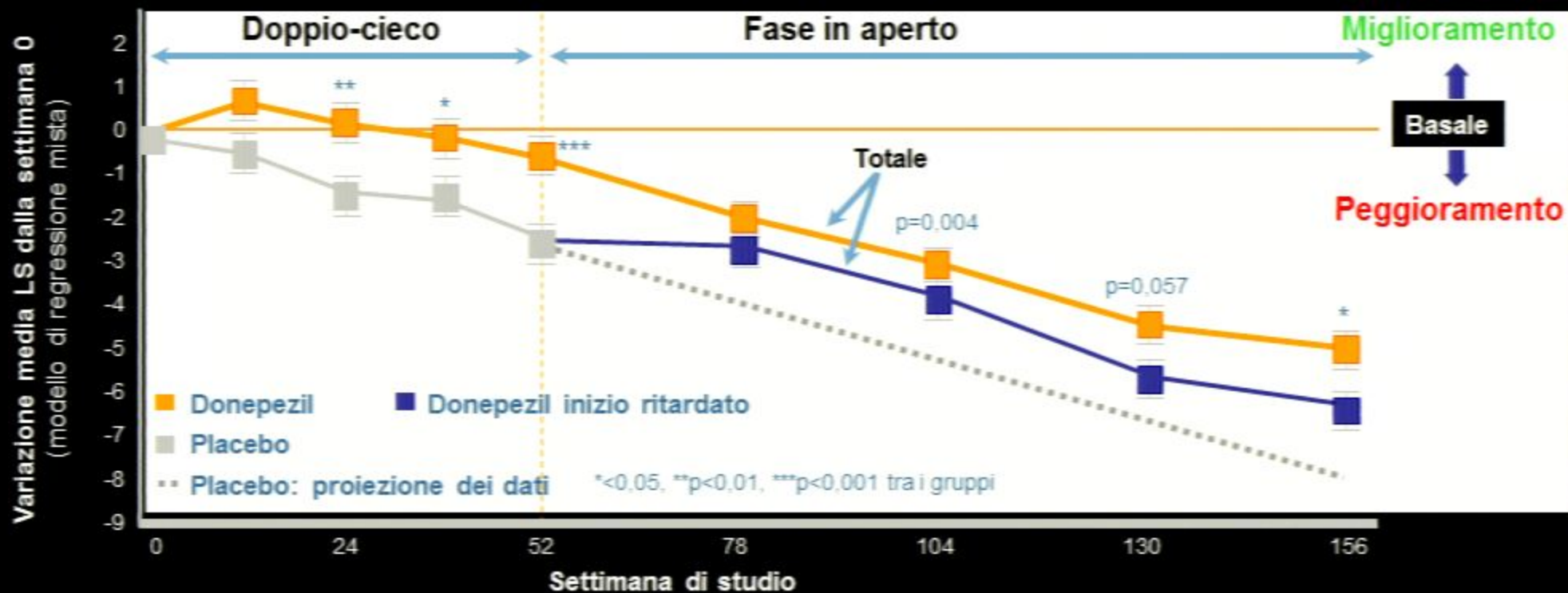
N=532. Doppio cieco 26 settimane + rivastigmina 26 settimane



# Effetti a lungo termine della cura (1):

...benefici dell'inizio più precoce a distanza di 6 anni...

Doppio cieco 1 anno + donepezil 5 anni (studio NORDIC)

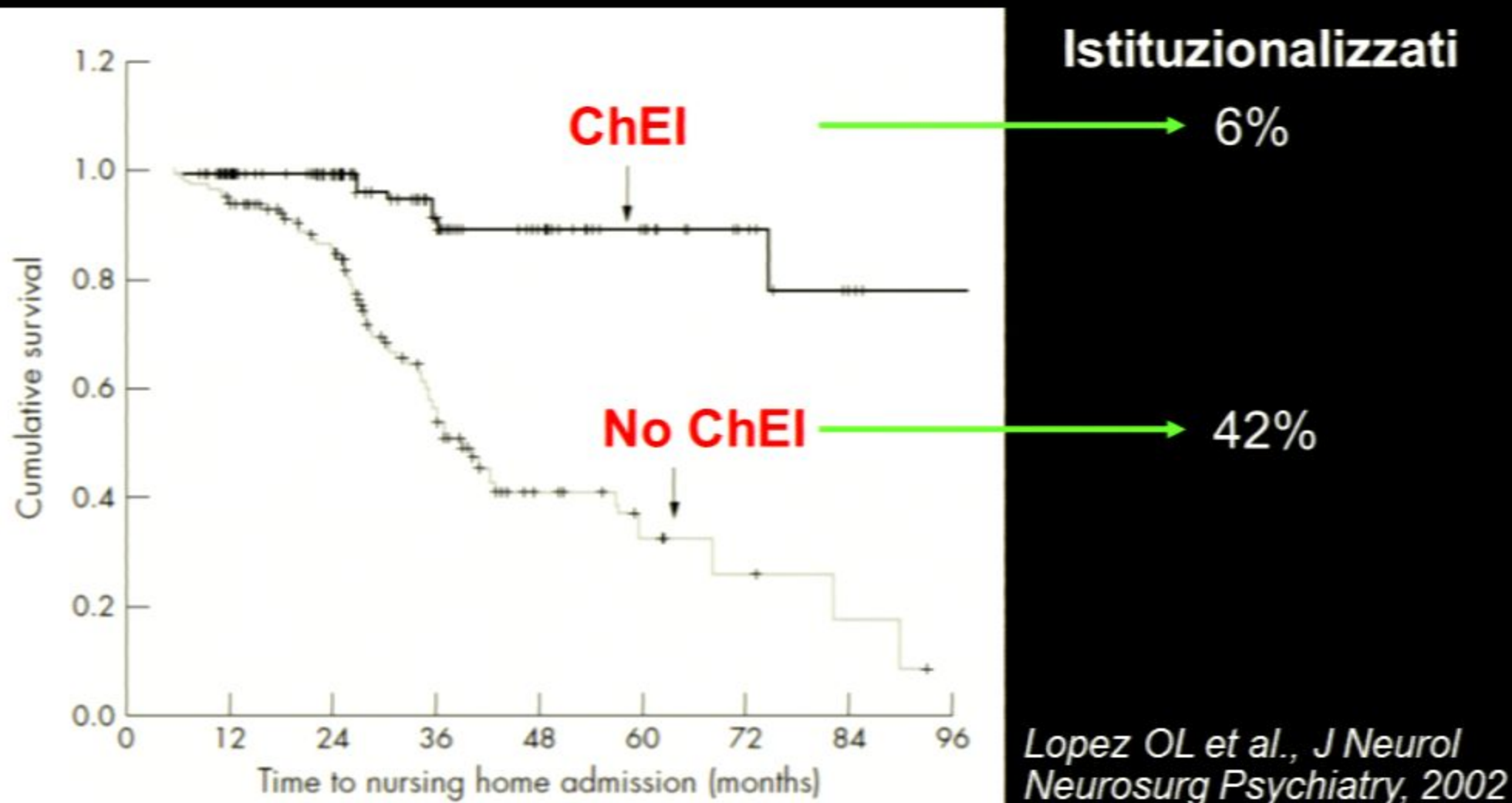


	n=135	121	91	76	69	63	54
Donepezil							
Inizio ritardato	n=137	120	98	68	64	60	52
Placebo proiezione	n=137	120	98				



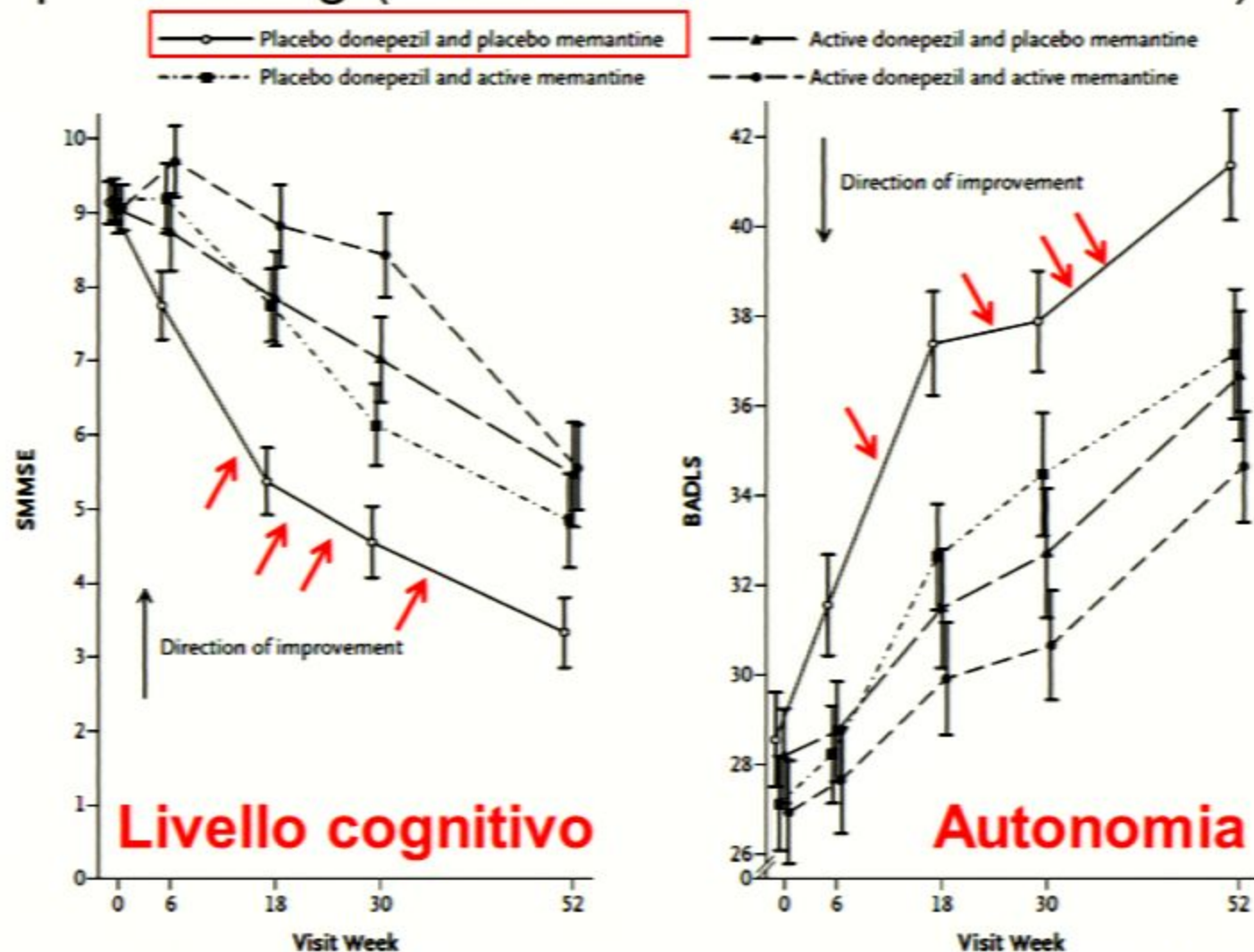
# ChEI e rischio di istituzionalizzazione: *studio indipendente supportato dal National Institute on Aging*

135 soggetti trattati vs. 135 soggetti mai trattati con ChEI



# Effetto della sospensione della cura in fase moderata-grave

295 pazienti AD (età media 77, MMSE medio 9) in trattamento con donepezil 10 mg (mediamente da 2 anni e mezzo)



# Trattamento farmacologico della Malattia di Alzheimer (AD): obiettivi

1. Gli anticolinesterasici servono?
2. Come possiamo ottenere la massima efficacia? L'individualizzazione della cura
3. Quali sono i problemi di sicurezza?





*Henri Matisse, Il riflesso, 1935*

# Significato clinico del trattamento con ChEI nel singolo paziente?

Difficile da valutare in una malattia...

- ... progressiva a lungo termine
- ... con decorso imprevedibile a breve-medio termine (17% migliora a sei mesi con il placebo)

**Number-needed-to-treat (NNT)** = numero di soggetti da trattare per dare beneficio ad un paziente in più rispetto al placebo

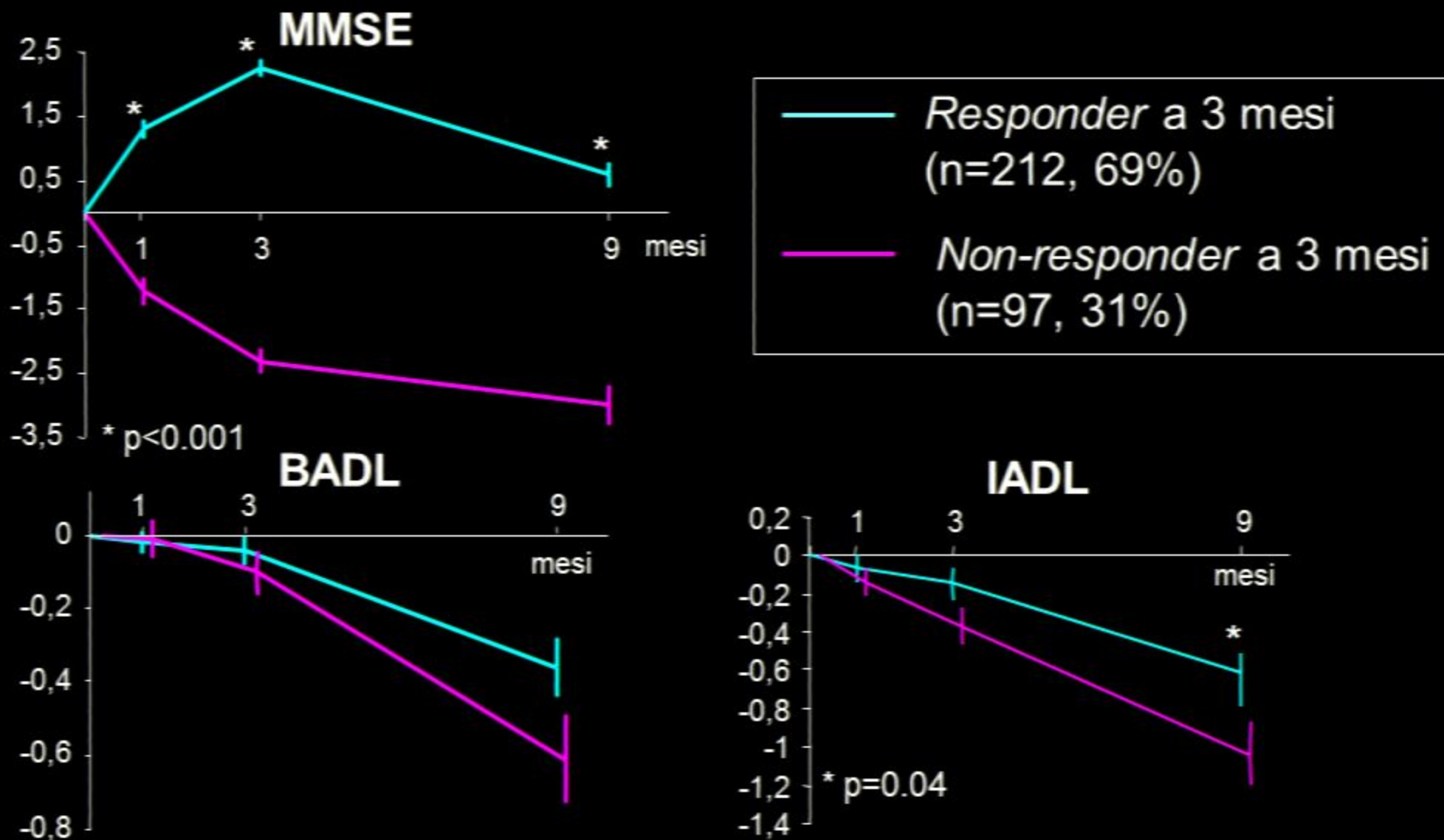
**Inibitori della colinesterasi in AD → NNT=7**  
(miglioramento o stabilità a sei mesi)

*NNT ~ 4 per gli SSRI*

*Lanctot KL et al., CMAJ, 2003*

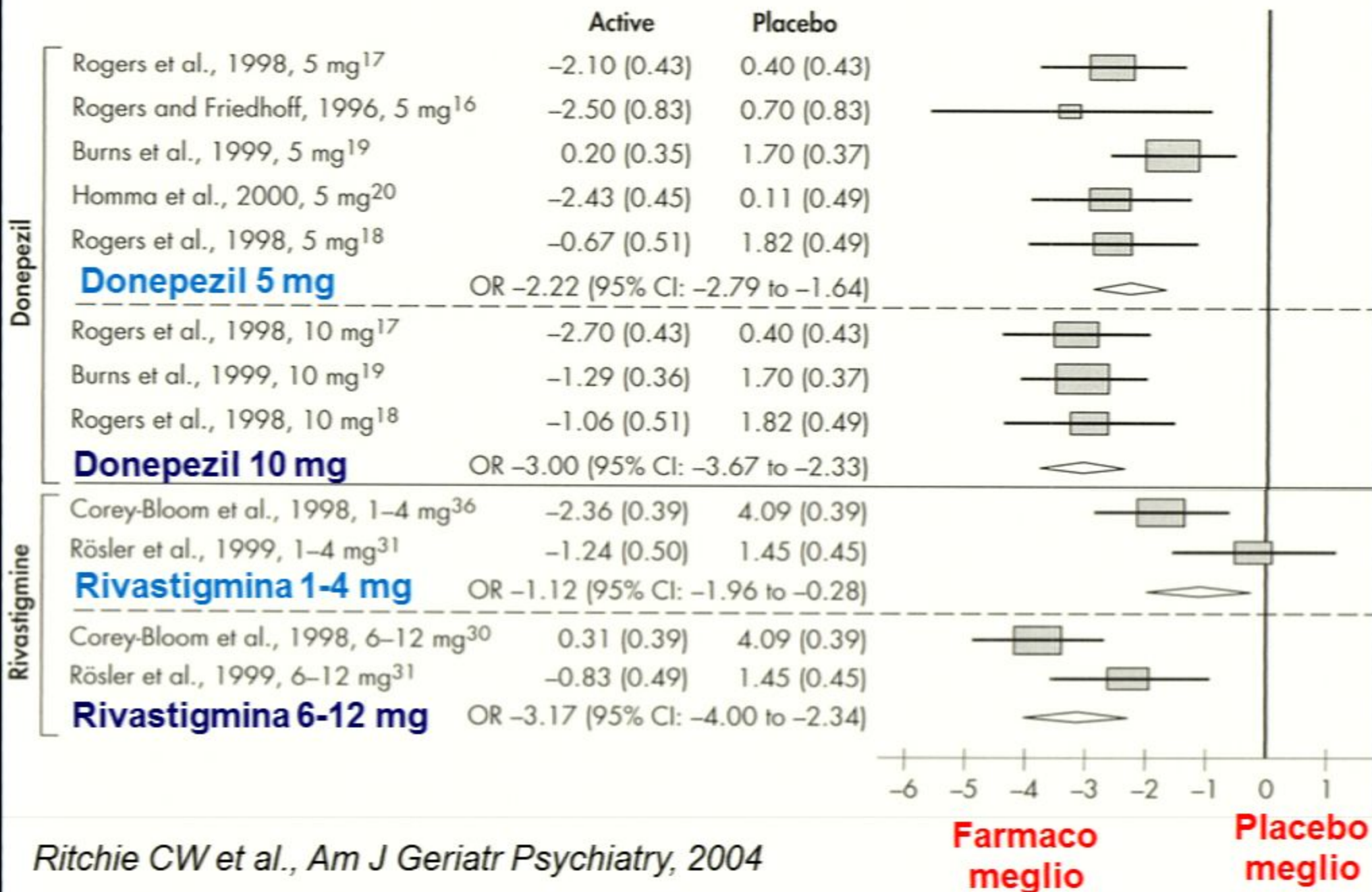
# Identificazione precoce della risposta alla terapia

Responder a 3 mesi: MMSE a 3 mesi  $\geq$  MMSE a T0

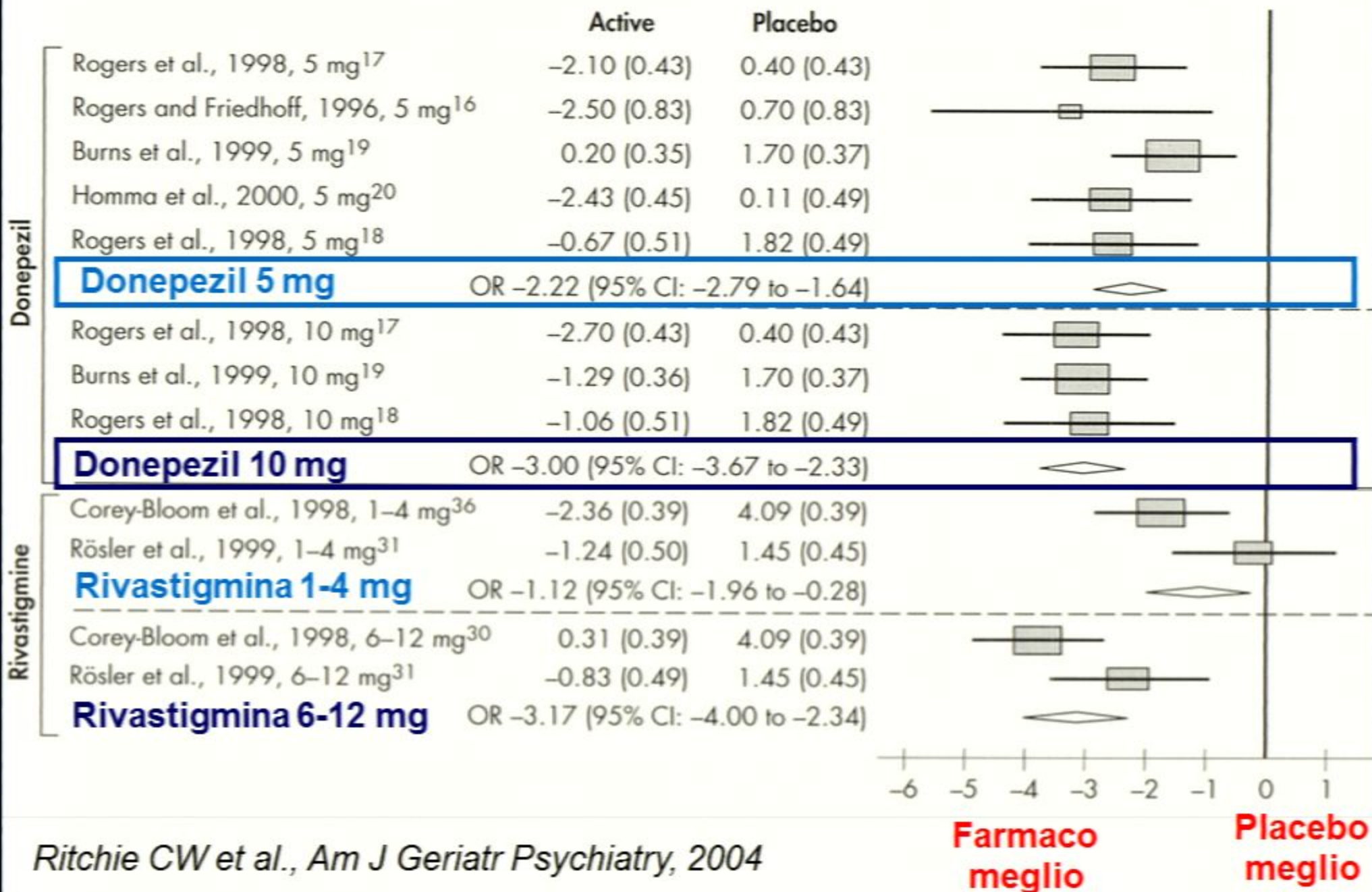




# Strategie terapeutiche (1): aumento della dose

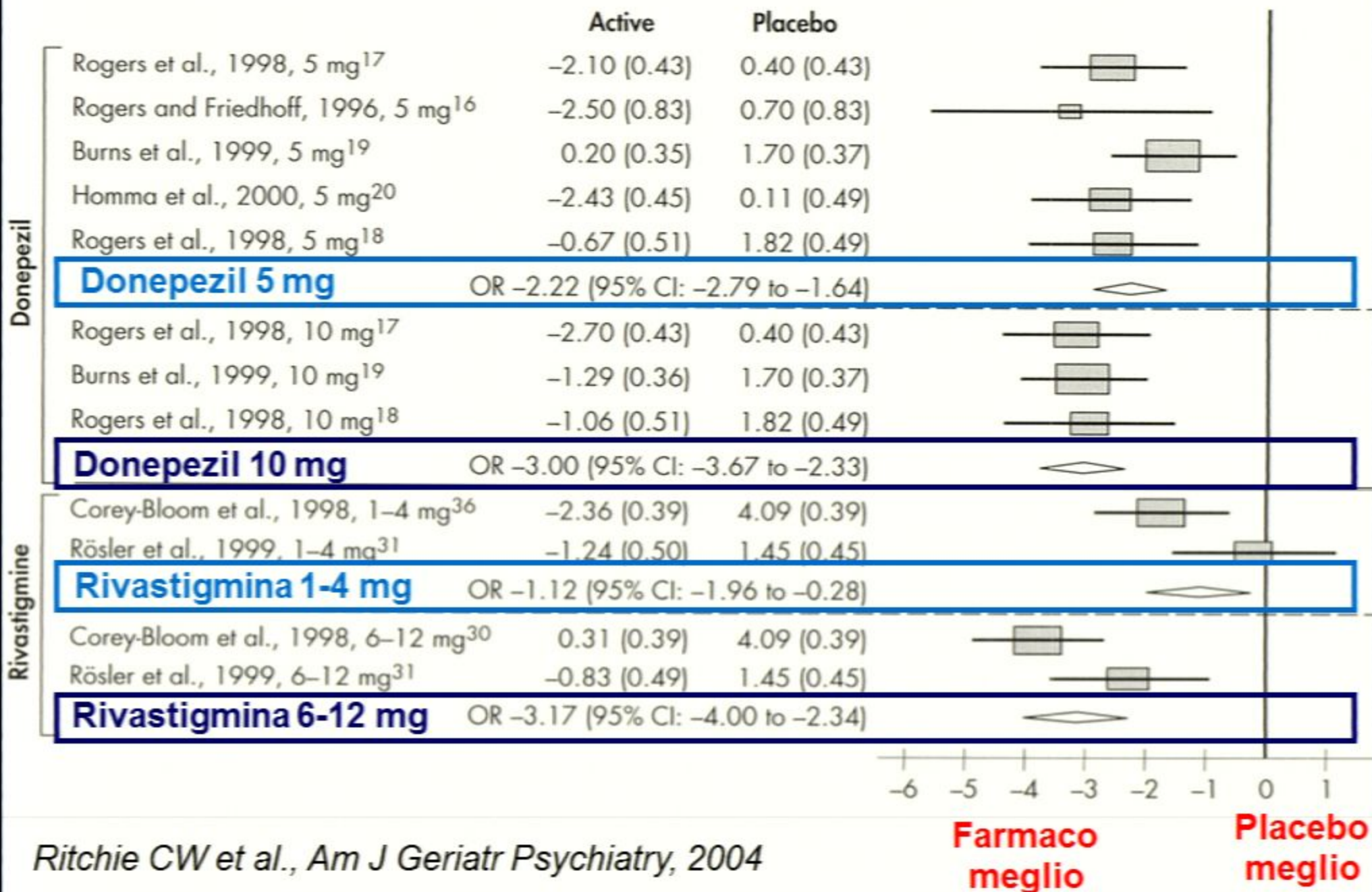


# Strategie terapeutiche (1): aumento della dose





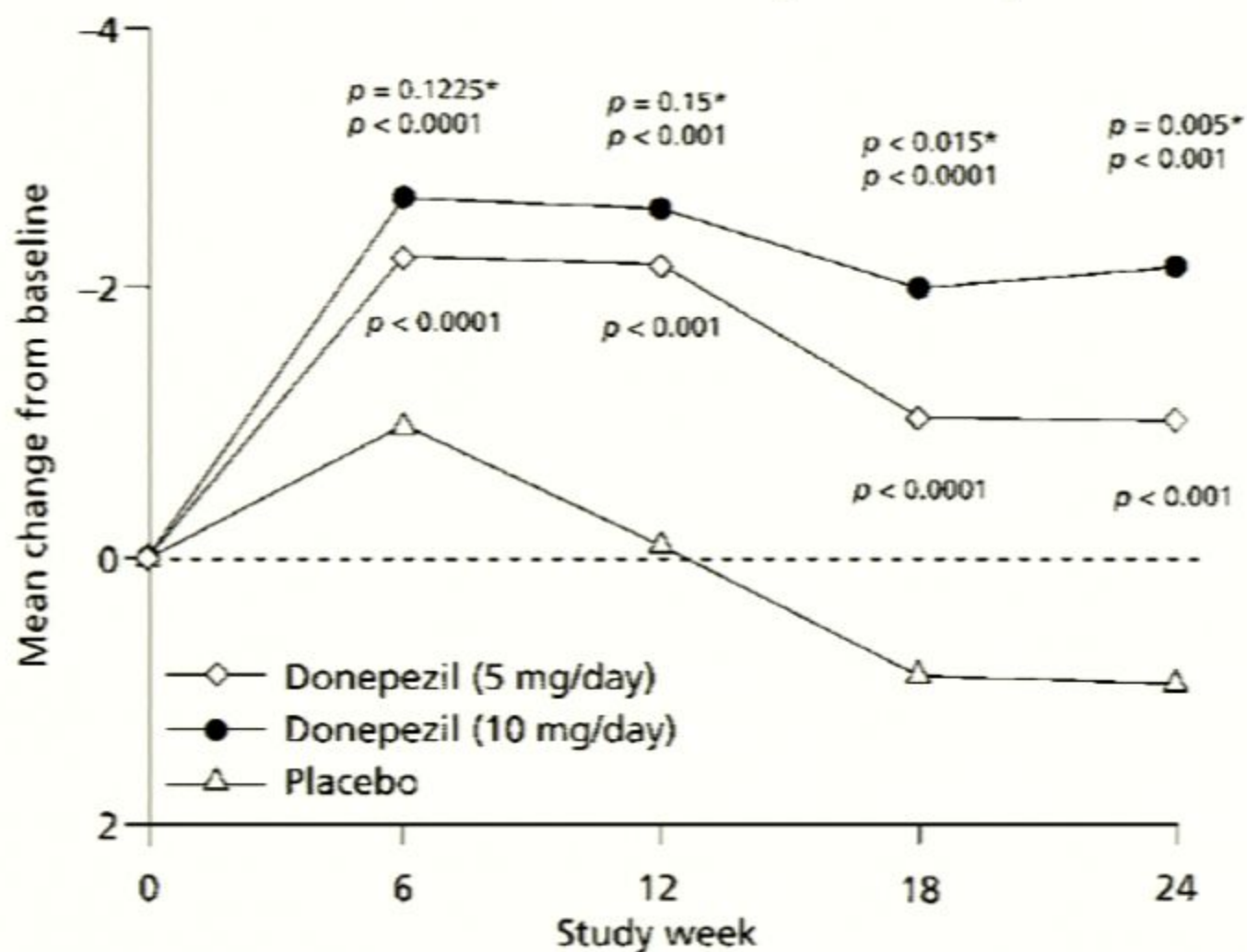
# Strategie terapeutiche (1): aumento della dose





# Efficacia di donepezil 5 vs. 10 mg: meta-analisi

Meta-analisi di 10 RCT a 6 mesi (n=2376)

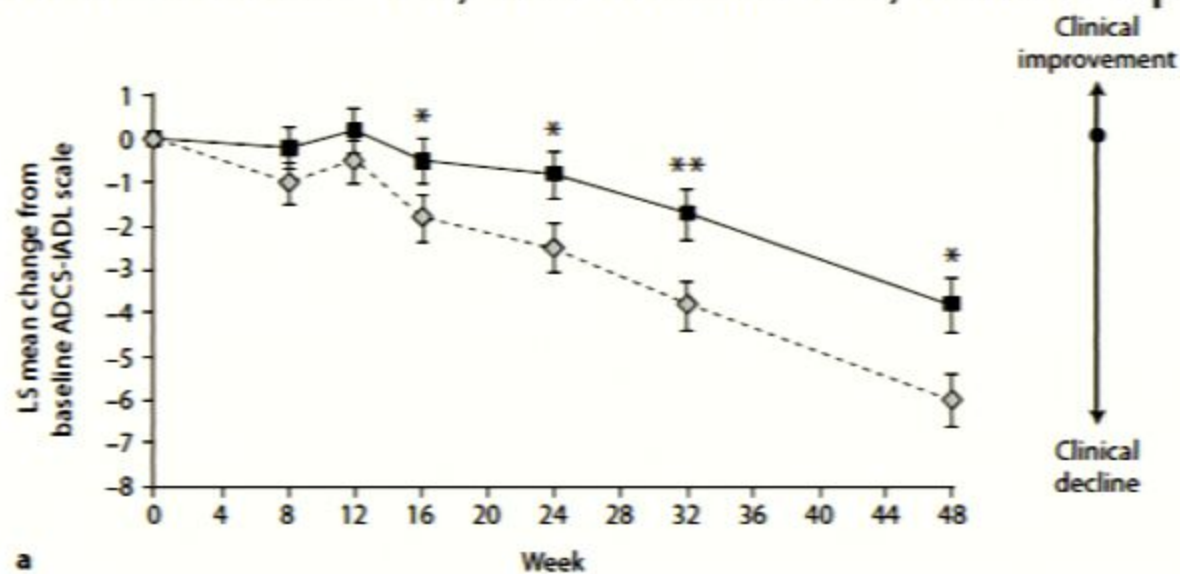


\*Donepezil 10 mg/day vs donepezil 5 mg/day

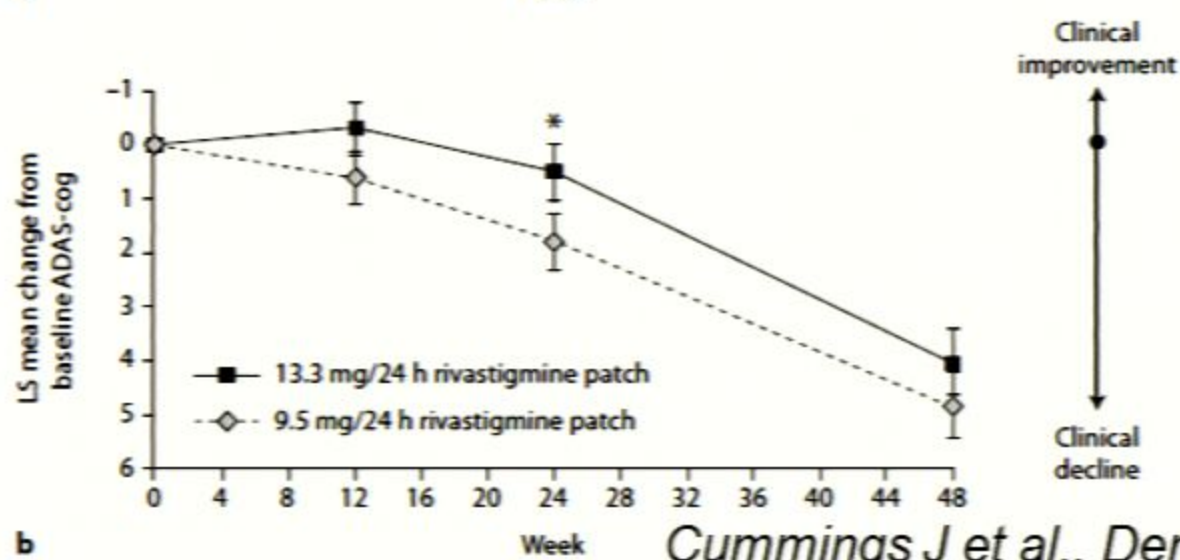
Whitehead A et al., *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004

# Efficacia di rivastigmina cerotto ad alte dosi

567 soggetti in fase di peggioramento dopo 24-48 settimane di trattamento con Rivastigmina Cerotto 9,5 mg  
MMSE medio 14, età media 76, follow-up 48 settimane

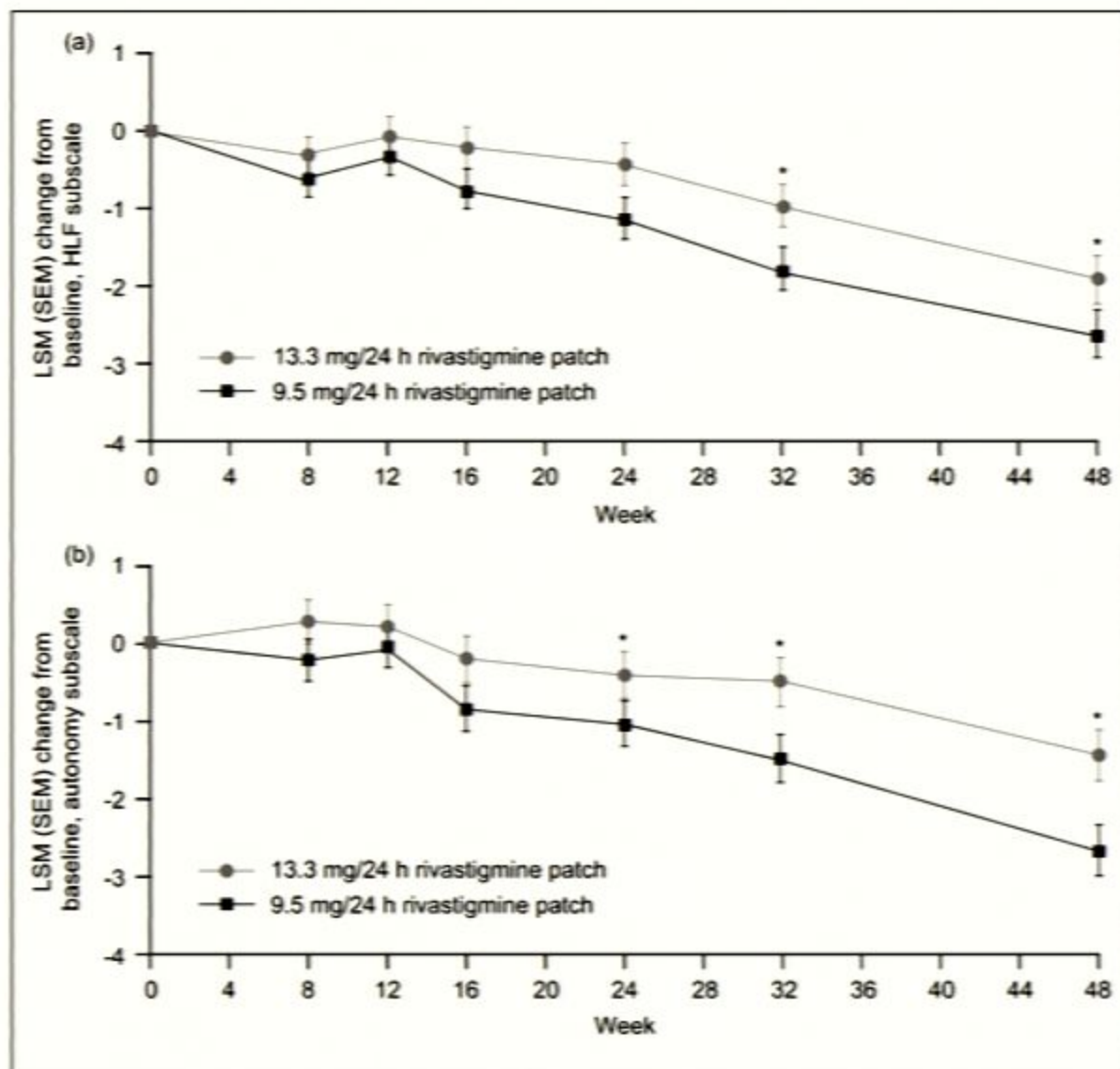


**Autonomia funzionale  
(ADCS-IADL)**



**Livello cognitivo  
(ADAS-Cog)**

# Efficacia di rivastigmina cerotto ad alte dosi: le attività funzionali



## IADL avanzate

(telefono, TV, sostenere conversazione, parlare di eventi recenti, trovare effetti personali, appuntamenti, lettura, scrittura)

## IADL - autonomia

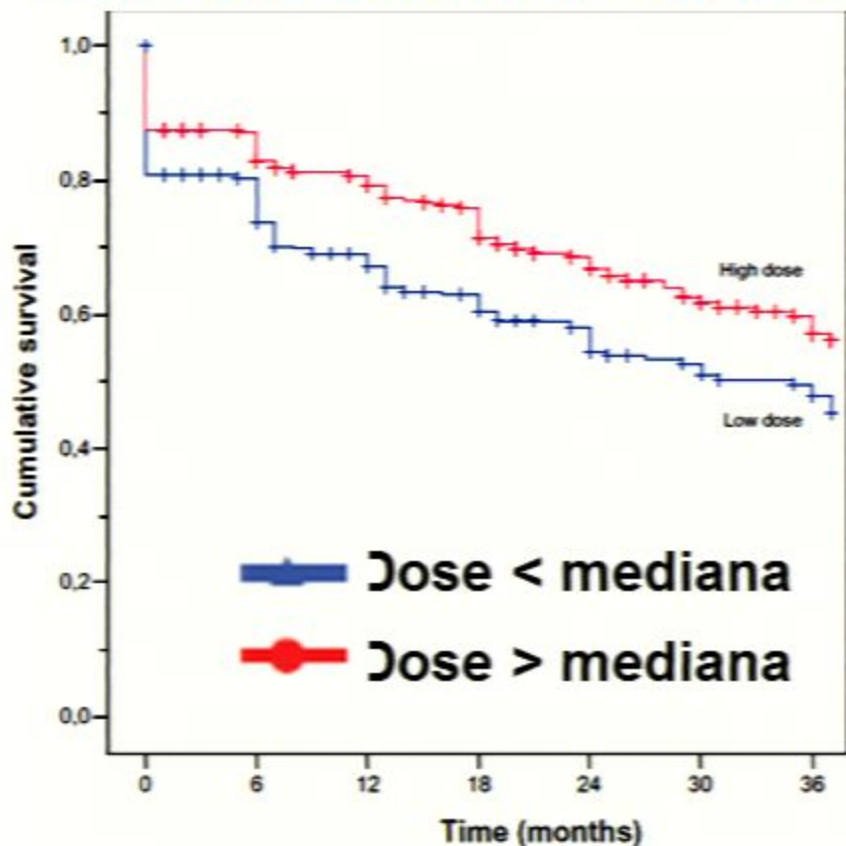
(preparazione pasti e bevande, uscire da casa, fare la spesa, restare da solo a casa, usare elettrodomestici)



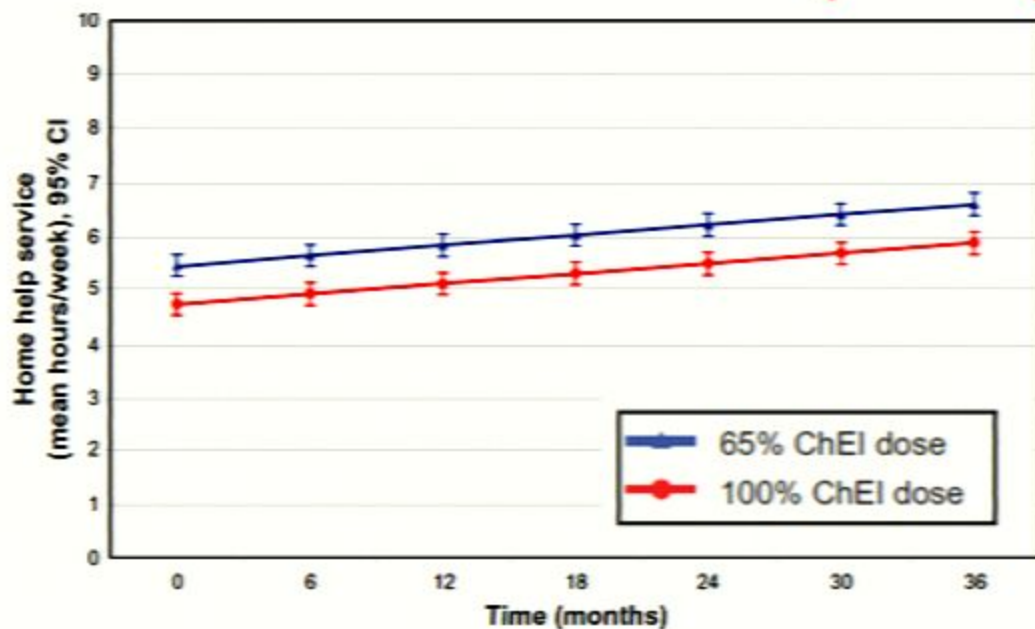
# Alte dosi di ChEI e riduzione della necessità di assistenza

Studio osservazionale svedese su 880 pazienti con AD trattati con ChEI (età media 75, MMSE medio 21), seguiti per 3 anni.  
Outcome: ricorso all'assistenza domiciliare (n=332)

## Dose di ChEI e ricorso all'assistenza domiciliare



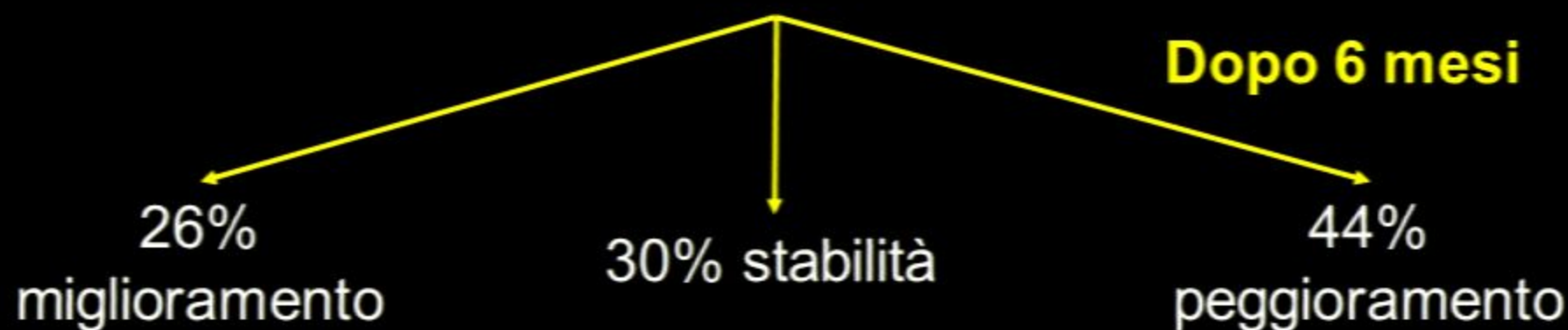
## Dose di ChEI e ore di assistenza domiciliare (n=332)



# Peggioramento cognitivo: altre strategie (1)

## Cambio ChEI

Sospensione del donepezil (382 soggetti, nell'80% dei casi per peggioramento cognitivo nei sei mesi precedenti) e inizio della rivastigmina



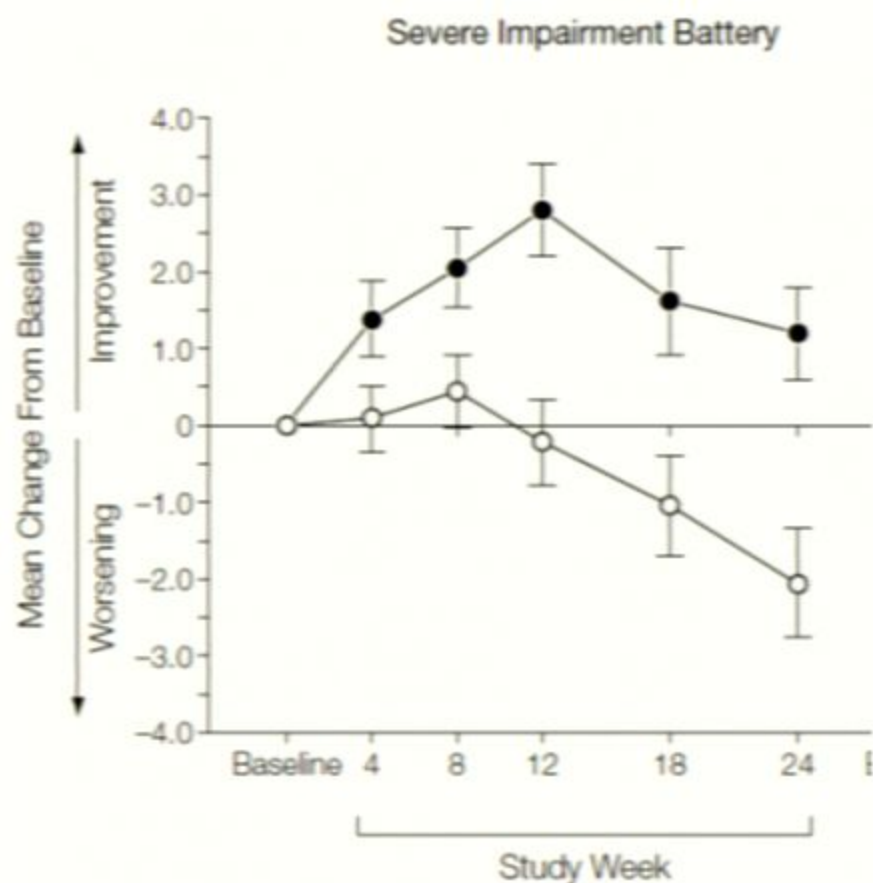


# Peggioramento cognitivo: altre strategie (2)

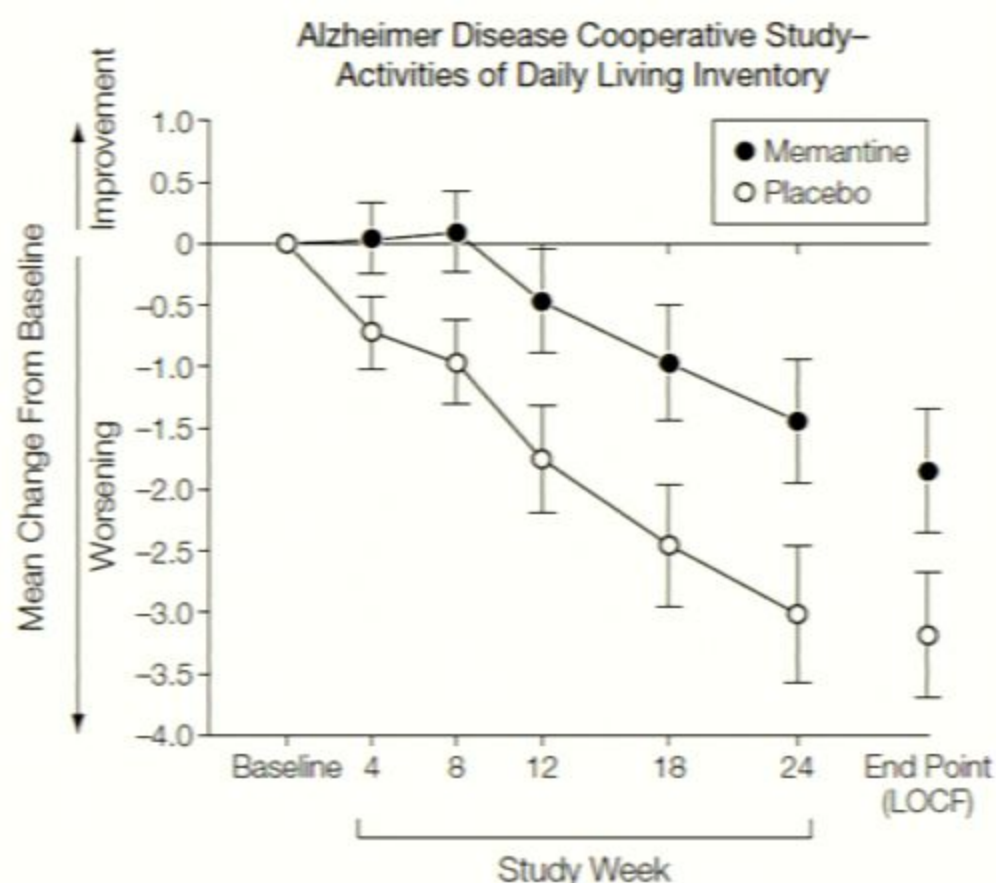
## Associazione con memantina

404 soggetti con AD moderata-grave (MMSE 5-14) in terapia con donepezil, randomizzati a memantina vs. placebo

### Funzione cognitiva



### Disabilità

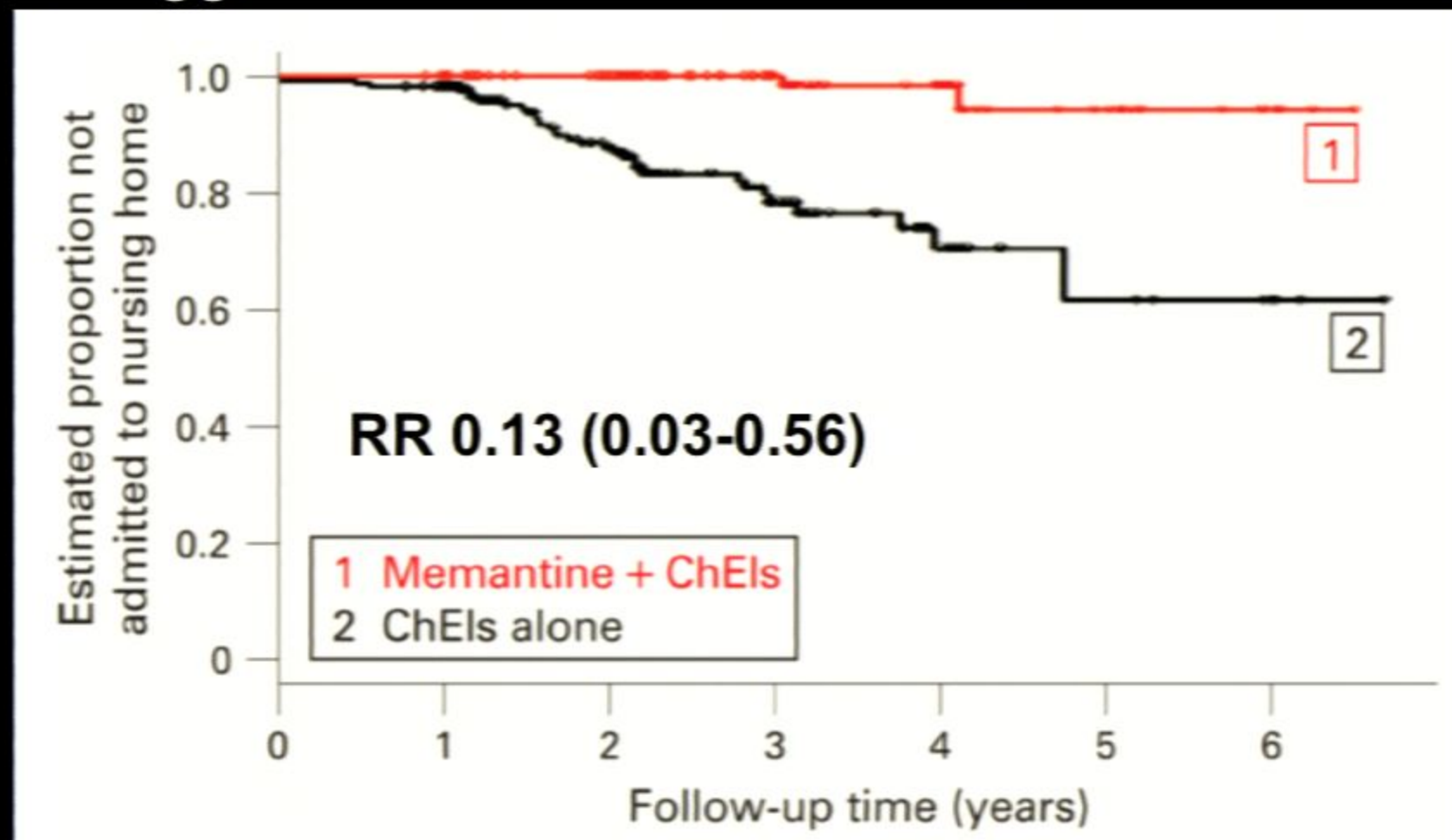


Tariot PN et al., JAMA, 2004



# Terapia combinata e rischio di istituzionalizzazione

943 soggetti con AD e almeno un anno di follow-up



Aggiustato per età, scolarità, MMSE basale, durata di malattia, genotipo ApoE, ipertensione arteriosa, diabete mellito, cardiopatia, depressione maggiore, psicosi, aggressività, agitazione e terapia psicofarmacologica

# Trattamento farmacologico della Malattia di Alzheimer (AD): obiettivi

1. Gli anticolinesterasici servono?
2. Come possiamo ottenere la massima efficacia? L'individualizzazione della cura
3. Quali sono i problemi di sicurezza?

# ChEI: possibili effetti avversi (dose-dipendenti!)



AEs (= o > 6 studi)	ChEI	Placebo	OR (95% CI)	p
<b>≥ 5%</b>				
Dolore addominale	159/1441	74/1263	1.95 (1.46-2.61)	< 0.00001
Anoressia	281/2296	76/2123	3.75 (2.89-4.87)	< 0.00001
Nausea	833/2648	222/2441	4.87 (4.13-5.74)	< 0.00001
Vomito	521/2434	122/2269	4.82 (3.91-5.94)	< 0.00001
Diarrea	386/2686	197/2487	(1.59-2.3)	< 0.00001
Cefalea	280/1934	170/1752	1.56 (1.27-1.91)	< 0.0001
Insonnia	133/1564	79/1342	1.49 (1.12-2)	< 0.007
Sbandamento	355/2399	171/2184	1.99 (1.64-2.42)	< 0.00001
<b>2%</b>				
Sincope	41/1994	19/1012	1.9 (1.09-3.33)	< 0.02

- **n. 13 RCT** valutano efficacia e **tollerabilità** del trattamento con ChEI in pts con AD per **almeno 6 mesi**
- **7298 pts**
  - 2228 donepezil
  - 2267 galantamina
  - 2803 rivastigmina
- Età media 72-75 aa
- **Drop Out trattati 29 vs 18% Plb**



# Management of patients with Alzheimer's disease: pharmacological treatment and quality of life

Enrico Mossello and Elena Ballini





*Ther Adv Chronic Dis*

(2012) 3(4) 183–193

...tra bonum facere e non nocere...



# Tollerabilità di rivastigmina cerotto ad alte dosi

Preferred term	Week 0–48	
	13.3 mg/24 h rivastigmine patch (n = 280)	9.5 mg/24 h rivastigmine patch (n = 283)
Total	210 (75.0)	193 (68.2)
 Nausea	34 (12.1)	14 (4.9)
 Vomiting	29 (10.4)	13 (4.6)
 Fall	21 (7.5)	17 (6.0)
 Weight decreased	19 (6.8)	8 (2.8)
Application site erythema	18 (6.4)	16 (5.7)
Decreased appetite	18 (6.4)	7 (2.5)
Diarrhoea	18 (6.4)	13 (4.6)

- Nessuna modificazione dei parametri vitali
- Nessuna differenza nell'incidenza di nuove anomalie ECG
- No differenze significative di sospensione per eventi avversi (9.6% vs. 12.7% in Riv 13.3 vs. 9.5)



# ChEI e rischio di eventi avversi: studio di popolazione

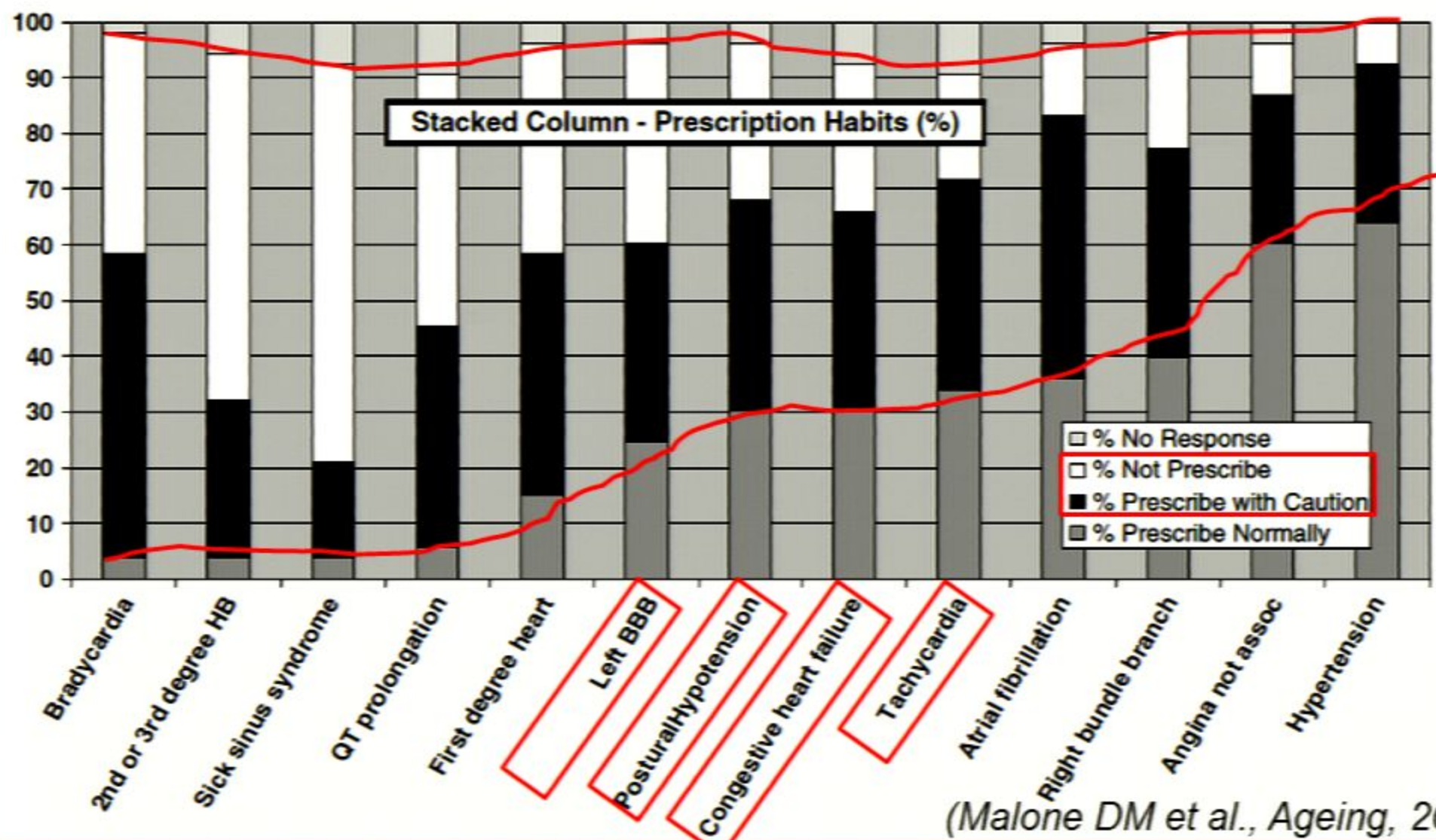
- Studio **caso-controllo**:  
81308 pazienti (età media 80 anni) con demenza in un data-set amministrativo (Ontario, Canada), **19803 dei quali con una recente prescrizione di ChEI (69% donepezil)**
- Esclusi pazienti con ricovero per sincope negli ultimi 2 anni

Evento clinico	HR (95%CI) aggiustato
<b>Sincope</b>	1.76 (1.57-1.98)
<b>Bradicardia</b>	1.69 (1.32-2.15)
<b>Impianto di pacemaker</b>	1.49 (1.12-2.00)
<b>Frattura di femore</b>	1.18 (1.04-1.34)



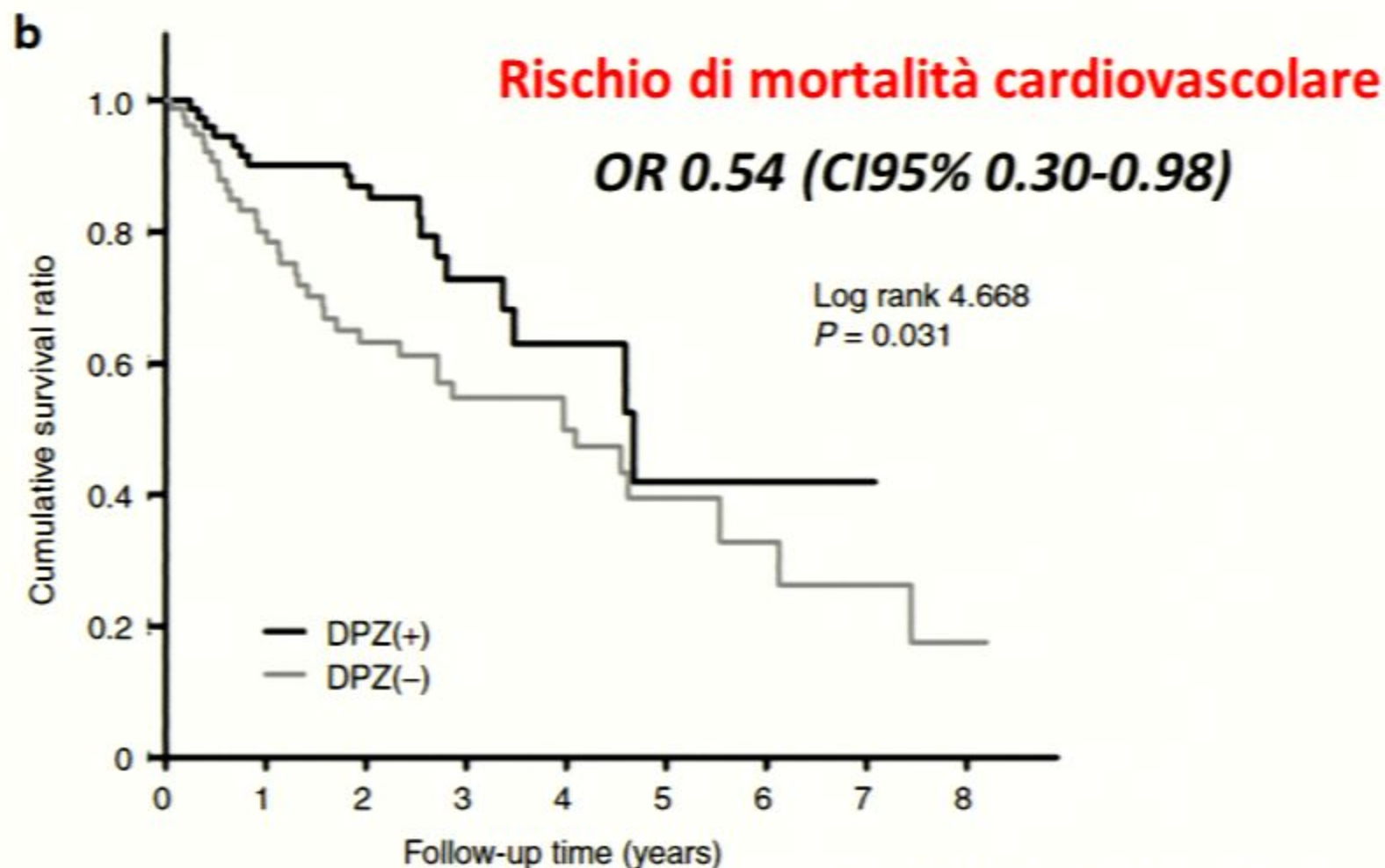
# Attitudine a prescrivere Chel in presenza di patologia cardiovascolare

Questionario distribuito a 53 old age psychiatrists inglesi



# I ChEI possono avere un effetto cardioprotettivo? (1)

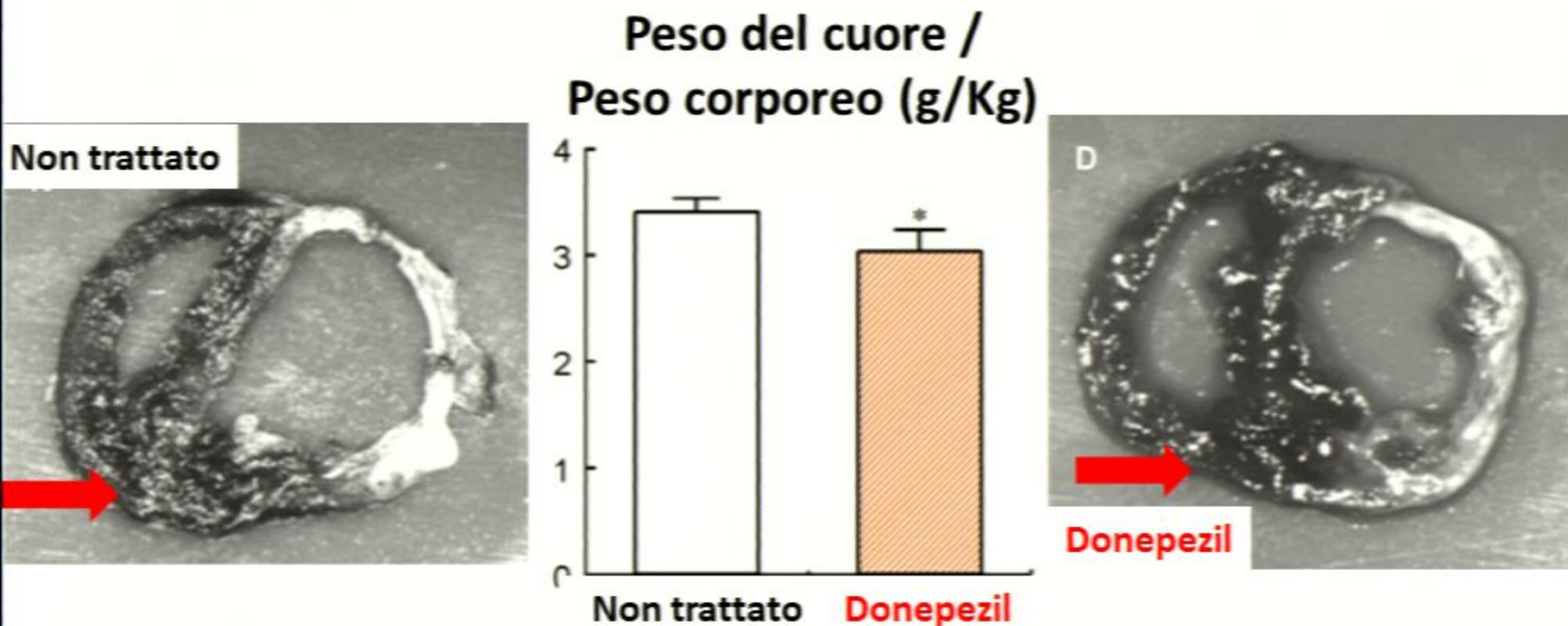
85 soggetti con demenza trattati con donepezil vs. 80 controlli appaiati non trattati con ChEI (anni follow-up medio 2.5 anni)





# I ChEI possono avere un effetto cardioprotettivo? (2)

Effetto del trattamento con donepezil sul rimodellamento ventricolare in un modello murino di infarto miocardico



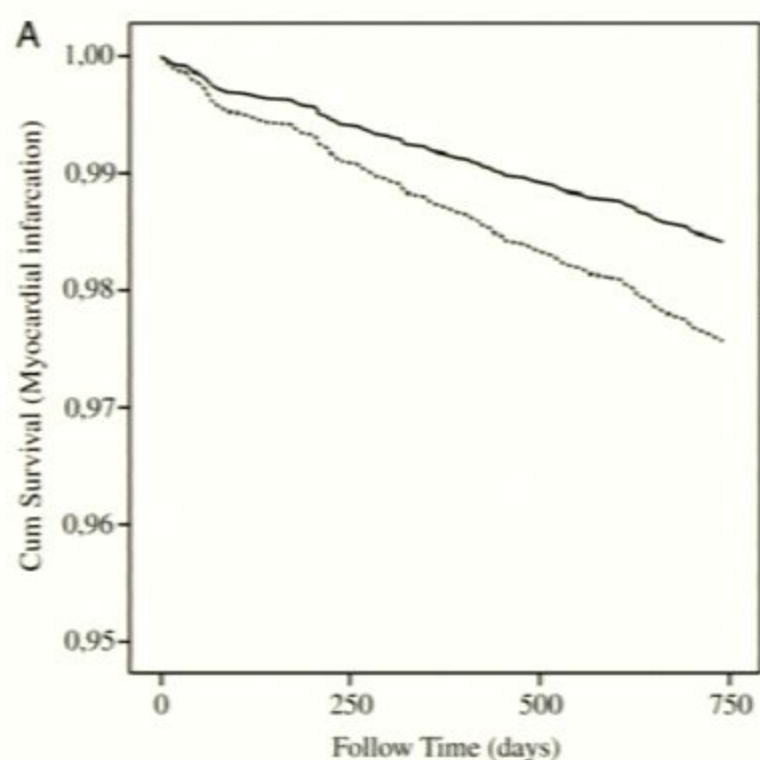
Effetto favorevole sulla bilancia simpato-vagale, analogo a quello della stimolazione vagale



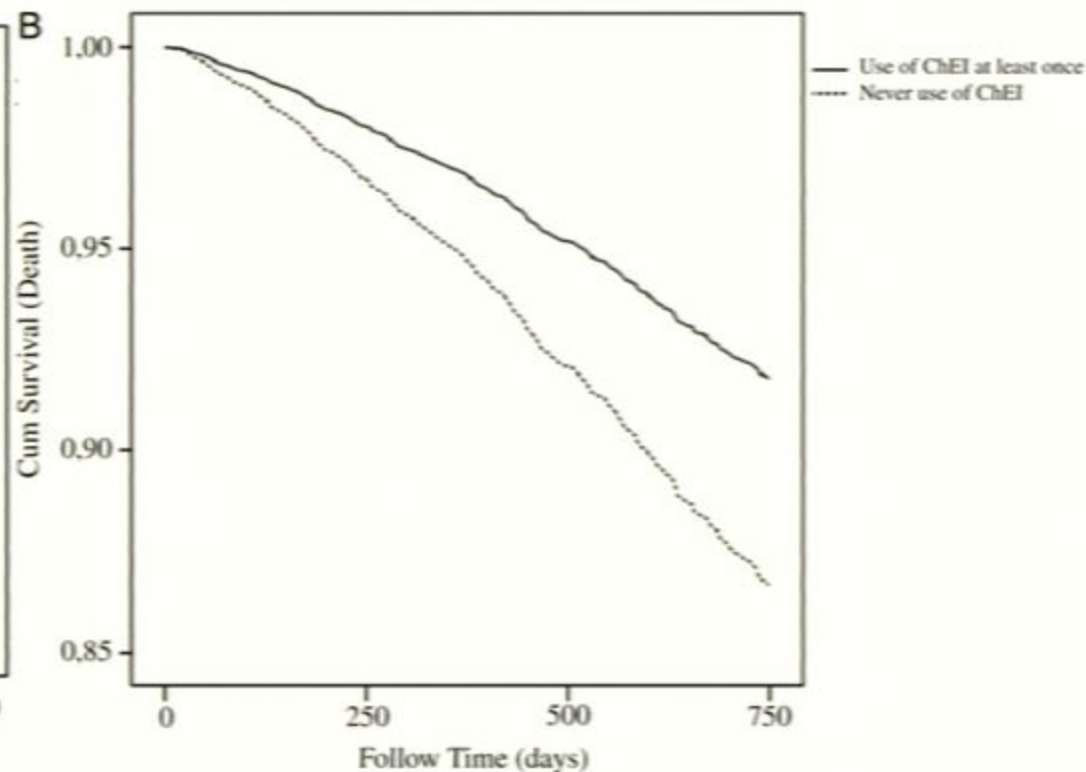
# I ChEI possono avere un effetto cardioprotettivo? (3)

Studio di registro svedese: 7073 soggetti con AD (età media 79), follow-up mediano 503 giorni

## Infarto miocardico



## Decesso



# Riflessioni

- I ChEI ritardano la perdita di capacità cognitive e di autonomia dei pazienti con AD (a lungo termine?)
- Vi sono notevoli differenze nella risposta individuale, che non siamo in grado di prevedere
- E' necessario individualizzare la cura: individuare la molecola più efficace, raggiungere la dose piena, associare memantina quando necessario
- E' necessario verificare sempre la tollerabilità dei farmaci – soprattutto gastrointestinale (calo ponderale!) e cardiaca (bradicardia, sincope)
- I ChEI sono farmaci complessivamente sicuri (se non protettivi!) dal punto di vista cardiovascolare.



*Henri Matisse, Icaro, 1947*