

***EFFICACIA E TOLLERABILITA' DEGLI INIBITORI DELLE
COLINESTERASI NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER
DELL'ANZIANO CON PLURIPATOLOGIA RISPETTO ALLA
EVOLUZIONE NATURALE DELLA MALATTIA***

*C. ZARU, R. M. MEREU, D. VIALE, G. OBINO, C. PORCEDDU, P. F. PUTZU
Divisione Geriatria, Ospedale SS Trinità, ASL 8 Cagliari.*

Scopo della ricerca

Lo studio si propone di valutare la risposta clinica (in termini di efficacia nei confronti delle capacità cognitive e di impatto sulle capacità funzionali), rispetto all'evoluzione naturale della malattia, e la tollerabilità dei farmaci anticolinesterasici rivastigmina e donepezil, in un gruppo di pazienti anziani affetti da malattia di Alzheimer in stadio lieve-moderato e pluripatologia.

I pazienti sono stati valutati al tempo T_0 (basale), T_1 (6 mesi), T_2 (12 mesi), T_3 (24 mesi).

Materiali e metodi

- Il campione esaminato è composto da 151 pazienti (109 donne e 42 uomini) affetti da malattia di Alzheimer in stadio lieve-moderato afferiti, nel periodo compreso fra gennaio 2002 e settembre 2004, presso l'U.V.A. della divisione di geriatria dell'ospedale SS. Trinità di Cagliari
- Per la diagnosi di malattia di Alzheimer sono stati utilizzati i criteri del DSM-IV, NINCDS-AIREN e del NINCDS-ADRA; inoltre sono state somministrate le seguenti scale: Hachinsky-scale, MMSE corretto per età e scolarità (con punteggio compreso tra 14 e 26), CDR (1-2), GDS , NPI , ADL , IADL , test di II livello (racconto di Babcock, test di Rey, fluenza verbale per lettera e per categoria, matrici attenzionali, copia di disegni, Token test)

- Per la valutazione della comorbidità è stata utilizzata la scala C.I.R.S.
- Per il follow-up dei pazienti e le misurazioni di efficacia sulle capacità cognitive e sull'impatto funzionale sono stati utilizzati l' MMSE, l'ADAS-cog, ADL, IADL, GDS, NPI
- L'età media è di 78,87 +/- 5.65 anni nel campione femminile e di 76,40 +/- 6,86 anni nel campione maschile
 - Il punteggio medio della C.I.R.S. era pari a 1,6.
- I pazienti sono stati randomizzati ad assumere donepezil (82 pz) e rivastigmina (69 pz)
- L'incremento di dose è stato così modulato: donepezil 5 mg/die iniziali e, se tollerato, 10 mg/die; rivastigmina 3mg/die iniziali con incremento sino ai 12 mg/die in relazione alla diversa tollerabilità.

A livello internazionale c'è molta incertezza sulla definizione di precisi criteri per valutare la risposta ai farmaci anticolinesterasici.

Nello studio non è stato previsto, per motivi etici, il confronto contro placebo, di conseguenza, per elaborare dei criteri di risposta, ci si è basati sulla progressione naturale della malattia, che prevede una perdita media annuale di 3-4 punti all'MMSE e un incremento medio annuale di 9-11 punti all'ADAScog.

I criteri utilizzati per valutare la risposta clinica agli inibitori sono stati i seguenti:

responder a 6 mesi incremento ADAS <2,3 punti e perdita MMSE <1,1 punto;

responder a 12 mesi incremento ADAS <5 punti e perdita MMSE <2,1 punti;

responder a 24 mesi incremento ADAS <10 punti e perdita MMSE <5,1 punti.

E' stata fatta inoltre un'ulteriore suddivisione fra alti e bassi responder secondo i punteggi riportati nella seguente tabella.

ALTI RESPONDER

	6 Mesi	12 Mesi	24 Mesi
ADAS	Stabile o Ridotto	Aumento fino a 2,4 punti	Aumento fino a 4,9 punti
MMSE	Stabile o migliorato	Riduzione fino ad 1 punto	Riduzione fino a 2 punti

BASSI RESPONDER

	6 Mesi	12 Mesi	24 Mesi
ADAS	Aumento fra 0,1 e 2,2 punti	Aumento fra 2,5 e 4,9 punti	Aumento fra 5 e 9,9
MMSE	Riduzione fra 0,1 ed 1 punto	Riduzione fra 1,1 e 2 punti	Riduzione fra 2,1 e 5 punti

NON RESPONDER

	6 Mesi	12 Mesi	24 Mesi
ADAS	Aumento uguale o superiore a 2,3 punti	Aumento uguale o superiore a 5 punti	Aumento uguale o superiore a 10 punti
MMSE	Riduzione uguale o superiore a 1,1 punti	Riduzione uguale o superiore a 2,1 punti	Riduzione uguale o superiore a 5,1

In caso di discrepanza di risposta fra MMSE e ADAScog,
è stato preferito quest'ultimo strumento,
per la sua maggior sensibilità,
nel discernere fra pazienti responder e non-responder ai
farmaci

Risultati

- 118 Pazienti hanno completato il follow-up a 6 mesi, 77 a 12 mesi e 25 a 24 mesi
- In tempi differenti 51 pazienti (33,7%) sono usciti dallo studio per la sospensione dell'anticolinesterasico, 23 a causa di reazioni avverse ai farmaci e 28 per altre cause (scarsa compliance, scelta di un altro centro, morte, altri eventi intercorrenti come interventi chirurgici o altre malattie, mancata effettuazione dei controlli)

% Pazienti Responder all'ADAS-cog (Responder al farmaco)

6 Mesi	12 Mesi	24 Mesi
73,7% (87pz)	66,8% (53 pz)	64% (16 pz)
% Alti Responder all'ADAS-cog		
6 Mesi	12 Mesi	24 Mesi
1'80,4% (70 pz)	83% (44 pz)	62,5% (10 pz).

% Pazienti Responder all'MMSE

6 Mesi	12 Mesi	24 Mesi
66,1% (78 pz)	70,1% (54 pz)	72% (18 pz)
% Alti Responder all'MMSE		
6 Mesi	12 Mesi	24 Mesi
85% (70 pz)	87% (47 pz)	61% (11 pz)

Vediamo ora come queste percentuali di risposta si riflettono, in termini di miglioramento o peggioramento del punteggio, sull'ADAS, nei 3 follow-up rispetto al basale, sia per i pazienti responder al farmaco, che per i non responder.

Medie punteggi ADAS Responder

Basale	6 Mesi	Differenza
x=19,6; DS +/- 8,9 (range 6,6-41,6)	x=15,9; DS +/- 8,3 (range 0,6-40,3)	riduzione media di 4 punti

Medie punteggi ADAS Non Responder

Basale	6 Mesi	Differenza
x=17,9; DS +/- 7,6 (range 6,6-35,6)	x=24,9; DS +/- 8,6 (range 11,2-43,3)	aumento medio di 7 punti

Medie punteggi ADAS Responder

Basale	12 Mesi	Differenza
x=18,5; DS +/- 8 (range 6,6-41)	x=17,36; DS +/- 7,6 (range 5,2-37,99)	riduzione media di 1,14 punti

Medie punteggi ADAS Non Responder

Basale	12 Mesi	Differenza
x=18,4; DS +/- 6,8 (range 6,6-35,6)	x=30,14; DS +/- 9,6 (range 15,9-46,2)	aumento medio di 11,7 punti

Medie punteggi ADAS Responder

Basale	24 Mesi	Differenza
x=15,6; DS +/- 7,6 (range 6,6-30,6)	x=18,84; DS +/- 8,4 (range 9,3-38,3)	aumento medio di 3,24 punti

Medie punteggi ADAS Non Responder

Basale	24 Mesi	Differenza
x=18,3; DS +/- 5,5 (range 10,6-30,6)	x=34,7; DS +/- 6,6 (range 27-46,9)	aumento medio di 16,4 punti.

Donepezil vs Rivastigmina: percentuali di risposta

- ✓ Entrambi i farmaci mostrano percentuali di risposta elevate nei follow-up a 6 mesi (72,7% D e 67,3% R) e 12 mesi (73,1% D e 63,8% R), maggiori per il donepezil rispetto alla rivastigmina (rispettivamente del 5,4% e del 9,3%); nel follow-up a 24 mesi si ha invece una percentuale di risposta inferiore al 50% per il donepezil e superiore al 70% per la rivastigmina

AcheI e capacità funzionali

Responder (test T di Student)

	6 Mesi	12 Mesi	24 Mesi
ADL	P<0,05	P<0,05	P<0,05
IADL	P>0,05	P<0,05	P<0,05

AcheI e capacità funzionali (2)

Non Responder (test T di Student)			
	6 Mesi	12 Mesi	24 Mesi
ADL	P<0,05	P<0,05	P<0,05
I ADL	P>0,05	P<0,05	P<0,05

AcheI e capacità funzionali (3)

Andando però a valutare la differenza fra le medie basali e a 6, 12 e 24 mesi nelle ADL ed IADL, sia dei responder che dei non responder, si evidenzia come la perdita di punteggio, pur presente in entrambi e pur significativa in entrambi, è comunque inferiore per i responder. Con l'unica eccezione riguardo alle IADL a 24 mesi.

Medie punteggi ADL Responder

Basale	6 Mesi	Differenza
x=5,14; DS +/- 1,21 (range 6-1)	x=4,77; DS +/- 1,42 (range 6-1)	Riduzione media 0,37 punti

Medie punteggi ADL Non Responder

Basale	6 Mesi	Differenza
x=4,89; DS +/- 1,52 (range 6-2)	x=4,27; DS +/- 1,79 (range 6-1)	Riduzione media 0,65 punti

Medie punteggi I ADL Responder

Basale	6 Mesi	Differenza
x=3,34; DS +/- 2,34 (range 0-8)	x=3,33; DS +/- 1,22 (range 8-0)	Riduzione media 0,01 punti

Medie punteggi I ADL Non Responder

Basale	6 Mesi	Differenza
x=3,32; DS +/- 2,50 (range 8-0)	x=2,83; DS +/- 2,01 (range 7-0)	Riduzione media 0,49 punti

Medie punteggi ADL Responder

Basale	12 Mesi	Differenza
x=5,23; DS +/- 1,15 (range 6-1)	x=4,55; DS +/- 1,58 (range 6-1)	Riduzione media 0,68 punti

Medie punteggi ADL Non Responder

Basale	12 Mesi	Differenza
x=5,09; DS +/- 1,59 (range 6-2)	x=3,96; DS +/- 1,77 (range 6-1)	Riduzione media 1,13 punti

Medie punteggi I ADL Responder

Basale	12 Mesi	Differenza
x=3,51; DS +/- 2,52 (range 0-8)	x=2,96; DS +/- 1,96 (range 7-0)	Riduzione media 0,55 punti

Medie punteggi I ADL Non Responder

Basale	12 Mesi	Differenza
x=3,87; DS +/- 2,16 (range 8-0)	x=2,26; DS +/- 1,88 (range 7-0)	Riduzione media 1,61 punti

Medie punteggi ADL Responder

Basale	24 Mesi	Differenza
x=5,5; DS +/- 0,89 (range 6-3)	x=5,06; DS +/- 0,99 (range 6-3)	Riduzione media 0,44 punti

Medie punteggi ADL Non Responder

Basale	24 Mesi	Differenza
x=5,22; DS +/- 1,3 (range 6-2)	x=3,22; DS +/- 1,39 (range 6-2)	Riduzione media 2 punti

Medie punteggi I ADL Responder

Basale	24 Mesi	Differenza
x=5,37; DS +/- 2,65 (range 0-8)	x=2,68; DS +/- 1,74 (range 6-0)	Riduzione media 2,69 punti

Medie punteggi I ADL Non Responder

Basale	24 Mesi	Differenza
x=3,66; DS +/- 2,44 (range 7-0)	x=1,44; DS +/- 1,66 (range 5-0)	Riduzione media 2,22 punti

Reazioni Avverse (1)

- Reazioni avverse agli AcheI sono state rilevate in **62 pazienti su 151 (41% dei soggetti)**
- Le reazioni avverse si sono presentate in **35 pazienti in terapia con donepezil (36,8%)** ed in **27 pazienti in terapia con rivastigmina (38%)**
- **39 Pazienti (62%)** hanno presentato reazioni avverse di **tipo gastrointestinale**

Reazioni Avverse (2)

- 17 pazienti (27%) hanno presentato reazioni avverse di **tipo cardiovascolare**
- 14 pazienti (22%) hanno presentato reazioni avverse di **tipo neurologico**
- 1 paziente (1,6%) ha presentato una reazione avversa di **tipo respiratorio**
- 6 pazienti (9,6%) hanno presentato reazioni avverse di **tipo neuromuscolare**
- 5 (8%) hanno presentato reazioni avverse di **altro tipo** (malessere generale, sudorazione)

Reazioni Avverse (3)

- Diversi pazienti hanno presentato più di una reazione avversa.
 - In **23 casi** (il 15% del campione totale, il 37% dei soggetti che hanno sviluppato effetti collaterali), 19 in terapia con **donepezil (20%)** e 4 con **rivastigmina (5,6%)**, per la gravità dei sintomi è stato necessario **sospendere i farmaci**.
 - In **15 casi** è stato operato un **switch**, 13 fra rivastigmina e donepezil (in 4 casi con persistenza dei sintomi) e 2 fra donepezil e rivastigmina (in un caso con persistenza dei sintomi).
- Per via delle numerose reazioni avverse in molti pazienti non è stato possibile raggiungere il pieno dosaggio dei due farmaci

Conclusioni

- *Lo studio mostra l'efficacia dei farmaci anticolinesterasici sul rallentamento del declino cognitivo misurato con l'ADAScog, nei pazienti con AD lieve-moderata, rispetto all'evoluzione naturale della malattia.*
- *Entrambi i farmaci hanno presentato percentuali di risposta elevate, superiori al 60%, nei follow-up a 6 e 12 mesi. Nel follow-up a 24 mesi, invece, ha mostrato una percentuale di risposta notevolmente superiore la rivastigmina (45,4% vs 78,5%).*

Conclusioni (2)

- *Riguardo all'impatto sulle capacità funzionali sia fra i responder che fra i non responder, si evidenzia una progressiva perdita, con differenze statisticamente significative, fra ADL basali e a 6 e 12 mesi e a 24 mesi e IADL basali e a 12 e a 24 mesi. Si riscontra invece una perdita, ma non statisticamente significativa, nelle IADL a 6 mesi.*
- *Comunque il confronto fra le medie basali e nei 3 follow-up delle ADL ed IADL dei pazienti responder e non responder, mostra come la perdita media di punteggio sia sempre inferiore per i pazienti responder, fatta eccezione per le IADL a 24 mesi.*

Conclusioni (3)

- *Il 41% dei pazienti trattati (62) ha sviluppato almeno una reazione avversa, che ha costretto alla sospensione della terapia 23 pazienti (il 15% del campione totale), allo switch 15 pazienti e ad un adeguato trattamento farmacologico e/o una riduzione del dosaggio dell'inibitore gli altri pazienti.*
- *Tutto ciò dimostra una tollerabilità moderata degli inibitori, tenendo conto dell'elevata età media dei pazienti, della comorbilità e della politerapia, che caratterizzavano il campione di soggetti sottoposti a terapia.*