

**DOCUMENTO DELLA COMMISSIONE UNICA DEL FARMACO SU**  
**I FARMACI ANTICOLINESTERASICI PER IL TRATTAMENTO**  
**SINTOMATICO DELLA DEMENZA DI ALZHEIMER**

*L'approvazione al commercio di farmaci proposti per il trattamento della demenza di Alzheimer (DA) – inibitori reversibili dell'acetilcolinesterasi: donepezil e rivastigmina – ha destato forte attenzione e notevole interesse tra i pazienti, i loro familiari e quanti altri provvedono alla loro assistenza, tra le associazioni rappresentative dei malati, nella comunità scientifica e negli organismi tecnici e politici che, a vari livelli e con responsabilità diversa, intervengono per assicurare l'assistenza sanitaria e farmaceutica.*

*L'attenzione e l'interesse hanno, innanzitutto e naturalmente, tratto origine dalla speranza di poter disporre, finalmente, di prodotti efficaci in una patologia devastante e senza risposta terapeutica, quale è la DA, che, oltre sul paziente, si ripercuote, particolarmente in Italia, in maniera drammatica sul piano familiare e comporta costi rilevanti per la società. Ma a dare rilievo ai nuovi farmaci e a creare eccessivi entusiasmi sulla loro efficacia sono stati anche alcuni rapporti, quantomeno discutibili, di studi pubblicati da riviste specializzate, che hanno descritto ed enfatizzato miglioramenti statisticamente significativi degli indici numerici di scale di valutazione della demenza; in realtà, sul piano clinico, l'efficacia dei trattamenti farmacologici è apparsa notevolmente modesta e limitata nella intensità e nella durata. Valutazioni altrettanto ottimistiche sono state poi formulate da televisione e stampa laica, magari con la partecipazione di qualche importante opinion-leader, suscitando immotivate aspettative da parte di familiari di pazienti con DA e di quanti sono impegnati in una penosa, lunga, sconcertante assistenza.*

*L'autorizzazione all'immissione in commercio degli inibitori reversibili dell'acetilcolinesterasi – avvenuta secondo procedure europee centralizzate, che obbligano poi tutti i paesi della Comunità alla loro registrazione – ha destato forti perplessità tra numerosi specialisti del settore ed è stata seriamente criticata da una parte della comunità scientifica internazionale. In particolare è stato posto in evidenza che, al momento, non vi sono studi clinici controllati a dimostrazione che tali farmaci migliorino la qualità della vita dei pazienti con DA.*

*Quanto di seguito riportato intende esprimere la posizione della CUF in merito ai numerosi problemi sollevati dalla DA, non limitandosi a considerazioni meramente farmacologiche, anche se all'aspetto relativo ai nuovi farmaci proposti per tale patologia è dedicata buona parte del documento.*

*“In base a quanto finora prodotto dalla ricerca, esorto i clinici ad essere particolarmente cauti nel presentare i potenziali benefici dei trattamenti colinergici. L'esperienza della malattia di Alzheimer può essere talmente devastante per certi pazienti e i loro familiari da renderli vulnerabili ad aspettative non realistiche, compresa la falsa convinzione che esista un “proiettile magico” per vincere la malattia”*

*Eric B. Larson, MD  
University of Washington Medical Center  
Seattle, Washington, USA*

*Evidence-Based Medicine. 3 (6) 178-179, 1998.*

## Indice

1. La demenza di Alzheimer come problema della società e della famiglia
2. Il problema della popolazione assistibile
  - 2.1 Criteri diagnostici
  - 2.2 Decorso clinico
  - 2.3 Cenni di anatomia patologica
  - 2.4 È possibile definire la popolazione con demenza di Alzheimer da trattare?
3. La farmacocentralità nelle aspettative e nella realtà
4. Gli interventi protettivi ed il supporto alla famiglia
5. Valutazioni dei costi, in particolare di farmaci, per la demenza di Alzheimer
  - 5.1 Costi diretti ed indiretti
  - 5.2 Costo-efficacia di farmaci
  - 5.3 Spesa della terapia con anticolinesterasici
6. Opzioni praticabili di erogazione di farmaci anticolinesterasici proposti per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da parte del SSN

### 1. La demenza di Alzheimer come problema della società e della famiglia

Sebbene la demenza sia tipicamente definita come un declino delle capacità intellettive o cognitive di natura cronica o progressiva tale da interferire con le attività lavorative o sociali della persona, quasi sempre ha altri aspetti, tra cui - principali - problemi di memoria per gli eventi recenti e compromissione di altre funzioni superiori quali comprensione, capacità di apprendimento, linguaggio e giudizio, orientamento spaziale e capacità di effettuare calcoli matematici. Questi aspetti saranno presi in considerazione con maggior dettaglio in prosieguo.

La demenza si verifica caratteristicamente nella DA, in alcuni, ma non in tutti i casi di malattia cerebrovascolare, ed in altre affezioni del cervello, quali la malattia di Pick, la malattia di Creutzfeldt e la malattia di Parkinson (WHO *Fact sheet*, 1996), ed in casi di gravi carenze vitaminiche. L'attenta valutazione medico-specialistica è essenziale per la diagnosi (vedi cap. 2.1, 2.2).

L'incidenza di demenza di tutti i tipi è stata stimata a meno dell'1% per anno, con il rischio di DA specifica per l'età e la demenza da cause vascolari in forte aumento sopra i 60 anni (WHO *Fact Sheet*, 1996).

Indubbiamente, la DA è la causa più frequente di demenza nelle classi di età oltre i 65 anni. La percentuale balza in su sopra i 75-80 anni, raggiungendo il 20%, fino ad arrivare, in alcune casistiche, quasi al 50%.

Nella tab. 1 viene riportata l'incidenza della malattia nei soprassessantacinquenni in casistiche europee e nella tab. 2 l'incidenza rispetto ad altre patologie dell'anziano. In Italia, in base a valutazioni effettuate nell'ambito del sottoprogetto 2 del I°

Progetto finalizzato sull'invecchiamento del CNR - Studio longitudinale sull'invecchiamento (Studio ILSA), la demenza è stata rilevata con una frequenza del 7% circa, nettamente superiore a quella di altre patologie neurologiche, ma sale ad oltre il 20% nelle età più avanzate (fig. 1). La malattia è più frequente nelle donne ed in ambo i sessi in soggetti con basso livello di scolarità (figg. 2-3).

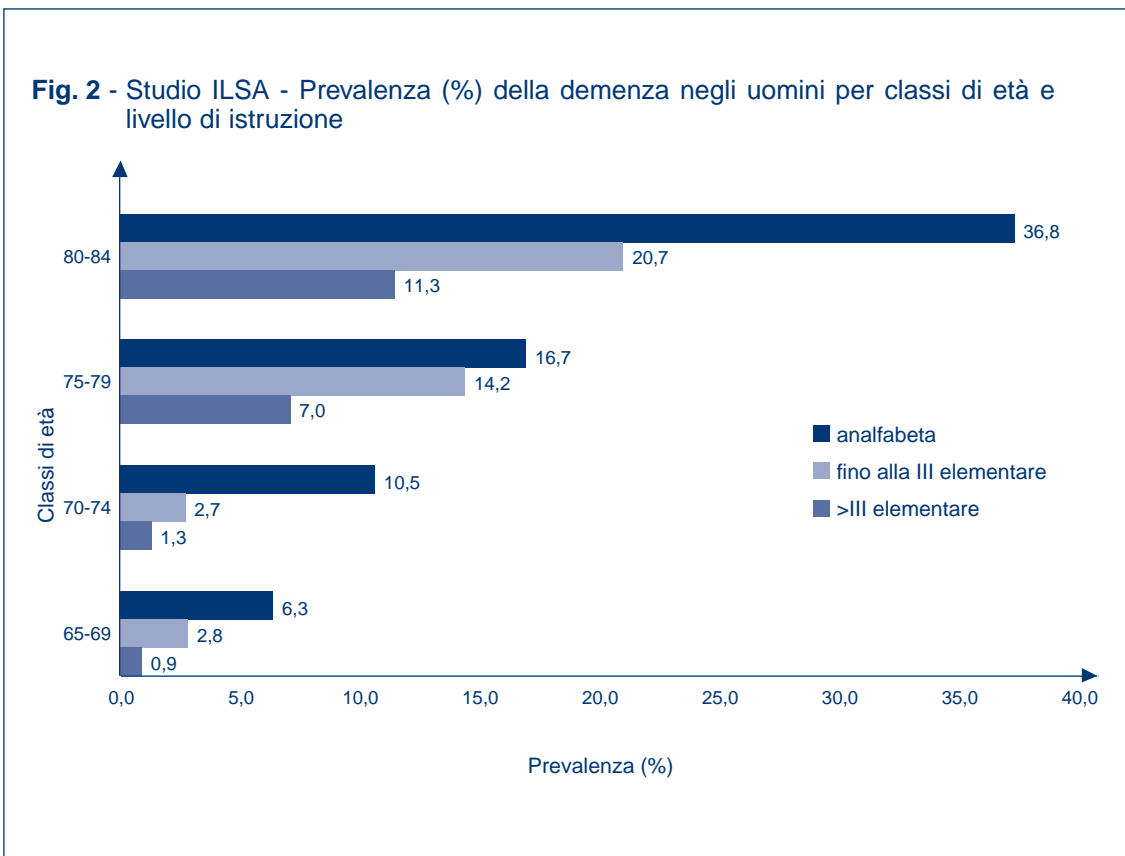
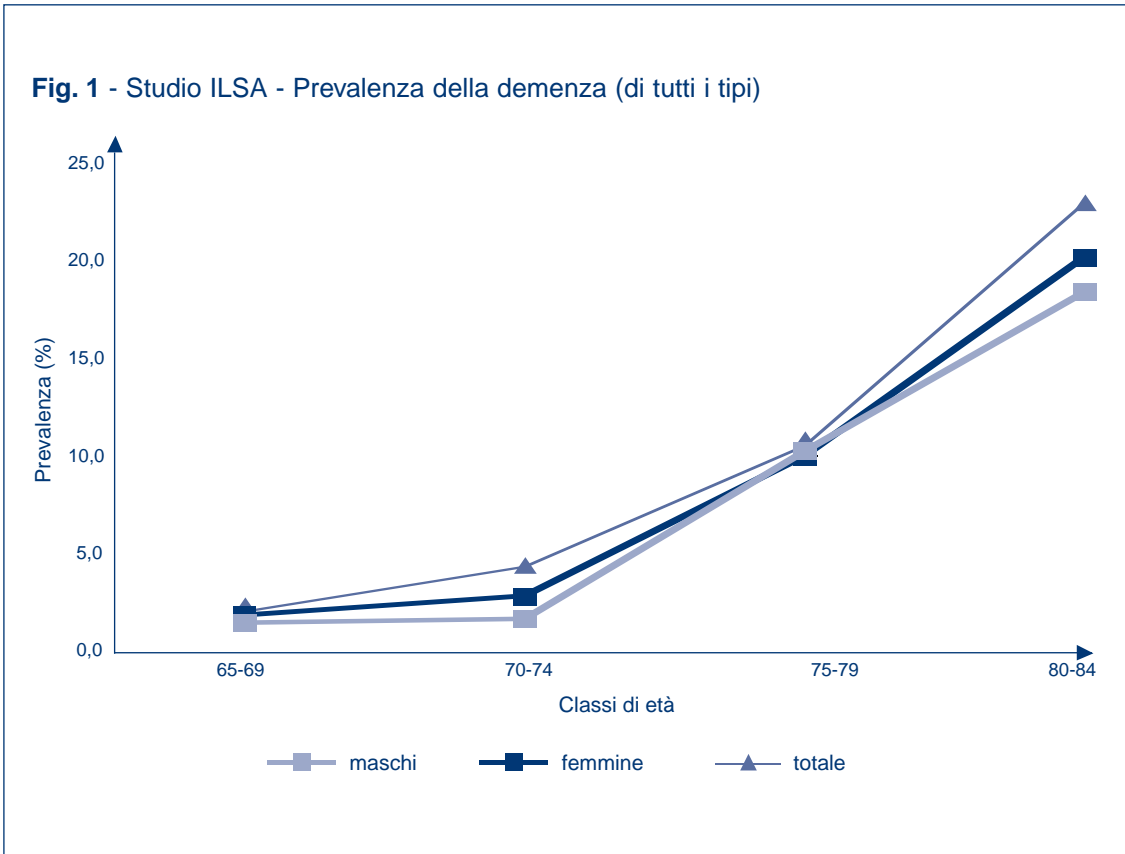
**Tabella 1.** *Frequenza della demenza in alcuni stati d'Europa negli anni '90*

Stato	Fonte	Casi su 100.000
Germania	Cooper e Bickel, 1989	6.400
Gran Bretagna	Copeland <i>et al.</i> , 1987	4.800
Italia	Rocca <i>et al.</i> , 1990	8.400
Olanda	Breteler <i>et al.</i> , 1991	6.900
Svezia	Rorsman <i>et al.</i> , 1986	6.400

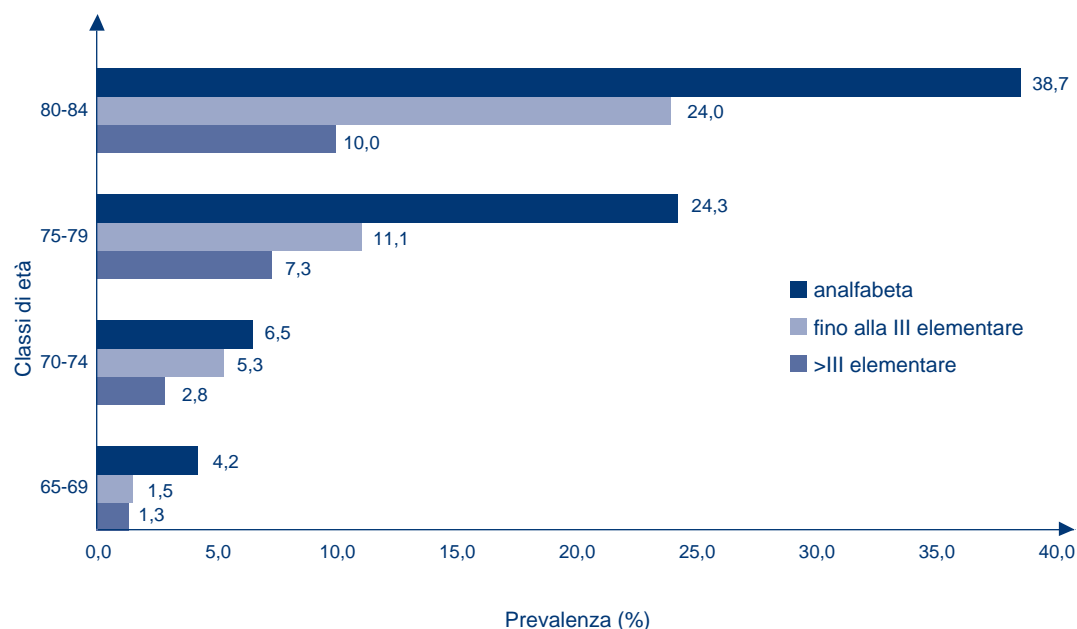
**Tabella 2.** *Dati preliminari di prevalenza (%) di alcune patologie in Italia (Studio ILSA)*

Patologie	Percentuale
Demenza	7,0
Ictus	6,4
Sindrome parkinsoniana	3,9
Neuropatia distale simmetrica	8,2
Angina pectoris	8,2
Infarto miocardico	8,3
Scompenso cardiaco	7,7
Aritmia	25,2
Ipertensione	64,1
Claudicatio intermittens	6,0
Diabete tipo 2	13,0
Ridotta tolleranza al glucosio	6,3

Tassi di prevalenza standardizzati per età e sesso sulla popolazione italiana



**Fig. 3 - Studio ILSA - Prevalenza (%) della demenza nelle donne per classi di età e livello di istruzione**



Secondo il *The World Health Reports* del 1998 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si hanno per la demenza nel mondo i seguenti valori (tab. 3):

**Tabella 3. Frequenza della demenza nel mondo**

Numero casi (.000)			
Morti	Nuovi	Pre-esistenti	Malati con grave limitazione di attività
200	2.610	29.000	15.950

È stato stimato in Africa, Asia e America latina un numero di pazienti con DA superiore ai 55 milioni nel 2025 (WHO, *Fact Sheet*, 1998)

Tenuto conto dell'invecchiamento progressivo della popolazione e della durata della malattia, calcolata in 3-20 anni - di regola 7-10 anni -, si configura già nei primi decenni del 2000 uno scenario preoccupante di intervento sanitario pubblico e assistenziale.

Invero, l'elevata potenzialità invalidante delle demenze in breve periodo si ripercuote in maniera drammatica sul piano familiare e comporta costi rilevanti per la società, in termini di perdita della capacità lavorativa, necessità di assistenza socio-sanitaria e di interventi riabilitativi. Infatti le demenze sono caratterizzate, in generale, da bassa mortalità nel breve-medio periodo e bassa incidenza, ma da relativamente alta prevalenza. Esse certamente incidono molto sul cosiddetto "peso globale di malattia" (*global burden of disease*) indicato in unità DALYs (*disability-adjusted life years*) che, secondo uno studio congiunto World Bank-WHO, comprendono le perdite per morte prematura e le perdite in termini di vita normale come conseguenza della disabilità.

In Italia, per quanto siano carenti indagini relative alla determinazione dei costi socioeconomici delle demenze, risulta comunque assai elevato l'impatto economico, considerando non solo la perdita della vita autonoma dei pazienti e spesso dei familiari costretti al pre-pensionamento, ma anche

le spese sanitarie ed assistenziali. Infatti, oltre alla ospedalizzazione spesso necessaria a fini diagnostici, devono essere considerati l'assistenza domiciliare e il supporto per le famiglie (i pazienti con DA richiedono già dopo 3-4 anni di malattia un'assistenza di 24 ore su 24), nonché recenti prospettati interventi riabilitativi parziali o mirati di lunga durata.

Nell'ambito della valutazione dei costi sociali delle demenze va tenuto conto che, verificandosi circa il 2% delle demenze in soggetti di età inferiore ai 65 anni, sono frequenti i pensionamenti anticipati e tutt'altro che rari sono i casi (stimati in circa il 30%) di familiari più prossimi a loro volta costretti a ricorrere al pensionamento per assistere il congiunto.

Considerando l'età di insorgenza e l'evoluzione invalidante della malattia, è stato stimato che la maggior parte dei pazienti ottiene il riconoscimento della invalidità civile intorno ai 63 anni. Poiché la durata media della malattia dopo il pensionamento è di circa 8 anni, si calcola un costo di circa 40.000.000 di Lire per ogni paziente per la sola invalidità civile. Il costo minimo stimato annuo per la comunità è di circa 7.000 miliardi di Lire.

## Bibliografia

- 1) Breteler MM et al. *Medical history and the risk of Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. Int. J. Epidemiology Suppl. 2, 36-42, 1991*
- 2) Cooper B, Bickel H. *Prevalence and incidence of dementia diseases in the elderly population. Results of a population-related longitudinal study in Mannheim. Nervenarzt 60, 472-482, 1989.*
- 3) Copeland JR et al. *Is there more dementia, depression and neurosis in New York? A comparative study of the elderly in New York and London using the computer diagnosis AGE-CAT. Br. J. Psychiatry 151, 466-473, 1987.*
- 4) Rocca WA et al. *Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. Neurology 40, 626-631, 1990.*
- 5) Rorsman B et al. *Prevalence and incidence of senile and multiinfarct dementia in the Lundby Study: a comparison between the time periods 1947-1957 and 1957-1972. Neuropsychobiology 15, 122-129, 1986.*
- 6) Studio ILSA I - *Progetto finalizzato sull'invecchiamento Sottoprogetto 2, 1996.*

7) WHO Fact Sheet n. 130 *Mental Health, 1996.*

8) WHO Fact Sheet n. 135 *Population ageing a public health challenge, 1998.*

## 2. Il problema della popolazione assistibile

### 2.1. Criteri diagnostici [secondo il DSM-IV (1)]

Come in precedenza evidenziato, la demenza è una condizione di deterioramento psichico conseguente ad una degenerazione di neuroni corticali (che, a seconda del fattore causale, è associata o meno ad alterazioni di strutture sottocorticali), che comporta un progressivo sviluppo di deficienze cognitive sufficientemente serie nel loro insieme da causare una riduzione della produttività e dell'autonomia dell'individuo colpito e della sua adeguatezza a socializzare, in confronto al suo stato precedente.

Essenziale per la diagnosi è la deficienza della memoria (criterio A1), che è anche il sintomo più precoce di demenza. Per deficienza di memoria si intende la ridotta capacità di apprendere nuove informazioni, di richiamare informazioni acquisite in precedenza o entrambi questi difetti. Un disturbo della memoria non è sufficiente per la diagnosi di demenza, ma deve risultare associato a uno dei seguenti sintomi (criterio A2):

- disturbo del linguaggio (afasia) inteso come difficoltà a pronunciare dei nomi di persone od oggetti (criterio A2a);
- ridotta capacità ad eseguire movimenti finalizzati (aprassia), nonostante appaiano mantenute la coordinazione motoria, le funzioni sensoriali e la comprensione del significato del compito da eseguire (criterio A2b);
- incapacità ad identificare o riconoscere oggetti (agnosia) nonostante appaiano mantenute le funzioni sensoriali (criterio A2c);
- disturbi nella capacità di pensare in astratto, pianificare, iniziare, eseguire, controllare e interrompere un comportamento complesso (funzionamento esecutivo). Questa deficienza cognitiva (criterio A2d) è un disturbo di tipo frontale o di vie associative subcorticali.

La deficienza di memoria ed i disturbi associati (criteri A1 + A2) devono essere di entità tale da compromettere la produttività e l'adeguatezza sociale della persona colpita, tanto da ridurne la resa occupazionale ed il ruolo sociale in maniera

significativa rispetto ai suoi *standard* precedenti (criterio B).

Definiti i criteri diagnostici della demenza, si può proporre una diagnosi di DA se le deficienze cognitive che configurano i criteri A1 e A2 non sono riconducibili a:

- altre patologie del SNC capaci di causare deficienze cognitive (disturbi cerebrovascolari, morbo di Parkinson, morbo di Huntington, ematoma subdurale, idrocefalo a bassa pressione, tumori cerebrali, ecc.);
- malattie sistemiche note per indurre demenza (ipotiroidismo, deficienza di acido folico, di vitamina B12 o di niacina; ipercalcemia, neurosifilide, infezione da HIV, ecc.);
- intossicazioni acute o croniche da sostanze psicotrope;
- altra malattia psichiatrica di Asse I (schizofrenia, depressione maggiore);
- delirio a meno che non si tratti - fatto piuttosto frequente - di un delirio che insorge in una persona già affetta da demenza.

Esistono due sottotipi di DA in base all'età di insorgenza: precoce se inizia entro i 65 anni, tardiva dopo i 65 anni; può essere non complicata o complicata con delirio o con depressione (compresa la depressione maggiore).

## 2.2 Decorso clinico (2-7)

La DA ha un decorso clinico lentamente progressivo, misurabile con 3-4 punti di riduzione all'anno della scala di valutazione *Minimal-Mental State Exam* (MMSE, che va da 0: gravissimo a 30: asintomatico; si tratta di un breve test psicométrico che viene somministrato al paziente da un clinico che ne abbia pratica e che valuta lo stato cognitivo inclusi memoria, orientamento, linguaggio e prassia), o con 7-10 punti di aumento all'anno della *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (ADAS-cog), che va da 0: asintomatico a 70: gravissimo, ed è suddivisa in 11 punti e consente una valutazione obiettiva delle funzioni di memoria, orientamento, attenzione, linguaggio, ragionamento e prassia, su base neuropsicologica. La nomenclatura utilizzata può essere modificata per evitare fenomeni di ripetizione automatica. La scala di valutazione globale su base clinica più comunemente utilizzata è il *Clinician's Interview-Based Impression of Change* (CIBIC), che non dà una misurazione

obiettiva delle funzioni cognitive, ma utilizza notizie ottenute indipendentemente intervistando il paziente e il *care-giver*, per ottenere un quadro sulla severità dei sintomi e sulla progressione della malattia. Ha un punteggio da 1 a 7, dove 1 rappresenta un netto miglioramento, 4 nessuna variazione, 7 netto peggioramento.

L'insorgenza della DA è in genere subdola e la diagnosi clinica è di esclusione. I primi sintomi sono a carico della memoria e dopo un numero variabile di anni compaiono l'afasia, l'aprassia e l'agnosia. Alcuni pazienti negli stadi iniziali possono presentare alterazioni della personalità con comparsa di irritabilità e aggressività. Negli stadi più avanzati possono comparire gravi deficienze neurologiche, quali disturbi dell'andatura, sintomi simil-parkinsoniani, mutismo. La durata media della malattia è, come già accennato, di 7-10 anni.

La progressione clinica della DA può essere suddivisa in tre stadi successivi:

- **Stadio 1, amnestico:** è dominato dai disturbi della memoria, soprattutto di tipo episodico, ma anche semantico: in questo caso sono frequenti precoci disturbi del linguaggio. Durata da 2 a 4 anni. I pazienti tendono a ripetersi spesso, a perdere oggetti di comune uso, hanno difficoltà a trovare le parole per descrivere oggetti e situazioni familiari, tendono a smarrirsi su percorsi noti, possono presentare squilibri emotivi quali atteggiamento passivo e perdita di interesse per attività in precedenza apprezzate. Non tutti i pazienti mantengono una critica sufficiente a percepire le loro inadeguatezze progressive. Spesso compaiono instabilità emotiva, irritabilità, reazioni imprevedibili.
- **Stadio 2, della demenza:** la perdita delle facoltà cognitive si riflette nella vita di tutti i giorni in termini di grave, progressiva perdita dell'autonomia. È lo stadio più variabile come durata, da 2 a 10 anni. È spesso complicato da comportamenti disturbanti quali: affabulazioni, acatisia, atteggiamenti insistentemente e irrazionalmente polemicici; frequenti anche il delirio e le allucinazioni. È comune la perdita d'interesse per la cura della propria persona o la presenza di oscillazioni dell'appetito, da eccessivo a scarso. Più o meno precocemente diventa necessaria un'assistenza a tempo pieno.
- **Stadio 3, vegetativo:** dura da 1 a 3 anni. In questa fase i pazienti hanno perso totalmente la loro

autonomia (non si alimentano, non comunicano, non badano all'igiene personale). Essi necessitano di una continua assistenza di tipo contenitivo, perchè rischiano di continuo di arrecare danno a se stessi. L'aspetto più tragico associato a questo stadio è che un'appropriatezza assistenza consente una sopravvivenza di durata imprevedibile. Vale a dire: il paziente non muore per la sua demenza, *ma muore con la sua demenza* per patologie intercorrenti.

La suddivisione in stadi clinici è, in realtà, di comodo. Non esistono due casi clinici di DA simili e, soprattutto negli stadi iniziali, il numero di combinazioni fra sintomi e loro gravità rende difficile sia una diagnosi di certezza (per questo si parla di diagnosi per esclusione) che una definizione dello stadio clinico raggiunto. Fra i quadri clinici più atipici figurano quelli caratterizzati per lungo tempo da un sintomo dominante, quale un disturbo del linguaggio o l'aprassia. Inoltre, gli stadi iniziali possono presentarsi con sintomi non cognitivi come la depressione o il delirio, o la semplice irritabilità e agitazione o l'apatia, o come disturbi del sonno.

Il compito clinico più complesso ai fini di una diagnosi precoce è la distinzione fra il decadimento delle facoltà cognitive connesso con l'invecchiamento e quello connesso con la demenza. Occorre ricordare che, entro certi limiti, la differenza si potrebbe considerare semplicemente quantitativa e solo la gravità della deficienza può giungere a renderla qualitativa. Infatti, anche le lesioni anatomiche considerate tipiche della DA compaiono normalmente nel SNC dell'anziano, ancorché nettamente più localizzate. I criteri di valutazione dei disturbi cognitivi sono, a tutt'oggi, squisitamente neuropsicologici.

- I disturbi dell'attenzione vengono suddivisi in base alla capacità di:
  - (i) elaborare contemporaneamente stimoli provenienti da diverse fonti esterne, tenendole distinte (*divided attention*);
  - (ii) ignorare stimoli irrilevanti ai fini dell'efficiente valutazione di una singola informazione (*focused attention*). Per elaborare stimoli provenienti da differenti fonti è necessario disconnettersi da uno stimolo, connettersi con un altro stimolo e focalizzarsi su di esso. La deficienza più grave dei pazienti con DA in questa sequenza è la difficoltà

a disconnettersi da un processo iniziato, per cui essi presentano una deficienza selettiva della *divided attention*. Un altro aspetto dell'attenzione è misurato dalle fluttuazioni dello stato di allerta: quelle fasiche sono date dalla rapidità ad elaborare uno stimolo esterno preannunciato; quelle toniche dalla velocità di riduzione dell'efficienza nello svolgere un compito prolungato. Entrambe queste capacità sono preservate nel paziente con DA. Naturalmente si tratta di pazienti nelle fasi iniziali.

- I disturbi del linguaggio più gravi sono di tipo semantico, mentre è conservata la costruzione sintattica. Il paziente con DA mostra una deficienza precoce nei test di produzione e comprensione dei significati. Il suo discorso è ricco di "coso" e di altri termini imprecisi ed è impoverita la sua capacità ad attribuire il nome appropriato e i requisiti fisici e funzionali a qualsiasi oggetto. È motivo di acceso dibattito quale sia il difetto primario alla base di tale deficienza semantica.
- I disturbi della memoria sono soprattutto a carico della memoria anterograda, mentre per lungo tempo appare conservata quella retrograda. La deficienza non sembra essere di tipo percettivo, ma di immagazzinamento dell'informazione. Si discute anche sui difetti di richiamo di informazioni pregresse, poiché anche la memoria a lungo termine non è del tutto preservata. Ancora: è soprattutto la memoria esplicita che appare compromessa, mentre quella implicita (meno cosciente, più automatica) appare più conservata. Uno dei test più usati per questa differenziazione è quello di far completare delle parole utilizzando delle "parole stimolo" suggerite in precedenza: il paziente con DA ha grosse difficoltà a completare delle parole utilizzando "parole stimolo", mentre lo fa con disinvoltura se può utilizzare "parole libere". Il primo è considerato un modello di memoria esplicita, il secondo di memoria implicita.

### 2.3 Cenni di anatomia patologica (8-9)

Le lesioni tipiche della DA sono:

- le placche senili costituite da una complessa struttura localizzata nel neuropilo e formata da depo-

sizioni abnormi di beta-amiloide (A-beta), processi neuritici alterati e cellule gliali; la lesione iniziale sembra essere una deposizione di A-beta che è tossica per le strutture neuronali contigue le quali, di conseguenza, degenerano; altri autori ipotizzano, invece, che non sia la A-beta in sé ad alterare la morfologia e la funzionalità neuronale, quanto la grave risposta infiammatoria (in particolare cellulo-mediata) innescata dal deposito della proteina;

- i gomitoli neurofibrillari, costituiti da filamenti proteici di derivazione dal citoscheletro accoppiati in strutture elicoidali che si organizzano in voluminosi addensamenti localizzati nei corpi cellulari dei neuroni. Il processo sembra avere inizio da una proteina normalmente associata ai tubuli del citoscheletro - la proteina tau - a seguito di un eccesso di fosforilazione di suoi residui aminoacidici.

Neuroni e residui neuritici e dendritici contenenti formazioni a gomitolo entrano a far parte delle placche senili in diverse aree cerebrali. Al tavolo autoptico il cervello di pazienti deceduti con forme avanzate di DA presenta numerose placche senili e gomitoli neurofibrillari sia nella corteccia che in svariate strutture subcorticali. Peraltro, la localizzazione di queste lesioni mantiene un certo carattere di selettività anche negli stadi avanzati della malattia.

La densità delle placche è soprattutto evidente ed omogenea nelle aree della isocorteccia di tipo associativo multimodale ed unimodale, mentre è relativamente ridotta nelle aree corticali limbiche propriamente dette e paralimbiche, così come nelle aree motosensoriali. I gomitoli neurofibrillari sono numerosissimi nell'ippocampo, nella corteccia entorinale e paraippocampale ed in altre strutture limbiche e paralimbiche. Hanno frequenza intermedia nelle aree corticali associative multimodali (corteccia prefrontale, temporale, lobulo parietale inferiore, ecc.), ancora meno evidente nelle aree di associazione unimodale e decisamente scarsa nella corteccia motosensoriale. Le formazioni gomitolari comportano gravi riduzioni del numero dei dendriti e delle sinapsi nelle aree corticali colpite. *La conseguenza di queste lesioni è la progressiva interruzione dei circuiti corticali deputati ai processi di apprendimento, alle funzioni di tipo associativo, all'attenzione, al linguaggio, all'emotività, ai diversi livelli di coscienza.*

Parallelamente a queste lesioni corticali, ed altrettanto precocemente, si ha la comparsa di gomitoli neurofibrillari nei nuclei basali del proencefalo che contengono i corpi cellulari dei neuroni colinergici che proiettano rostralmente verso le diverse aree corticali. I nuclei del setto e della banda diagonale di Broca che innervano l'ippocampo attraverso la fimbria, i neuroni colinergici che innervano i bulbi olfattivi, il nucleo basale che innerva le restanti aree corticali. La densità delle terminazioni colinergiche corticali è massima nelle aree limbiche (ippocampo e nuclei limbici quali l'amigdala) e si riduce progressivamente nelle zone paralimbiche e della corteccia associativa multimodale, unimodale e motosensoriale. La trasmissione colinergica è di tipo nicotinico e muscarinico. È largamente dimostrato che lesioni del sistema colinergico che innerva le aree corticali determinano gravi deficienze di apprendimento e memoria, che sono in parte corrette dalla somministrazione di agonisti colinergici diretti o indiretti, per via locale o sistemica.

Nel caso della DA le lesioni neuronali che determinano le deficienze cognitive inizialmente e la demenza in seguito, sono a carico di sistemi neuronali e neurotrasmettitoriali diversi. Interessano, infatti, sia i neuroni sottocorticali colinergici che strutture monoaminergiche quali i nuclei del rafe che inviano terminazioni serotoninergiche alla corteccia, e vaste aree corticali che eventualmente costituiscono la componente post-sinaptica della trasmissione colinergica; nonché altri mediatori monoaminergici (noradrenalina, con distruzione del *locus coeruleus*, ecc.). Di conseguenza, pensare di ricondurre la deficienza di memoria della DA alla diminuita innervazione colinergica di ippocampo e corteccia è quantomeno riduttivo.

È interessante a questo proposito ricordare che una prolungata stimolazione dei recettori colinergici ottenuta con un agonista quale il carbacolo o con l'esposizione ad un inibitore delle acetilcolinesterasi, esita in una riduzione della conduzione colinergica nelle aree esposte e prima di tutto nell'ippocampo (10). Il meccanismo consegue all'aumento di *c-fos* indotto dall'intensa stimolazione dei recettori muscarinici che, a sua volta, interferisce con la sintesi di proteine specifiche (induce un aumento dell'acetilcolinesterasi, riduce la colino-acetilasi ed il trasportatore vescicolare di acetilcolina). Questa



cascata di eventi determina una riduzione della trasmissione colinergica di lunga durata, considerata la causa dell'insorgenza di tolleranza a diversi effetti degli inibitori delle colinesterasi. *I dati sperimentali riferiti contribuiscono a spiegare il motivo della temporanea e scarsa efficacia clinica dei moderni farmaci anticolinesterasici selettivi per il SNC nel trattamento della malattia di Alzheimer.*

#### 2.4 È possibile definire la popolazione con demenza di Alzheimer da trattare?

Come, quindi, definire la popolazione di pazienti con DA da sottoporre a trattamento farmacologico? La risposta non è semplice, considerando che non esiste una terapia specifica per la demenza in nessuna delle sue forme, ma che spesso la demenza, compresa quella di Alzheimer, è complicata da psicopatologie aggiuntive. Nella scelta dei farmaci il medico deve essere particolarmente attento nelle fasi iniziali della malattia, quando la somministrazione di un antidepressivo triciclico in presenza di un tono dell'umore decisamente basso può dar luogo ad uno stato confusionale grave poiché l'effetto antimuscarinico del triciclico accentua la deficienza di apprendimento e memoria e fa scadere acutamente le facoltà cognitive del paziente. Allo stesso modo, un paziente in questa fase, sia o non depresso, avrà il massimo beneficio da una terapia con inibitori selettivi dell'acetilcolinesterasi cerebrale. Purtroppo il beneficio sarà comunque di breve durata, sia a causa dei meccanismi di plasticità neuronale che conseguono alla inibizione continua dell'enzima, che per l'andamento evolutivo della malattia di base. Non potendo stabilire regole definite, occorre affidare la responsabilità della diagnosi iniziale, così come dei protocolli terapeutici appropriati alle varie fasi, ai centri specializzati a carattere territoriale (vedasi cap. 6).

#### Bibliografia

- 1) *American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.*
- 2) *Kaufers DI. Dementia and Delirium, an Overview. In: Behavioral Neurology and Neuropsychology. Ed.:*

*Feinberg TE & Farah MJ. McGraw-Hill. pg:499-520, 1997.*

- 3) *Boller F & Duychaerts C. Alzheimer Disease: Clinical and Anatomic Aspects. In: Behavioral Neurology and Neuropsychology. Ed.: Feinberg TE & Farah MJ. McGraw Hill. pg. 521-544, 1997.*
- 4) *Nebes RD. Alzheimer's Disease: cognitive neuropsychological Aspects. In: Behavioral Neurology and Neuropsychology. Ed.: Feinberg TE & Farah MJ. McGraw Hill. pg. 545-550, 1997.*
- 5) *Samuel W. et al. Alzheimer Disease: Biochemical and Pharmacological Aspects. In: Behavioral Neurology and Neuropsychology. Ed. Feinberg TE & Farah MJ. McGraw-Hill. pg:551-569, 1997.*
- 6) *Consensus Statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society: Diagnosis and Treatment of Alzheimer Disease and Related Disorders. JAMA. 278 (16), 1373-1371, 1997.*
- 7) *Kaye JA. Diagnostic Challenges in Dementia. Neurology. 51 (Suppl 1 ), S45-S52, 1998.*
- 8) *Geula C. Abnormalities of neural circuitry in Alzheimer's disease. Hippocampus and Innervation. Neurology, 51 (Suppl 1), S18-529, 1998.*
- 9) *McGeer PL, McGeer EG. The inflammatory response system in the brain implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. Brain Res. Rev. 21, 195-218, 1995.*
- 10) *Kaufers D et al. Acute changes in cholinergic gene expression. Nature. 393, 373-377, 1998.*

### 3. La farmacocentralità nelle aspettative e nella realtà

I farmaci disponibili per la terapia della DA sono di efficacia scarsissima. La DA è una malattia di tipo degenerativo progressivo del SNC che non siamo in grado di prevenire e di cui non siamo in grado di rallentare l'evoluzione. Vengono genericamente proposte e utilizzate sostanze ad azione antiossidante come alte dosi di vitamina E, anche in associazione alla selegilina, antinfiammatori non steroidei, estratti vegetali contenenti principi attivi non definiti cui si attribuiscono azioni neurotrofiche quali *ginkgo biloba*; principi attivi quali la L-carnitina. Poiché sono colpite in prevalenza le donne e la DA compare più frequentemente in età post-menopausale, viene da tempo proposta la terapia sostitutiva con estrogeni come prevenzione della malattia.

Per nessuna di queste proposte terapeutiche esistono prove convincenti di efficacia. Riguardo agli estrogeni, le conoscenze sulla loro tossicità a lungo

termine ne sconsigliano l'uso per un'indicazione clinica del tutto teorica. Sulla *ginkgo biloba* esistono diversi lavori sperimentali ed una recente meta-analisi (1) ne ha preso in considerazione ben 40, di cui solo 4 sono risultati utilizzabili. Nelle conclusioni, su trattamenti della durata da 3 a 6 mesi, vengono sottolineate delle differenze nei punteggi della scala ADAS-cog fra gruppi trattati (dosaggi giornalieri di 120-240 mg di estratto di foglie suddivisi in tre dosi) e non, del tipo: 14% dei controlli hanno una riduzione di 4 punti, contro il 27% dei trattati; in media la riduzione in punti oscilla fra 1,4 e 1,7 a favore del gruppo dei pazienti trattati (2). *Questi valori numerici hanno un significato clinico irrisorio, poichè per convenzione, si parla di "miglioramento clinico" minimo di fronte ad una riduzione di almeno 4 punti della ADAS-cog.* (ma come mere differenze numeriche le significatività appaiono elevatissime).

Oltre ai presidi farmacologici da utilizzare come terapia preventiva, esistono farmaci più dichiaratamente sintomatici. Fra questi i più noti sono le sostanze ad attività colinergica. Infatti, il sintomo caratterizzante la demenza è la deficienza di memoria e l'acetilcolina è fra i neurotrasmettitori meglio studiati nei processi di apprendimento. Lesioni del sistema colinergico e farmaci ad attività atropinosa riducono la capacità di apprendimento e determinano amnesia retrograda. Su diversi modelli animali la somministrazione per via generale, o in discrete aree cerebrali quali l'ippocampo, di farmaci ad attività colinergica diretta o indiretta potenzia la capacità di apprendimento o corregge condizioni indotte sperimentalmente di deficienza dell'apprendimento.

I farmaci più spesso impiegati e considerati di maggiore utilità sono gli inibitori reversibili dell'acetilcolinesterasi, purché liposolubili, cioè in grado di diffondere attraverso la barriera ematoencefalica. Gli anticolinesterasici classici avevano due proprietà che li rendevano pressoché inutilizzabili in clinica: una completa aspecificità fra effetti periferici e centrali ed un'emivita plasmatica e biologica troppo breve. Questo comportava la necessità di somministrare dosi i cui effetti periferici sgraditi superavano di gran lunga ogni eventuale efficacia benefica di tipo cognitivo.

La *tacrina* è stato il primo anticolinesterasico utilizzato sistematicamente in clinica nella DA. Una meta-analisi degli studi condotti con la tacri-

na è stata pubblicata su JAMA di novembre del 1998 (3). Le conclusioni degli autori sono: *"L'inibizione delle colinesterasi da tacrina sembra ridurre il deterioramento delle capacità cognitive durante i primi 3 mesi di trattamento e migliora gli odds di miglioramento clinico globale. Gli effetti osservati sulle misure dei disturbi comportamentali erano di discutibile significato clinico, e l'autonomia funzionale non era influenzata in maniera significativa. La rilevanza clinica ed i benefici dell'inibizione delle acetilcolinesterasi restano controverse e sono necessari trial clinici di maggiore durata e con end-point più rilevanti"*. La tacrina è oggi praticamente obsoleta perchè la mancanza di selettività sulle acetilcolinesterasi cerebrali ne riduce la validità in termini di *safety* in clinica. È stato tuttavia rilevato in pazienti che avevano potuto tollerare più di 80 mg per 2 anni un esito di gran lunga più favorevole che in quelli che non lo avevano potuto (4).

I principi attivi impiegati oggi sono dotati di un'emivita plasmatica tale da consentire una o, al massimo, due somministrazioni giornaliere ed una certa selettività per le acetilcolinesterasi del SNC.

*Il donepezil* vanta oltre 70 ore di emivita plasmatica ed una completa biodisponibilità orale. È sicuramente il principio attivo più a lungo sperimentato ed esistono diversi trial clinici che ne riportano l'efficacia e relativa *safety*. Lo studio di Rogers *et al.* (5) su 468 pazienti suddivisi in tre gruppi e trattati per 12 settimane con placebo, donepezil 5 o 10 mg/die, porta alla conclusione che alla fine del trattamento il 60% dei trattati con la dose elevata ha un miglioramento di 4 punti sulla scala ADAS-cog, contro il 30% dei non trattati. I valori di punteggio iniziali variano fra 25,3 e 26,4 nei tre gruppi ed il miglioramento medio è di -2,1 e di -2,7 nei pazienti trattati con la dose di 5 e 10 mg/die, rispettivamente. I pazienti con placebo avevano un peggioramento medio di +0,4 punti. Con lo MMSE il punteggio iniziale era fra 19,3 e 19,8 ed il miglioramento medio a fine trattamento di 0,04 nei controlli e di 1,0 e 1,3 nei due gruppi di trattati. Considerando che la progressione naturale è di 3-4 punti (in decrescendo) all'anno, il decremento di sintomatologia è piuttosto limitato. Con il CIBIC il punteggio finale è di 4,2 nei pazienti con placebo e di 3,9 e 3,8 nei due gruppi in trattamento. Considerando che il punteggio di 4 equivale a "nessun miglioramento", nonostante il

risultato appaia numericamente altamente significativo in realtà non lo è affatto sul piano clinico. Il donepezil ha un'effetto attivante sul comportamento e sono stati riportati alcuni casi di pazienti che avevano superato la fase irritativa e che ripresentarono sintomi disturbanti e violenti dopo qualche settimana di trattamento (6,7).

Altri principi attivi analoghi sempre ad attività anticolinesterasica e con emivite variabili fra le 5 e le 12 ore sono: *rivastigmina* (8, 9), *eptastigmina* (10), *galantamina* (11).

La *xanomelina* (12) è un agonista muscarinico selettivo per i recettori M1 e M4, che ha una buona biodisponibilità orale e viene sperimentato anche somministrato per via transcutanea; ha un'emivita plasmatica di 3-4 ore. Il *metrifonato* (13) è ugualmente sperimentato nonostante si tratti di un derivato organo-fosforico. Per tutti è riportata un'efficacia sui sintomi cognitivi, *in primis* la capacità di apprendimento, valutati obiettivamente con le scale disponibili. Più difficile è riscontrare un reale rallentamento della progressione della malattia, come dimostrato dal fatto che non si modificano significativamente i tempi di istituzionalizzazione dei pazienti. Tutti i clinici riportano che l'efficacia di questi trattamenti è di durata temporanea, non superiore ai 6 mesi, anche se questo dato viene normalmente taciuto nei *trial* clinici.

#### Bibliografia

- 1) Oken SB et al. *The efficacy of ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer Disease. Arch. Neurol.* 35, 1409-1415, 1998.
- 2) Le Bars PL et al. *A placebo-controlled, double-blind randomized trial of an extract of ginkgo biloba for dementia. JAMA.* 278, 1327-1332, 1997.
- 3) Qizilbash N et al. *Cholinesterase inhibition for Alzheimer disease: a meta-analysis of the tacrine trials. Dementia trialists' collaboration. JAMA.* 280: 1777-1782, 1998.
- 4) Knopman D et al. *Long term tacrine treatment effects. Neurology,* 50, 567-568, 1998.
- 5) Rogers SI et al. *Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer Disease. Arch. Intern. Med.* 158, 1021-1031, 1998.
- 6) Wengel SP et al. *Behavioral complications associated with donepezil. Am. J. Psychiatry,* 155, 1632-1633, 1998.
- 7) Bouman WP and Pinner G. *Violent behavior associated with donepezil. Am. J. Psychiatry* 155, 1626-1627, 1998.
- 8) Spencer CM and Noble S. *Rivastigmine. A review of its use in Alzheimer's disease. Drugs Aging* 13, 111, 1998.
- 9) Rosler M et al. *Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised trial. Br. Med. J.* 318. 633-638, 1999.
- 10) Canal N et al for the Eptastigmine Study Group. *A 25-week, double-blind, placebo-controlled, trial of eptastigmine in patients with diagnosis of probable Alzheimer's disease. Eur. J. Neurol.,* 3 (Suppl. 5), 238-241, 1996.
- 11) Dal Bianco P et al. *Galanthamine treatment in Alzheimer's disease. J. Neural Transm.* 33 (Suppl.), 59-63, 1991.
- 12) Bodick NC et al. *Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioural symptoms in Alzheimer disease. Arch. Neurol.* 54, 465-473, 1997.
- 13) Becker RE et al. *Double-blind, placebo-controlled study of metrifonate, an acetylcholinesterase inhibitor, for Alzheimer disease. Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 10, 124-131, 1996.

#### 4. Gli interventi protettivi ed il supporto alla famiglia

La sintomatologia della DA, conseguentemente alla grave compromissione di funzioni centrali superiori, ha come fondamento caratteristico la progressività della disabilità per cui si viene a determinare una sindrome in cui la gestione clinica ed assistenziale risulta estremamente complessa.

Storicamente, in particolare nel nostro Paese, la gestione del paziente demente viene affrontata in due momenti distinti: quello diagnostico e quello assistenziale e/o riabilitativo. Il momento diagnostico, che è certamente quello più delicato e rilevante - *non si dimentichi che circa il 10-15% di tutte le demenze è potenzialmente reversibile* - è quasi sempre di pertinenza dei reparti di neurologia, o di geriatria, o anche di psichiatria, o infine di medicina generale. Il momento cosiddetto assistenziale-riabilitativo ancor oggi grava quasi sempre sulle famiglie ed in maniera ancora molto contenuta nel nostro Paese in istituzioni di tipo sociale quali, ad esempio, le cosiddette *Residenze Sanitarie Assistenziali*.

Va comunque tenuto costantemente presente che la condizione clinica del paziente demente è caratterizzata dal fenomeno della polipatologia, che necessariamente comporta vari gradi di disabilità solo parzialmente spiegati dalle deficienze cognitive. Tale polipatologia è un fenomeno in continua

evoluzione ed ovviamente abbisogna di interventi diagnostico-terapeutici specifici; nel paziente demente sono presenti problemi somatici, psichiatrici, sociali, etici, medico-legali, ed è quindi necessario un approccio multidisciplinare ed ovviamente anche una continuità nella gestione di tale approccio.

I principali compiti che lo specialista si trova a dover affrontare, nella fase post-diagnostica della demenza di Alzheimer, si possono ricondurre fondamentalmente a 4 grandi problemi:

1. l'approccio terapeutico specifico che, come si è detto, è attualmente solo sintomatico e parziale nelle fasi iniziali di malattia;
2. un approccio che miri a contenere l'eccesso di disabilità del paziente medesimo;
3. un approccio propriamente riabilitativo tenuto conto della globalità della patologia del paziente;
4. un approccio tendente a migliorare la qualità della vita del paziente ed ovviamente dell'ambiente che lo circonda.

Trascurando il primo punto, il controllo dell'eccesso di disabilità è un elemento fondamentale proprio perché la comorbilità è una caratteristica praticamente sempre presente nel paziente demente; la cura delle malattie concomitanti consente sempre di ottenere anche un miglioramento delle prestazioni cognitive. Gli ambiti dell'intervento sulla disabilità sono diversi, da quelli motori e somatici a quelli più propriamente psichici; si potrebbe ricordare, ad esempio, la rilevanza delle cadute del paziente e del problema della incontinenza; le cadute del paziente sono mediamente del 40-50% superiori rispetto a quelle di anziani con situazioni cognitive normali e comportano ovviamente una percentuale di istituzionalizzazione ed un rischio di mortalità decisamente superiori a quelli dei pazienti cognitivamente normali. La causa di tali cadute è multifattoriale (alterazioni del sistema autonomo, disturbi cardiovascolari, alterazioni dell'equilibrio, ecc.) e la prevenzione delle stesse necessita un approccio multidisciplinare. Altrettanto importante è il problema della incontinenza ed anche in questo senso si sono dimostrati efficaci interventi di rieducazione.

Gli interventi di tipo riabilitativo si prefiggono come obiettivo quello di limitare l'impatto che hanno le condizioni disabilitanti attraverso degli

interventi che permettano di conservare il massimo livello di autonomia compatibile con quella determinata condizione clinica e quindi con un approccio multidisciplinare che coinvolga diversi tipi di figure professionali con lo scopo di migliorare la qualità della vita del paziente disabile. Nel caso della demenza l'approccio riabilitativo ha come scopo quello di rallentare la progressione di malattia piuttosto che quello di ripristinare la funzione irrimediabilmente lesa e quindi una strategia finalizzata a ridurre l'*handicap* del paziente.

L'approccio riabilitativo del paziente demente può aver luogo in famiglia, come nelle istituzioni, con diversi tipi di bersaglio, avendo come dato primario quello di migliorare la qualità della vita potenziandone le risorse residue e quindi di conseguenza migliorando le prestazioni cognitive. Tale approccio, che fino a una decina di anni or sono era sostanzialmente inesistente, si è via via più intensificato, definendo una serie di ambiti di intervento che si possono così schematizzare: la cognitività, l'affettività, il linguaggio, il sonno, l'alimentazione, le funzioni motorie, le funzioni neurosensoriali, l'autonomia personale, le relazioni interpersonali. Per ognuno di questi obiettivi sono state e vengono di continuo proposte metodologie specifiche con interventi mirati ed altresì con approcci metodologici diversificati. Dei vari interventi sopra elencati hanno ricevuto particolare attenzione dal mondo scientifico soprattutto quelli mirati alla compromissione della memoria ed alle tecniche di stimolazione della memoria medesima in modo da determinare un rallentamento nella sua compromissione.

Terzo ed ultimo elemento di intervento è rappresentato dalla cura della qualità della vita del paziente, intervento che ovviamente deve essere finalizzato non solo al paziente stesso ma altresì a colui o coloro che lo accudiscono (*care-giver*), sia che si tratti di personale assistenziale delle istituzioni, sia che si tratti della famiglia.

Come si è detto, tali tipi di interventi sono oggi possibili attraverso programmi che stanno definendosi e che stanno maturando anche nel nostro Paese, soprattutto attraverso la formula delle *Residenze Sanitarie Assistite*. Nell'ambito di tali Residenze si vanno definendo progetti di ricerca, ma altresì di supporto tra famiglie e le unità mede-

sime con un approccio multidisciplinare, a livello medico ed a livello socio-assistenziale, allo scopo da un lato di controllare il più possibile l'evoluzione della malattia e, dall'altro lato, di contenere il tipo di *handicap* e di disagio che la malattia medesima comporta sia per il paziente che per le famiglie.

Vanno altresì definendosi delle unità di riabilitazione delle demenze nell'ambito delle *Residenze Sanitarie Assistite*, unità che si prefiggono lo scopo di formulare programmi riabilitativi, con sperimentazione di nuove modalità, e di ricerca clinica e documentazione, nonché di formazione del personale ai vari livelli.

## 5. Valutazione dei costi, in particolare di farmaci, per la demenza di Alzheimer

### 5.1 Costi diretti ed indiretti

I costi diretti sono dovuti alle risorse impegnate per l'assistenza ospedaliera, ambulatoriale, dei servizi sociali; i costi indiretti alla mancata produzione di reddito da parte dei pazienti e dei familiari che debbono dedicarsi all'assistenza. Uno studio recente sui costi sociali della DA in Lombardia (C. Cavallo, C. Fattore, CeRGAS, Università Bocconi, Milano, 1993) ha permesso di calcolare, per una durata media della malattia calcolata in 7-10 anni, un costo *life-time* stimato per le spese di diagnosi e monitoraggio, trattamento farmacologico, ausilii, prestazioni assistenziali, istituzionalizzazione (che riguarda l'80% dei pazienti in fase terminale) in circa 116.000.000, cui vanno aggiunti 147.000.000 di costi indiretti, per un totale di 263.000.000. I costi indiretti, quindi, incidono per ben il 56%. In base alle stime sulla prevalenza della DA a livello italiano, valutata per difetto in circa 283.000 casi (in realtà 250.000, vedasi 5.3) la spesa annua nazionale è da stimare in circa 9.000 miliardi.

### 5.2 Costo-efficacia di farmaci

La valutazione presenta notevoli difficoltà nel nostro Paese, per molteplici ragioni quali ad esempio:

1. è impossibile quantificare in modo corretto l'impatto della malattia sui *care-giver* in termini di riduzione dell'attività lavorativa, di costi per la salute e di risparmio di spesa per il supporto formale;
2. la valutazione dei servizi per i malati d'Alzheimer è molto variegata: si va da livelli d'eccellenza quali quelli della Lombardia - almeno per quel che riguarda le strutture d'istituzionalizzazione - a molti deficitari, quali quelli delle regioni meridionali, dove l'assistenza domiciliare ed i posti letto in istituzioni sono in sostanza assenti ed i carichi assistenziali sono sopportati sostanzialmente dai *care-giver*. Quest'ultimo fatto, se considerato esclusivamente sotto il profilo della spesa, depone per un rapporto costo-efficacia negativo, in quanto l'aumento di spesa dovuto alla terapia con anticolinesterasici non potrà essere controbilanciato, ad esempio, da una diminuzione delle giornate di istituzionalizzazione o degli interventi di assistenza domiciliare, laddove questi servizi sono inesistenti o a livello molto basso. Mantenendo come unico parametro di giudizio il risparmio di spesa che si avrebbe con la mancata introduzione gratuita della terapia con i farmaci detti, non si terrebbe conto del parametro rappresentato dal miglioramento della qualità della vita del *care-giver*. È evidente, allora, che nelle regioni dove non vi siano sufficienti servizi per il tipo di patologia in esame sarebbe un aspetto etico ad assicurare a unico parametro per la decisione finale su una introduzione a carico del SSN della terapia detta.
3. il calcolo del costo-efficacia della terapia con anticolinesterasici (o dei soli costi della malattia dello studio della Bocconi, fatto peraltro con i dati della Lombardia) è stato sempre realizzato basandosi sul numero di giornate di istituzionalizzazione, rappresentando questa voce l'80 - 90% dell'impegno finanziario del supporto formale in questa malattia. I dati positivi del rapporto costo-efficacia della terapia con anticolinesterasici nelle forme lievi - moderate della DA (e per un periodo limitato della malattia) non sono pertanto applicabili all'intera realtà italiana per quanto detto al punto 2.

### 5.3 Spesa della terapia con anticolinesterasici

Se nel contesto italiano una valutazione corretta del costo-efficacia della terapia con anticolinesterasici non è possibile in base alle ragioni esplicitate in 5.2, va considerato, nell'ipotesi che la stessa possa essere gratuitamente prescritta nell'ambito del SSN, che i migliori *trial* clinici sinora eseguiti ne dimostrano la più o meno rilevabile efficacia in termini di qualità di vita per il paziente e per il *care-giver* a medio-breve termine. Il fatto che si tratti di farmaci sintomatici non deve essere considerato *a priori* argomento per precludere la loro gratuita somministrazione, tenuto conto che si tratta degli unici presidi terapeutici a disposizione del medico per influenzare, parzialmente e per tempo limitato, la *performance* del malato di Alzheimer.

Si tratta, quindi, di tentare di valutare quanto potrebbe costare al SSN l'uso gratuito di anticolinesterasici (Donepezil, Rivastigmina) per i casi lievi-moderati di DA.

Nei casi gravi della malattia (MMSE < 10), tali farmaci non sono da prendere in considerazione, in quanto risultano sostanzialmente privi d'efficacia. Quindi, grande importanza viene ad acquistare non solo la diagnosi di demenza di Alzheimer, ma anche della fase della malattia. Sotto questo punto di vista diventa preferibile che la definizione dello stato e la somministrazione dei farmaci anticolinesterasici avvenga da parte e sotto il controllo di centri qualificati (vedasi paragr. 6).

Come detto, gli ultimi dati di prevalenza nel territorio dello studio ILSA del CNR danno una prevalenza dei casi con diagnosi *probabile* della malattia del 2,5% degli ultrasessantacinquenni, equivalenti a circa 250.000 casi. Considerato che, di questi, per circa 1/3 sono quelli in una fase lieve o moderata della malattia, la spesa complessiva per l'introduzione gratuita di anticolinesterasici dovrebbe essere calcolata su circa 60-80.000 casi.

## 6. Opzioni praticabili di erogazione di farmaci anticolinesterasici proposti per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da parte del SSN

Il ruolo terapeutico modesto e transitorio dei farmaci anticolinesterasici recentemente introdotti

per il trattamento sintomatico della DA si riflette in dubbi circa la loro non ammissione alla rimborsabilità, analogamente a quanto stabilito con la riclassificazione del 31.12.1993 per i farmaci "nootropi", molti dei quali in revisione per dubbia efficacia. La differenza tra i "nootropi" tradizionali ed i più recenti composti anticolinesterasici sta probabilmente nell'aver studiato i secondi seguendo protocolli clinici più definiti, mirati in partenza ad una singola entità nosologica. Ciò ha consentito loro di trarre un'immagine di "specificità", peraltro non accertata in base a studi di confronto dell'attività di questi farmaci in forme diverse di decadimento cerebrale.

Tuttavia, le aspettative dei familiari dei malati di demenza di Alzheimer e l'alto costo che le famiglie sono costrette a sostenere per l'acquisto di questi farmaci, gravati da un prezzo elevato, suggerisce, come accennato, di ricercare forme di erogazione del farmaco da parte del SSN che concilino le esigenze dell'assistenza e della solidarietà con quelle dell'uso oculato delle risorse pubbliche. Una forma di questo tipo potrebbe basarsi sulla utilizzazione di questi farmaci soltanto in centri specializzati delle Aziende Sanitarie individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano secondo un protocollo di selezione dei pazienti e di rivalutazione periodica della risposta terapeutica. Un modello di questo tipo è stato già adottato dalla CUF in passato per l'ammissione alla rimborsabilità dei beta-interferoni nella sclerosi multipla.

Schematicamente, gli elementi essenziali per l'ammissione alla rimborsabilità dei farmaci anticolinesterasici proposti per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer dovrebbero, in accordo a quanto risulta anche da linee guida internazionali, essere così delineati:

### a. Protocollo diagnostico standard per l'ammissione dei pazienti al trattamento

Il protocollo dovrebbe essere predisposto dalla CUF, eventualmente con l'apporto di esperti, e dovrebbe assumere la forma di uno schema ufficiale. L'utilizzazione del farmaco dovrebbe essere riservata ai pazienti che:

- soddisfino i criteri diagnostici di probabile demenza di Alzheimer;
- presentino disturbi da più di 6 mesi;
- abbiano punteggio MMSE di 10-24.

**b. Valutazione della risposta in 3 fasi:**

- precoce (a 2 settimane) per gli effetti collaterali;
- più avanzata (a 3 mesi) per lo stato cognitivo;
- continuata ogni 6 mesi per lo stato di malattia.

**c. Interruzione del trattamento:**

- precoce in caso di scarsa tollerabilità o scarsa compliance;
- se si riscontra una progressione del deterioramento alla stessa velocità di prima del trattamento a 3 o 6 mesi;
- se si accelera il deterioramento durante il mantenimento del farmaco;
- se, non rilevando (ulteriore) miglioramento, un periodo libero da farmaco suggerisce che il farmaco non fornisce ulteriore beneficio.

Il programma complessivo che la CUF potrà mettere a punto troverebbe giusto completamento con aspetti che consentano una *sorveglianza epidemiologica* del valore terapeutico dei farmaci impiegati presso i centri. Potrebbe essere studiata una acquisizione centralizzata presso l'Istituto Superiore di Sanità delle schede di ammissione e delle schede di *follow-up* dei pazienti per uno studio osservazionale sulle risposte terapeutiche e sui motivi di cessazione del trattamento (mancato beneficio, effetti indesiderati, mancata *compliance*, altro).

**Bibliografia**

*Lovestone et al. Guidelines on drug treatments for Alzheimer's disease, Lancet 350, 232-233, 1997.*

**Conclusioni**

*I farmaci anticolinesterasici attualmente disponibili, anche i più recenti, presentano un'utilità clinica modesta e transitoria nelle fasi iniziali della DA.*

*Una così modesta efficacia non giustifica il battage pubblicitario che ha suscitato e suscita in ogni parte del mondo aspettative destinate ad essere amaramente deluse nei familiari di pazienti con DA impegnati in una penosa, lunga, sconcertante assistenza (vedasi Melzer D. New drug treatment for Alzheimer's disease: lessons for healthcare policy. BMJ 316, 762-764, 1998).*

*Ai fini della loro ammissibilità al rimborso, la CUF prende in considerazione farmaci la cui efficacia sia sufficientemente documentata e in grado di portare a reali benefici terapeutici. Ciò non è per i farmaci anticolinesterasici per l'azione meramente "sintomatica" o "palliativa" (Bayer T. Commentary: another piece of the Alzheimer's jigsaw. BMJ 318, 639, 1999) con notevoli variabilità individuali e, soprattutto, di breve durata (editoriale BMJ 318, 615-6, 1999).*

*Questi limiti dei farmaci proposti per l'Alzheimer rappresentano i motivi principali che hanno orientato la CUF a non concedere la loro rimborsabilità a carico del SSN senza tuttavia astenersi da ricercare forme di erogazione da parte del SSN che concilino le esigenze del valore terapeutico dei farmaci in questione, dell'assistenza e della solidarietà con quelle dell'uso attento delle risorse pubbliche.*

## DA RICORDARE

- La demenza è una condizione di deterioramento psichico conseguente ad una degenerazione di neuroni corticali (associata o meno ad alterazioni di strutture sottocorticali), che comporta un progressivo sviluppo di deficienze cognitive sufficientemente severe nel loro insieme da causare una riduzione dell'autonomia dell'individuo colpito e della sua adeguatezza a socializzare, in confronto al suo stato precedente.
- L'incidenza di demenza di tutti i tipi è stimata intorno all'1% per anno, con il rischio di DA specifica per l'età e la demenza da cause vascolari in forte aumento sopra i 60 anni.
- La DA è una malattia di tipo degenerativo progressivo del SNC di cui attualmente non si è in grado in nessun modo di prevenire o di rallentare l'evoluzione; rappresenta la causa più frequente di demenza nelle classi di età oltre i 65 anni, mentre, tra i 75 – 80 anni, la prevalenza raggiunge il 20% e, in alcune casistiche, anche il 50%.
- L'insorgenza della DA è in genere subdola e la diagnosi clinica è di esclusione: i primi sintomi sono a carico della memoria e dopo un numero variabile di anni compaiono l'afasia, l'aprassia e l'agnosia.
- Alcuni pazienti negli stadi iniziali possono presentare sintomi non cognitivi come depressione o delirio, irritabilità, aggressività, agitazione, apatia, disturbi del sonno; negli stadi più avanzati possono comparire gravi deficienze neurologiche, quali disturbi dell'andatura, sintomi simil-parkinsoniani, mutismo.
- Si può proporre una diagnosi di DA se la deficienza di memoria e i disturbi ad essa associati non sono riconducibili ad altre patologie del SNC capaci di causare deficienze cognitive, a malattie sistemiche note indurre demenza, ad intossicazioni acute o croniche da sostanze psicotrope, ad altra malattia psichiatrica quale schizofrenia o depressione maggiore, e a delirio (a meno che non si tratti di un delirio che insorge in una persona già affetta da demenza).
- La durata media della malattia è di 7-10 anni: il paziente non muore per la sua demenza, ma muore con la sua demenza per patologie intercorrenti.
- Il controllo del grado di disabilità è un elemento fondamentale proprio perché la comorbidità è una caratteristica praticamente sempre presente nel paziente demente; la cura delle malattie concomitanti consente sempre di ottenere anche un miglioramento delle prestazioni cognitive.
- Per il trattamento della DA sono proposti e utilizzati prodotti ad azione antiossidante come vitamina E ad alte dosi (anche in associazione a selegilina), antinfiammatori non steroidei, estratti vegetali quali *ginkgo biloba*, L-carnitina, estrogeni (in quanto la DA colpisce in prevalenza le donne, specie in età post-menopausale): per nessuna di queste proposte terapeutiche esistono prove convincenti di efficacia.
- I farmaci più spesso proposti ed impiegati nel trattamento della DA sono gli inibitori reversibili dell'acetilcolinesterasi: donepezil e rivastigmina, medicinali di assai modesta utilità solo nelle fasi iniziali della malattia.
- Il ruolo terapeutico modesto e transitorio di tali farmaci, contrastante con la pressante richiesta da parte di un'opinione sensibilizzata da battage pubblicitari, è oggetto di attente valutazioni da parte della CUF per risoluzioni che tengano conto del valore terapeutico dell'assistenza ai malati di Alzheimer e dei principi di solidarietà.